



**Alkilidenowe kompleksy rutenu w syntezie
biodegradowalnych kopolimerów oraz
w niemetalicznych reakcjach alkinów**

(autoreferat)

dr Izabela Czełuśniak

WYDZIAŁ CHEMII UNIWERSYTETU WROCŁAWSKIEGO

Wrocław 2019

Spis treści

1. Dyplomy i stopnie naukowe	3
2. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	3
3. Wykaz publikacji składających się na osiągnięcie naukowe	3
4. Tytuł osiągnięcia naukowego	5
4.1. Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników	5
4.1.1 Wprowadzenie	5
4.1.2. Cel podjętych badań	9
4.1.3. Alkilidenowe kompleksy rutenu w syntezie biodegradowalnych kopolimerów	10
4.1.4. Alkilidenowe kompleksy rutenu w niemetalotetycznych reakcjach alkinów arylowych	27
4.1.5. Podsumowanie	37
4.1.6. Dalsze plany naukowe	38
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych	39

Imię i nazwisko: Izabela Czełuśniak**1. Dyplomy i stopnie naukowe:**

- 1992-1997** Studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego
Kierunek: Chemia Podstawowa
Promotor: prof. dr hab. Teresa Szymańska-Buzar
- 1998-2003** Studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego
Temat: *Właściwości katalityczne siedmiokoordynacyjnych kompleksów wolframu(II) i molibdenu(II)*
Promotor: prof. dr hab. Teresa Szymańska-Buzar

2. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- 01.10.2003-31.09.2006** Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
Stanowisko: asystent
- 01.03.2004-28.02.2006** Wydział Chemii, Uniwersytet w Durham, Wielka Brytania
Grant *Marie Curie European Fellowships*
Stanowisko: post-doc
- 01.10.2006-obecnie** Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
Stanowisko: adiunkt

3. Wykaz publikacji składających się na osiągnięcie naukowe :

Niniejsza rozprawa habilitacyjna obejmuje cykl dziewięciu monotematycznych prac naukowych. Osiem prac naukowych (**H2-H9**) dotyczy badań własnych habilitanta. Monografia **H1** jest pracą przeglądową napisaną na zaproszenie, która ukazała się jako rozdział w książce pt. „*Handbook of metathesis*”, której edytorem jest R. H. Grubbs.

H1. Czełuśniak Izabela*, Khosravi Ezat

Synthesis of biodegradable copolymers.

Handbook of metathesis. Vol. 3 : Polymer synthesis. – 2. ed. R.H. Grubbs i E. Khosravi

Weinheim: John Wiley and Sons, 2015, 149-167 , ISBN 978-3-527-33950

(rozdział napisany na zaproszenie)

H2. Czełuśniak Izabela, Heywood J. D., Kenwright* A. M., Khosravi Ezat

Investigation of factors affecting ruthenium complexation in ROMP reactions of oxygen-containing norbornene derivatives using Grubbs first generation initiator.

Journal of Molecular Catalysis A-Chemical, 2008, **280**, 29-34

IF: 2.814

Liczba cytowań niezależnych: 11

H3. Czełuśniak Izabela, Khosravi Ezat*, Kenwright A. M., Ansell C. W. G.

Synthesis, characterization, and hydrolytic degradation of polylactide-functionalized polyoxanorbornenes.

Macromolecules, 2007, **40**, 1444-1452

IF: 4.411

Liczba cytowań niezależnych: 35

H4. Czełuśniak Izabela*, Handzlik Jarosław

Polymerization of hydroxyacetylenes by ruthenium alkylidene complexes.

Journal of Organometallic Chemistry, 2009, **694**, 1427-1434

IF: 2.347

Liczba cytowań niezależnych: 4

H5. Czełuśniak Izabela*, Szymańska-Buzar Teresa

Synthesis and characterization of polylactide functionalized polyacetylenes.

European Polymer Journal, 2011, **47**, 2111-2119

IF: 2.739

Liczba cytowań niezależnych: 2

H6. Jędrzkiewicz Dawid, Czełuśniak Izabela*, Wierzejewska Maria, Szafert Sławomir, Ejfler Jolanta*

Well-controlled, zinc-catalyzed synthesis of low molecular weight oligolactides by ring opening reaction.

Journal of Molecular Catalysis A-Chemical, 2015, **396**, 155-163

IF: 3.958

Liczba cytowań niezależnych: 8

H7. Czełuśniak Izabela*, Handzlik Jarosław, Gierada Maciej, Szymańska-Buzar Teresa

Catalytic transformation of phenylacetylene mediated by phosphine-free ruthenium alkylidene complexes.

Journal of Organometallic Chemistry, 2015, **786**, 31-39

IF: 2.336

Liczba cytowań niezależnych: 2

H8. Gierada Maciej*, Czełuśniak Izabela, Handzlik Jarosław*

Terminal-alkyne-induced decomposition of a phosphine-free ruthenium alkylidene catalyst.

ChemCatChem, 2017, **9**, 2284-2291

IF: 4.674

Liczba cytowań niezależnych: 2

H9. Gierada Maciej*, Czełuśniak Izabela*, Handzlik Jarosław*

Dimerization and cyclotrimerization of terminal arylalkynes initiated by a phosphine-free ruthenium alkylidene complex

Molecular Catalysis 2019, **469**, 18-26

IF: 4.397^(#)

Liczba cytowań niezależnych: 0

^(#) czasopismo *Molecular Catalysis* ukazuje się od 2018 roku i jest kontynuacją czasopisma *Journal of Molecular Catalysis A-Chemical*, które ukazywało się do 2017r. Na dzień dzisiejszy nie ma jeszcze oficjalnej informacji na temat IF *Molecular Catalysis*, stąd wpisany IF dotyczy ostatniego rocznika *J. Molec. Catal. A - Chem.*

(Podane wartości *Impact Factor (IF)* według roku wydania pracy; cytowania podane bez autocytowań według bazy *Web of Science* (12.04.2019). Autor korespondencyjny oznaczony gwiazdką.)

4. Tytuł osiągnięcia naukowego:

Osiągnięcie wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

„Alkilidenowe kompleksy rutenu w syntezie biodegradowalnych kopolimerów oraz w niemetatetycznych reakcjach alkinów.”

4.1. Omówienie celu naukowego w/w prac i osiągniętych wyników

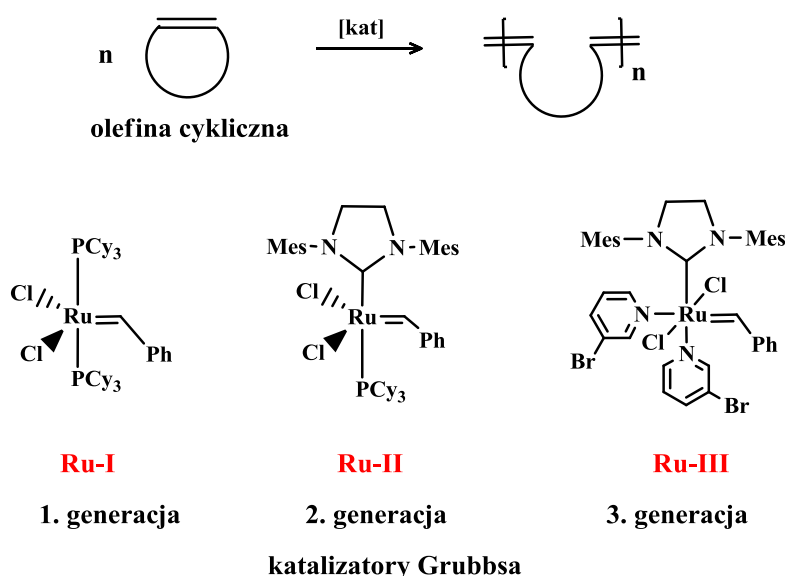
4.1.1. Wprowadzenie

Nowe technologie obecne m. in. w medycynie czy farmacji wymagają produkcji biodegradowalnych, syntetycznych polimerów charakteryzujących się coraz bardziej złożoną strukturą oraz właściwościami dopasowanymi do potrzeb. Materiały produkowane na bazie kopolimerów laktydu znalazły już zastosowanie w medycynie, farmacji czy stomatologii ze względu na ich biotolerancję oraz biodegradację.¹ Jednakże fakt, iż tworzące się podczas kopolimeryzacji polihydroksykwasy nie ulegają erozji stopniowej lecz degradują się w całej masie sprawia, że szybko tracą swoje właściwości mechaniczne co ogranicza ich użycie, szczególnie w inżynierii tkankowej. Mimo ogromnego postępu badań nad materiałami biodegradowalnymi, jaki dokonał się w ostatnich latach, nadal intensywnie poszukuje się polimerów o odpowiednich właściwościach, których profil degradacji będzie można

¹ a) J. C. Middleton, A. J. Tipton, *Biomaterials* 21 (2000) 2335.; b) A. Sodergard, M. Stolt, *Prog. Polym. Sci.* 27 (2002) 1123.

kontrolować. Jedną z metod spełniających warunki stawiane tego typu materiałom jest synteza kopolimerów szczepionych o ściśle określonych długościach łańcucha głównego i łańcuchów bocznych.

Wśród wielu technik polimeryzacji stosowanych w syntezie kopolimerów, metoda metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia (*ring opening metathesis polymerization*, w skrócie ROMP, schemat 1) olefin cyklicznych jest obecnie szeroko stosowana gdyż pozwala na kontrolę składu i struktury otrzymywanych materiałów. Technika ta jest stosowana do produkcji szerokiej gamy biodegradowalnych kopolimerów z takimi grupami funkcyjnymi jak grupy estrowe, ortoestrowe, imidowe, amidowe, peptydowe, aminokwasowe, które ulegają hydrolizie w procesie degradacji. Syntezę, właściwości oraz zastosowania tego typu kopolimerów biodegradowalnych opisałam w monografii **H1**.



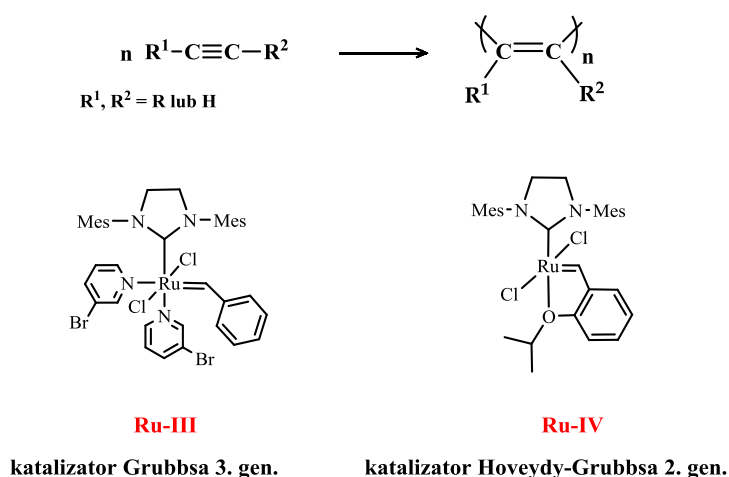
Schemat 1. Polimeryzacja z otwarciem pierścienia (ROMP) olefin cyklicznych oraz przykłady alkilidenowych kompleksów rutenu najczęściej stosowanych jako katalizatory Grubbsa w ROMP.

Niezaprzeczalną zaletą tej techniki jest szeroki wachlarz komercyjnie dostępnych alkilidenowych kompleksów rutenu (katalizatorów Grubbsa, schemat 1).² Katalizatory Grubbsa, w przeciwieństwie do kompleksów alkilidenowych wolframu i molibdenu (katalizatory Schrocka), wykazują niską wrażliwość na tlen i wilgoć oraz wysoką tolerancję na obecność większości grup funkcyjnych w olefinie takich jak: grupy karboksylowe, ketonowe, aldehydowe czy alkoholowe. Zastosowania tych katalizatorów w syntezie szerokiej gamy polimerów i kopolimerów zostały omówione w monografii przygotowanej pod redakcją Grubbsa i Khosraviego³ oraz w pracy **H1**.

² a) A. Leitgeb, J. Wappel, C. Slugovc *Polymer* 51 (2010) 2927; b) D. Smith, E. B. Pentzer, S. T. Nguyen *Polymer Reviews* 47 (2007) 419.; c) C. Slugovc rozdz.1 pt. "Synthesis of homopolymers and copolymers" w *Handbook of metathesis*, 2 ed., tom 3 ed. R. H. Grubbs, E. Khosravi Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2015, 1.

³ *Handbook of metathesis* 2. ed., tom. 3 "Polymer synthesis", ed. R. H. Grubbs, E. Khosravi, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2015.

Polimeryzacja acetylenów jest drugą niemniej ważną techniką używaną w syntezie polimerów funkcyjnych (schemat 2). Metoda ta pozwala na syntezę różnorodnych poliacetylenów z grupami funkcyjnymi, które ze względu na obecność w łańcuchu wiązań podwójnych mogą być zastosowane w elektronice i optoelektronice, oraz jako materiały do separacji mieszanin składających się z gazów i cieczy itp.^{4,5} Technika ta jest obecnie także szeroko wykorzystywana w syntezie materiałów poliacetylenowych z grupami amidowymi czy aminokwasowymi o budowie spiralnej (helisy). Doniesienia literaturowe wskazują na wysoką biotolerancję oraz bardzo niską cytotoksyczność tych materiałów, co poszerza ich spektrum aplikacyjne także w kierunku zastosowań biomedycznych.⁵



Schemat 2. Metatetyczna polimeryzacja alkinów oraz przykłady alkilidenowych kompleksów rutenu zastosowanych jako katalizatory polimeryzacji alkinów.

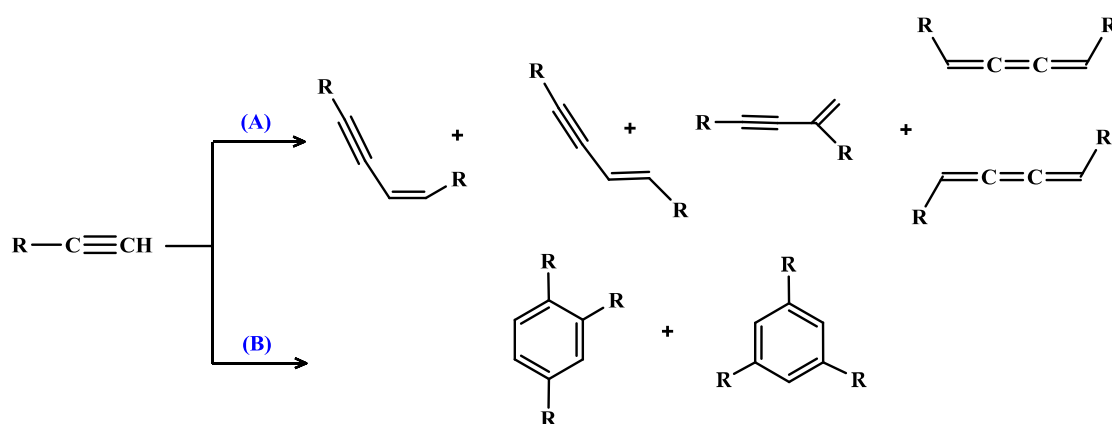
Metatetyczna polimeryzacja acetylenów katalizowana kompleksami alkilidenowymi wolframu i molibdenu prowadzi do syntezy materiałów o kontrolowanej długości łańcucha polimerowego. Jednak wysoka wrażliwość tych katalizatorów na tlen i wilgoć oraz na obecność większości grup funkcyjnych w substracie wyklucza ich użycie w syntezie biodegradowalnych poliacetylenów. Wśród obecnie stosowanych kompleksów alkilidenowych w reakcjach metatezy wysoką tolerancją charakteryzują się kompleksy alkilidenowe rutenu. Do tej pory znanych jest w literaturze niewiele przykładów zastosowania ich jako katalizatorów metatetycznej polimeryzacji acetylenów takich jak: acetylen, 1-heksyn, fenyloacetylen i difenyloacetylen oraz ich pochodnych.⁶

Oprócz metatetycznej polimeryzacji acetyleny mogą także ulegać niemetatetycznym przekształceniom, takim jak dimeryzacja i cyklotrimeryzacja (odpowiednio **A** i **B**, schemat 3).

⁴ a) Y. Shida, T. Sakaguchi, M. Shiotsuki, K. B. Wagener, T. Masuda, *Polymer* 46 (2005) 1.; b) T. Masuda *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* 45 (2007) 16; c) J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Acc. Chem. Res.* 38 (2005) 745.

⁵ a) K. K. L. Cheuk, B. S. Li, J. W. Y. Lam, Y. Xie, B. Z. Tang *Macromolecules* 41 (2008) 5997. b) *ibid.* 40 (2007) 2633.; c) K. K. L. Cheuk, B. S. Li, B. Z. Tang *Curr. Trends Polym. Sci* 7 (2002) 41.

⁶ a) T. Katsumata, M. Shiotsuki, I. Kuroki, T. Ando T, T. Masuda, *Polym J.* 37 (2005) 608. b) T. Katsumata, M. Shiotsuki, T. Masuda *Macromol Chem Phys* 207 (2006):1244. c) D.E. Schuehler, J.E. Williams, M.B. Sponsler, *Macromolecules* 37 (2004) 6255.



Schemat 3. Wybrane niemetalotyczne reakcje katalityczne alkinów terminalnych; (A) dimeryzacja, (B) cyklotrimeryzacja.

Reakcja dimeryzacji alkinów prowadzi do utworzenia pięciu produktów: trzech izomerów 1-en-3-ynu oraz dwóch izomerów 1,2,3-butatrienu. Izomery 1-en-3-ynu zasługują na szczególną uwagę, gdyż w swojej budowie zawierają wiązanie podwójne i potrójne – jednostkę strukturalną występującą w naturalnych i/lub biologicznie aktywnych produktach i materiałach.⁷ Proces cyklotrimeryzacji alkinów jest obecnie wykorzystywany w syntezie pochodnych benzenu z rozbudowanymi podstawnikami.⁸ W przypadku reakcji cyklotrimeryzacji alkinów z grupami funkcyjnymi otrzymane cyklotrimery mogą ulegać dalszej modyfikacji prowadząc do uzyskania z dużą wydajnością makrocząsteczek o budowie gwiazdowej. Oba procesy pozwalają na syntezę w jednym etapie reakcji związków o złożonej strukturze. Jednym z wyzwań w obu procesach jest selektywność. W wyniku dimeryzacji alkinów może utworzyć się pięć produktów, natomiast reakcji cyklotrimeryzacji alkinów często towarzyszy polimeryzacja (i *vice versa*). Z tej przyczyny nadal poszukuje się nowych kompleksów, które będą charakteryzowały się przede wszystkim wysoką selektywnością zarówno w dimeryzacji jak i cyklotrimeryzacji alkinów. Skutecznymi inicjatorami tych reakcji okazały się kompleksy monomeryczne lub dimeryczne rutenu zawierające ligandy hydrido, η^6 -arenowe, η^5 -cyklopentadienylowe i inne, dając produkty z różną regio- i stereoselektywnością.^{9,10} Mimo niezaprzeczalnych zalet alkilidenowych kompleksów rutenu, wynikających z ich tolerancji na obecność wielu grup funkcyjnych, stosunkowo niewiele prac dotyczy ich zastosowań w niemetalotycznych reakcjach alkinów.^{11,12,13,14}

⁷ a) K. C. Nicolau, W.-M. Dai, S.-C. Tsay, V. A. Estevez, W. Wrasidlo *Science* 256 (1992) 1172; b) B. M. Trost *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 34 (1995) 259; c) N. Li, Z. Shi, Y. Tang, J. Chen., X. Li *Belstein J. Org.* 4 (48) (2008), 1; d) U. H. F. Bundz, *Chem. Rev.* 100 (2000) 1605; e) J. Yoon, S. K. Chae, J.-M. Kim *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 3038.

