

WYRÓŻNIONE PRACE DOKTORSKIE I HABILITACYJNE

SYNTEZA I ZASTOSOWANIE NOWYCH KATALIZATORÓW METATEZY OLEFIN

SYNTHESIS AND APPLICATION OF NEW OLEFIN METATHESIS CATALYSTS

Agnieszka Hryniewicka

*Uniwersytet w Białymstoku, Instytut Chemii,
Zakład Chemii Produktów Naturalnych
ul. Hurtowa 1, 15-399 Białystok
e-mail: aga_h@uwb.edu.pl*

Promotor pracy: dr hab. Stanisław Witkowski, prof. UwB
Recenzenci: prof. dr hab. Teresa Szymańska-Buzar (Uniwersytet Wrocławski),
dr hab. Zenon Łotowski (Uniwersytet w Białymstoku)
Termin obrony pracy: 7 listopada 2013 r.
Rada Wydziału, przed którą toczył się przewod: Rada Wydziału Biologiczno-Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku

Abstract

Wstęp

1. Nowe katalizatory metatezy olefin zmodyfikowane w części izopropoksybenzylidynowej
 - 1.1. Synteza prekursorów ligandów
 - 1.2. Otrzymywanie katalizatorów
2. Nowe katalizatory metatezy olefin zmodyfikowane w obrębie *N*-heterocyklicznego liganda
 - 2.1. Synteza soli imidazolidyniowych
 - 2.2. Otrzymywanie katalizatorów
3. Testowanie nowych katalizatorów metatezy olefin
4. Opracowanie tańszej metody syntezy katalizatorów typu Hoveydy II
5. Zastosowanie nowych katalizatorów w syntezie glikokonjugatu tokoferolu

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



chemia *N*-heterocyklicznych karbenów.

Dr Agnieszka Hryniewicka ukończyła z wyróżnieniem studia magisterskie na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku. Po studiach rozpoczęła pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych UwB pod kierunkiem dr. hab. Stanisława Witkowskiego, prof. UwB. W 2013 r. uzyskała stopień naukowy doktora nauk chemicznych za wyróżnioną pracę pt.: „Synteza i zastosowanie nowych katalizatorów metatezy olefin”. Przedmiotem jej zainteresowań badawczych są rutenowe katalizatory metatezy oraz chemia *N*-heterocyklicznych karbenów.

ABSTRACT

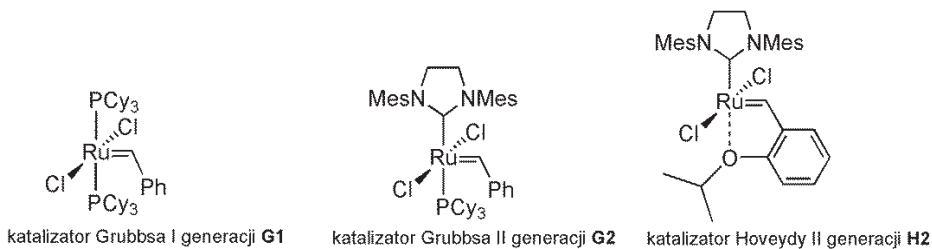
Olefin metathesis has emerged as a powerful tool for the formation of carbon-carbon double bonds. The success of this methodology has spurred the intense investigation of new catalysts showing a better application profile. The syntheses and the application profiles of the seven new ruthenium metathesis catalysts have been described. Five of them were modified in benzylidene part with 6-hydroxychromane- and 2*H*-3,4-chromenemethylidene moiety. In chromanol – α -tocopherol model compound, some specific stereoelectronic effects have been observed. Introduction of this ligand to the catalyst may provide new advantageous properties. The other new catalysts contained modified *N*-heterocyclic carbene ligand (NHC), in which *N,N'*-mesityl substituents of NHC system were linked with diethylene glycol chain as a “clamping ring”. This ring would contribute to a steric shield of the NHC and ruthenium coordination center. Probably it may enforce a proper orientation of substituents in metallacyclobutane (*all-cis*), leading to *Z*-olefin formation. The obtained catalysts were investigated in model reactions: ring closing metathesis, cross metathesis and enyne metathesis. The experiments proved their efficiency. In many reactions the catalysts showed activity comparable or superior to that of commercially available Grubbs and Hoveyda 2nd generation complexes. Stereochemistry *Z/E* of the cross-metathesis products obtained using new and known complexes were similar as well. The catalysts were applied in the synthesis of a new type of α -tocopherol glycoconjugates. An efficient method of the synthesis Hoveyda 2nd type complexes starting from ruthenium trichloride was developed. It is possible to circumvent using special laboratory equipment and expensive reagents. Hoveyda type complexes can be achieved with very good yield in gram scale.

Keywords: olefin metathesis, ruthenium catalysts, chromane derivatives, imidazolium salts, glycoconjugates

Słowa kluczowe: metateza olefin, katalizatory rutenowe, pochodne chromanu, sole imidazolidyniowe, glikokoniugaty

WSTĘP

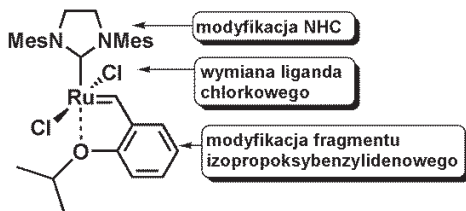
Metateza olefin (MO) jest katalitycznym procesem wymiany wiązań podwójnych pomiędzy atomami węgla. Metoda ta umożliwia znaczne skrócenie wieloetapowych, żmudnych syntez, i z tego powodu znajduje coraz powszechniejsze zastosowanie. Najczęściej używane są kompleksy rutenu typu Grubbsa i Hoveydy (Rys. 1),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



Rysunek 1. Katalizatory metatezy olefin
 Figure 1. Olefin metathesis catalysts

Należy jednak zauważyć, że mimo ogromnej liczby katalizatorów opisanych w literaturze, brak jest takich o uniwersalnym zastosowaniu, katalizujących różne typy procesów metatetycznych. Ponadto pewne problemy tj. otrzymywanie sterycznie zatłoczonych alkenów oraz kontrola stereochemii *E/Z* produktów nie są jeszcze w pełni rozwiązane. Innym ograniczeniem jest wysoka cena stosowanych katalizatorów, co skłania badaczy do poszukiwania nowych, efektywniejszych kompleksów. Zagadnieniu temu poświęcone zostały liczne prace przeglądowe [1–3].

Katalizatory typu Hoveydy II są częstym przedmiotem modyfikacji ze względu na ich trwałość wobec wilgoci i powietrza (Rys. 2). Najczęściej wprowadzane zmiany dotyczą części izopropoksybenzylidenu, *N*-heterocyklicznego liganda, a rzadziej atomów chlorowca.



