

**UNIWERSYTET W BIAŁYMSTOKU**

**Wydział Biologiczno-Chemiczny**



**Synteza i zastosowanie nowych katalizatorów  
metatezy olefin (*streszczenie*)**

Agnieszka Hryniewicka

Promotor pracy:

dr hab. Stanisław Witkowski, prof. UwB

Recenzenci pracy:

prof. dr hab. Teresa Szymańska-Buzar (Uniwersytet Wrocławski)

dr hab. Zenon Łotowski (Uniwersytet w Białymstoku)

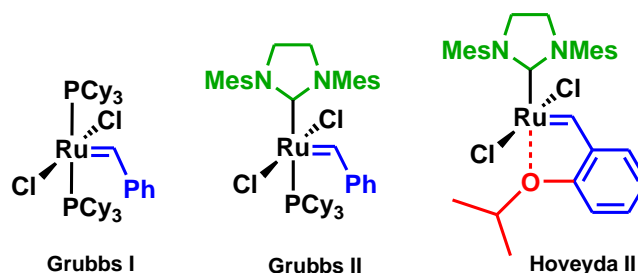
**Białystok 2013**

## Cele i założenia pracy

1. Synteza i badanie profilu aplikacyjnego nowych katalizatorów metatezy typu Hoveydy II generacji zmodyfikowanych w części izopropoksybenzylidenowej oraz w obrębie karbenu *N*-heterocyklicznego (NHC)
2. Opracowanie prostszej, tańszej i wydajniejszej metody syntezy katalizatorów metatezy olefin typu Grubbsa i Hoveydy .
3. Zastosowanie nowych katalizatorów w metatetycznej syntezie glikokoniugatu  $\alpha$ -tokoferolu.

## Wprowadzenie

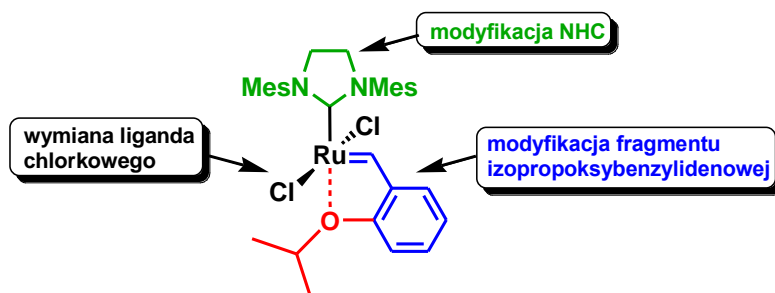
Metateza olefin jest katalitycznym procesem wymiany wiązań podwójnych pomiędzy atomami węgla. Metoda ta umożliwia znaczne skrócenie wieloetapowych, żmudnych syntez, i z tego powodu znajduje coraz powszechniejsze zastosowanie. Spośród ogromnej liczby opisanych dotychczas katalizatorów metatezy, najczęściej używane są kompleksy rutenu typu Grubbsa i Hoveydy (rys. 1), wykazujące dużą tolerancję względem innych grup funkcyjnych przy dużej reaktywności w stosunku do wiązania C=C.



Rysunek 1

Pomimo szerokiego zastosowania metatezy w syntezie organicznej metoda ta posiada pewne ograniczenia. Do najważniejszych należy otrzymywanie sterycznie zatłoczonych alkenów (przy niskim załadowaniu katalizatora), a także nie w pełni rozwiązane zagadnienie kontroli stereochemii *E/Z* produktów reakcji. Innym problemem jest wysoka cena stosowanych katalizatorów, co skłania badaczy do poszukiwania nowych, efektywniejszych kompleksów. Należy zauważyć, że mimo ogromnej liczby katalizatorów opisanych w literaturze brak jest takich o uniwersalnym zastosowaniu, katalizujących różne typy procesów metatetycznych.