⁸ C. Saito, Y. Yamamoto *Chem. Rev.* 100 (2000) 2901.

⁹ a) S. E. Garcia-Garrido "Catalytic dimerization of alkynes" w B. M. Trost, C.-J. Li "Modern Alkyne Chemistry" Wiley V-CH, 2015.; b) B. M. Trost, J. T. Masters, *Chem. Soc. Rev.* 45 (2016) 2212.

¹⁰ G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 3430.; R. Schmid, K. Kirchner, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2004) 2609.

¹¹ a) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, *Chem. Rev.* 109 (2009) 3817. b) B. Powała, C. Pietraszuk, *Catal. Lett.* 144 (2014) 413. c) B. Witulski, T. Atengel, J. M. Fernandez-Hernandez, *Chem. Commun.* (2000) 1965. d) A.

4.1.2. Cel podjętych badań

Zalety kompleksów alkilidenowych rutenu, a w szczególności ich wysoka tolerancja na obecność grup funkcyjnych substratów, skłoniła mnie do użycia ich jako katalizatorów w syntezie biodegradowalnych kopolimerów szczepionych. Oczekiwano, że zastosowanie kompleksów alkilidenowych rutenu w reakcji polimeryzacji pozwoli na kontrolę długości łańcucha polioksanorbornenowego i poliacetylenowego kopolimerów zawierających boczne łańcuchy poliestrowe. Synteza kopolimerów szczepionych wykorzystująca prezentowane techniki polimeryzacji pozwala otrzymać materiał, którego profil degradacji może być ściśle kontrolowany. Jednak w momencie podjęcia badań brakowało doniesień literaturowych na temat syntezy tego typu kopolimerów szczepionych.

Ponadto obecność liganda alkilidenowego w kompleksie rutenu sugeruje, że kompleksy te będą aktywne w polimeryzacji alkinów, analogicznie jak katalizatory Schrocka. Jednak w oparciu o dane literaturowe, w większości przypadków produktami katalitycznej reakcji alkinów aromatycznych są dimery lub cyklotrimery, powstające w procesach dimeryzacji i cyklotrimeryzacji. Doniesienia literaturowe poświęcone krzyżowej metatezie alkinów i olefin, wskazują, że alkin istotnie wpływa na trwałość kompleksów rutenowych, głównie powodując ich rozkład. Pomimo znanej aktywności alkilidenowych kompleksów rutenu w procesach niemetalicznych alkinów, w momencie podjęcia badań brakowało doniesień literaturowych na temat badań mechanizmów tych reakcji, które pozwoliłyby wyjaśnić ich różne zachowanie w katalitycznej reakcji alkinów.

Główne cele badań będących podstawą mojej rozprawy habilitacyjnej dotyczyły:

- I. Zastosowania alkilidenowych kompleksów rutenu w syntezie biodegradowalnych kopolimerów szczepionych składających się z niepolarnego łańcucha głównego - polioksanorbornenu i poliacetylenu oraz polarnych, biokompatybilnych łańcuchów bocznych – polihydrokys kwasów.
- II. Zbadania aktywności katalitycznej kompleksów alkilidenowych rutenu nie zawierających ligandów fosfinowych, w niemetalicznych reakcjach aryloalkinów.

W celu realizacji głównych założeń skupiłam się na następujących problemach:

1. Wyjaśnienie wpływu grup funkcyjnych w monomerze na szybkość i sposób inicjowania ROMP pochodnych norbornenu zawierających podstawniki z atomami tlenu, w obecności katalizatora Grubbsa 1-ej generacji (**Ru-I**).

Mallagaray, G. Medina, G. Dominiguez, J. Perez-Castells *SYNLETT* 14 (2010) 2114. e) S. Medina, G. Dominiguez, J. Perez-Castells *Organic Letters* 14 (2012) 4982.

¹² J.-U. Peters, S. Blechert, *Chem. Commun.* (1997) 1983.

¹³ a) S. K. Das, R. Roy, *Tetrahedron Letters* 40 (1999) 4015.; b) B. Ozgun, S. Karabulut, Y. Imamoglu, *Inorganica Chim. Acta* 378 (2011) 257.

¹⁴ a) F. Verpoort et al., *J. Organomet. Chem.* 671 (2003) 131.; *ibid.* 659 (2002) 159.; *J. Org. Chem.* 22 (2002) 3779.

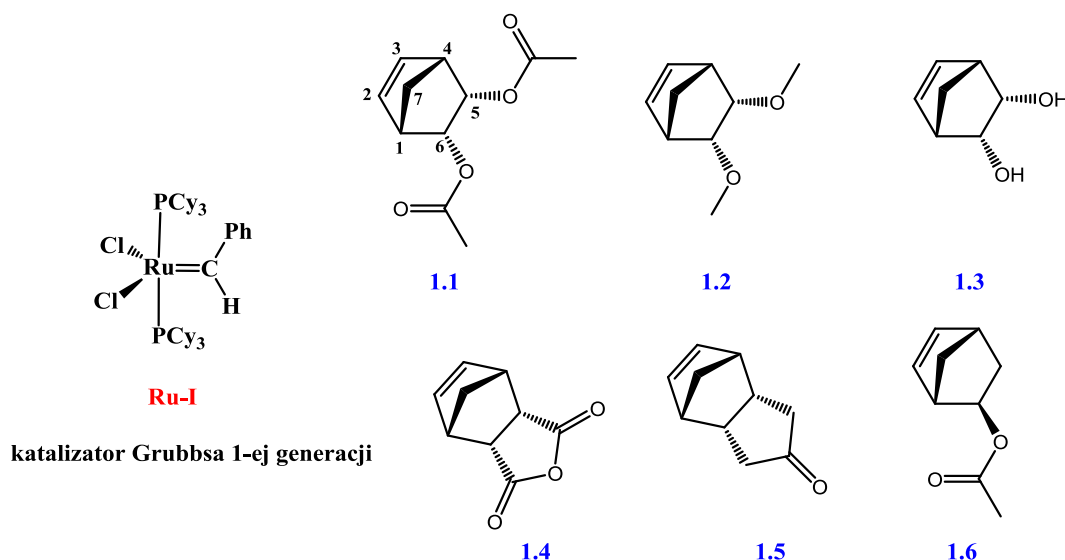
2. Zbadanie właściwości katalitycznych alkilidenowych katalizatorów Hoveydy-Grubbsa 2-iej (**Ru-IV**) i Grubbsa 3-iej generacji (**Ru-III**) w metatetycznej polimeryzacji hydroksyacetylenów. Ze względu na fakt, że właściwości tych kompleksów w polimeryzacji alkinów nie są jeszcze dobrze poznane podjęłam próby wyjaśnienia mechanizmu inicjowania polimeryzacji w ich obecności.
3. Opracowanie warunków syntezy i oczyszczania materiałów oligomerowych z końcową grupą acetylenową, w pierwszym etapie syntezy biodegradowalnych kopolimerów szczepionych.
4. Zbadanie właściwości katalitycznych kompleksów rutenu, **Ru-III** i **Ru-IV** w cyklotrimeryzacji i dimeryzacji fenyloacetyleny.
5. Zbadanie reakcji rozkładu kompleksu **Ru-III** w obecności alkinu oraz zaproponowanie mechanizmu tworzenia aktywnej formy katalizatora zarówno reakcji dimeryzacji jak i cyklotrimeryzacji fenyloacetyleny.

4.1.3. Alkilidenowe kompleksy rutenu w syntezie biodegradowalnych kopolimerów.

Tematem tej części moich badań była synteza materiałów polimerowych, których profil degradacji będzie kontrolowany dzięki odpowiednio dobranej strukturze kopolimeru szczepionego zawierającego polioksanorbornen lub poliacetylen jako łańcuch główny oraz łańcuchy poliestrowe jako łańcuchy boczne. Syntezę kopolimerów szczepionych prowadziłam metodą „*grafting-through*”. Ta dwuetapowa metoda polega na połączeniu dwóch różnych typów polimeryzacji, polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ang. *ring opening polymerization*, w skrócie ROP) laktydu oraz metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ang. *ring opening metathesis polymerization*, w skrócie ROMP) olefin cyklicznych lub polimeryzacji alkinów. W pierwszym etapie, w wyniku ROP laktydu syntezowałam makromonomer - polilaktyd z końcową grupą oksanorbornylową lub acetylenową, który ulega w drugim etapie odpowiednio ROMP lub polimeryzacji. W obu przypadkach wybór metody polimeryzacji nie był przypadkowy, gdyż poprzez odpowiedni dobór katalizatorów techniki te pozwalają na syntezę polimerów o ściśle zadanej strukturze i możliwie najwęższej dystrybucji masy cząsteczkowej. Wykorzystanie pochodnych oksanorbornenu w syntezie łańcucha głównego zwiększa hydrofilowe właściwości polimeru i tym samym zwiększa jego degradację. Natomiast poliacetyleny charakteryzują się wysoką biotolerancją i niską cytotoksycznością.⁵

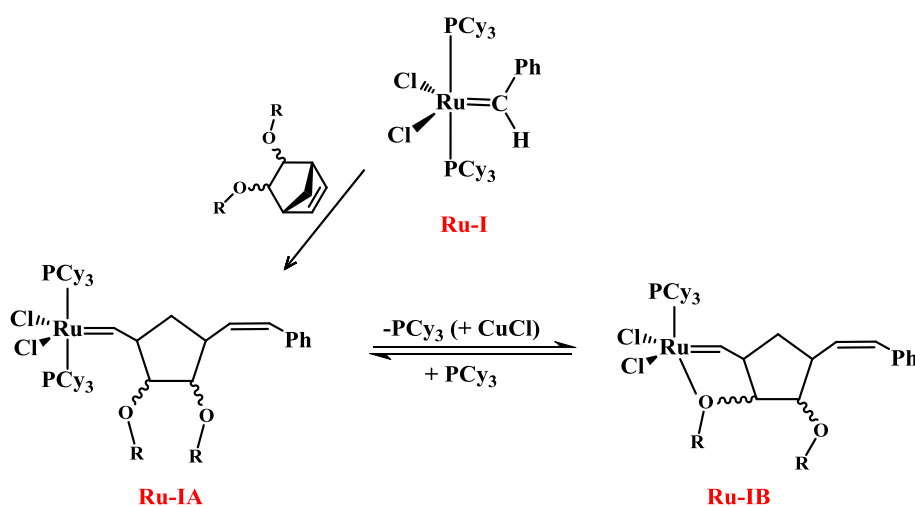
Zalety kompleksów alkilidenowych rutenu skłoniły mnie do wyboru tych kompleksów w drugim etapie syntezy kopolimerów jako katalizatorów zarówno metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia jak i polimeryzacji końcowych grup makromonomerów. Wcześniejsze badania reakcji ROMP pochodnych norbornenu zawierających podstawniki z atomami tlenu katalizowanej alkilidenowymi kompleksami rutenu wykazały, że obecność atomu tlenu w pozycjach 5, 6 lub 7 norbornenu prowadziło do utworzenia kompleksu nieaktywnego w ROMP, co powodowało zmniejszenie wydajności

procesu polimeryzacji.¹⁵ Stąd przed przystąpieniem do syntezy polioksanorbornenów zawierających poli(D,L-laktydowe) łańcuchy boczne postanowiłam zbadać wpływ budowy pochodnych norbornenu, w których w pozycjach 5 i 6 znajdują się podstawniki zawierające atomy tlenu (**1.1** – **1.6**, rysunek 1), na przebieg reakcji ROMP katalizowanej alkilidenowym kompleksem rutenu (**Ru-I**) [H2].



Rysunek 1. Katalizator Grubbsa 1-ej generacji (**Ru-I**) oraz pochodne norbornenu z podstawnikami w pozycji *endo* (**1.1**–**1.5**) i w pozycji *exo* (**1.6**).

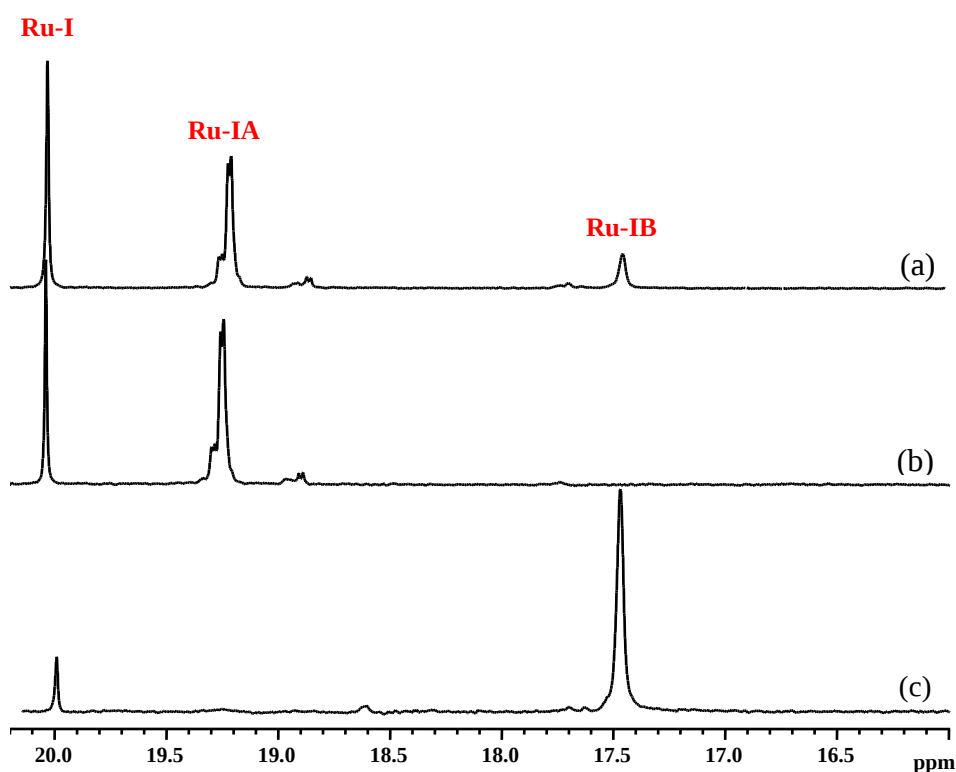
Przeprowadzone badania reakcji ROMP monomeru **1.1** monitorowane w czasie za pomocą spektroskopii ¹H-NMR wykazały, iż w etapie inicjowania reakcji równoległe z formą aktywną katalizatora (**Ru-IA**, schemat 4) tworzy się kompleks, w którym w sferze koordynacyjnej rutenu występuje chelatowy ligand alkilidenowy (**Ru-IB**).



Schemat 4. Utworzenie katalizatora **Ru-IA** w etapie inicjowania ROMP oraz proponowany sposób tworzenia kompleksu z alkilidenowym ligandem chelatowym (**Ru-IB**).

¹⁵ D. M. Haigh, A. M. Kenwright, E. Khosravi, *Macromolecules* 38 (2005) 7571.; *Tetrahedron* 60 (2004) 7217.

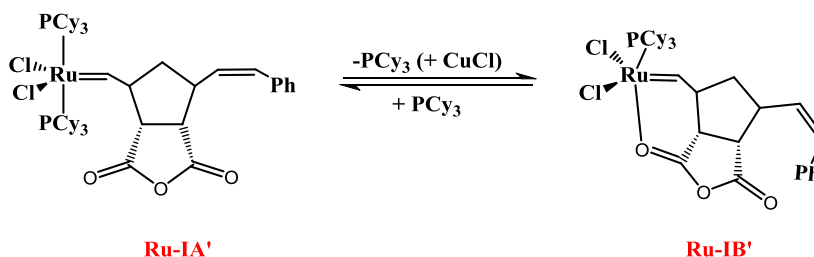
W widmie ^1H NMR mieszaniny reakcyjnej, w zakresie występowania sygnałów od protonów alkilidenowych kompleksów rutenu (16 - 21 ppm), zaobserwowałam spadek intensywności sygnału od protonu alkilidenowego kompleksu **Ru-I** i pojawienie się, oprócz sygnału charakterystycznego dla **Ru-IA** (ok. 19,4 ppm), sygnału w zakresie poniżej 18 ppm (rysunek 2a). Sygnał ten został przypisany protonowi alkilidenowemu w kompleksie **Ru-IB** z pięcio-członowym pierścieniem oksorutenacyklopetadienu. Dodanie do mieszaniny reakcyjnej wolnej tricykloheksylofosfiny spowodowało całkowity zanik tego sygnału i wzrost intensywności sygnału przypisanego protonowi alkilidenowemu w **Ru-IA** (rysunek 2b). Takie zachowanie świadczy o dekoordynacji atomu tlenu w kompleksie **Ru-IB** i koordynacji liganda fosfinowego do rutenu. Z kolei dodanie do mieszaniny reakcyjnej chlorku miedzi(I), który ma większe powinowactwo do ligandów fosfinowych niż ruten, spowodowało odtworzenie formy katalizatora **Ru-IB** z pierścieniem 5-cio członowym (rysunek 2c).



Rysunek 2. Fragment widm ^1H NMR (zakres 21-16ppm) zarejestrowanych w czasie reakcji ROMP monomeru **1.1** inicjowanej **Ru-I** (a), po dodaniu do mieszaniny reakcyjnej 10 eq. PCy_3 (b) oraz po dodaniu 10 eq. CuCl (c).