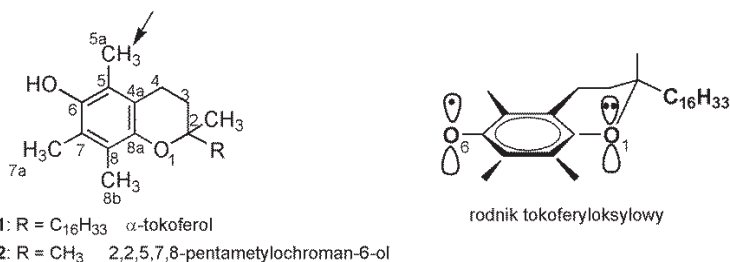
Rysunek 2. Możliwość modyfikacji katalizatora H2
 Figure 2. Possibility of modification of H2 catalyst

Celem pracy było:

1. Otrzymanie i zbadanie 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 Hoveydy II generacji.
3. Zastosowanie nowych katalizatorów w metatetycznej syntezie glikokoniu-gatu α -tokoferolu.

1. NOWE KATALIZATORY METATEZY OLEFIN ZMODYFIKOWANE W CZĘŚCI IZOPROPOKSYBENZYLIDENOWEJ

Witamina E to grupa związków organicznych, w skład której wchodzi tokoferole i tokotrienole. W układzie 6-hydroksychromanu (Rys. 3), odpowiadającego za aktywność tych związków, występują interesujące efekty stereoelektronowe. Według Ingolda i Burtona [4, 5], sprzężenie niewiążących par elektronowych atomów tlenu w układzie heterocyklicznym z elektronami π pierścienia aromatycznego oraz elektronami hydroksylowego atomu tlenu w pozycji C-6 w istotny sposób przyczynia się do stabilizacji rodników 6-chromanoksylogowych (Rys. 3).

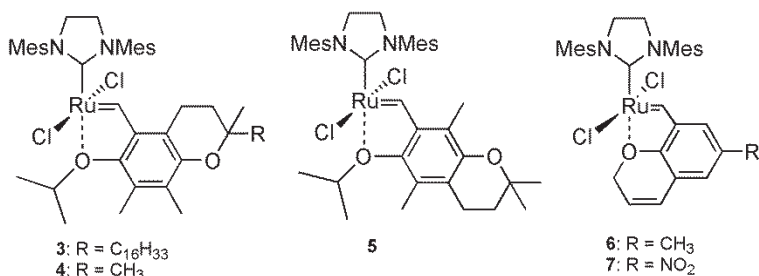


Rysunek 3. Struktura α -tokoferolu, jego rodnika i związku modelowego
 Figure 3. Structure of α -tocopherol, radical and its model compound

Ponadto układ ten wykazuje ciekawe właściwości chemiczne, m.in. zwiększoną reaktywność grupy metylowej w pozycji C-5 w porównaniu z analogiczną C-7, w reakcjach takich jak utlenianie, chlorowcowanie, sprzężanie z diazozwiązkami. Zjawisko to w literaturze opisuje się jako efekt Millsa-Nixona [6], jakkolwiek wyjaśniano je ostatnio przy pomocy teorii SIBL [7]. Ze względu na ciekawe efekty w strukturze tokoferolu w Instytucie Chemii UwB od kilkunastu lat prowadzone są badania dotyczące chemii witaminy E [8–11].

W oparciu o powyższe założenia zaprojektowane zostały nowe katalizatory typu Hoveydy, w których fragment izopropoksybenzylidenowy został zastąpiony układem 6-hydroksychromano- i 2*H*-3,4-chromenometylidenowym (Rys. 4). W kompleksie 3 obecność długiego łańcucha alkilowego może nadać mu lipofilowy charakter i wywierać wpływ na zachowanie w układach micelarnych, a także usztywnić

konformacyjnie pierścien dihydropiranyłowy. Można przypuszczać, że obecność grupy metylowej w pozycji *ortho* w stosunku do izopropoksyłowej w katalizatorach 3-5 powinna wpływać na szybkość inicjacji. Zwiększona zawada przestrzenna mogłaby spowodować osłabienie wiązania Ru-O i ułatwić dysocjację liganda na etapie tworzenia 14-elektronowego kompleksu aktywnego.



Rysunek 4. Nowe katalizatory typu Hoveydy II

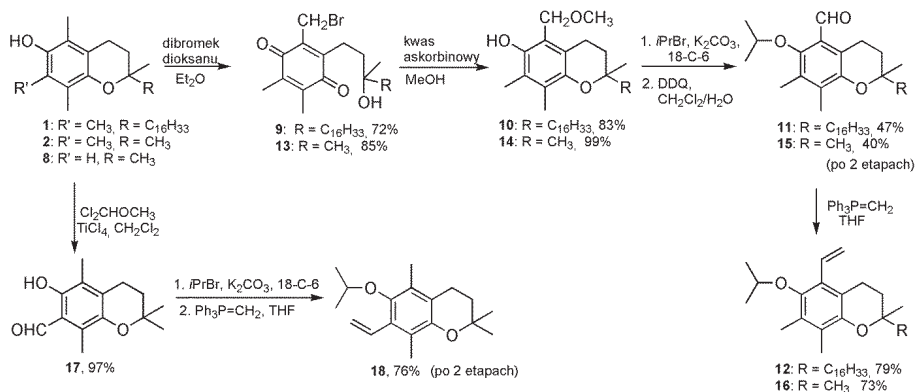
Figure 4. New catalysts Hoveyda II type

W kolejnych dwóch kompleksach (6 i 7) chelatowanie atomu rutenu następuje przez atom tlenu usztywnionej części eterowej 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 (6) lub nitrową (7). W katalizatorze Hoveydy podstawnik izopropoksyłowy ma możliwość swobodnej rotacji, a podejście substratu do reaktywnego centrum reakcji może następować z jednakowym prawdopodobieństwem z obu stron. Można przypuszczać, że usztywnienie fragmentu benzylidenu, jak to ma miejsce w przypadku kompleksów 6 i 7 może wpłynąć na właściwości katalizatora, np. na szybkość inicjacji lub stereochemię *E/Z* produktów reakcji. Ponadto wprowadzenie silnie elektronoakceptorowej grupy nitrowej w przypadku 7 miało na celu osłabienie wiązania Ru-O, co mogłoby zwiększyć szybkość inicjacji. Taki efekt jest obserwowany w przypadku katalizatora Greli [12].