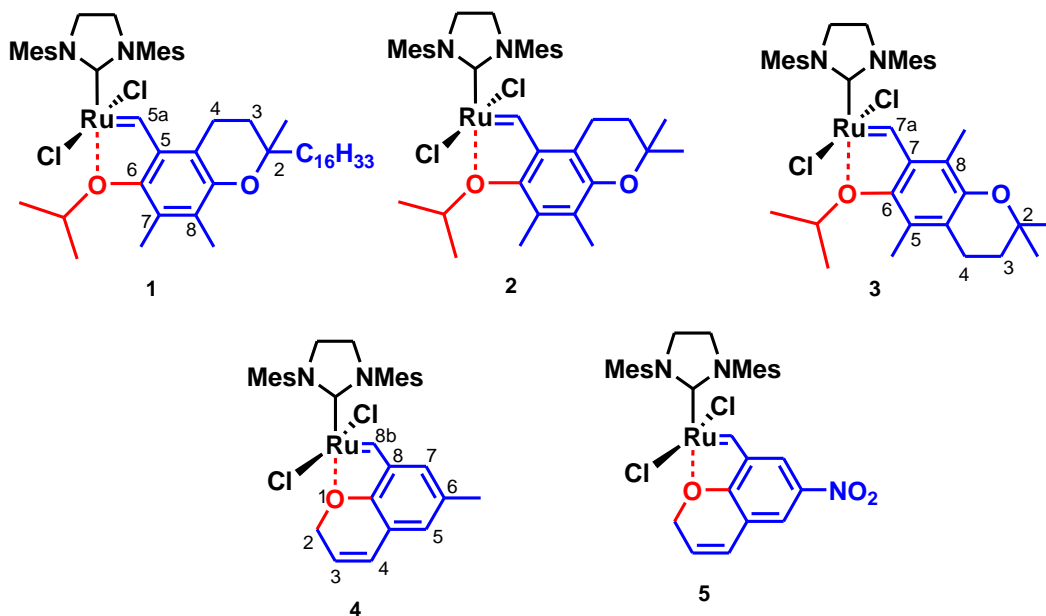
Wprowadzane modyfikacje w strukturze katalizatorów Hoveydy II generacji dotyczą zmian zarówno w części izopropoksybenzylidenowej jak i ligandzie *N*-heterocyklicznym, a także wymiany ligandów chlorkowych (rys. 2).



Rysunek 2

### Nowe katalizatory metatezy olefin zmodyfikowane w części benzylidenu

Otrzymane zostały nowe katalizatory, zawierające w części benzylidenu fragment 6-hydroksychromano- i 2*H*-3,4-chromenometylidenu. Układy te wchodziły w skład struktury tokoferoli, w których występują specyficzne efekty stereoelektronowe warunkujące wysoką aktywność biologiczną witaminy E. Trzy z nowych katalizatorów (**1-3**, rys. 3) wiązały centralny atom rutenu przez karbenowy atom węgla w pozycji 5a lub 7a, a koordynacja centrum aktywnego kompleksu była realizowana przez grupę izopropoksyłową w pozycji 6  $\alpha$ -tokoferolu lub związku modelowego: 2,2,5,7,8-pentametylo-6-chromanolu. W dwóch kolejnych (**4 i 5**, rys. 3) chelatowanie atomu rutenu następuje przez usztywnioną część eterową w pozycji 1 pierścienia heterocyklicznego w układzie 2*H*-3,4-chromenu. W tych katalizatorach kompleksowanie z atomem rutenu zachodzi przez karben w pozycji 8b. Kompleksy te zawierają w pozycji 6 chromenu grupę metylową (**4**) lub nitrową (**5**). Wprowadzenie silnie elektronoakceptorowej grupy nitrowej miało na celu osłabienie wiązania Ru-O, co mogłoby zwiększyć szybkość inicjacji (w analogii do katalizatora Greli).