Aby wykluczyć możliwość koordynacji tlenu karbonylowego podstawnika w monomerze **1.1** do rutenu i utworzenie kompleksu z siedmioczłonowym pierścieniem oksorutenacykloheptadienu, przeprowadziłam reakcje ROMP 5-*endo*,6-*endo*-dimetoksynorbornenu (**1.2**) oraz 5-*endo*,6-*endo*-dihydroksynorbornenu (**1.3**). W obu przypadkach zaobserwowałam pojawienie się sygnału protonu alkilidenowego w zakresie poniżej 18 ppm, charakterystycznego dla kompleksów oksorutenacyklopentadienowych. Badania te potwierdziły tworzenie się formy katalizatora z pierścieniem 5-cio członowym w reakcji ROMP monomeru **1.1** inicjowanej katalizatorem Grubbsa 1-ej generacji.

Bezwodnik kwasu *endo,endo*-norbornen-5,6-dikarboksylowego (**1.4**) ulega reakcji ROMP w badanych warunkach znacznie wolniej aniżeli wyżej opisane monomery. Po 30 minutach reakcji tylko 10% monomeru przereagowało, podczas gdy w przypadku monomeru **1.1** obserwowałam 100% konwersji. Analiza widm ^1H NMR zarejestrowanych podczas reakcji wykazała utworzenie dwóch form katalizatora, aktywnej **Ru-IA'** (schemat 5) oraz formy, w której występuje dodatkowa koordynacja karbonylowego tlenu chelatowego liganda alkilidenowego do rutenu (**Ru-IB'**). Pojawienie się sygnałów w zakresie 18,5-19,0 ppm świadczy o utworzeniu kompleksu z sześcioczłonowym pierścieniem oksorutenacykloheksadienu.



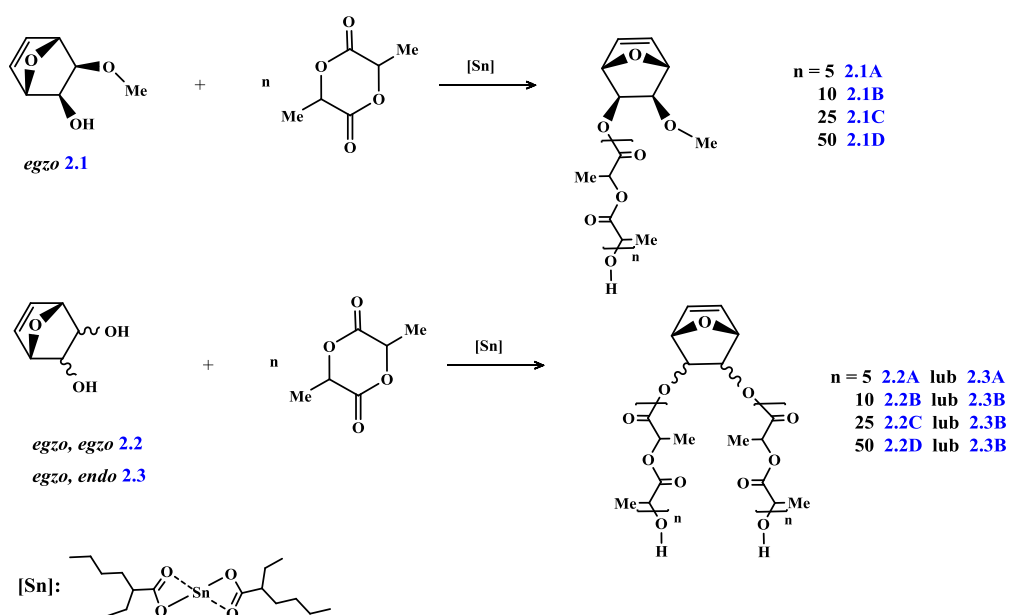
Schemat 5. Katalizator **Ru-IA'** utworzony w etapie inicjowania ROMP monomeru **1.5** oraz proponowany sposób tworzenia kompleksu z chelatowym ligandem alkilidenowym (**Ru-IB'**).

W przypadku pochodnej norbornenu **1.5**, w którym ze względu na geometrię rotacja wiązania C(5)-O jest zablokowana, nie zaobserwowałam koordynacji atomu tlenu do rutenu i utworzenia liganda chelatowego. Podobnie, badania reakcji ROMP octanu *egzo*-norbornen-5-ylu (**1.6**) w obecności badanego kompleksu Grubbsa wykazały, iż w etapie inicjowania tworzy się tylko aktywna forma katalizatora.

Przeprowadzone badania udowodniły, że w etapie inicjowania reakcji ROMP pochodnych norbornenu z podstawnikami tylko w pozycji *endo*, w wyniku koordynacji do atomu rutenu tlenu związanego z węglem C(5) tworzy się kompleks z alkilidenowym ligandem chelatowym, równoległe z formą aktywną katalizatora. Badania reakcji z dodatkiem tricykloheksylofosfiny i CuCl wykazały, że obie formy katalizatora występują w równowadze. Należy dodać, że w reakcji ROMP, w której dochodzi do przereagowania monomeru w krótkim czasie, tworzenie kompleksu z chelatowym ligandem alkilidenowym jest wolniejsze w porównaniu z szybkością polimeryzacji. Powyższe wyniki są cennym osiągnięciem opisanym w publikacji **H2**.

Na podstawie powyższych wyników [**H2**], do syntezy kopolimerów szczepionych, polioksanorbornenów zawierających poli(D,L-laktydowe) łańcuchy boczne wybrałam mono i dwu-pochodne oksanorbornenu zawierające grupy hydroksylowe w pozycjach *egzo* (**2.1**, **2.2**, schemat 6), oraz *egzo, endo* (**2.3**) [**H3**]. W pierwszym etapie syntezy, w wyniku reakcji ROP D,L-laktydu inicjowanej hydroksylową pochodną oksanorbornenu (**2.1**, **2.2** i **2.3**), w obecności komercyjnie dostępnego oktanianu cyny, $[\text{Sn}(\text{Oct})_2]$ jako katalizatora otrzymałam szereg poli(D,L-laktydów) z końcową grupą oksanorbornylową (makromonomerów, M, schemat 6). Kompleks ten wykazuje wysoką aktywność katalityczną, wobec którego można otrzymać poliestry o dużej masie cząsteczkowej przy niskim stężeniu

katalizatora.¹⁶ W reakcji użyłam różny stosunek molowy alkoholu do laktydu w celu otrzymania makromonomerów o różnej długości łańcucha poli(D,L-laktydowego) (5, 10, 25 i 50 merów).



Schemat 6. Polimeryzacja z otwarciem pierścienia (ROP) D,L-laktydu inicjowana hydroksylowymi pochodnymi oksanorbornenu (2.1-2.3) w obecności katalizatora $\text{Sn}(\text{Oct})_2$.

W przypadku makromonomerów 2.1A-D z jednym łańcuchem poli(D,L-laktydowym), niezależnie od długości łańcucha polimerowego stopień spolimeryzowania (n, liczba merów) jest porównywalny z wartościami wyznaczonymi eksperymentalnie (tabela 1).

Tabela 1. Charakterystyka otrzymanych makromonomerów (M)^{a)}

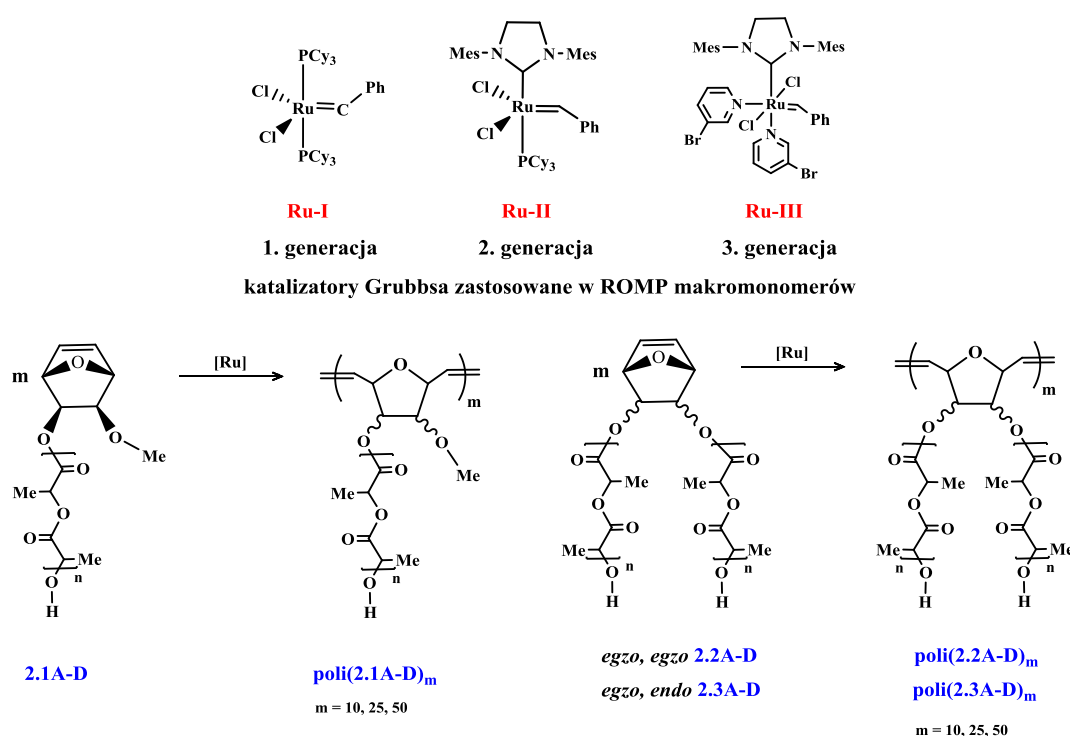
ROH	[LA]/[OH]	M	Teoret. M_n (10^3)	czas (dni)	GPC			$^1\text{H-NMR}$	
					$M_n(10^3)$	PDI	n	$M_n(10^3)$	n
	5	2.1A	0,89	1	-	-	-	1,03	6
	10	2.1B	1,61	1	1,43	1,28	9	1,61	10
	25	2.1C	3,77	1	3,54	1,24	23	3,48	23
	50	2.1D	7,37	3	7,27	1,20	49	8,81	60
	5	2.2A	1,60	1	-	-	-	1,60	5
	10	2.2B	3,04	1	3,47	1,22	11	3,04	10
	25	2.2C	7,36	3	5,69	1,27	19	5,34	18
	50	2.2D	14,56	7	6,90	1,90	23	14,84	51
	5	2.3A	1,60	1	-	-	-	1,560	5
	10	2.3B	3,04	1	2,96	1,27	10	3,32	11
	25	2.3C	7,36	3	6,93	1,32	23	6,20	21
	50	2.3D	14,56	7	8,26	1,51	28	10,24	35

a) Warunki reakcji: $[\text{LA}]_0 = 1\text{M}$; $[\text{LA}]_0/[\text{Sn}(\text{Oct})_2]_0 = 200$; rozpuszczalnik PhMe, $T=70^\circ\text{C}$

¹⁶ a) A. J. Nijenhuis, D. W. Grijpma, A. J. Pennings, *Macromolecules* 25 (1992) 6419.; b) Albertsson, A.-C.; Gruvegard, M. *Polymer* 36 (1995) 1009.

Zastosowanie pochodnych oksanorbornenu z dwiema grupami hydroksylowymi, [2.2](#) i [2.3](#), jako inicjatorów ROP wymagało wydłużenia czasu reakcji. W otrzymanych makromonomerach wyznaczona masa cząsteczkowa maleje w stosunku do teoretycznej wraz ze wzrostem stosunku molowego D,L-laktydu do alkoholu, natomiast współczynnik polidispersyjności (*polydispersity index*, PDI) wzrasta. To wynika z faktu, iż zgodnie z mechanizmem koordynacji-insercji ROP^{16a,17} obie grupy hydroksylowe inicjują polimeryzację laktydu.

W celu otrzymania kopolimerów szczepionych przeprowadziłam szereg reakcji ROMP otrzymanych makromonomerów. Jako katalizatorów tych reakcji użyłam alkilidenowe kompleksy rutenu, **Ru-I**, **Ru-II** i **Ru-III** (schemat 7). Zastosowanie różnego stosunku molowego katalizatora do makromonomeru pozwoliło otrzymać kopolimery szczepione o różnej długości łańcucha polioksanorbornenowego ($m = 5, 10, 25$ i 50 merów).



Schemat 7. Katalizowana alkilidenowymi kompleksami rutenu metatetyczna polimeryzacja z otwarciem pierścienia (ROMP) otrzymanych makromonomerów.

Spośród testowanych kompleksów rutenu najbardziej efektywnym katalizatorem okazał się katalizator Grubbsa 3-ej generacji (tabela 2). Zastosowanie tego kompleksu jako katalizatora pozwoliło otrzymać kopolimery szczepione o zadanej długości łańcucha polioksanorbonylowego i wąskiej dystrybucji masy cząsteczkowej ($PDI = 1,14 - 1,05$). Próby polimeryzacji makromonomerów w obecności kompleksu **Ru-I** powiodły się tylko w przypadku makromonomerów **2.1A-B** z krótkim łańcuchem poli(D,L-laktydowym).

¹⁷ a) M. Ryner, K. Stridsberg, A. C. Albertsson, *Macromolecules* 34 (2001) 3877.; b) H. R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, C. Boettcher, *Polymer* 36 (1995) 1253.

Natomiast użycie katalizatora Grubbsa 2-jej generacji (**Ru-II**) powodowało w wyniku reakcji metatezy niepożądane cięcia wiązania podwójnego w rosnącym łańcuchu kopolimeru.¹⁸

Tabela 2. Wybrane reakcje ROMP makromonomerów (M).^{*)}

Makromonomer (M)	[M]/[Ru]	Kopolimer szczepiony	Czas (dni)	Zawartość nieprzereagowanego M (%) ^{c)}
2.1A	25 ^{a)}	poli(2.1A) ₂₅	1	18 (<i>homo</i> -PLA)
	50 ^{a)}	poli(2.1A) ₅₀	2	17 (<i>homo</i> -PLA)
2.1B	10	poli(2.1B) ₁₀	1	24 (<i>homo</i> -PLA)
	25	poli(2.1B) ₂₅	2	24 (<i>homo</i> -PLA)
2.1C	10	poli(2.1C) ₁₀	19h	19 (<i>homo</i> -PLA)
	25	poli(2.1C) ₂₅	2	22 (<i>homo</i> -PLA)
	50	poli(2.1C) ₅₀	2	40
2.1D	10	poli(2.1D) ₁₀	2	32
	25	poli(2.1D) ₂₅	3	32
2.2A	50	poli(2.2A) ₅₀	1	16 (<i>homo</i> -PLA)
2.2B	10	poli(2.2B) ₁₀	1	17 (<i>homo</i> -PLA)
	25	poli(2.2B) ₂₅	2	25
2.2C	10	poli(2.2C) ₁₀	1	21 (<i>homo</i> -PLA)
	25	poli(2.2C) ₂₅	2	23 (<i>homo</i> -PLA)
	50	poli(2.2C) ₅₀	2	27
2.2D	10	poli(2.2D) ₁₀	1	22 (<i>homo</i> -PLA)
	25	poli(2.2D) ₂₅	3	29
2.3A	10	poli(2.3A) ₁₀	1	22 (<i>homo</i> -PLA)
2.3B	10 ^{b)}	poli(2.3B) ₁₀	1	18 (<i>homo</i> -PLA)
	25	poli(2.3B) ₂₅	2	53
	50	poli(2.3B) ₅₀	3	64
2.3C	10 ^{b)}	poli(2.3C) ₁₀	1	29 (<i>homo</i> -PLA)
2.3D	10 ^{b)}	poli(2.3D) ₁₀	3	31 (<i>homo</i> -PLA)
	25	poli(2.3D) ₂₅	8	63

^{*)}Warunki reakcji: katalizator **Ru-III** lub ^{a)}**Ru-I**; rozpuszczalnik: CH₂Cl₂ lub ^{b)}THF; temperatura pokojowa.

^{c)}Zawartość *homo*-PLA (makromonomeru bez końcowej grupy oksanorbornylowej) lub mieszaniny nieprzereagowanego M i *homo*-PLA wyznaczono na podstawie chromatogramu GPC produktu.

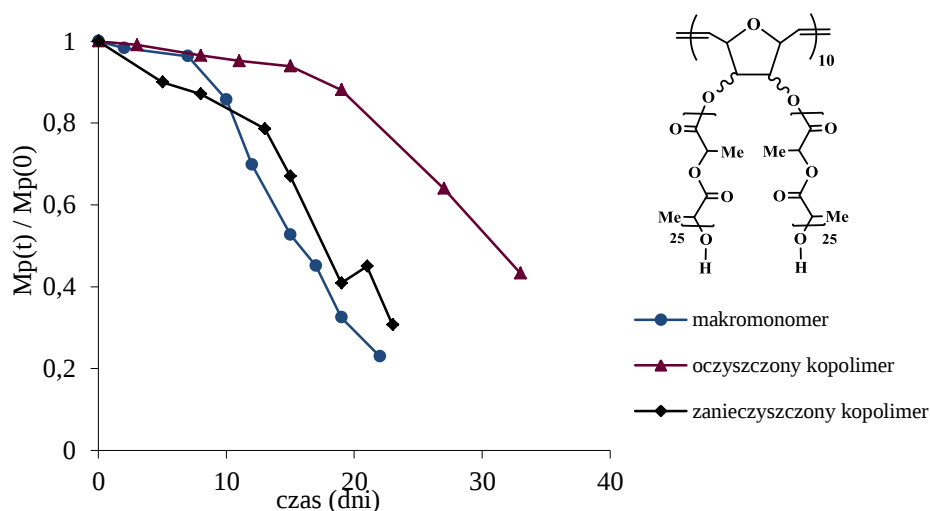
Analiza materiałów kopolimerowych w oparciu o chromatografię żelową (*Gel Permeation Chromatography*, GPC) we wszystkich przypadkach wykazywała obecność dwóch sygnałów. Pierwszy sygnał odpowiadał wyższej masie cząsteczkowej i został przypisany utworzonemu kopolimerowi, natomiast drugi sygnał odpowiadał masie

¹⁸ S. Jha, S. Dutta, N. B. Bowden, *Macromolecules* 37 (2004) 4365.

cząsteczkowej porównywalnej z masą cząsteczkową użytego makromonomeru. Należy tutaj dodać, że w wielu przypadkach w widmie ^1H NMR otrzymanego kopolimeru szczepionego nie obserwowano obecności sygnałów pochodzących od grupy oksanorbonylowej nieprzereagowanego makromonomeru. Ta niezgodność wynika z obecności poli(D,L-laktydu) powstałego w reakcji inicjowanej zanieczyszczeniami takimi, jak woda czy kwas 2-etyloheksanowy, obecnymi w roztworze kompleksu $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, które także mogą inicjować ROP.^{16a} Taki polimer (*homo*-PLA) nie posiada końcowej grupy oksanorbonylowej i tym samym nie będzie ulegał reakcji ROP.