1.1. SYNTEZA PREKURSÓRÓW LIGANDÓW

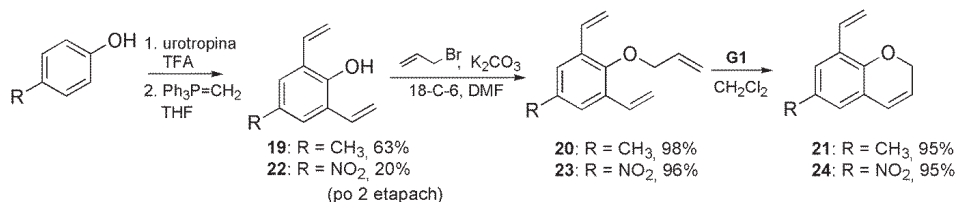
Synteza prekursora liganda **12** rozpoczęta została od bromującego utleniania racemicznego tokoferolu [13] (Schemat 1). Otrzymany bromotokoferolochinon **9** został poddany redukcyjnej cyklizacji wobec kwasu askorbinowego w metanolu do 5*a*-metoksy- α -tokoferolu (**10**) [14]. Po kolejnych etapach: eteryfikacji za pomocą bromku izopropylu i utlenianiu za pomocą 2,3-dichloro-5,6-dicyjanobenzochinonu (DDQ) [15] otrzymany został aldehyd **11**, który w wyniku reakcji Wittiga został przekształcony w 5-winylo- γ -tokoferol (**12**). 2,2,5,7,8-Pentametylo-6-chromanol (**2**) [16] został poddany przekształceniom analogicznym jak w przypadku α -tokoferolu, dając odpowiedni prekursor liganda **16**. W celu otrzymania **18**,

zawierającego grupę winylową w pozycji 7, 2,2,5,8-tetrametylochroman-6-ol (**8**) [17] został poddany reakcji formylowania za pomocą eteru dichlorometylowo-metylowego, wobec czterochlorku tytanu [17]. Otrzymano aldehyd **17**, który w dwóch etapach (eteryfikacja, reakcja Wittiga) został przekształcony w ligand **18**.



Schemat 1. Synteza prekursorów ligandów **12**, **16** i **18**

Scheme 1. The synthesis of ligands precursors: **12**, **16** and **18**



Schemat 2. Synteza prekursorów ligandów **21** i **24**

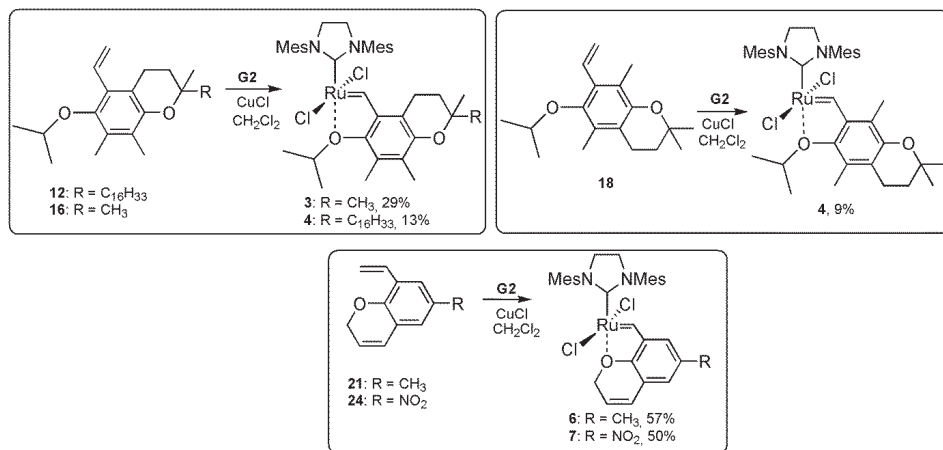
Scheme 2. The synthesis of ligands precursors: **21** and **24**

Prekursor liganda **21** otrzymano z *p*-krezolu poprzez formylowanie metodą Duffa do dialdehydu [18], a następnie podwójne metylowanie metodą Wittiga do diolefiny **19** oraz eteryfikację i cyklizację metatetyczną [19, 20] (Schemat 2). W analogiczny sposób został uzyskany prekursor liganda **24** wychodząc z *p*-nitrofenolu.

1.2. OTRZYMYWANIE KATALIZATORÓW

Otrzymane prekursory ligandów **12**, **16**, **18**, **21** i **24** zostały poddane reakcji wymiany z katalizatorem Grubbsa II generacji wobec chlorku miedzi(I) (Schemat 3). Katalizatory **3-5** otrzymane zostały z wydajnościami 10–30%, prawdopodobnie ze względu na zatłoczenie steryczne, natomiast **6** i **7** z wydajnościami, odpowiednio 57% i 50%. Kompleksy **3-6** wykazywały wysoką trwałość zarówno w warunkach reakcji, jak i w czasie kilkumiesięcznego przechowywania w lodówce. Zdecydo-

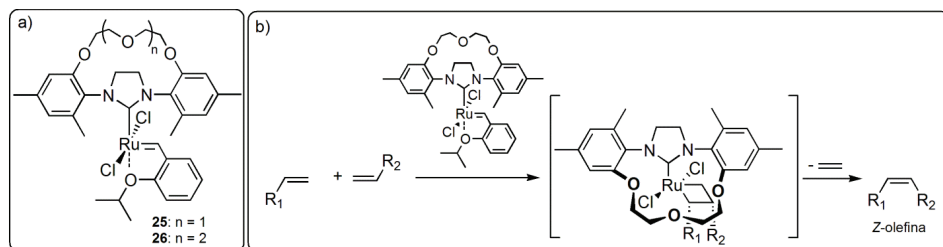
wanie mniejszą trwałością charakteryzuje się kompleks 7, który ulega rozkładowi w temperaturze wrzenia chlorku metylenu. Wyniki zaprezentowane w rozdziale 1 zostały opublikowane [21–23].



Schemat 3. Synteza nowych katalizatorów metatezy olefin
Scheme 3. The synthesis of new olefin metathesis catalysts

2. NOWE KATALIZATORY METATEZY OLEFIN ZMODYFIKOWANE W OBRĘBIE *N*-HETEROCYKLICZNEGO LIGANDA

Pomimo dużych osiągnięć metatezy jednym z problemów pozostającym w dalszym ciągu do rozwiązania jest niedostateczna kontrola stereoselektywności *E/Z* tworzących się produktów olefinowych. Problem ten został częściowo rozwiązany przez Grubbsa i in. [24–26], którzy otrzymali katalizatory wykazujące wysoką *Z*-stereoselektywność przy umiarkowanej reaktywności.



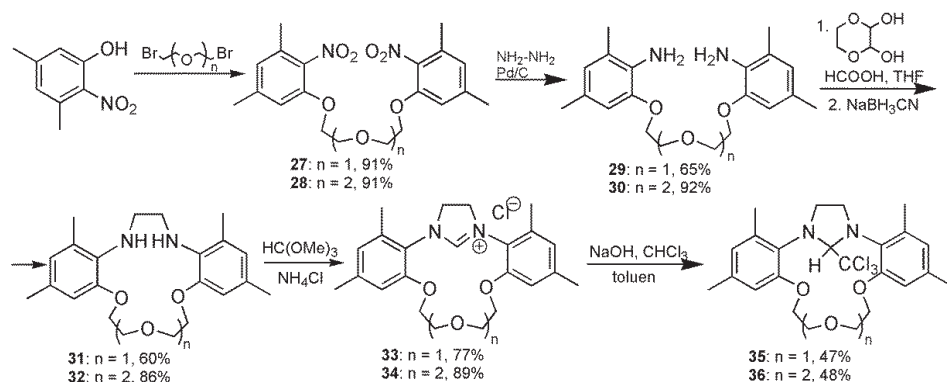
Schemat 4. a) Nowe katalizatory 25 i 26; b) Proponowana reakcja metatezy katalizowana kompleksem 25
Scheme 4. a) New catalysts 25 i 26; b) Putative reaction intermediate of olefin metathesis catalyzed by 25