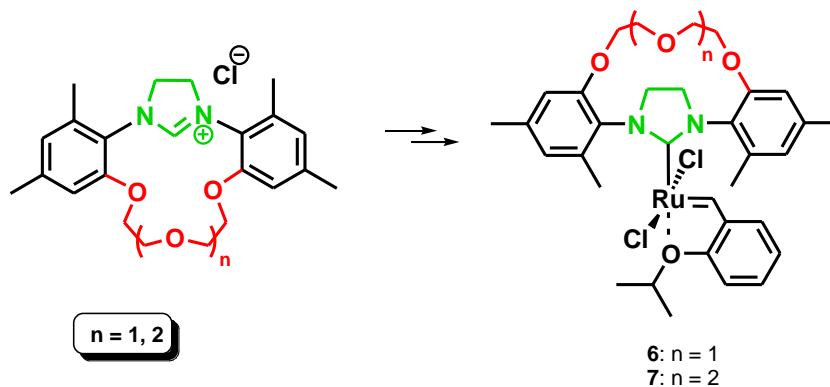
Rysunek 3

Odpowiednie prekursory ligandów (podstawione styreny) zostały otrzymane w wyniku prostych i wydajnych przekształceń. Każdy z pięciu nowych kompleksów został otrzymany w reakcji wymiany otrzymanych ligandów z katalizatorem Grubbsa II generacji. Związki **1-3** otrzymane zostały z niewielkimi wydajnościami (10-30%), najprawdopodobniej ze względu na zatłoczenie steryczne. Z kolei kompleksy **4** i **5** otrzymane zostały z wydajnością 70%. Wśród nowych katalizatorów, zmodyfikowanych w części izopropoksybenzylidenowej, największą aktywnością charakteryzuje się kompleks **4**, przewyższający aktywnością w szeregu modelowych reakcji handlowo dostępne katalizatory Hoveydy II i Grubbsa II, (m.in. w trudnej do przeprowadzenia syntezie czteropodstawionego wiązania podwójnego).

Kompleksy **4** i **5** katalizują cyklizomeryzację en-yn już w temperaturze 0 °C z wydajnościami (99%), kilkakrotnie większymi niż te uzyskane przy użyciu katalizatorów handlowych. Z kolei związki **1-3** wykazują cechy katalizatora uśpionego. Ich aktywność w temperaturze pokojowej jest niska, jednakże w temp. 40 °C znacznie wzrasta. Ich zaletą jest wysoka trwałość zarówno w warunkach reakcji (kilkugodzinne ogrzewanie w temp. 110 °C), jak i w czasie wielomiesięcznego przechowywania.

#### Nowe katalizatory metatezy olefin zmodyfikowane w części NHC

Wysoka kontrola stereochemii *E/Z* produktów reakcji metatezy jest obecnie jednym z głównych wymogów stawianych nowym katalizatorom. Otrzymane zostały kompleksy **6** i **7** (rys. 4), które zawierają w strukturze ligandów NHC polieterowy fragment eteru koronowego. Według tej koncepcji, wprowadzenie tego rodzaju „obręczy” stanowić powinno osłonę steryczną aktywnego centrum katalizatora. Osłona ta mogłaby wymuszać *cis*-orientację podstawników alkilowych przy tworzącym się na etapie przejściowym cyklu rutenacyklobutanu. Po cykloweresji i rozpadzie struktury pośredniej powinna tworzyć się olefina o zwiększonym udziale izomeru *Z*.

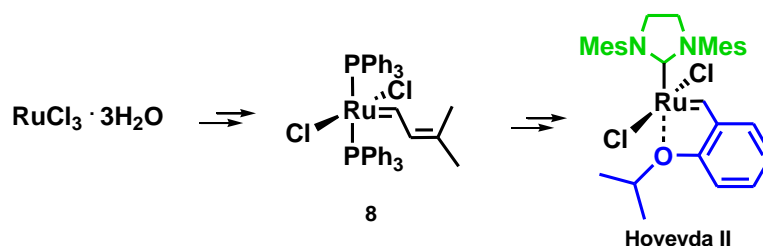


Rysunek 4

Nowe katalizatory wykazywały wysoką skuteczność w reakcjach cyklizacji metaetycznej (RCM), metatezy en-yn i metatezy krzyżowej CM). Uzyskane wydajności w niektórych przypadkach były wyższe od tych osiągniętych przy zastosowaniu katalizatorów handlowo dostępnych (np. 4-5-krotnie w cyklizacji en-yn). Stosunek izomerów *E/Z* w uzyskanych alkenach z użyciem nowych kompleksów był zbliżony do tych otrzymanych z zastosowaniem katalizatorów handlowych.

## Opracowanie tańszej metody syntezy katalizatorów typu Hoveydy II

Ze względu na wysoką cenę katalizatorów handlowych, celowe jest poszukiwanie tańszych sposobów ich syntezy. Poprzez modyfikację literaturowych procedur została opracowana metoda, w której substratem wyjściowym był stosunkowo tani i łatwo dostępny chlorek rutenu(III). W wyniku kolejnych przekształceń otrzymany został katalizator alkilidenny I generacji **8**, który został dalej przekształcony w katalizator typu Hoveydy II (rys. 5). Wydajność pięcioetapowej syntezy katalizatora Hoveydy II wyniosła 50%.