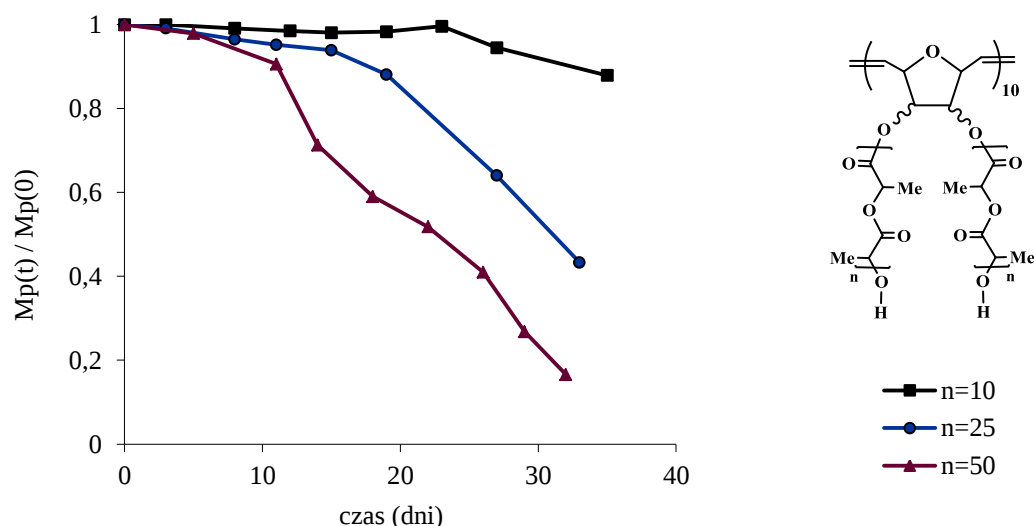
Wszystkie otrzymane kopolimery szczepione były zanieczyszczone *homo*-PLA, a część z nich także nieprzereagowanym makromonomerem. Zawartość *homo*-PLA zależy od stosunku molowego hydroksylowej pochodnej oksanornonu do D,L-laktydu i nieznacznie wzrasta wraz ze wzrostem długości łańcucha polilaktydowego w makromonomerze (tabela 2). Mając na uwadze fakt, iż degradacja materiału polimerowego silnie zależy od zanieczyszczeń opracowałam skuteczną metodę oczyszczania kopolimeru szczepionego. W tym celu wykorzystałam niewielką różnicę rozpuszczalności w chlorku metylenu kopolimeru oraz *homo*-PLA i makromonomeru.

Przeprowadzone badania hydrolitycznej degradacji kopolimerów szczepionych dowodzą, że obecność fragmentu polioksanorbonylowego znacznie opóźnia degradację hydrolityczną materiału polilaktydowego (rysunek 3). Po 19 dniach przechowywania **poli(2.2C)₁₀** w roztworze zaledwie 10% masy materiału kopolimerowego uległo degradacji, podczas gdy makromonomer zdegradował aż w 68%. Należy tutaj podkreślić, że niewielka ilość *homo*-PLA w kopolimerze wyraźnie przyspiesza degradację materiału.



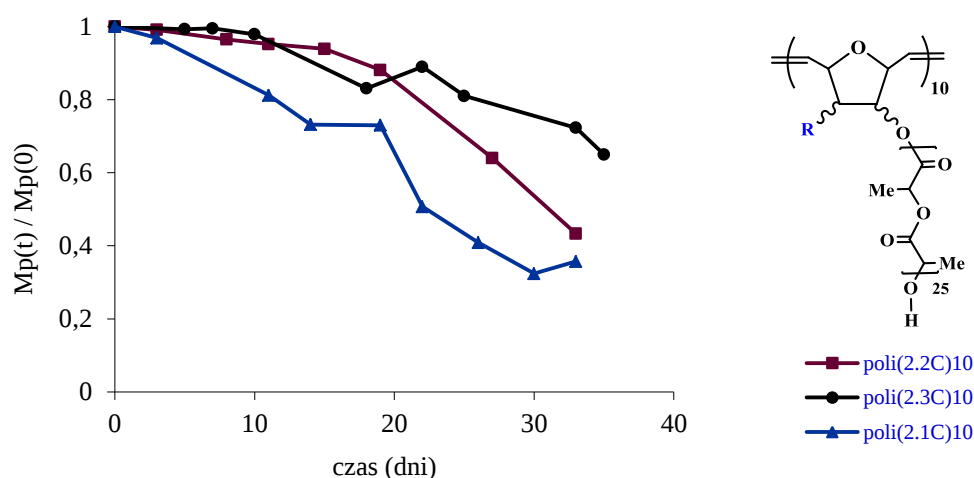
Rysunek 3. Hydrolityczna degradacja makromonomeru **2.2C** oraz kopolimeru szczepionego **poli(2.2C)₁₀** przed i po oczyszczeniu. $M_p(t)/M_p(0)$ obliczano na podstawie stosunku masy cząsteczkowej (M_p) kopolimeru przed i w trakcie degradacji.

Degradacja hydrolityczna kopolimerów szczepionych z długimi łańcuchami bocznymi zachodziła szybciej niż w przypadku kopolimerów zawierających krótkie fragmenty polilaktydowe (rysunek 4).



Rysunek 4. Zależność profilu hydrolitycznej degradacji kopolimerów szczepionych **poli(2.2B-D)₁₀** od różnej długości łańcuchów poli(D,L-laktydowych).

Porównując przebieg degradacji hydrolitycznej badanych kopolimerów szczepionych **poli(2.1C)₁₀**, **poli(2.2C)₁₀** oraz **poli(2.3C)₁₀**, zaobserwowałam, iż obecność dwóch łańcuchów polilaktydowych przypadających na każdy mer kopolimeru zmniejsza szybkość degradacji (rysunek 5). Takie zachowanie sugeruje, że występowanie oddziaływań sterycznych pomiędzy łańcuchami bocznymi kopolimeru redukuje szybkość rozkładu kopolimeru.

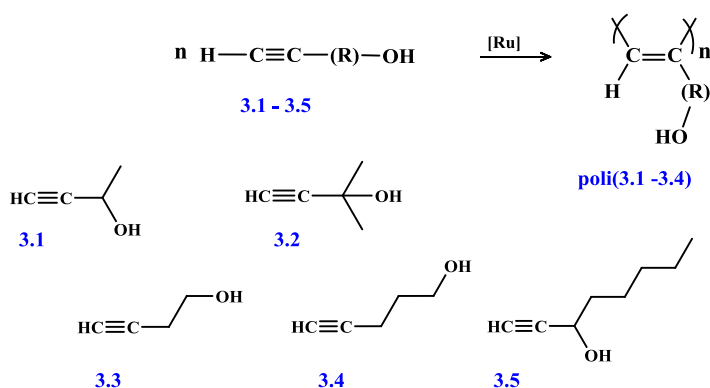
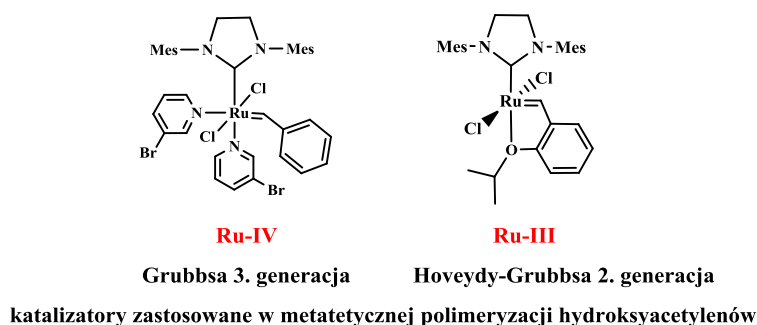


Rysunek 5. Zależność profilu hydrolitycznej degradacji kopolimerów szczepionych **poli(2.1C)₁₀**, **poli(2.2C)₁₀** oraz **poli(2.3C)₁₀** od geometrii łańcuchów polilaktydowych.

Przeprowadzone badania dowodzą, że wprowadzenie łańcucha polioksanorbornenowego do materiału polilaktydowego znacznie zwiększa jego stabilność hydrolityczną. Ponadto, poprzez odpowiedni dobór stosunku długości łańcuchów: bocznych i głównego, możemy sterować procesem degradacji otrzymanego materiału polimerowego. Zastosowanie katalizatora Grubbsa 3-ej generacji w reakcji ROMP poliesterów funkcjonalizowanych grupami oksanorbornyłowymi pozwoliło na pełną kontrolę składu i struktury biodegradowalnych kopolimerów szczepionych, co zwiększa ich spektrum aplikacyjne w kierunku zastosowań medycznych. Te rezultaty są cennym osiągnięciem

opisanym w pracy **H3** i stanowią istotny wkład w rozwój badań nad syntezą nowych materiałów o projektowanych właściwościach.

Kopolimery szczepione, poliacetyleny z biodegradowalnymi łańcuchami bocznymi były syntezowane metodą „grafting-through”, analogicznie jak w przypadku wyżej prezentowanych materiałów polimerowych. W tym celu, w syntezie makromonomeru – poli(L-laktydu) z końcową grupą acetylenową, jako inicjatorów reakcji ROP L-laktydu planowałam użyć hydroksyacetylenów. Takie makromonomery, w wyniku reakcji metatetycznej polimeryzacji w obecności alkilidenowych kompleksów rutenu, powinny dawać kopolimery szczepione o zadanej długości łańcucha poliacetylenowego. Jednak istnieje dosłownie kilka przykładów zastosowania tego typu kompleksów w procesie metatetycznej polimeryzacji alkinów.⁶ Żaden z tych przykładów nie dotyczy polimeryzacji hydroksyacetylenów, a sam temat polimeryzacji alkinów z grupami hydroksylowymi jest w małym stopniu opisany w literaturze.¹⁹ Zatem przed przystąpieniem do syntezy kopolimerów szczepionych, przeprowadziłam badania właściwości katalitycznych wybranych kompleksów rutenu w reakcjach metatetycznej polimeryzacji hydroksyacetylenów zawierających różne podstawniki przy wiązaniu potrójnym (schemat 8).

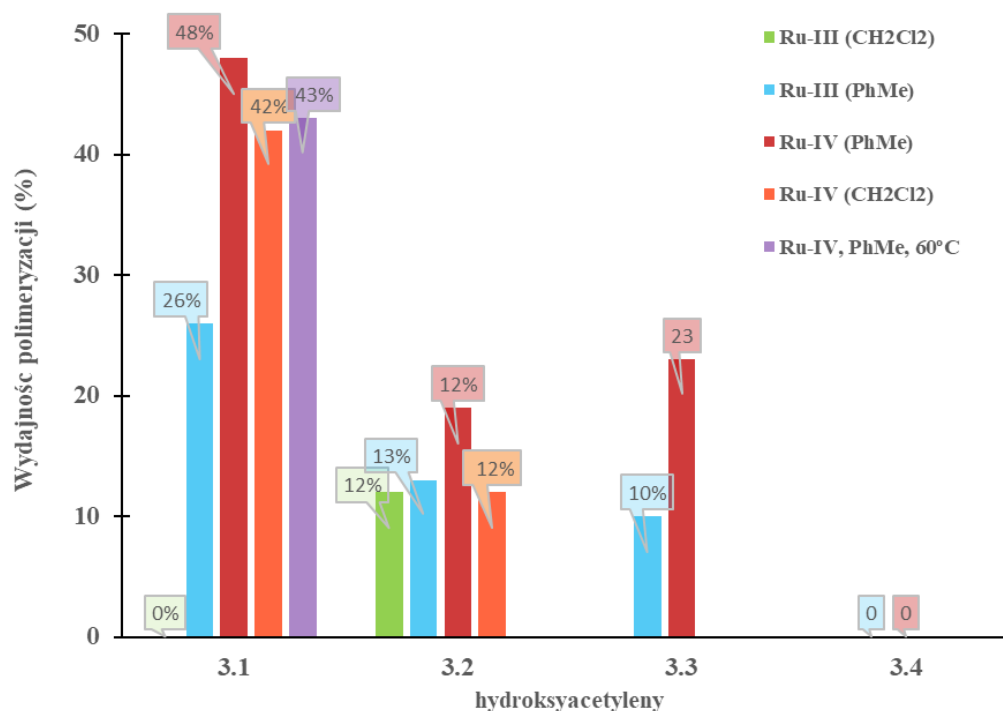


Schemat 8. Metatetyczna polimeryzacja hydroksyacetylenów (**3.1 – 3.5**) katalizowana alkilidenowymi kompleksami rutenu.

W badanych reakcjach polimeryzacji hydroksyacetylenów **3.1 - 3.4** zaobserwowałam wyższą aktywność katalityczną kompleksu **Ru-IV** aniżeli **Ru-III**, co wynika z wyższej

¹⁹ Polimeryzacja hydroksyacetylenów w obecności niezdefiniowanych katalizatorów opartych na W, Mo i Pd została opisana przez Y.-S. Gala *et al.* w *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem. A* 31 (1994) 1177-1191 oraz *ibid.* 32 (1995) 61-72.

stabilności pierwszego kompleksu w warunkach reakcji (rysunek 6). Porównując wydajności poli(hydroksyacetylenów) zaobserwowano wyraźny związek pomiędzy wydajnością polimeru i liczbą grup metylenowych znajdujących się pomiędzy wiązaniem potrójnym i grupą hydroksylową. Wydajność maleje wraz ze wzrostem liczby grup ($3.1 < 3.3 < 3.4$). Wydajność polimeru zależy także od wielkości podstawnika przy wiązaniu potrójnym. Im większa zawada steryczna podstawnika tym niższa wydajność otrzymanego polimeru ($3.1 < 3.3 < 3.2$). Nieoczekiwanie niska aktywność kompleksów w reakcji polimeryzacji liniowego hydroksyacetylenu **3.3** wynika z faktu, iż rozpuszczalność tworzącego się polimeru jest znikoma i tym samym polimer wytrąca się w czasie reakcji. Wydajność **poli(3.1)** otrzymanego w obecności kompleksu **Ru-IV** nieznacznie maleje wraz ze wzrostem temperatury reakcji do 60°C. Jednocześnie obserwuje się spadek masy cząsteczkowej polimeru i wzrost jego polidispersyjności, co jest związane z zachodzeniem ubocznych reakcji i dezaktywacji katalizatora w wyższej temperaturze.

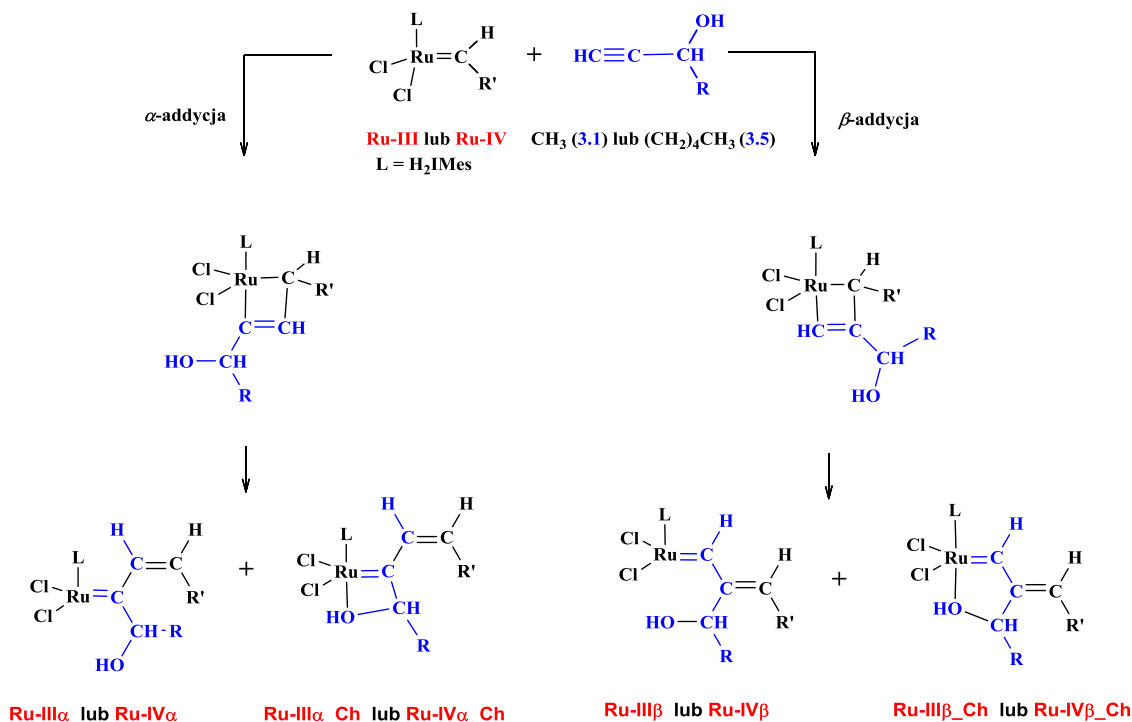


Rysunek 6. Metatetyczna polimeryzacja hydroksyacetylenów (**3.1** – **3.4**) katalizowana kompleksami **Ru-III** i **Ru-IV**, prowadzona w toluenie lub dichlorometanie jako rozpuszczalniku, w temperaturze pokojowej przez 24h.

W przeciwieństwie do poli(hydroksyacetylenów) opisanych w literaturze¹⁹, polimery otrzymane w obecności badanych kompleksów rutenu są dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach halogenowych. Na podstawie badań IR i ¹H NMR otrzymanych poli(hydroksyacetylenów) można stwierdzić, że materiały te charakteryzują się dużą liczbą wiązań podwójnych z podstawnikami w pozycji *trans*.

Przeprowadzone badania reakcji polimeryzacji hydroksyacetylenów **3.1** i **3.5** w obecności **Ru-III** oraz **Ru-IV**, monitorowane za pomocą widm ¹H-NMR wykazały, iż proces inicjowania jest wolniejszy niż propagacja, co tłumaczy raczej wysokie indeksy polidispersyjności (PDI = 1,10 – 1,70) otrzymanych poli(hydroksyacetylenów).

Analiza widm ^1H NMR w zakresie występowania sygnałów pochodzących od protonów alkilidenowych kompleksów tworzących się w czasie reakcji wykazała, iż w etapie inicjowania reakcji polimeryzacji hydroksyacetyleny reagują z badanymi kompleksami zgodnie z mechanizmem α -addycji (schemat 9). Jednak w reakcjach obserwowano także produkty β -addycji.