Prace nad poszukiwaniem nowych, bardziej stereoselektywnych podjęte zostały jeszcze przed pojawieniem się doniesień Grubbsa o syntezie *Z*-stereoselektywnych katalizatorów. Celowa wydawała się wówczas modyfikacja w *N*-heterocyklicznego

karbenu (NHC), który jest na stałe skoordynowany z centralnym atomem rutenu i nie ulega odszczepieniu na żadnym etapie procesu metatetycznego. Z powyższych względów podjęta została synteza katalizatorów przedstawionych na Schemacie 4a. W proponowanych kompleksach **25** i **26** podstawniki mezytylowe liganda NHC zostałyby spięte łącznikiem polieterowym zawierającym dwie lub trzy reszty etylenowe. Wprowadzenie tego rodzaju „obręczy” stanowić może osłonę steryczną aktywnego centrum katalizatora. Osłona ta mogłaby wpływać na *Z*-orientację podstawników alkilowych przy tworzącym się na etapie przejściowym rutenacyklobutanie (Schemat 4b). Po etapie cyklorewersji i rozpadzie struktury przejściowej powinna tworzyć się olefina o zwiększonym udziale izomeru *Z*. Ponadto łącznik di- lub trietylenowy można potraktować jako fragment eteru koronowego, dlatego do jego wnętrza mogłyby wnikać jony lub cząsteczki o odpowiedniej wielkości (efekt supramolekularny). Z kolei eterowe atomy tlenu mogłyby kompleksować z centralnym atomem rutenu, co przypuszczalnie mogłoby wpływać na właściwości katalizatora.

2.1. SYNTEZA SOLI IMIDAZOLIDYNIOWYCH

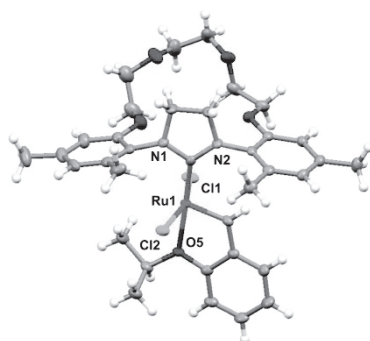
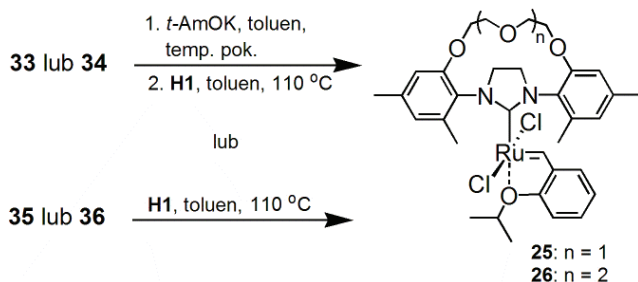
Dwie cząsteczki 3,5-dimetylo-2-nitrofenolu zostały połączone łącznikiem polieterowym za pomocą reakcji eteryfikacji Wiliamsona, odpowiednio z 1,5-dibromo-3-monooksapentaniem [27] oraz 1,8-dibromo-3,6-dioksoktanem [27] wobec K_2CO_3 [28]. Następnie otrzymane nitrozwiązki **27** i **28** zostały poddane redukcji z użyciem hydrazyny wobec katalizatora palladowego [29]. Otrzymane diaminy **29** i **30** zostały poddane reakcji z hemiacetalem glioksalu, a następnie redukcji diiminy *in situ* za pomocą cyjanoborowodoru sodu. Etylenodiaminy **31** i **32** w reakcji z ortomrówczanem trimetylu zostały przekształcone w sole imidazolidyniowe, odpowiednio **33** i **34** [30], a te z kolei w odpowiednie karbeny NHC w postaci adduktów chloroformowych **35** i **36** [31].



Schemat 5. Synteza nowych soli imidazolidyniowych
 Scheme 5. The synthesis of new imidazolinium salts

2.2. OTRZYMYWANIE KATALIZATORÓW

Nowe katalizatory typu Hoveydy ze zmodyfikowaną częścią NHC **25** i **26** zostały otrzymane w dwóch wariantach: w wyniku ogrzewania adduktów chloroformowych **33** lub **34** z katalizatorem Hoveydy I w temperaturze wrzenia toluenu albo z soli imidazolidynowych **33** i **34**, generując karbeny *in situ* za pomocą *tert*-amylanu potasu, a następnie poddając je reakcji z **H1** (Schemat 6).



Schemat 6. Synteza nowych katalizatorów i rentgenostruktura kompleksu **26**
Scheme 6. Syntheses of new catalysts and X-ray structure of catalyst **26**

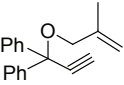
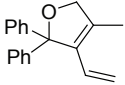
Podsumowując można stwierdzić, że bezpośrednio synteza katalizatorów z odpowiednich soli z pominięciem etapu adduktów, wymaga użycia stechiometrycznej ilości mianowanego roztworu *tert*-amylanu potasu, a ponadto powstają w większej ilości polarne produkty uboczne. Zastosowanie adduktu chloroformowego wydaje się wygodniejsze, ponieważ można prowadzić reakcję ze stechiometryczną ilością karbenu. Mimo, że synteza wydłuża się o dodatkowy etap (otrzymywanie adduktu z soli imidazolidyniowej) to metoda jest bardzo prosta i wydajna. Ze względu na trwałość addukt może być otrzymany wcześniej w odrębnym eksperymencie. Katalizatory **25** i **26** dawały się oczyścić za pomocą chromatografii kolumnowej. Rentgenostruktura katalizatora **26** (Schemat 6) została opublikowana [32].

3. TESTOWANIE NOWYCH KATALIZATORÓW METATEZY OLEFIN

Aktywność nowych katalizatorów została porównana z handlowo dostępnymi **G2** i **H2** w reakcjach cyklizacji metatetycznej (RCM) i metatezy enyn (Tab. 1) oraz w reakcjach metatezy krzyżowej (CM, Tab. 2). W przypadku reakcji RCM i enyn konwersja została określona za pomocą spektroskopii ^1H NMR, a w reakcjach CM produkty zostały wyodrębnione, a stosunek izomerów *E/Z* został określony za pomocą ^1H NMR. Kompleksy **3-5** zostały najslabiej przebadane ze względu na niewielką ilość, związaną z niską wydajnością ich syntezy. Eksperymenty z użyciem katalizatora **7** były prowadzone jedynie w temperaturze pokojowej, ze względu na jego nietrwałość w podwyższonej temperaturze.