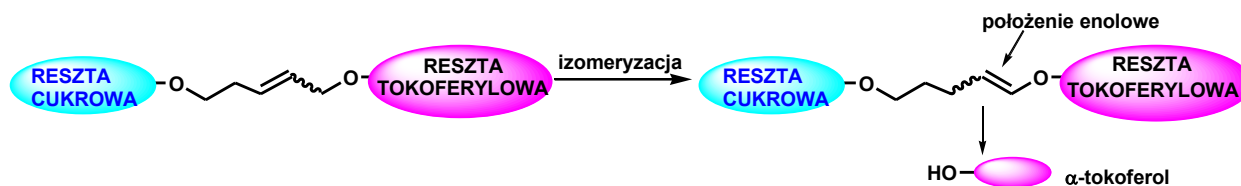


Rysunek 5

Należy podkreślić, że w proponowanej procedurze nie ma konieczności używania drogich, niebezpiecznych i trudnodostępnych substratów, a także prowadzenia syntezy w specjalnie wyposażonym laboratorium.

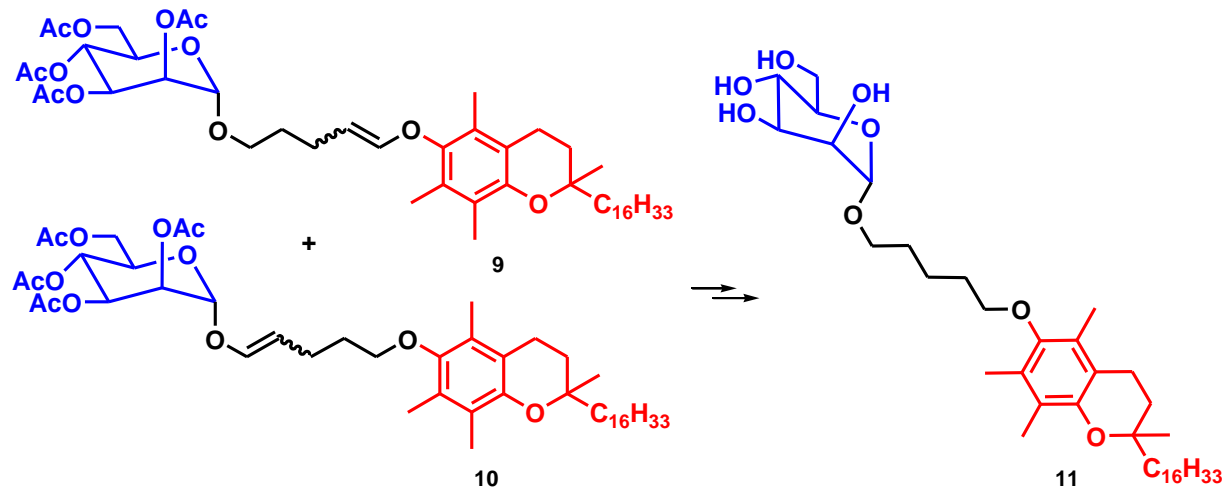
## Zastosowanie nowych katalizatorów w syntezie glikokoniugatu tokoferolu

Otrzymane kompleksy rutenu zostały zastosowane w syntezie glikokoniugatu  $\alpha$ -tokoferolu, który w formie proleku mógłby rozpaść się z uwolnieniem aktywnej cząsteczki witaminy E (rys. 6).



Rysunek 6

Poprzez reakcję metatezy pomiędzy odpowiednio sfunkcjonalizowanym substratem tokoferylowym i cukrowym otrzymany został glikokoniugat tokoferolu z pięciowęglowym łącznikiem olefinowym.



Rysunek 7

Izomeryzacja wiązania podwójnego została przeprowadzona z zastosowaniem wodorków rutenu generowanych w wyniku reakcji katalizatorów metatezy (handlowo dostępnych I i II generacji oraz nowych **1-3** i **5**) z  $\text{NaBH}_4$ . W wyniku reakcji otrzymany został glikokoniugat tokoferolu **9** z pięciowęglowym nienasyconym łańcuchem węglowym łączącym tokoferol z resztą cukrową w postaci mieszaniny izomerów *E* i *Z* z domieszką izomeru **10**. Uwodornienie wiązań podwójnych w izomerycznych produktach prowadziło do glikokoniugatu  $\alpha$ -tokoferolu z nasyconym łącznikiem pięciowęglowym **11** (rys. 7).