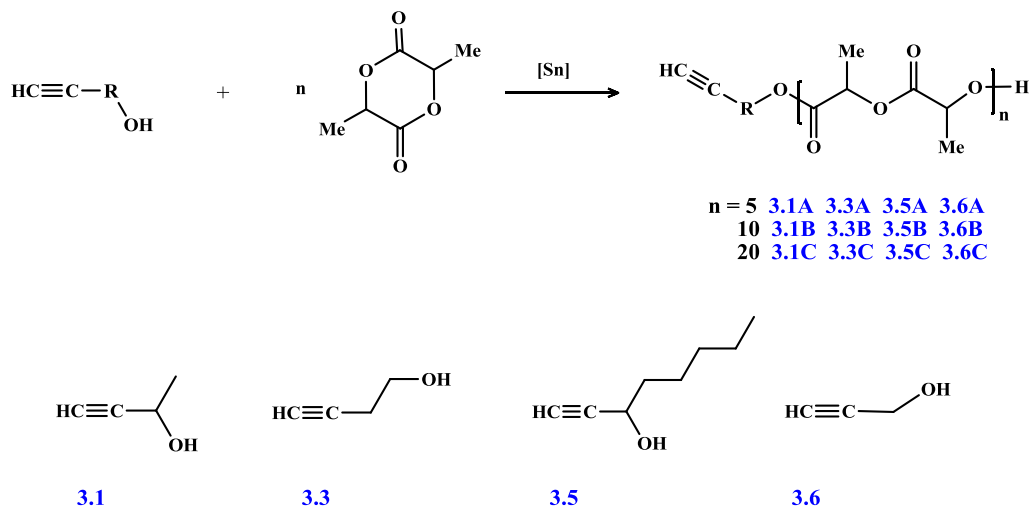


Schemat 9. Sposób tworzenia katalizatora rutenu w etapie inicjowania metatetycznej polimeryzacji hydroksyacetylenów.

Niezależnie od mechanizmu inicjowania, obecność atomu tlenu w alkinie prowadzi do tworzenia się kompleksów z winylokarbenowym ligandem chelatowym ($\text{Ru-III}\alpha_Ch$ i $\text{Ru-IV}\alpha_Ch$ oraz $\text{Ru-III}\beta_Ch$ i $\text{Ru-IV}\beta_Ch$, schemat 9). Przewidywano, że trwałość tych kompleksów będzie wyższa niż analogicznych kompleksów nie zawierających dodatkowego wiązania Ru-O ($\text{Ru-III}\alpha$ i $\text{Ru-IV}\alpha$ oraz $\text{Ru-III}\beta$ i $\text{Ru-IV}\beta$). W celu potwierdzenia tej hipotezy podjęłam współpracę z prof. dr. hab. Jarosławem Handzlikiem z Instytutu Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Krakowskiej, który przeprowadził obliczenia kwantowo-mechaniczne (DFT) trwałości sugerowanych przeze mnie związków przejściowych. Zgodnie z obliczeniami kompleksy z ligandami chelatowymi wykazują wyższą trwałość termodynamiczną aniżeli kompleksy bez dodatkowego wiązania Ru-O. Trwałość kompleksów z pierścieniem 5-cio członowym ($\text{Ru-III}\beta_Ch$ i $\text{Ru-IV}\beta_Ch$) jest znacznie wyższa niż w przypadku kompleksów $\text{Ru-III}\alpha_Ch$ i $\text{Ru-IV}\alpha_Ch$, co raczej eliminuje je jako aktywne katalizatory polimeryzacji.

Powyższe rezultaty są cennym osiągnięciem opisanym w pracy **H4**. Późniejsze, teoretyczne badania DFT ścieżek polimeryzacji hydroksyacetylenów w obecności badanych kompleksów Grubbsa,²⁰ w pełni potwierdziły wyniki moich badań eksperymentalnych.

Na podstawie badań metatezowej polimeryzacji hydroksyacetylenów [**H4**], do syntezy poli(L-laktydów) funkcjonalizowanych grupą acetylenową (makromonomerów) wybrałam cztery hydroksyacetyleny różniące się położeniem podstawnika hydroksylowego (schemat 10) [**H5**].



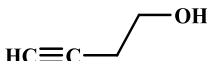
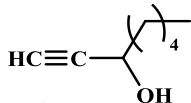
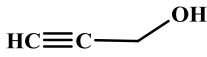
Schemat 10. Polimeryzacja z otwarciem pierścienia L-laktydu inicjowana hydroksyacetylenami (**3.1**, **3.3**, **3.5** i **3.6**) w obecności Sn(Oct)₂.

Analogicznie jak w syntezie makromonomerów zakończonych grupą oksanorbonylową [**H3**], długość łańcucha polimerowego była kontrolowana przy pomocy stosunku molowego hydroksyacetyleny do L-laktydu w reakcji ROP. Lepszą zgodność stopnia spolimeryzowania wyznaczonego eksperymentalnie z teoretycznym obserwowałam dla makromonomerów syntezowanych w obecności liniowych hydroksyacetylenów **3.3** i **3.6** aniżeli w obecności **3.1** i **3.5** posiadających zawadę steryczną, szczególnie w syntezie makromonomerów o dużych masach cząsteczkowych (tabela 3). Niezależnie od rodzaju użytego hydroksyacetyleny obserwowałam spadek wartości PDI wraz ze wzrostem długości łańcucha polimerowego.

Tabela 3. Charakterystyka otrzymanych makromonomerów (M).^a

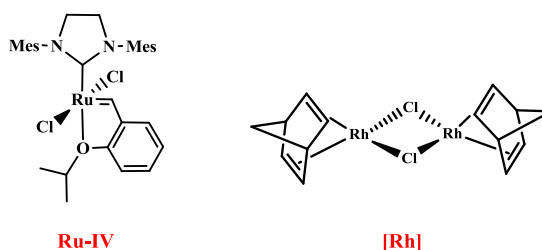
ROH	[LA]/[ROH]	M	Czas (dni)	GPC		
				M_n	PDI	n
 3.1	5	3.1A	1	946	1,32	6
	10	3.1B	1	1735	1,12	12
	20	3.1C	1	1918	1,14	13

²⁰ P. Śliwa, J. Handzlik, I. Czełuśniak, *J. Organomet. Chem.*, 767 (2014) 6-15.

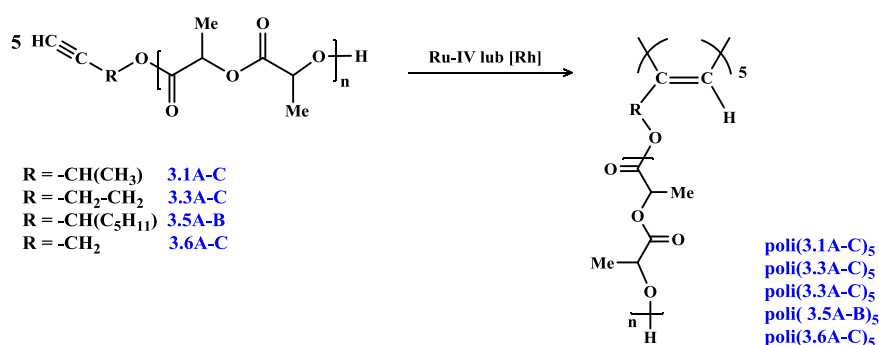
 3.3	5	3.3A	1	908	1,17	6
	10	3.3B	1	1461	1,13	10
	20	3.3C	1	2678	1,09	18
 3.5	5	3.3A	1	1096	1,26	7
	10	3.3B	1	1693	1,21	11
 3.6	5	3.6A	1	698	1,32	5
	10	3.6B	1	1408	1,21	9
	20	3.6C	1	2757	1,12	19

a) Warunki reakcji: $[LA]_0 = 1M$; $[LA]_0/[Sn(Oct)_2]_0 = 200$; rozpuszczalnik PhMe, $T=70^\circ C$

Otrzymane makromonomery zostały użyte do syntezy kopolimerów szczepionych, w reakcji polimeryzacji inicjowanej katalizatorem Hoveydy-Grubbsa 2-jej generacji (**Ru-IV**). W celu porównania efektywności polimeryzacji oraz określenia struktury otrzymanych materiałów kopolimerowych, analogiczne kopolimery szczepione były także syntezowane w obecności kompleksu $[Rh_2(\mu-Cl)_2(NBD)_2]$ [**Rh**], stereoselektywnego inicjatora polimeryzacji alkinów zawierających między innymi grupy estrowe²¹ (schemat 11).



katalizatory zastosowane w syntezie kopolimerów szczepionych



Schemat 11. Polimeryzacja makromonomerów katalizowana kompleksami **Ru-IV** oraz $[Rh_2(\mu-Cl)_2(NBD)_2]$ [**Rh**].

Zastosowanie obu kompleksów jako katalizatorów polimeryzacji pozwoliło otrzymać kopolimery szczepione o zadanej długości łańcucha poliacetylenowego i wąskiej dystrybucji masy cząsteczkowej (PDI = 1.02-1.2 dla **Ru-IV** i 1.02-.1.13 dla [**Rh**]).

²¹ a) T. Masuda, F. Sanda, *Polymerization of substituted acetylenes w Handbook of Metathesis*, H. Grubbs (ed.), Wiley-VCH, 2003, 375.; b) M. Kozuka, T. Sone, Y. Sadahiro, M. Tabata, T. Enoto, *Macromol. Chem. Phys.* 203 (2002) 66.; c) F. Sanda, Y. Yukawa, T. Masuda, *Macromol. Polymer* 45 (2004) 849.

Na wydajność polimeryzacji miały wpływ takie czynniki jak: budowa grupy końcowej oraz długość łańcucha polilaktydowego w makromonomerze (tabela 4). Wyższą aktywność katalityczną obu kompleksów obserwuje się w reakcjach polimeryzacji makromonomerów zawierających liniowe grupy końcowe (3.3A-C i 3.6A-C) aniżeli grupy rozgałęzione.

Tabela 4. Wybrane reakcje polimeryzacji makromonomerów (M).*

Makromonomer (M)	Kopolimer szczepiony	[Kat]	Zawartość nieprzereagowanego M (%) ^{a)}
3.1A	poli(3.1A) ₅	Ru-III	42 (<i>homo</i> -PLA)
3.1B	poli(3.1B) ₅	Ru-III [Rh]	40 31 (<i>homo</i> -PLA)
3.1C	poli(3.1C) ₅	Ru-III [Rh]	59 60
3.3A	poli(3.3A) ₅	Ru-III	14 (<i>homo</i> -PLA)
3.3B	poli(3.3B) ₅	Ru-III [Rh]	14 10
3.3C	poli(3.3C) ₅	[Rh]	31
3.5A	poli(3.5A) ₅	Ru-III [Rh]	64 65
3.5B	poli(3.5B) ₅	Ru-III [Rh]	62 60
3.6A	poli(3.6A) ₅	Ru-III [Rh]	22 (<i>homo</i> -PLA) 26 (<i>homo</i> -PLA)
3.6B	poli(3.6B) ₅	Ru-III [Rh]	38 (<i>homo</i> -PLA) 36 (<i>homo</i> -PLA)
3.6C	poli(3.6C) ₅	Ru-III [Rh]	43 (<i>homo</i> -PLA) 44 (<i>homo</i> -PLA)

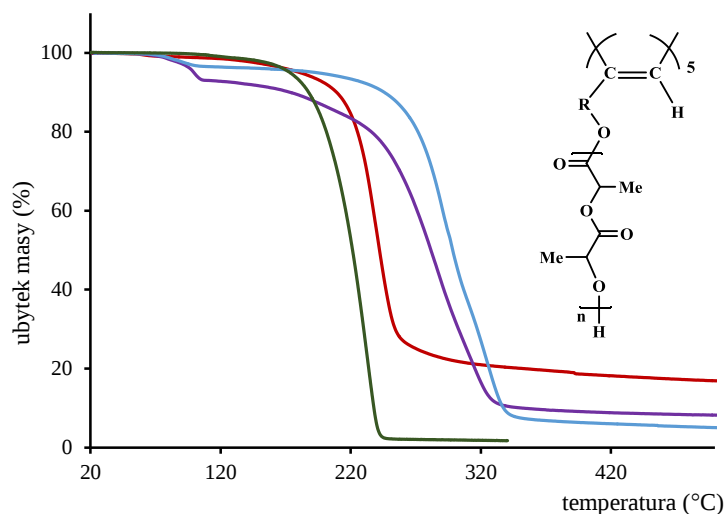
*Warunki reakcji: katalizator Ru-IV lub [Rh]; rozpuszczalnik: THF; temperatura pokojowa, 24h.

^{a)}Zawartość *homo*-PLA lub mieszaniny nieprzereagowanego M i *homo*-PLA wyznaczono na podstawie chromatogramu GPC produktu.

Analiza produktów polimerowych za pomocą chromatografii GPC oraz spektroskopii ¹H NMR wykazała obecność *homo*-PLA we wszystkich produktach polimeryzacji, a część z nich była zanieczyszczona także nieprzereagowanym makromonomerem.

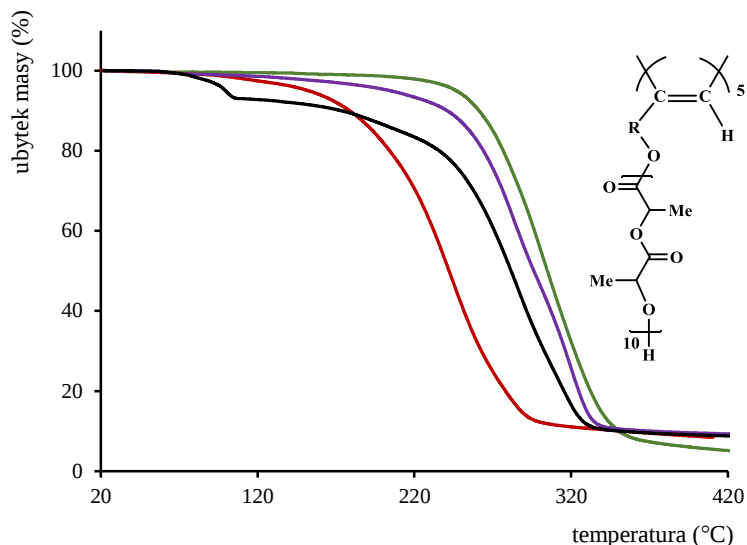
Niezależnie od użytego kompleksu, otrzymałam dobrze rozpuszczalne kopolimery szczepione o zadanej strukturze, w których ułożenie protonów olefinowych łańcucha głównego było w pozycji *cis*. Jest to pierwszy przypadek zastosowania kompleksu

alkilidenowego rutenu jako katalizatora polimeryzacji alkinów z dużym podstawnikiem – łańcuchem poli(L-laktydowym). Jest to cenne osiągnięcie opisane w pracy **H5**.



Rysunek 6. Krzywe termograwimetryczne makromonomeru (—)3.6C oraz kopolimerów (—)poli(3.6A)₅, (—)poli(3.6B)₅ i (—)poli(3.6C)₅.

Badania termograwimetryczne (TGA) otrzymanych makromonomerów oraz kopolimerów szczepionych wykazały, iż obecność łańcucha poli-acetylenowego w kopolimerych w znacznym stopniu zwiększa trwałość produktu (rys. 6). Ponadto trwałość termiczna kopolimeru zależy także od rodzaju podstawnika przywiązaniu podwójnym w łańcuchu głównym (rysunek 7). Liniowy poli(3.6B)₅ ulega degradacji znacznie szybciej aniżeli zatłoczony sterycznie poli(3.1B)₅.



Rysunek 7. Krzywe termograwimetryczne kopolimerów (—)poli(3.1B)₅, (—)poli(3.3B)₅, (—)poli(3.5B)₅ oraz (—)poli(3.6B)₅.

Przeprowadzone badania wykazały, że kompleks **Ru-IV** może zostać z powodzeniem zastosowany do syntezy kopolimerów szczepionych z krótkim łańcuchem poli-acetylenowym i wąskiej dystrybucji masy cząsteczkowej (PDI = 1.02 – 1.15). Takie materiały kopolimerowe ze względu na obecność łańcucha poliacetylenowego, który w znacznym stopniu zwiększa trwałość produktu, mogą wykazywać potencjalne zastosowanie jako materiały

biodegradowalne w medycynie. Wyniki badań, szczegółowo opisane w pracy **H5**, stanowią istotny wkład w rozwój badań nad syntezą materiałów o projektowanych właściwościach.

W trakcie badań poświęconych syntezie makromonomerów polilaktydowych zawierających końcowe grupy acetylenowe zaobserwowałam, że tylko w przypadku makromonomerów zawierających dłuższe łańcuchy polilaktydowe (liczba merów, $n \geq 10$) zastosowanie metanolu jako czynnika strącającego prowadziło do otrzymania żądanych produktów. Makromonomery o niskim stopniu spolimeryzowania ($n < 10$) wymagały

zastosowania heptanu lub heksanu jako czynnika strącającego. Próba strącenia takiego oligomeru za pomocą szeroko stosowanego w literaturze metanolu prowadziła do uzyskania polimeru z bardzo małą wydajnością, przy wysokiej konwersji laktydu. Ponadto, makromonomery o niskich masach cząsteczkowych posiadały wyższe indeksy polidispersyjności (tabela 3) [H5]. Problem ten był także obserwowany przez innych badaczy, jednak nikt nie podjął się próby wyjaśnienia tego zjawiska.²² W przypadku oligomerów ($M \sim 10^3$) najczęściej produkt strącany jest heptanem, natomiast metanol stosowany jest dla polimerów o dużych masach cząsteczkowych. Należy podkreślić, że oligomery polilaktydowe o niskich masach cząsteczkowych należą do materiałów mających szerokie zastosowanie między innymi w farmacji jako nośniki leków. Obecnie stosowane metody syntezy takich materiałów, polegające głównie na bezpośredniej kondensacji kwasu mlekowego, nie są tak wydajne jak reakcja polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP).²³ Stąd podjęłam próbę wyjaśnienia wpływu warunków syntezy i wydzielania oligomeru na właściwości otrzymanego produktu [H6]. Do badań wybrałam niskocząsteczkowe oligomery poli(L-laktydowe) zakończone grupą propynylową, **3.6A** i **3.6B**, których stopień spolimeryzowania wynosił odpowiednio 5 i 10 merów. W oparciu o dane literaturowe masa cząsteczkowa poli(L-laktydów) jest kontrolowana za pomocą stosunku molowego [LA]/[alkohol] i nie zależy od stężenia $[\text{Sn}(\text{Oct})_2]$. Zgodnie z mechanizmem koordynacji-insercji reakcji ROP laktydu inicjowanej przez $[\text{Sn}(\text{Oct})_2]$, przy stosunku $[\text{Sn}(\text{Oct})_2]/[\text{alkohol}] > 2$ alkohol zachowuje się głównie jako czynnik przeniesienia łańcucha (ang. *chain-transfer agent*).^{17a,24} Z tego powodu oligomery były otrzymywane w reakcjach ROP L-laktydu przy stosunku molowym $[\text{Sn}]/[\text{L-LA}]/[\text{3.6}] = 1/5/1, 1/20/4$ oraz $1/10/1$ (tabela 5).