Tabela 1. Porównanie reaktywności katalizatorów w reakcjach RCM i cyklizacji enyn
Table 1. Comparison of catalysts' reactivity in RCM reactions and enyne cyclisation reactions

Lp.	Substrat	Produkt	Warunki	Katalizator	% konwersji ^a (czas)
1			20°C, CH ₂ Cl ₂ , 0,1 M, 0,5 mol% [Ru] dla G2 , H2 , 6 i 7 1 mol% [Ru] dla 3-5	G2 H2 3 4 5 6 7 25 26	99% (75 min) 99% (60 min) 34% (20 godz.) 22% (20 godz.) 17% (20 godz.) 99% (45 min) 67% (90 min) 99% (50 min) 99% (50 min)
2			40°C, CH ₂ Cl ₂ , 0,1 M, 2,5 mol% [Ru]	3 4 5	90% 87% 81%
3			20°C, 90 min, CH ₂ Cl ₂ , 0,1 M, 0,5 mol% [Ru]	G2 H2 6 7 25 26	63% 80% 68% 40% 33% 35%
4			80°C, 16 godz., toluen, 0,06 M, 5 mol% [Ru]	G2 H2 6 25 26	38% 15% 18% 22% 20%
5			0°C, 60 min, CH ₂ Cl ₂ , 0,1 M, 0,5 mol% [Ru]	G2 H2 6 7 25 26	1% 21% 99% 99% 99% 99%

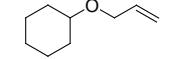
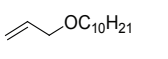
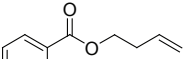
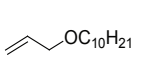
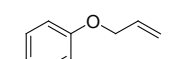

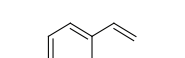

Lp.	Substrat	Produkt	Warunki	Katalizator	% konwersji ^a (czas)
6			80°C, 4 godz., toluen, 0,05 M, 5 mol% [Ru]	G2 H2 6 25 26	90% 12% 40% 8% 10%

^a określony za pomocą ¹H NMR.

W przypadku katalizatorów 3-5 w modelowej reakcji diallilmalonianu dietylu (Tab. 1) konwersja nie przekraczała 40% w temperaturze pokojowej, natomiast w temperaturze wrzenia chlorku metylenu konwersja osiągnęła 80–90%. Pozwala to wysnuć wniosek, że kompleksy 3-5 wykazują cechy katalizatora uspionego. W reakcjach RCM (Tab. 1) kompleksy 6 i 7 wykazywały aktywność z blizną do handlowo dostępnych katalizatorów. Szczególnie aktywny okazał się katalizator 6, który wykazywał wysoką skuteczność w reakcji RCM prowadzącej do powstania czteropodstawionego wiązania podwójnego.

Tabela 2. Porównanie reaktywności katalizatorów w reakcjach metatezy krzyżowej

Table 2. Comparison of catalysts' reactivity in cross metathesis reactions

Lp.	Substraty	Produkt	Katalizator – wydajność	E/Z ^a
1 ^b			G2 21% H2 18% 3 20% 4 22% 5 18% 6 35% 7 10%	6:1 8:1 8:1 8:1 8:1 8:1 10:1
2 ^b			G2 25% H2 19% 3 26% 4 25% 5 23% 6 23%	6:1 5:1 4:1 4:1 4:1 4:1
3 ^c			G2 76% H2 75% 6 87% 7 67% 25 65% 26 67%	12:1 12:1 9:1 12:1 12:1 5:1
4 ^c			G2 81% H2 80% 6 81% 7 76% 25 89% 26 87%	58:1 43:1 23:1 34:1 63:1 16:1

Lp.	Substraty		Produkt	Katalizator – wydajność		E/Z ^a
5 ^c				G2	82%	5:1
				H2	86%	5:1
				6	80%	4:1
				7	64%	3:1
				25	75%	4:1
6 ^c				G2	47%	7:1
				H2	53%	5:1
				6	47%	7:1
				7	43%	9:1
				25	55%	8:1
7 ^d				G2	22%	tylko E
				H2	67%	tylko E
				6	61%	tylko E

^a stosunek izomerów E/Z określony za pomocą ¹H NMR, wydajność po wydzieleniu chromatograficznym.
^b warunki reakcji: 40°C (dla 7 20°C), 3 h, CH₂Cl₂, 0,1 M, 1 mol% [Ru].
^c warunki reakcji 20°C, 3 h, CH₂Cl₂, 0,1 M, 2,5 mol% [Ru].
^d warunki reakcji: 40°C, 3 h, CH₂Cl₂, 0,4 M, 2,5 mol% [Ru].

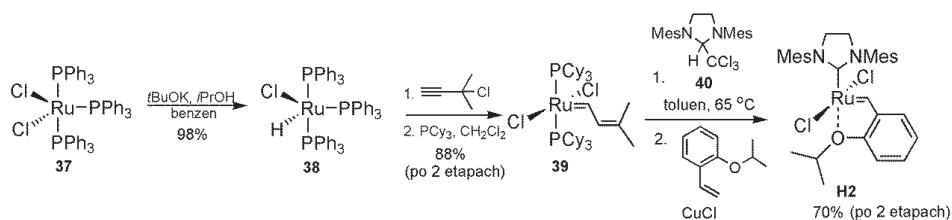
Wysoką reaktywność wykazywały katalizatory **6** i **7** w reakcji metatezy enyn. W temperaturze 0°C reakcja zachodziła z wydajnościami ok. 99%, a z handlowo dostępnymi katalizatorami była 5-krotnie niższa. W reakcjach CM (Tab. 2) katalizatory **6** i **7** wykazywały podobną, a w niektórych przypadkach wyższą aktywność w porównaniu z handlowo dostępnymi kompleksami **G2** i **H2**. Wbrew oczekiwaniom nie został zaobserwowany wpływ usztywnionego liganda chromenyowego na wyższą stereoselektywność kompleksów **6** i **7**. Można przypuszczać, że zgodnie z mechanizmem dysocjatywnym, rozpadowi ulega kompleks endocyklicznego atomu tlenu układu 2*H*-chromenyowego z centralnym atomem rutenu uwalniając reaktywny układ czternastoelektronowy. Z tego względu ligand chromenylidenowy po odejściu prawdopodobnie nie bierze udziału w cyklu katalitycznym i nie wywiera większego wpływu na dalszy przebieg reakcji, w tym na stereochemię produktów reakcji.