Tabela 5. Charakterystyka wybranych oligomerów (M).^a

Oligomer	[Sn]/[LA]/[3.6]	teoret. M_n	GPC		
			M_n	PDI	n
3.6A	1/5/1	776	702	1,37	5
3.6A	1/5/1 ^{b)}	776	-	-	-
3.6B	1/20/4	776	679	1,23	4
3.6B	1/10/1	1496	1567	1,32	10

^{a)}Warunki reakcji: [LA]₀ = 1M; rozpuszczalnik PhMe, T = 70°C, 7h; ^{b)}oligomer został strącony metanolem.

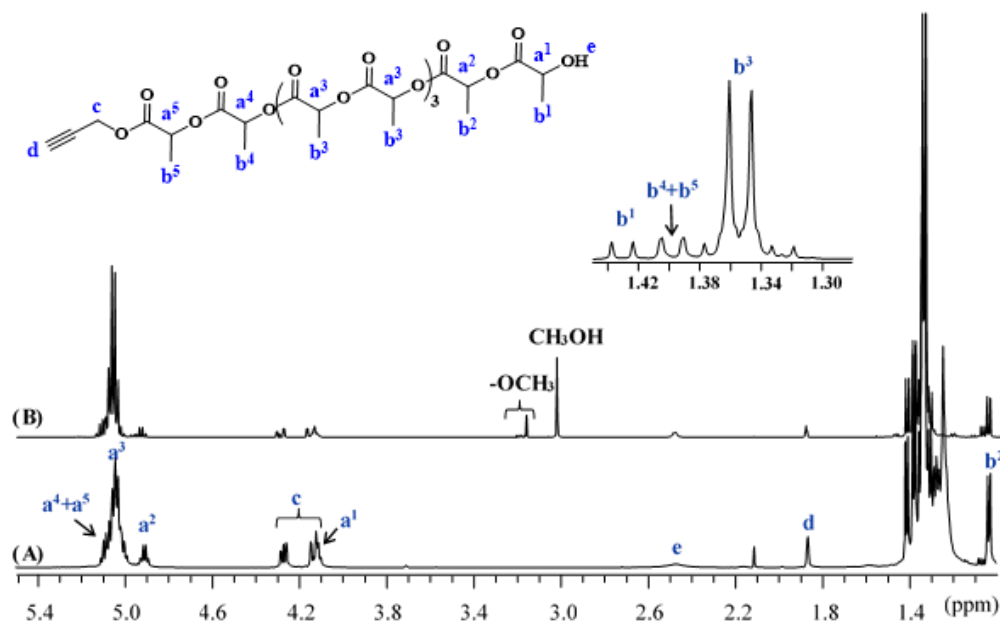
W przypadku oligomerów **3.6B** użycie heptanu i metanolu jako czynnika strącającego dawało produkt o żądanej masie cząsteczkowej. Natomiast oligomery **3.6A** o niskiej masie cząsteczkowej strącano heptanem. Próba rekrytalizacji **3.6A** z układu THF/metanol

²² a) N. Sugai, T. Yamamoto, Y. Tezuka, *ACS Macro Lett.* 1 (2012) 902; b) M. Ryner, A. Finne, A.-C. Albertsson, H.R. Kricheldorf, *Macromolecules* 34(2001) 7281.; c) K. Stridsberg, M. Ryner, A.-C. Albertsson, *Macromolecules* 33 (2000) 2862; d) Kowalski, J. Libiszowski, T. Biela, M. Cypryk, A. Duda, S. Penczek, *Macromolecules* 38 (2005) 8170.

²³ J. Pretula, S. Słomkowski, S. Penczek, *Advanced Drug Delivery Reviews* 107 (2016) 3.

²⁴ a) A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Macromolecules* 33 (2000) 7359.; b) A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Macromol. Rapid Commun.* 19 (1998) 567.

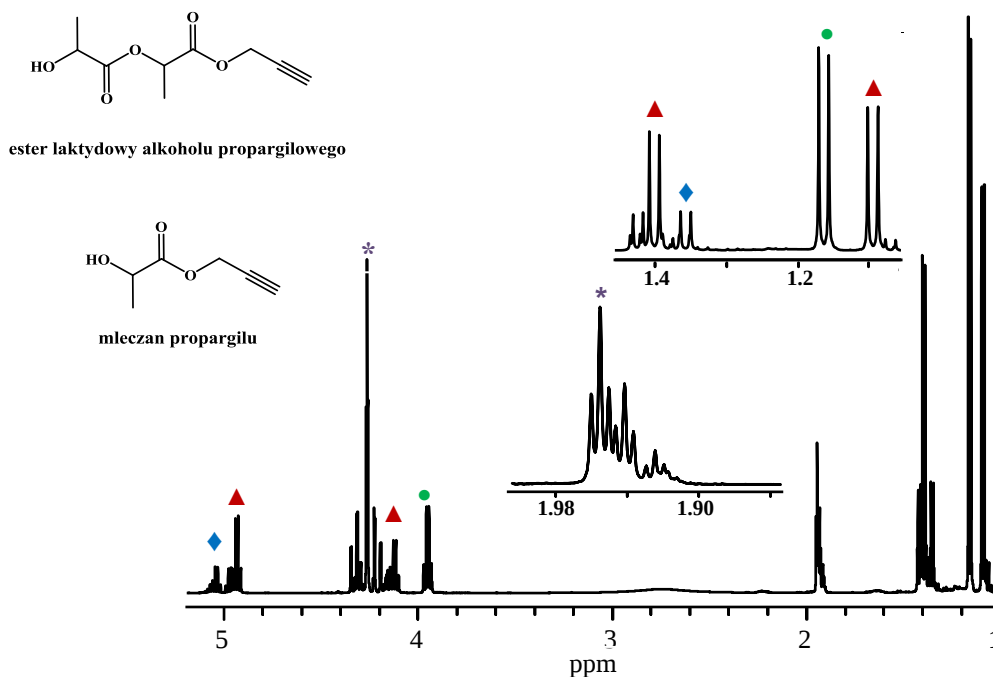
przewiodła do otrzymania śladowych ilości produktu mimo, iż widmo ^1H NMR oligomeru przed rekrytalizacją wykazało obecność sygnałów charakterystycznych dla żadanego produktu (rysunek 10A). Wnikliwa analiza widma ^1H NMR produktu nierozpuszczalnego w metanolu wykazała znaczny spadek sygnałów charakterystycznych dla protonów końcowej grupy propynyłowej oligomeru oraz pojawienie się nowych sygnałów przypisanych końcowej grupie metylowej (rysunek 10B).



Rysunek 10. Widma ^1H NMR przedstawiające rozkład makromonomeru **3.6A**: oligomer strącony heptanem (A), oligomer po rekrytalizacji z układu THF/metanol (B).

Analiza widma ^1H NMR produktów rozpuszczalnych w metanolu wykazała obecność dużej ilości estru laktydowego zawierającego grupę propynyłową, a także estru z grupą metylową. Ten wynik sugeruje, że **3.6A** ulega rozkładowi pod wpływem alkoholu z równoczesną substytucją końcowej grupy propynyłowej w oligolaktydzie i/lub estrze grupą metylową. Otrzymane wyniki mogą świadczyć o cięciu łańcucha oligomeru w obecności alkoholu. Aby udowodnić tę tezę przeprowadziłam rekrytalizację oligomeru **3.6A** w układzie THF/metanol z dodatkiem śladowych ilości $\text{Sn}(\text{Oct})_2$. Eksperyment potwierdził, że rozkład oligomeru zachodzi znacznie szybciej w obecności inicjatora. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku makromonomerów zawierających dłuższe łańcuchy ($n \geq 10$), metanol nie rozkładał oligomeru.

Mając na uwadze fakt, że utworzenie estru laktydowego zachodzi przy nadmiarze alkoholu przeprowadziłam katalityczną reakcję L-laktydu w obecności alkoholu propargilowego i oktanianu cyny(II), w którym celowo użyłam duży nadmiar alkoholu w stosunku do estru ($[\text{Sn}]/[\text{L-LA}]/[\text{3.6}] = 1/1/3$). Spodziewałam się głównie estru laktydowego alkoholu propargilowego jako produktu reakcji. Dokładna analiza produktów za pomocą spektroskopii ^1H NMR wykazała utworzenie głównie spodziewanego estru laktydowego oraz dodatkowo mleczanu propargilu jako produktu alkoholizy L-laktydu (odpowiednio, 52% i 37% wydzielonych produktów, rysunek 11). Zaskoczeniem dla mnie było zidentyfikowanie niskocząsteczkowego oligomeru wśród produktów reakcji (11%).



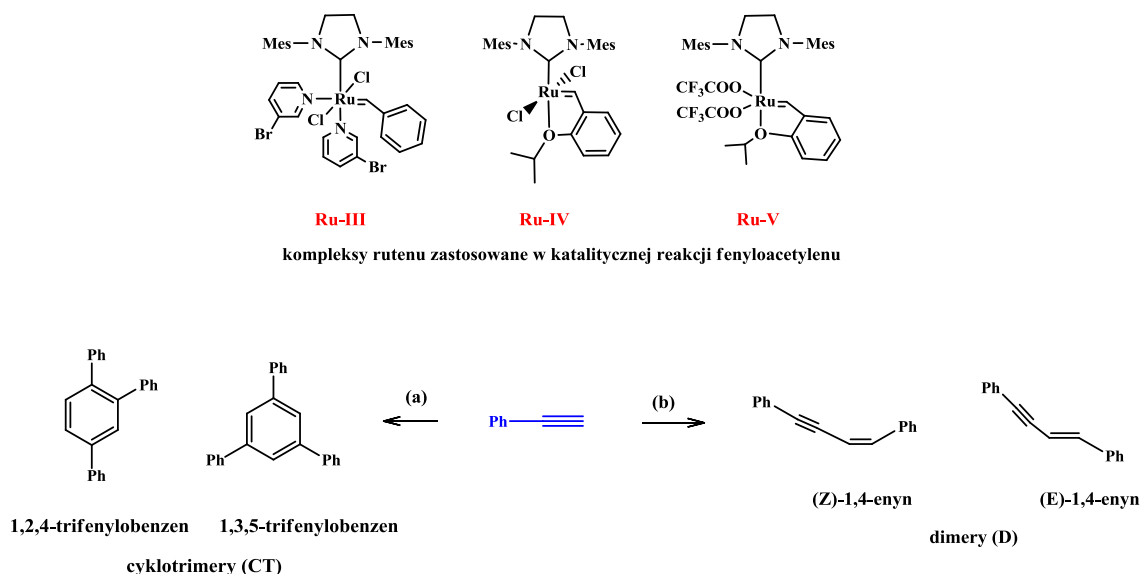
Rysunek 11. Widmo ^1H NMR produktów reakcji L-laktydu w obecności nadmiaru alkoholu propargilowego katalizowanej $\text{Sn}(\text{Oct})_2$. Sygnały protonów nieprzereagowanego alkoholu, estru laktydowego, mleczanu propargilu oraz oligomeru oznaczono odpowiednio (*), (•), (▲) i (◆).

Wyniki te wskazują, że polilaktyd syntezowany w reakcji ROP, w obecności $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ zawsze jest zanieczyszczony estrami laktydowymi. Jednak w przypadku polilaktydów zawierających łańcuchy dłuższe niż 5 merów, estry te są bardzo łatwo oddzielane od polimeru metanolem. Otrzymane w ten sposób polimery charakteryzują się niskimi współczynnikami polidispersyjności. Natomiast w przypadku niskocząsteczkowych oligomerów nierozpuszczalne w węglowodorach estry nie są oddzielane od oligomeru, co istotnie wpływa na zwiększenie wartości współczynnika polidispersyjności produktu. Wnioski te stanowią cenne osiągnięcie z praktycznego punktu widzenia, gdyż $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ wykorzystywany jest w syntezie laktydu na skalę przemysłową.

4.1.4. Alkilidenowe kompleksy rutenu w niemetalotycznych reakcjach alkinów arylowych.

W literaturze opisano niewiele przykładów zastosowań alkilidenowych kompleksów rutenu w niemetalotycznych reakcjach alkinów aromatycznych, takich jak cyklotrimeryzacja i dimeryzacja (schemat 12). Kompleksy te, głównie zawierające ligandy fosfinowe, wykazywały dobrą aktywność katalityczną w reakcjach dimeryzacji alkinów prowadząc do utworzenia enynów oraz w cyklotrimeryzacji triynów i diynów z alkinami i nityrami.

Celem tej części badań było sprawdzenie właściwości katalitycznych alkilidenowych kompleksów rutenu nie zawierających ligandów fosfinowych, w reakcjach dimeryzacji i cyklotrimeryzacji fenyloacetyleny (schemat 12). Podjęłam także próby wyjaśnienia mechanizmu inicjowania tych reakcji badanymi kompleksami rutenu. Wyniki badań zostały opisane w publikacjach **H7** - **H9**.



Schemat 12. Reakcje katalityczne fenyloacetyleny: cyklotrimeryzacja (a) i dimeryzacja (b) inicjowane kompleksami rutenu **Ru-III**, **Ru-IV** i **Ru-V**.

Przeprowadziłam badania aktywności katalitycznej kompleksów **Ru-III**, **Ru-IV** i **Ru-V**, w reakcjach fenyloacetylenem badając wpływ użytego rozpuszczalnika, temperatury i czasu trwania reakcji na selektywność reakcji (tabela 6).

Tabela 6. Wybrane reakcje cyklotrimeryzacji i dimeryzacji fenyloacetyleny (S) inicjowane badanymi kompleksami rutenu (Ru).

nr	[Ru]	[S]/[Ru]	Rozp.	T (°C)	Czas (h)	Wydajność ^{a)} (%)	Produkty (%)	
							CT/D ^{b)}	Z/E ^{c)}
1		25	PhMe	25	24	52	90/10	- ^{d)}
2		25	THF	25	24	36	100/0	- ^{d)}
3	Ru-IV	25	CH ₂ Cl ₂	25	24	46	80/20 ^{e)}	- ^{d)}
4		50	PhMe	25	72	37	89/11	- ^{d)}
5		50	PhMe	110	5	48	64/36	88/12
6		50 ^{g)}	PhMe	110	5	98	6/94	87/13
7		50	PhMe	25	72	38	53/47	61/39
8	Ru-V	50	THF	25	72	14	37/63	74/26
9		50	CH ₂ Cl ₂	25	72	22	24/76	70/30

10	50	PhMe	110	5	36	39/61	62/38
11	50 ^{g)}	PhMe	110	5	99	3/97	86/14
12	50	PhMe	25	72	30	34/66	94/6
13	50	THF	25	72	26	10/90	88/12
14	50	CH ₂ Cl ₂	25	72	20	20/80	69/31
15	50	PhMe	110	5	38	45/55	94/6
16	50 ^{f)}	PhMe	110	5	50	22/78	60/40
17	50 ^{g)}	PhMe	110	5	84	11/89	76/24

a) Wydajność obliczona po wydzieleniu produktów organicznych.

b) Wyznaczone na podstawie chromatogramów GC-MS.

c) Wyznaczone z widm ¹H NMR mieszaniny produktów (porównanie powierzchni sygnałów protonów olefinowych *Z*- i *E*-enynów).

d) Nie wyznaczono (zbyt niski stosunek sygnałów protonów olefinowych w ¹H NMR)

e) W mieszaninie zidentyfikowano także difenylobutadien.

f) PhC₂H dodano po termicznym rozkładzie inicjatora w 110°C przez 2h.

g) Do mieszaniny reakcyjnej dodano 5 eq. wolnej PPh₃.

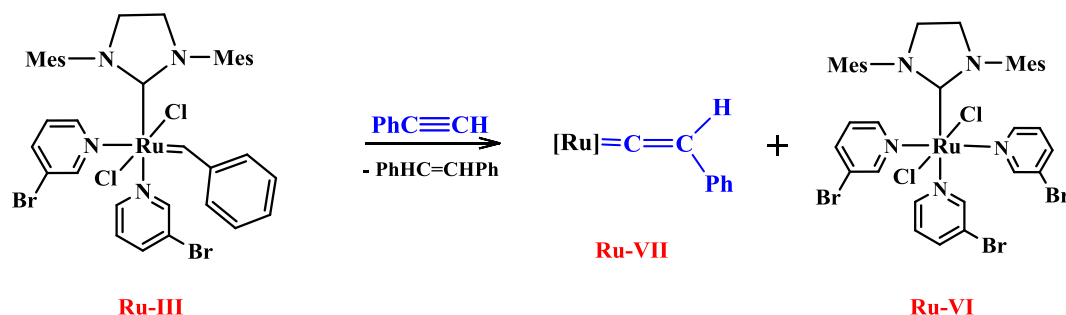
Badane kompleksy wykazują aktywność katalityczną w obu reakcjach prowadząc do otrzymania cyklotrimerów, 1,3-5- i 1,2,4-trifenylobenzenu oraz stereoizomerów *cis* (*E*) i *trans* (*Z*) 2,4-difenylobut-1-en-3-ynu, z różnymi wydajnościami zależnymi od warunków przeprowadzonych reakcji. W przypadku katalizatora Hoveydy-Grubbsa (**Ru-IV**), w temperaturze pokojowej fenyloacetylen ulegał głównie reakcji cyklotrimeryzacji, a zastosowanie THF jako rozpuszczalnika pozwoliło otrzymać selektywnie 1,3-5- i 1,2,4-trifenylobenzen (poz. nr 1-4, tabela 6). Natomiast kompleks **Ru-III** wykazuje znacznie wyższą aktywność w kierunku dimeryzacji fenyloacetyleny (poz. nr 12-15). We wszystkich przypadkach, zastosowanie dichlorometanu jako rozpuszczalnika skutkowało zmniejszeniem wydajności cyklotrimerów w stosunku do dimerów.

Wszystkie badane kompleksy wykazują wzrost aktywności katalitycznej wraz ze wzrostem temperatury reakcji (poz. nr 5, 10, 15). Podwyższenie temperatury zwiększa także selektywność reakcji. Dodanie do reakcji niewielkiej ilości trifenylofosfiny pozwoliło otrzymać głównie produkty dimeryzacji (poz. nr 6, 11, 17).

Rozkład termiczny kompleksu **Ru-III**, a następnie dodanie do reakcji nadmiaru fenyloacetyleny prowadziło do zwiększenia zarówno konwersji alkinu jak i selektywności dimeryzacji (poz. nr 16 vs 15). Wynik ten sugeruje, że do utworzenia aktywnego katalizatora dimeryzacji zachodzi dopiero po rozkładzie kompleksu. Reakcje katalityczne fenyloacetyleny z udziałem kompleksu **Ru-III**, prowadzone w próbówce NMR, potwierdziły tę hipotezę. W reakcji przeprowadzonej z niewielkim nadmiarem fenyloacetyleny zidentyfikowałam stilben, będący wynikiem połączenia dwóch ligandów benzylidenowych, co świadczy o rozkładzie kompleksu i było już obserwowane dla katalizatorów Grubbsa 2-jej generacji.²⁵ W reakcji zidentyfikowano także kompleks rutenu z trzema ligandami

²⁵ a) M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 7207.; b) M. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 6543.

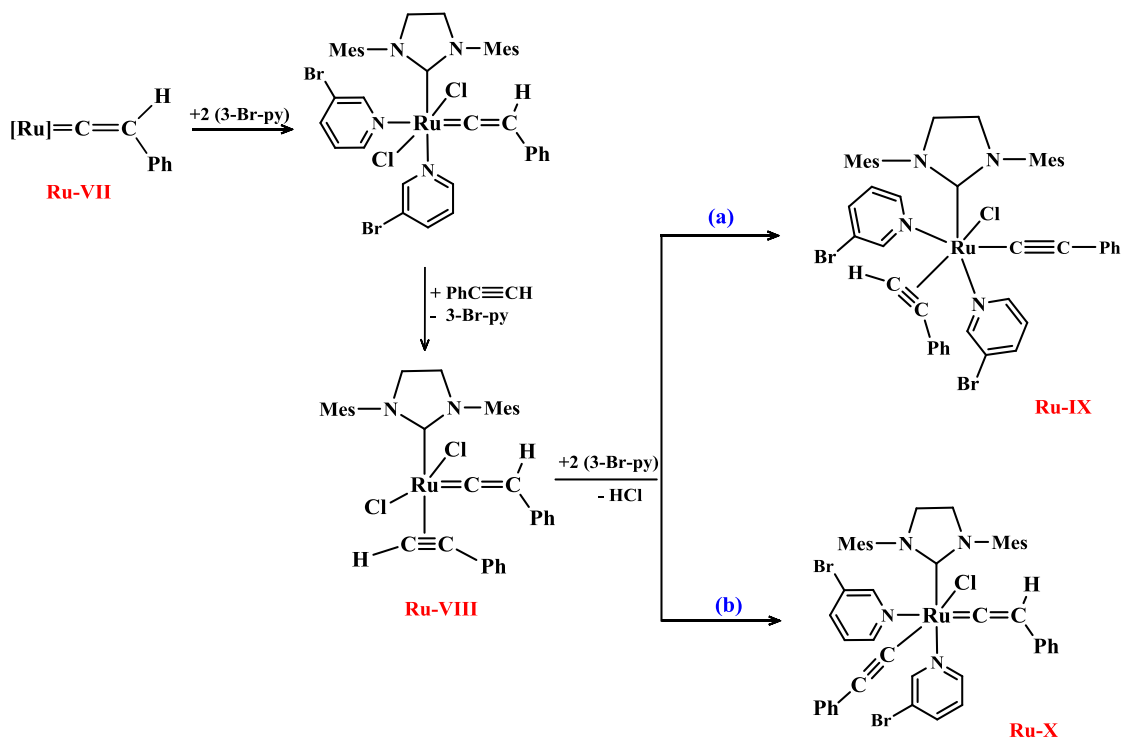
3-bromopirydynowymi, $[(H_2IMes)RuCl_2(3-Br-py)_3]$ (**Ru-VI**) oraz kompleks winylidenowy rutenu (**Ru-VII**), o czym świadczyło pojawienie się sygnału przy δ 4.44 ppm pochodzącego od β -protonu w ligandzie winylidenowym. (schemat 13).



Schemat 13. Produkty rozkładu kompleksu **Ru-III** w obecności fenyloacetyleny.

Mając to na uwadze postanowiłam sprawdzić, czy obecność fenyloacetyleny jest konieczna do rozkładu inicjatora i utworzenia kompleksu **Ru-VI**. W tym celu, w próbówce NMR, przeprowadziłam reakcję termicznego rozkładu **Ru-III** rozpuszczonego w deuterowanym toluenie. Analiza widm 1H NMR produktów rozkładu wykazała obecność stilbenu potwierdzając tym samym rozkład inicjatora. W widmie 1H NMR rozłożonego kompleksu pojawiły się także sygnały charakterystyczne dla kompleksu **Ru-VI**. Wyniki te świadczą o tym, że w przypadku katalizatora Grubbsa 3-ej generacji w procesie rozkładu uczestniczy 3-bromopirydyna prowadząc do utworzenia **Ru-VI** z ligandami pirydynowymi. Należy tutaj podkreślić, że rozkład termiczny analogicznych alkilidenowych kompleksów rutenu z ligandami fosfinowymi jest hamowany obecnością fosfiny.^{25a} Procesy rozkładu kompleksu **Ru-III** zachodzą niezależnie od warunków prowadzenia reakcji, ale obecność alkinu zdecydowanie przyspiesza rozkład kompleksu (z 24h w 60°C vs 15 min w temperaturze pokojowej, w obecności fenyloacetyleny). Dodanie nadmiaru alkinu do rozłożonego kompleksu prowadzi do utworzenia kompleksu winylidenowego już w pierwszych minutach reakcji. Należy podkreślić, że w trakcie reakcji nie zaobserwowałam spadku intensywności sygnałów od utworzonego kompleksu **Ru-VI**. Dodanie kolejnej porcji fenyloacetyleny nie wpłynęło na intensywność tych sygnałów, a sam alkin uległ przereagowaniu dając głównie enyny. Wyniki te świadczą o tym, że kompleks **Ru-VI** jest stabilny w warunkach reakcji. Natomiast katalityczna transformacja fenyloacetyleny zachodzi w obecności kompleksu winylidenowego, utworzonego w wyniku reakcji niezidentyfikowanego produktu rozkładu **Ru-III** nie zawierającego ligandów pirydynowych, z fenyloacetylenem. Na podstawie widm 1H NMR przeprowadzonych reakcji tylko około 30% wyjściowego **Ru-III** reaguje z alkinem dając winylidenowy kompleks rutenu, natomiast reszta kompleksu przekształca się do **Ru-VI**. Powyższe obserwacje są cennym osiągnięciem opisanym w pracy **H7**.

Wyniki eksperymentalne potwierdzają, że dimeryzacja alkinu zachodzi w obecności kompleksu winylidenowego **Ru-VII**. Obliczenia kwantowo-mechaniczne (DFT) trwałości kompleksów przejściowych, przeprowadzone przez grupę prof. dr hab. Jarosława Handzlika, wskazują, że w warunkach reakcji ten 14-elektronowy kompleks koordynuje dwie cząsteczki 3-bromopirydyny pochodzącej od rozkładu inicjatora, które następnie mogą ulec podstawieniu cząsteczką fenyloacetyleny. Na tym etapie powstawałby kompleks winylidenowy z ligandem η^2 -fenyloacetylenem (**Ru-VIII**, schemat 14).



Schemat 14. Proponowane drogi przekształcenia liganda η^2 -fenyloacetylenowego w sferze koordynacyjnej kompleksu winylidenowego rutenu.

W kolejnym etapie reakcji, zgodnie z danymi literaturowymi dotyczącymi mechanizmu reakcji dimeryzacji alkinów z utworzeniem 1,4-enynów,^{26,27} przekształcenie kompleksu **Ru-VIII** może nastąpić w dwojaki sposób; na drodze przekształcenia liganda winylidenowego do liganda σ -alkynylowego (kompleks **Ru-IX**, schemat 14 a) lub w wyniku przekształcenia liganda η^2 -fenyloacetylenowego (kompleks **Ru-X**, schemat 14 b). W obu przypadkach reakcja zachodzi z eliminacją cząsteczki HCl ze sfery koordynacyjnej rutenu. Jakkolwiek, w pierwszym przypadku produktem dimeryzacji jest izomer *E*, natomiast utworzenie kompleksu **Ru-X** prowadzi do syntezy *Z*-enynu. Z obliczeń DFT wynika, że kompleks **Ru-X** jest termodynamicznie stabilniejszy od **Ru-IX**. Ten wynik jest zgodny z danymi eksperymentalnymi przedstawionymi w tabeli 4, w których głównym produktem dimeryzacji fenyloacetyleny jest izomer (*Z*)-2,4-difenylobut-1-en-3-yn, produkt otrzymany w wyniku kolejnych etapów reakcji **Ru-X** z nadmiarem alkinu.

²⁶ C. Bianchini et al. *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 5453; *Organometallics* 13 (1994) 4616.

²⁷ Y. Wakatsuki et al. *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 9604

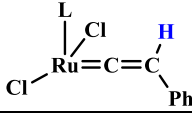
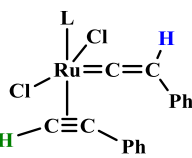
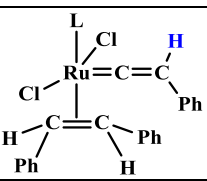
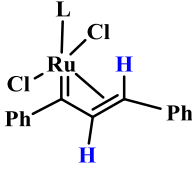
W przypadku koordynacji dwóch cząsteczek fenyloacetyleny do rutenu w produkcie rozkładu **Ru-III** powstaje kompleks $[(H_2IMes)RuCl_2(\eta^2-PhC\equiv CH)_2]$ - katalizator reakcji cyklotrimeryzacji alkinu. Utworzenie kompleksu bis(alkinowego) jest bardziej preferowane dla inicjatorów **Ru-IV** i **Ru-V**, które nie zawierają w sferze koordynacyjnej dodatkowych ligandów mogących ponownie skoordynować do rutenu blokując wolne miejsce drugiej cząsteczki alkinu. Stąd wysoka selektywność reakcji cyklotrimeryzacji alkinu w obecności tych inicjatorów. W przypadku kompleksu **Ru-III** obecność wolnej 3-bromopirydyny istotnie wpływa na selektywność reakcji dimeryzacji alkinu. Niezależnie od zastosowanego inicjatora, dodanie niewielkiej ilości trifenylofosfiny powoduje przesunięcie reakcji w stronę tworzenia enynów, co dodatkowo potwierdza wpływ liganda na selektywność reakcji fenyloacetyleny. Obecność produktów cyklotrimeryzacji fenyloacetyleny w produktach reakcji prowadzonych w temperaturze podwyższonej (szczególnie po uprzednim rozkładzie inicjatora) wskazuje na mechanizm, w którym tworzy się kompleks bis(alkinowy) rutenu. Tym samym raczej wyklucza możliwość inicjowania tej reakcji przez winylokarbenowe kompleksy rutenu, według mechanizmu zaproponowanego dla katalizatora Grubbsa 1-ej generacji.¹² Zaobserwowane przeze mnie odmienne zachowanie badanych kompleksów nie było wcześniej odnotowane w literaturze. Znane są przykłady trwałych kompleksów rutenu zawierających chelatowy ligand winyloalkilidenowy, będących produktami reakcji alkilidenowych kompleksów rutenu z alkinami, których trwałość wynika z obecności dodatkowego wiązania Ru-O.²⁸ Grubbs *et al.* opisał syntezę stabilnych η^3 -winylokarbenowych kompleksów rutenu w wyniku reakcji alkilidenowego kompleksu rutenu z alkinami dwupodstawionymi.²⁹ Ponadto, w reakcji metatezy krzyżowej alkinów z olefinami w obecności katalizatorów Hovey-Grubbsa 2-ej generacji, w pierwszym etapie reakcji postuluje się tworzenie nietrwałego kompleksu winyloalkilidenowego.³⁰ Postanowiłam więc sprawdzić czy w przypadku badanej reakcji fenyloacetyleny z kompleksem **Ru-III** nie tworzy się analogiczny kompleks η^3 -winylokarbenowy rutenu. W tym celu kontynuowałam współpracę z grupą prof. dr hab. Jarosława Handzlika, która przeprowadziła obliczenia kwantowo-mechaniczne procesu rozkładu **Ru-III** w obecności fenyloacetyleny oraz symulację widm 1H NMR postulowanych przeze mnie kompleksów tworzących się w czasie reakcji. Wyniki symulacji przesunięć chemicznych protonów dla wybranych kompleksów przedstawiono w tabeli 7 [**H8**]. Obliczone przesunięcia chemiczne dla β -protonu liganda winylidenowego w postulowanych kompleksach winylidenowych rutenu są w zakresie charakterystycznym dla tego typu związków i pokrywają się z danymi eksperymentalnymi.

²⁸ A. Fürstner, P. W. Davies, C. W. Lehmann, *Organometallics* 25 (2005) 4065.

²⁹ T. M. Trnka, M. W. Day, R. H. Grubbs, *Organometallics* 30 (2001) 3845.; A. Fürstner, P. W. Davies, C. W. Lehmann *Organometallics* 24 (2005) 4065.

³⁰ J. R. Griffiths, J. B. Keister, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* 138 (2016) 5380.

Tabela 7. Teoretyczne oraz obserwowane przesunięcia chemiczne (δ) protonów wybranych kompleksów rutenu tworzących się w reakcji **Ru-III** z fenyloacetylenem. (L = H₂IMes)

Kompleks rutenu	δ (ppm)	
	obliczona	eksperymentalna ^{a)}
Ru-VII 	7,06 (=C=CPh <u>H</u>)	3,28 (η^3 -PhC $\equiv$ C <u>H</u>) 4,44 (=C=CPh <u>H</u>) 6,53 (<u>H</u> PhC=CPh <u>H</u>)
Ru-VIII 	4,88-5,98 (=C=CPh <u>H</u>) ^{a)} 6,67 (η^3 -PhC $\equiv$ C <u>H</u>)	
	4,99 (=C=CPh <u>H</u>)	
Ru-XII 	3,63(=CPh-CH=CPh <u>H</u>) 5,84(=CPh-C <u>H</u> =CPh <u>H</u>)	

^{a)} Dane pochodzą z publikacji **H7**.

Analiza widm ¹H NMR zarejestrowanych podczas reakcji kompleksu **Ru-III** z niewielkim nadmiarem fenyloacetyleny wykazała oprócz sygnału przy δ 4,44 ppm od β -protonu liganda winylidenowego, obecność dwóch sygnałów o przesunięciu chemicznym δ 6,53 i 3,28 ppm. Intensywność tych sygnałów jest porównywalna i ulega zmianie w czasie z taką samą szybkością. Początkowo sygnały te przypisałam odpowiednio protonom olefinowym stilbenu oraz protonowi acetylenowemu η^2 -alkinu w kompleksie **Ru-VIII** (tabela 7). [**H7**] Z przeprowadzonych obliczeń teoretycznych wynika, że sygnał protonu liganda η^2 -PhC $\equiv$ CH jest mocno przesunięty w stronę niższych pól z powodu jego oddziaływania z elektrono-akceptorowym ligandem chlorkowym [**H8**]. Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami kwantowo-mechanicznymi procesu rozkładu **Ru-III** w obecności alkinu, w pierwszym etapie powstaje kompleks η^3 -winylokarbenowy rutenu **Ru-XII**, dla którego teoretyczne przesunięcia chemiczne protonów winylowych pokrywają się z sygnałami obserwowanymi w widmach ¹H NMR. Kompleks ten w obecności wolnego fenyloacetyleny ulega rozkładowi dając reaktywny, 12-elektronowy kompleks [(H₂IMes)RuCl₂] (**Ru-XIII**), który następnie może ulegać reakcji z wolną 3-bromopirydyną tworząc **Ru-VI** oraz z fenyloacetylenem tworząc kompleks winylidenowy **Ru-VII**. Badania te potwierdziły hipotezę, w której wykluczyłam możliwość inicjowania reakcji cyklotrimeryzacji fenyloacetyleny przez winylokarbenowy kompleks rutenu **Ru-XII**. Jest to cenne osiągnięcie opisane w pracy **H8**.

W kolejnym etapie swoich badań postanowiłam sprawdzić jaki jest wpływ pirydyny na reakcję tworzenia produktów dimeryzacji i cyklotrimeryzacji. Czy obecność wolnej pirydyny

stłumi reakcję cyklotrimeryzacji dzięki utworzeniu kompleksu **Ru-VI**, który nie wykazuje aktywności katalitycznej? Z badań katalitycznej reakcji fenyloacetyleny w obecności kompleksu **Ru-III**, przeprowadzonych z dodatkiem pirydyny wynika, że obecność wolnej aminy powoduje znaczny wzrost selektywności reakcji tworzenia enynów (poz. nr 1 i 2 vs poz. 3, tabela 8) [**H9**]. Jednak zbyt duże stężenie pirydyny hamuje szybkość reakcji fenyloacetyleny (poz. nr 2).

Tabela 8. Reakcje cyklotrimeryzacji i dimeryzacji fenyloacetyleny (S) inicjowane **Ru-III** w obecności wolnej pirydyny (py).