Katalizatory **25** i **26** w reakcjach RCM (Tab. 1) odznaczały się porównywalną reaktywnością z handlowo dostępnymi: **H2** i **G2**, bardzo efektywnie promowały cyklizację enyn. Ponadto, wykazywały także wysoką skuteczność w reakcjach metatezy krzyżowej (Tab. 2). Wydajności uzyskane przy ich użyciu są w niektórych przypadkach wyższe od tych, osiągniętych przy zastosowaniu handlowo dostępnych **H2** i **G2**. Jednakże nie wykazały wyższej *Z*-stereoselektywności w reakcjach metatezy krzyżowej. Zatem, w przypadku mniejszych cząsteczek wprowadzona „obejma” do ligandu NHC nie stanowiła dostatecznej zawady przestrzennej, wymuszającej *cis*-orientację podstawników wokół tworzącego się przejściowo pierścienia rutena-cyklobutanowego. Jednakże reakcje przeprowadzone ostatnio przez Czajkowską-Szczykowską wykazały, że katalizator **26** preferuje powstawanie izomeru *Z* w przy-

padku makrocyclizacji metatetycznej (stosunek izomerów *E/Z* = 1:2, podczas gdy dla macierzystego **H2** *E/Z* = 2:1) [32]. Należy również zaznaczyć, że struktura zsyntezowanych ligandów NHC zawiera fragment eteru koronowego. Zatem można się spodziewać pewnego efektu supramolekularnego, polegającego na wbudowywaniu się jonów o odpowiedniej wielkości we „wnękę” ligandu, co mogłoby wpływać na reaktywność katalizatora.

4. OPRACOWANIE TAŃSZEJ METODY SYNTEZY KATALIZATORÓW TYPU HOVEYDY II

Ze względu na wysoką cenę katalizatorów handlowych, stanowiących często substraty do syntezy zmodyfikowanych kompleksów, celowe wydaje się 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).



Schemat 7. Synteza katalizatora **H2**

Scheme 7. Synthesis of **H2** catalyst

Według procedury Wilkinsona [33] chlorek rutenu poddany został reakcji z tryfenylofosfiną w metanolu dając chlorek *tris*(tryfenylofosfino)rutenu(II) (**37**) z wydajnością 80% (Schemat 7). Kompleks **37** został przekształcony w reakcji z *tert*-butanolanem potasu (*t*-BuOK) w izopropanolu według zmodyfikowanej procedury Fogg i in. [34] w wodorek rutenu **38** z wydajnością 98%. Po reakcji z 3-chloro-3-metylobutyne i wymianie ligandów fosfinowych wodorek **38** przekształcony został w katalizator alkilidenny **39**. Związek ten stanowił trwały i wygodny substrat do syntezy katalizatorów typu Hoveydy II generacji. Kompleks **H2** został otrzymany z wydajnością 70% w wyniku reakcji związku **39** ze źródłem karbenu NHC (addukt chloroformowy **40**), a następnie z 2-izopropoksystyrenem wobec chlorku miedzi(I). Wykorzystując opracowaną metodę zostały otrzymane katalizatory typu Hoveydy: **3**, **6**, **7** z wydajnościami odpowiednio 25%, 70% i 70%.

Należy podkreślić, że w proponowanej procedurze nie ma konieczności używania drogich, niebezpiecznych i trudnodostępnych substratów, a także prowadzenia syntezy w specjalnie wyposażonym laboratorium. Stosowanie adduktu chloroformowego **40** jest również bardziej ekonomiczne, gdyż wodorotlenek sodu użyty do syntezy adduktu jako zasada, jest kilkakrotnie tańszy od mianowanych roztworów

t-BuOK lub heksametylo-disilazanu potasu – KHMDs (służących do generowania karbenów z soli). Wydajność pięcioetapowej syntezy katalizatora Hoveydy II wychodząc z chlorku rutenu(III) wynosi 50%. Można zatem wyliczyć, że wychodząc z 1 g substratu RuCl₃ otrzymuje się ponad 1,2 g katalizatora Hoveydy II generacji. Za jedyny mankament można uznać wymianę liganda trifenylfosfinowego na droższy tricykloheksylofosfinowy, mimo, że końcowy produkt – katalizator **H2** nie zawiera ligandów fosfinowych. Ten zabieg jest jednak konieczny, ponieważ w przeciwnym wypadku wprowadzenie *N*-heterocyklicznego karbenu nie zachodzi. Opracowana metoda może być stosowana do syntezy katalizatorów typu Hoveydy II.

5. ZASTOSOWANIE NOWYCH KATALIZATORÓW W SYNTEZIE GLIKOKONIUGATU TOKOFEROLU

Reakcja metatezy znajduje zastosowanie w syntezie pochodnych produktów naturalnych [35, 36]. Metoda ta może zostać wykorzystana m.in. w syntezie proleków, zyskujących ostatnio na znaczeniu w praktyce terapeutycznej. Proleki otrzymuje się przez związanie aktywnej struktury w pochodną o lepszej biodystrybucji i uwalniającej lek w wyniku metabolicznej biotransformacji po dotarciu do zaplanowanego miejsca objętego procesem chorobowym [37].

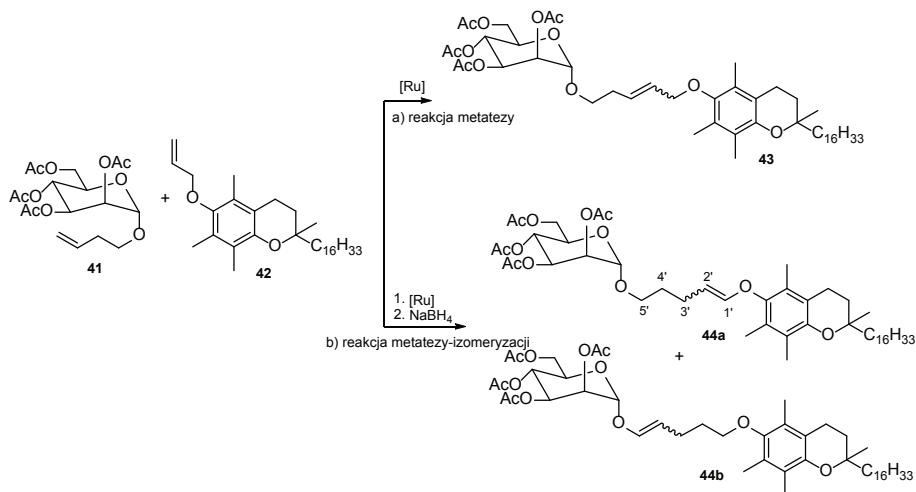


Rysunek 5. Reakcja izomeryzacji
Figure 5. Isomerization reaction

Zaprojektowany został glikokoniugat (Rys. 5), w którym lipofilowa cząsteczka α -okoferolu połączona jest z częścią cukrową za pomocą pięciowęglowego łącznika. Dzięki takiej budowie prolek zyskuje właściwości amfifilowe, w związku z czym może być skuteczniej transportowany w organizmie, a następnie stopniowo uwalniać tokoferol związany wiązaniem enolowym w zakwaszonym środowisku (stany niedotlenienia) lub na skutek działania enzymów. W syntezie został zaplanowany etap metatetycznego łączenia odpowiednio sfunkcjonalizowanego substratu tokoferolowego i cukrowego.