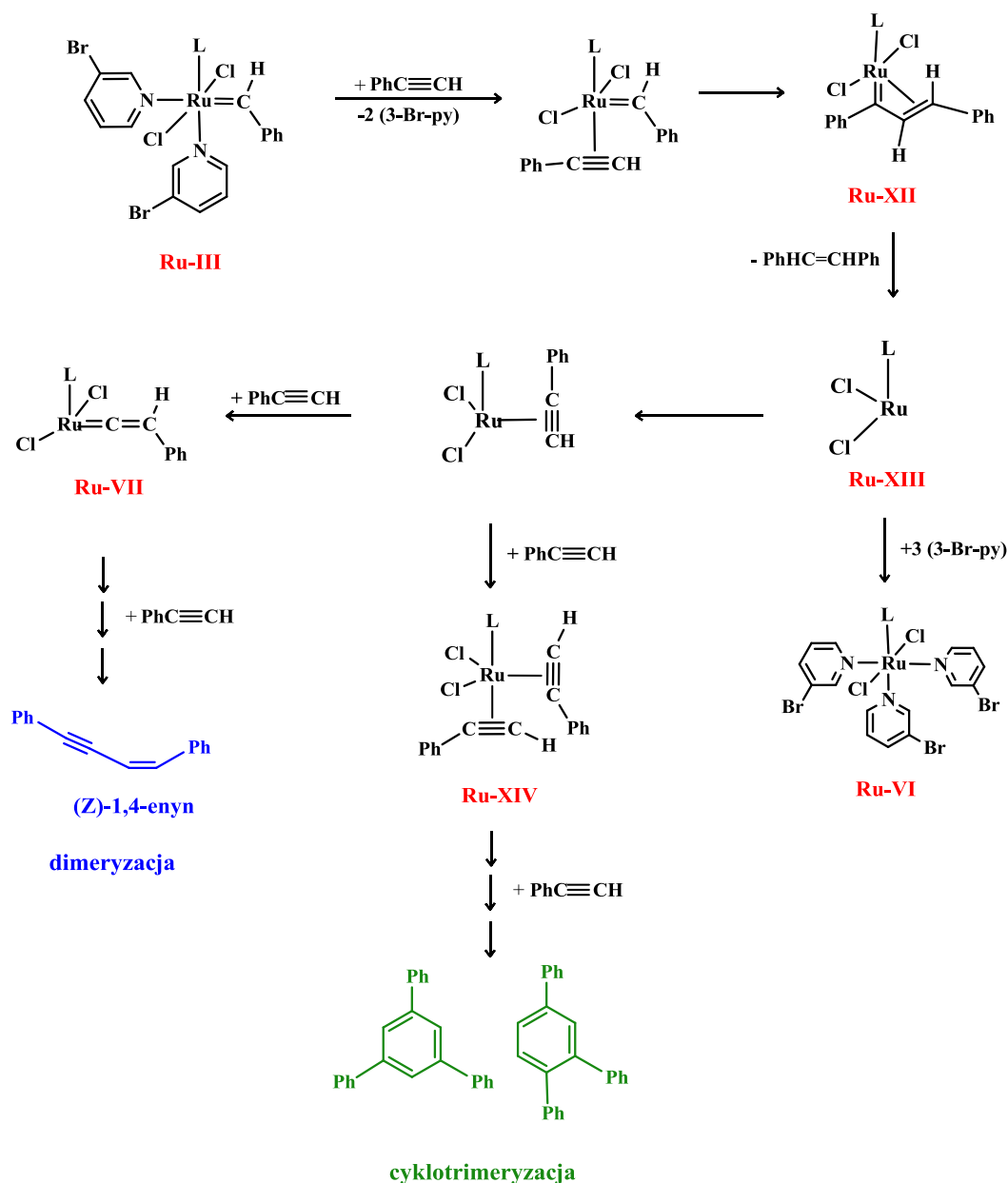
Nr	[Ru]/[py] ^{a)}	Temperatura (°C)	Wydajność (%)	Produkty (%) ^{b)}	
				CT/D ^a	Z/E ^b
1	1/5	90	69	2/98	93/7
2	1/20	90	32	3/97	92/8
3	1/0	110	38	45/55	94/6

^{a)} warunki reakcji: [Ru]/[S] = 1/50, PhMe, 5h.

^{b)} stosunek cyklotrimerów do dimerów wyznaczony na podstawie chromatogramów GC-MS; stosunek stereoizomerów enynów wyznaczony z widm ¹H NMR.

Wyniki te wskazują na udział pirydyny w procesie rozkładu kompleksu **Ru-III** pod wpływem fenyloacetyleny. Obecność wolnej aminy przyczynia się do powstania trwałego kompleksu **Ru-VI** dzięki jej koordynacji do aktywnej formy [(H₂IMes)RuCl₂] (**Ru-XIII**), powstałej w wyniku rozkładu kompleksu Grubbsa. Rezultat ten jest zgodny z badaniami DFT ścieżek mechanizmu dimeryzacji i cyklotrimeryzacji w obecności kompleksu winylidenowego **Ru-VII**.

W oparciu o badania eksperymentalne i obliczenia teoretyczne możliwych ścieżek reakcji, opisanych w publikacjach **H7**, **H8** oraz **H9**, po raz pierwszy został zaproponowany całościowy mechanizm katalitycznej reakcji fenyloacetyleny w obecności kompleksu Grubbsa 3-ej generacji (**Ru-III**). Najważniejsze etapy mechanizmu zostały przedstawione na schemacie 15 (pełna wersja schematu znajduje się w publikacji **H9**).



Schemat 15. Proponowany mechanizm rozkładu kompleksu **Ru-III** pod wpływem fenyloacetyleny, a następnie dimeryzacja i cyklotrimeryzacja alkinu. $\text{L} = \text{H}_2\text{IMes}$

W pierwszym etapie reakcji **Ru-III** z nadmiarem fenyloacetyleny następuje dekoordynacja dwóch ligandów 3-bromopirydynowych i koordynacja jednej cząsteczki alkinu do rutenu. W kolejnym etapie tworzy się kompleks η^3 -winylokarbenowy rutenu, **Ru-XII**, który w warunkach reakcji ulega rozkładowi dając reaktywny, 12-elektronowy kompleks $[(\text{H}_2\text{IMes})\text{RuCl}_2]$ (**Ru-XIII**). Kompleks ten reaguje z wolną 3-bromopirydyną tworząc **Ru-VI** oraz z fenyloacetylenem dając 14-elektronowy, $[(\text{H}_2\text{IMes})\text{RuCl}_2(\eta^2\text{-PC}\equiv\text{CH})]$. Kompleks z ligandem η^2 -alkinowym może ulec przekształceniom do liganda winylidenowego, **Ru-VII** - postulowanego katalizatora reakcji dimeryzacji fenyloacetyleny.

W warunkach reakcji katalitycznej (nadmiar fenyloacetyleny) $[(H_2IMes)RuCl_2(\eta^2-PC\equiv CH)]$ może skoordynować kolejną cząsteczkę alkinu i utworzyć kompleks bis(alkinowy), **Ru-XIV** – katalizator reakcji cyklotrimeryzacji.

Dodatkowy ligand związany do rutenu w inicjatorze ulega dekoordynacji we wstępnym etapie reakcji, a następnie koordynuje do aktywnego kompleksu przejściowego $[(H_2IMes)RuCl_2]$ (**Ru-XIII**), blokując tym samym możliwość utworzenia kompleksu bis(alkinowego) (**Ru-XIV**). Mechanizm ten znajduje potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych. Kompleks **Ru-III** wykazuje znacznie lepszą aktywność katalityczną w dimeryzacji fenyloacetyleny, natomiast **Ru-IV** w reakcji cyklotrimeryzacji (tabela 6). Obecność wolnej pirydyny w reakcji fenyloacetyleny z **Ru-III** zwiększała dodatkowo wydajność produktów dimeryzacji (tabela 8). W przypadku kompleksów typu Hoveydy-Grubbsa, zdecydowanie lepsze wyniki reakcji dimeryzacji uzyskałam w reakcjach z dodatkiem wolnej trifenylfosfiny.

Zaproponowany całościowy mechanizm katalitycznej reakcji fenyloacetyleny w obecności kompleksu **Ru-III** składa się z rozkładu kompleksu w pierwszym etapie reakcji, a następnie z procesów dimeryzacji i cyklotrimeryzacji fenyloacetyleny. Mechanizm ten pozwolił wyjaśnić różnice w inicjowaniu reakcji aryloalkinów przez badane kompleksy rutenu. Wyniki te stanowią cenne osiągnięcie opisane w pracy **H9**.

W publikacjach **H7**, **H8** i **H9** po raz pierwszy opisałam zastosowanie alkilidenowych kompleksów rutenu nieposiadających ligandów fosfinowych, w reakcjach dimeryzacji i cyklotrimeryzacji alkinu. Wyniki te stanowią istotny wkład w wyjaśnienie mechanizmu rozkładu katalizatorów Grubbsa pod wpływem alkinów. Problem ten jest niezwykle ważny nie tylko z punktu widzenia zastosowań tych kompleksów w niemetalicznych reakcjach alkinów, ale także w reakcji metatezy krzyżowej alkinów z olefinami, wykorzystywanej w syntezie sprzężonych dienów.

4.1.5. Podsumowanie

Do najważniejszych osiągnięć uzyskanych w trakcie realizacji badań będących podstawą osiągnięcia habilitacyjnego zaliczam:

- Wykazanie, że budowa pochodnych norbornenu z podstawnikami zawierającymi atomy tlenu w pozycjach 5 i 6 ma istotny wpływ na szybkość i sposób inicjowania metalicznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROMP), inicjowanej katalizatorem Grubbsa 1-ej generacji.
- Opracowanie warunków syntezy kopolimerów szczepionych w obecności katalizatora Grubbsa 3-ej generacji oraz procedury ich oczyszczania, które pozwoliły na pełną kontrolę składu i struktury otrzymanych materiałów polimerowych.

- Zastosowanie po raz pierwszy katalizatorów Hoveydy-Grubbsa 2-ej generacji oraz Grubbsa 3-ej generacji w metatetycznej polimeryzacji hydroksyacetylenów. Przeprowadzone badania mechanizmu polimeryzacji wykazały, iż w etapie inicjowania reakcji hydroksyacetyleny reagują z badanymi kompleksami rutenu zgodnie z mechanizmem α -addycji.
- Zastosowanie po raz pierwszy kompleksu Hoveydy-Grubbsa 2-ej generacji w reakcji metatetycznej polimeryzacji poliestrów zawierających końcowe grupy acetylenowe. Opracowanie warunków syntezy kopolimerów szczepionych zawierających łańcuch poliacetylenowy oraz biodegradowalne łańcuchy boczne pozwoliło na kontrolę składu i struktury otrzymanych materiałów.
- Wyjaśnienie wpływu warunków syntezy i wydzielania poliestrów zawierających końcowe grupy acetylenowe, syntezowanych w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP) w obecności oktanianu cyny, na jakość otrzymanych oligomerów. Udowodniono, że alkohol jako czynnik strącający oligomer może być stosowany tylko w przypadku oligomerów zawierających dłuższe łańcuchy ($n \geq 10$). Niskocząsteczkowe oligomery w tych warunkach ulegają rozkładowi.
- Opracowanie warunków selektywnej reakcji cyklotrimeryzacji i dimeryzacji fenyloacetyleny, inicjowanych alkilidenowymi kompleksami rutenu nie zawierających ligandów fosfinowych, czyli katalizatorem Hoveydy-Grubbsa 2-ej generacji oraz Grubbsa 3-ej generacji.
- Zaproponowanie mechanizmu katalitycznej reakcji fenyloacetyleny w obecności katalizatora Grubbsa 3-ej generacji na podstawie przeprowadzonych badań eksperymentalnych oraz obliczeń kwantowo-mechanicznych. Wyjaśniono wpływ 3-bromopirydyny w sferze koordynacyjnej rutenu na selektywność reakcji alkinu.

4.1.6. Dalsze plany naukowe

W kolejnym etapie mojej kariery naukowej planuję zająć się nowymi tematami badawczymi, które pozwolą mi wykorzystać nabytą wiedzę i umiejętności.

Tematem badawczym, którym planuję się zająć w najbliższej przyszłości jest synteza nowych materiałów kopolimerowych o projektowanych właściwościach. W tym celu nawiązałam współpracę z dr. hab. Mariuszem Majchrakiem z Wydziału Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu. Wstępne badania dotyczące polimeryzacji grupy acetylenowej monomerów dwufunkcyjnych zawierających grupy acetylenowe i norbornylowe połączone ze sobą odpowiednim łącznikiem, zostały już przeprowadzone. Otrzymałam rozpuszczalne poliacetyleny, w których grupy dikarboksyimidonorbornylowe mogą być w dalszym etapie funkcjonalizowane. Grupa norbornylowa otrzymanych

poliacetylenów może ulegać reakcji metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROMP) w obecności alkilidenowych kompleksów rutenu dając polimery usieciowane - nowe materiały, których właściwości będą stanowić kombinację właściwości poliacetylenów i poli(dikarboksyimidonorbornenów). Planujemy w najbliższej przyszłości wspólnie złożyć projekt do Narodowego Centrum Badań o dofinansowanie.

Jednym z kluczowych elementów pozwalających na syntezę kopolimeru sieciowego jest pełna kontrola jego taktyczności, którą można uzyskać dzięki zastosowaniu odpowiedniego katalizatora. Stąd nawiązałam także współpracę z grupą prof. dr hab. Karola Greli z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, który jest ekspertem w syntezie alkilidenowych kompleksów rutenu projektowanych do zastosowania w różnych typach reakcji metatezy, także reakcji ROMP.

Drugi kierunek badań, który chcę kontynuować dotyczy hydroaminowania wiązania acetylenowego pochodnych alkinów katalizowanego przez kompleks $cis-[W(CO)_4(pip)_2]$. Moim celem będzie rozszerzenie właściwości aplikacyjnych badanego układu katalitycznego w syntezie nowych enamin o właściwościach biologicznych. Aby osiągnąć ten cel alkiny będą odpowiednio zaprojektowane i syntezowane przy współpracy z dr. hab. Mariuszem Majchrzakiem.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

1 października 1998r. rozpoczęłam studia doktoranckie w Zespole Katalizy Homogenicznej, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, które ukończyłam w 2003r. uzyskując stopień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii nieorganicznej. W 2004r. moja rozprawa doktorska została nagrodzona przez Prezesa Rady Ministrów, a także wyróżniona w konkursie zorganizowanym przez Polskie Towarzystwo Chemiczne i Sigma-Aldrich.

Po obronie pracy doktorskiej w 2003r. podjęłam nową tematykę badawczą związaną z zastosowaniem kompleksów rutenu w syntezie kopolimerów szczepionych. W rok po obronie pracy doktorskiej uzyskałam 2-letnie stypendium z Unii Europejskiej (indywidualny grant *Marie Curie Intra-European Fellowship*) i odbyłam naukowy staż podoktorski na Wydziale Chemii Uniwersytetu w Durham, w Wielkiej Brytanii. Projekt realizowałam w zespole dr Ezata Khosravi od 1 marca 2004 r. do 28 lutego 2006r. Aby móc kontynuować rozpoczętą za granicą tematykę naukową przygotowałam projekt, który został przyjęty do finansowania przez Unię Europejską jako grant reintegracyjny w ramach *Marie Curie European Reintegration Grants (ERG)*. Grant ten realizowałam na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego od 1 marca 2006 do 28 lutego 2008. Od 1 marca 2008r. projekt był finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, co pozwoliło mi na kontynuację moich badań do 29 lutego 2010. Następnie poszerzyłam zakres moich zainteresowań badawczych o zastosowanie kompleksów rutenu także w katalitycznych reakcjach alkinów. W związku z tym podjęłam współpracę z prof. dr. hab. Jarosławem

Handzlikiem z Instytutu Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Krakowskiej, która zaowocowała ukazaniem się 4 naszych publikacji w czasopismach o międzynarodowym zasięgu.

Równolegle z pracą habilitacyjną prowadziłam badania z obszaru katalizy homogenicznej sprawując opiekę naukową jako promotor pomocniczy nad doktorantką, obecnie doktor, Pauliną Kocięką, w okresie od października 2014r. do maja 2017r. Ponadto prowadziłam badania jako wykonawca w grantie kierowanym przez dr Kocięką finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki oraz w grantie realizowanym przez dr hab. prof. UW r Jolantę Ejfler, finansowanym przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

W 2014r. nawiązałam współpracę naukową z firmą Apeiron Catalysts Sp. z o.o. we Wrocławiu, specjalizującą się między innymi w syntezie katalizatorów rutenowych dedykowanych metatezie olefin. W tym samym roku uzyskaliśmy roczne dofinansowanie naszego projektu przez gminę Wrocław, w ramach miejskiego program wsparcia partnerstwa szkolnictwa wyższego i nauki oraz sektora aktywności gospodarczej „Mozart” (III edycja).

Od 2016 r. rozpoczęłam współpracę z prof. dr hab. Karolem Grelą z Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Do tej pory nasza współpraca zaowocowała dwiema wspólnymi pracami w bardzo dobrych czasopismach o międzynarodowym zasięgu.

Mój dorobek naukowy to 32 prace opublikowane w renomowanych czasopismach o międzynarodowym zasięgu, w tym 20 prac opublikowanych po doktoracie. Jestem także współautorką rozdziału w książce pt. „*Handbook of metathesis*”, której edytorem jest R. H. Grubbs (wydawnictwo John Wiley and Sons, 2015, ISBN 978-3-527-33950) oraz monografii w „*New smart materials via metal mediated macromolecular engineering*” (Springer, 2009, ISBN 978-90-481-3277-5). Sumaryczny *impact factor* oraz łączna liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi odpowiednio 85,228 i 316 (liczba cytowań bez autocytowań wynosi 263), a indeks Hirscha 11.

Swoje wyniki prezentowałam na 12 międzynarodowych konferencjach w kraju i za granicą. Wygłosiłam również wykłady na zaproszenie Wydziału Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej (w 2013r.) oraz wrocławskiego oddziału Polskiej Akademii Nauk (w 2006r.).

W czasie mojej pracy na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego prowadziłam zajęcia dydaktyczne z obszaru chemii nieorganicznej, w języku polskim i angielskim, ze studentami I i II stopnia (między innymi seminaria i ćwiczenia laboratoryjne z chemii nieorganicznej, ćwiczenia laboratoryjne w ramach przedmiotów „Nowoczesne metody preparatyki nieorganicznej”, „Zielona chemia” i „Związki koordynacyjne w syntezie katalitycznej” oraz bloku specjalnościowego dla studentów II stopnia).

Przygotowałam i prowadziłam wykład pt. „Charakterystyka widm IR i Ramana kompleksów metali z ligandami nieorganicznymi i organicznymi oraz związków metaloorganicznych.” w ramach przedmiotu specjalizacyjnego dla 1. roku II stopnia na kierunku Chemia. Jestem także autorką wykładu pt. „Chemia I” dla studentów 1. roku I stopnia Międzywydziałowych Studiów Ochrony Środowiska. Zaproponowałam i opracowałam część ćwiczeń laboratoryjnych w ramach przedmiotu pt. „Związki metali

przejściowych w katalizie” oraz „*Advanced Inorganic Chemistry*” dla studentów 1 roku II stopnia. Opracowałam instrukcje do zajęć laboratoryjnych pt. „*Związki koordynacyjne w syntezie katalitycznej*” dla studentów 1 roku II stopnia Chemii i Toksykologii Chemicznej. Jestem ponadto autorką 2 ćwiczeń laboratoryjnych z przedmiotu „*Zielona Chemia*”. W latach 2008-2019 byłam promotorem 6 prac magisterskich i jednej licencjackiej.

W ramach działalności na rzecz popularyzacji wiedzy aktywnie uczestniczę w Dolnośląskim Festiwalu Nauki oraz prowadzę zajęcia laboratoryjne dla uczniów szkół podstawowych, gimnazjalnych oraz ponadgimnazjalnych.

Od 1 września 2017 roku jestem kierownikiem Pracowni Studenckiej Chemii Nieorganicznej.

Za swoją działalność naukową i dydaktyczną byłam wielokrotnie nagradzana. W ostatnim okresie otrzymałam nagrodę zespołową Rektora Uniwersytetu Wrocławskiego za osiągnięcia naukowe (2018r.) oraz nagrodę zespołową za osiągnięcia dydaktyczne (2015r.).



Izabela Czełuśniak