W wyniku reakcji metatezy krzyżowej pomiędzy α -butenylomannozydem **41** i eterem allilowym tokoferolu **42** otrzymany został glikokoniugat (Schemat 8, ścieżka a). W tym celu zastosowane zostały handlowo dostępne katalizatory, a także zmodyfikowane typu Hoveydy **3-6**. We wszystkich eksperymentach otrzymany został produkt metatezy z wydajnościami w zakresie 43–52%. Jedynie w przypadku katalizatora Grubbsa II generacji wydajność reakcji była znacznie niższa (20%), prawdopodobnie z powodu konkurencyjnych reakcji izomeryzacji

substratów. Otrzymany produkt metatezy krzyżowej **43** został poddany reakcji izomeryzacji w celu przesunięcia wiązania podwójnego znajdującego się w środkowej części łącznika, w kierunku części tokoferolowej (w położenie enolowe). Próby izomeryzacji z zastosowaniem: *t*-BuOK [38–40], [RuClH(CO)(PPh₃)₃] [41, 42], PdCl₂ [43] oraz RhCl(PPh₃)₃ [44] zakończyły się niepowodzeniem.



Schemat 8. Otrzymywanie glikokoniugatu tokoferolu w reakcji metatezy (CM)

Scheme 8. Synthesis of tocopheryl glycoconjugate in metathesis reaction (CM)

Wobec napotkanych trudności zastosowana została metoda polegająca na przekształceniu *in situ* rutenowego katalizatora po zakończeniu procesu metatetycznego w kompleksowy wodorek rutenowy katalizujący reakcję izomeryzacji poprzez przepuszczenie wodoru [45] lub dodanie do mieszaniny reakcyjnej borowodorku sodu, wodorku sodu [46] lub NaOH z dodatkiem izopropanolu [47, 48]. Spośród tych metod wybrana została najłagodniejsza z użyciem borowodorku sodu, który został dodany do mieszaniny reakcyjnej bezpośrednio po reakcji metatezy krzyżowej między butenylomannozą **41** i allilotokoferolem **42** (Schemat 8, ścieżka b). W wyniku reakcji otrzymany został glikokoniugat tokoferolu **44a** z pięciowęglowym nienasyconym łańcuchem węglowym łączącym tokoferol z resztą cukrową w postaci mieszaniny izomerów *E* i *Z* (wiązanie podwójne pomiędzy 1 a 2 atomem węgla łącznika węglowego) z domieszką izomeru **44b** (migracja wiązania podwójnego o dwa atomy węgla w stronę cukru).

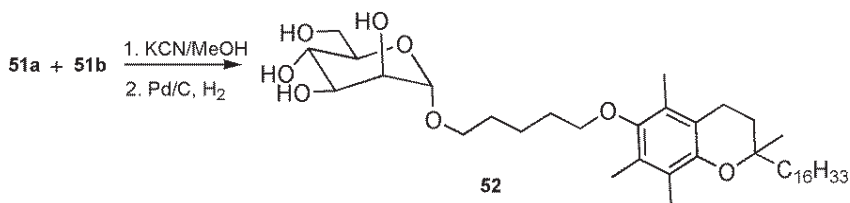
Reakcja metatetycznego łączenia tokoferolu z resztą cukrową z późniejszą izomeryzacją wiązania podwójnego przeprowadzona została również przy zastosowaniu innych katalizatorów metatezy: trzech handlowo dostępnych: Grubbsa I, Grubbsa II, Hoveydy II oraz katalizatorów zmodyfikowanych w części izopropoksybenzylidenowej **3-6**. Wyniki zostały zestawione w Tabeli 3. Na podkreślenie zasługuje fakt, że izomeryzacja produktów, gdy do łączenia metatetycznego użyte były

katalizatory II generacji, zachodziła znacznie szybciej (24 h). Natomiast eksperyment z zastosowaniem katalizatora I generacji wymagał długiego ogrzewania (72 h). We wszystkich eksperymentach nie zaobserwowałam różnic jakościowych i ilościowych w składzie produktów reakcji. Należy podkreślić, że w literaturze brak jest danych na temat zastosowania katalizatorów Hoveydy II do tego typu izomeryzacji.

Tabela 3. Porównanie wydajności otrzymywania związku **44** przy zastosowaniu różnych katalizatorów
Table 3. Comparison of yield of synthesis of compound **44** with different catalysts

Katalizator	Czas metatezy (godziny)	Czas izomeryzacji (godziny)	Wydajność (%)
G1	5	72	30
G2	5	4	20
H2	5	2	32
3	5	2	28
4	5	2	28
5	5	2	26
6	5	2	31

Mieszanina produktów izomeryzacji **44a** i **44b** poddana została deacetylacji metodą Herziga (KCN/MeOH) [49] (Schemat 9). Dzięki temu glikokoniugat z odblokowaną resztą cukrową przekształca się w amfifilową strukturę, która może być rozpuszczalna w płynach ustrojowych. Próby rozdzielania chromatograficznego deacetylowanych produktów zakończyły się niepowodzeniem. W związku z tym związek został poddany uwodornieniu katalitycznemu prowadzącemu do powstania jednego produktu reakcji **52**.



Schemat 9. Otrzymywanie związku **52**
Scheme 9. Synthesis of compound **52**

Część wyników opisanych w rozdziale 4 jest przedmiotem publikacji [50].

PODSUMOWANIE

W niniejszej pracy przedstawiona została synteza oraz zbadany został profil aplikacyjny 7 nowych katalizatorów typu Hoveydy II generacji. Kompleksy te są modyfikacjami w obrębie części izopropoksybenzylidenowej – katalizatory **3-7** oraz *N*-heterocyklicznego karbenu: związki **25** i **26**. Wśród nowych katalizatorów, zmodyfikowanych w części izopropoksybenzylidenowej, największą aktywnością charakteryzuje się kompleks **6**. Jego synteza jest prosta i wydajna, a efektywnością w wielu reakcjach przewyższa handlowo dostępne katalizatory Hoveydy II i Grubbsa II. Kompleksy **3-5** wykazują cechy katalizatora uśpionego, odznaczają się umiarkowaną reaktywnością w temperaturze pokojowej, a wyższą w temp. 40°C. Ponadto ich zaletą jest trwałość zarówno w warunkach reakcji, jak i w czasie dłuższego przechowywania. Kompleksy **6** i **7** katalizują cyklizację enyn już w temperaturze 0°C z wydajnościami kilkakrotnie większymi niż te uzyskane przy użyciu katalizatorów **G2** i **H2**. Nowe katalizatory **25** i **26** wykazują wysoką skuteczność w reakcjach metatezy krzyżowej; uzyskane wydajności w niektórych przypadkach są wyższe od tych osiągniętych przy zastosowaniu handlowo dostępnych **H2** i **G2**. Kompleksy **25** i **26** zawierają w strukturze ligandów NHC polieterowy fragment eteru koronowego. Może to powodować wbudowywanie się jonów o odpowiedniej wielkości we „wnękę” liganda, co mogłoby wpływać na reaktywność katalizatora. Problem ten wymaga odrębnych badań. Stosunek izomerów geometrycznych *E/Z* w uzyskanych mieszaninach produktów, przy pomocy nowych kompleksów zasadniczo nie odbiegał od tych otrzymanych z zastosowaniem katalizatorów handlowo dostępnych. Nowe katalizatory typu Hoveydy II zostały z powodzeniem zastosowane w syntezie glikokoniugatu tokoferolu zawierającego pięciowęglowy nienasycony łańcuch, łączący α -tokoferol z resztą cukrową. W pracy przedstawiona została zmodyfikowana pięcioetapowa synteza katalizatora Hoveydy II generacji wychodząc z chlorku rutenu(III). Nie wymaga ona stosowania wyspecjalizowanej aparatury ani drogich, niebezpiecznych i trudnodostępnych substratów.

PODZIĘKOWANIA

Praca została przygotowana przy wsparciu grantu NCN realizowanego zgodnie z umową nr UMO-2011/02/A/ST5/00459. Dziękuję przede wszystkim promotorowi mojej rozprawy dr. hab. Stanisławowi Witkowskiemu, prof. UwB za wsparcie w trakcie wykonywania i pisania pracy. Dziękuję również panu prof. dr. hab. Jackowi Morzyckiemu za cenne rady, panu dr. inż. Leszkowi Siergiejczykowi za pomoc dotyczącą spektroskopii NMR, pani prof. dr. hab. Zofii Urbańczyk-Lipkowskiej za wykonanie rentgenostruktury katalizatora **26**.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] G.C. Vougioukalakis, R.H. Grubbs, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1746.
- [2] E. Colacino, J. Martinez, F. Lamaty, *Coord. Chem. Rev.*, 2007, **251**, 726.
- [3] C. Samoǳłowicz, M. Bieniek, K. Grela, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 3708.
- [4] G. W. Burton, T. Doba, E.J. Gabe, L. Hughes, F.L. Lee, L. Prasad, K.U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 7053.
- [5] G.W. Burton, K.U. Ingold, *Acc. Chem. Res.*, 1986, **19**, 194.
- [6] W.H. Mills, I.G. Nixon, *J. Chem. Soc.*, 1930, 2510.
- [7] T. Rosenau, G. Ebner, A. Stanger, S. Perl, L. Nuri, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 280.
- [8] M. Knaś, P. Wałejko, J. Maj, A. Hryniewicka, S. Witkowski, M. Borzym-Kluczyk, D. Dudzik, K. Zwierz, *Toxicol. Mech. Meth.*, 2008, **18**, 491.
- [9] M. Knaś, P. Wałejko, J. Maj, A. Hryniewicka, S. Witkowski, S. Szajda, D. Dudzik, K. Zwierz, *E&C Hepatology*, 2006, **2**, 51.
- [10] P. Wałejko, T. Żołek, S. Witkowski, I. Wawer, *Mol. Phys. Rep.*, 2001, **33**, 70.
- [11] S. Witkowski, A. Markowska, P. Wałejko, *Pol. J. Chem.*, 1997, **71**, 449.
- [12] K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 4038.
- [13] S. Witkowski, J. Popławski, *Pol. J. Chem.*, 1985, **59**, 93.
- [14] S. Witkowski, *Praca Doktorska*, Uniwersytet Warszawski, 1986
- [15] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 885.
- [16] L.I. Smith, H.E. Ungnade, H.H. Hoehn, S. Wawzonek, *J. Org. Chem.*, 1939, **4**, 311.
- [17] F.M. Dean, D.A. Matkin, M.O.A. Orabi, *J.C.S. Perkin I*, 1981, 1437.
- [18] L.F. Lindoy, G.U. Meehan, N. Svenstrup, *Synthesis*, 1998, 1029.
- [19] S. Chang, R.H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 864.
- [20] W.A.L. van Otterlo, E.L. Ngidi, S. Kuzvidza, G.L. Morgans, S.S. Moleele, C.B. de Koning, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 9996.
- [21] A. Hryniewicka, A. Kozłowska, S. Witkowski, *J. Organomet. Chem.*, 2012, **701**, 87.
- [22] A. Hryniewicka, J. W. Morzycki, L. Siergiejczyk, S. Witkowski, J. Wójcik, A. Gryff-Keller, *Austr. J. Chem.*, 2009, **62**, 1363.
- [23] A. Hryniewicka, J. W. Morzycki, S. Witkowski, *J. Organomet. Chem.*, 2010, **695**, 1265.
- [24] K. Endo, R. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 8525.
- [25] B. Keitz, K. Endo, P. Patel, M. Herbert, R. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 693.
- [26] L.E. Rosebrugh, M.B. Herbert, V.M. Marx, B.K. Keitz, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 1276.
- [27] A. Vogel, *Preparatyka Organiczna*, WNT, Warszawa 2006.
- [28] P. Singh, R.K. Verma, M.S. Singh, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 3818.
- [29] H. Shargi, K. Nicknam, M. Pooyan, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 6057.
- [30] A.J. Arduengo III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 14523.
- [31] T.M. Trnka, J.P. Morgan, M.S. Sanford, T.E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M.W. Day, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 2546.
- [32] A. Hryniewicka, I. Misztalewska, D. Czajkowska-Szczykowska, Z. Urbańczyk-Lipkowska, J.W. Morzycki, S. Witkowski, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 6810.
- [33] S.P. Hallman, T. A. Stephenson, G. Wilkinson, *Inorg. Synth.*, 1970, **12**, 237.
- [34] D. Amoroso, J.L. Snelgrove, J.C. Conrad, S.D. Drouin, G.P.A. Yap, D.E. Fogg, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **344**, 757.
- [35] M. Arisawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 2007, **55**, 1099.
- [36] J. Prunet, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 3634.
- [37] A.S. Kearney, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1996, **19**, 225.

- [38] J. Gigg, R. Gigg, *J. Chem. Soc. C*, 1966, 82.
- [39] R.E. Ireland, D.W. Norbeck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 3279.
- [40] T.J. Prosser, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 1701.
- [41] S. Krompiec, M. Pigulla, T. Bieg, W. Szczepankiewicz, N. Kuźnik, M. Krompiec, M. Kubicki, *J. Mol. Catal. A*, 2002, **189**, 169.
- [42] S. Krompiec, N. Kuźnik, R. Penczek, J. Rzepa, J. Mrowiec-Białoń, *J. Mol. Catal. A*, 2004, **219**, 29.
- [43] Y. Zeng, J. Ning, F. Kong, *Carbohydr. Res.*, 2003, **338**, 307.
- [44] E.J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 3224.
- [45] A.E. Sutton, B.A. Seigal, D.F. Finnegan, M.L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1339.
- [46] B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 816.
- [47] B. Schmidt, *Chem. Commun.*, 2004, 742.
- [48] B. Schmidt, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 7672.
- [49] R.K. Uhrigh, M.A. Picard, K. Beyreuter, M. Wiesler, *Carbohydr. Res.*, 2000, **352**, 72.
- [50] A. Hryniewicka, P. Wałęjko, J. W. Morzycki, S. Witkowski, *Pol. J. Chem.*, 2009, **83**, 75.

Praca wpłynęła do Redakcji 22 października 2014