

**KATALIZATORY METATEZY OLEFIN,
MODYFIKACJE LIGANDA NHC**

OLEFIN METATHESIS CATALYSTS,
MODIFICATIONS ON THE NHC LIGAND

Monika Retajczyk, Agnieszka Wróblewska

*Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie,
Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej,
Instytut Technologii Chemicznej Organicznej,
ul. Pułaskiego 10, 70-322 Szczecin
e-mail: monika.retajczyk@zut.edu.pl, agnieszka.wroblewska@zut.edu.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Kompleksy metaloorganiczne na bazie rutenu
2. Katalizator Grubbsa I generacji
3. Katalizator Grubbsa II generacji
4. Katalizator Hoveydy- Grubbsa
5. Przykłady zastosowań metatezy olefin
6. Struktura karbenu w katalizatorach do metatezy olefin
7. Modyfikacje liganda NHC
 - 7.1. Wpływ wielkości grupy funkcyjnej na aktywność katalityczną
 - 7.2. Wpływ obecności heteroatomu (fluoru) w strukturze kompleksu na aktywność katalityczną
8. Kompleksy metaloorganiczne z małą grupą w pozycji orto w grupach arylowych przyłączonych do liganda NHC
9. Wpływ podstawników zmieniających gęstość elektronową na właściwości katalityczne kompleksów metaloorganicznych
10. Kompleksy metaloorganiczne z chiralnym NHC

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Monika Retajczyk ukończyła Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu. Ukończyła studia pierwszego stopnia o specjalności chemia i analiza żywności i studia drugiego stopnia o specjalności synteza organiczna. W czasie pracy magisterskiej zajmowała się syntezą ligandów do katalizatorów metatezy olefin. Obecnie jest doktorantką na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej, gdzie zajmuje się pozyskiwaniem związków naturalnych i ich izomeryzacją na katalizatorze Ti-SBA-16.

Dr hab. inż. Agnieszka Wróblewska, prof. ZUT ukończyła Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej na Politechnice Szczecińskiej. Obecnie pracuje na stanowisku profesora Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Instytucie Technologii Chemicznej Organicznej i jest kierownikiem Zakładu Syntezy Organicznej i Technologii Leków. Stopień doktora habilitowanego uzyskała w 2009 roku. Zajmuje się procesami utleniania i izomeryzacji związków pochodzenia naturalnego, min. limonenu, alfa-pinenu i eugenolu na katalizatorach tytanowo-silikatowych (TS-1, TS-2, Ti-BETA, Ti-MWW, Ti-MCM-41, Ti-MCM-48, Ti-SBA-15 i Ti-SBA-16) oraz na katalizatorach otrzymanych przez karbonizację odpadowych materiałów pochodzenia roślinnego. Ponadto prowadzi badania nad zastosowaniem związków pochodzenia naturalnego do otrzymywania kremów i lakierów o działaniu leczniczym.

ABSTRACT

Olefin metathesis is one of the most important synthetic tools, both in organic and olefin chemistry. Olefin metathesis allows to shorten production time of organic compounds and it is characterized by a smaller amount of by-products and waste in comparison with the classical ways of the synthesis of these compounds. Simultaneously, the conditions at which metathesis is performed are environmentally friendly. This method allows obtaining very valuable compounds, such as: anti-inflammatory agents, fungicides and many others. This causes that olefin metathesis has an important place in the organic synthesis and develops constantly.

The first catalysts had undefined structure, therefore, it was difficult to predict the mechanism of their action. Big development metathesis came with the synthesis of catalysts with a clearly defined structure. This article explains what olefin metathesis is and shows applications of olefin metathesis. This work presents catalysts, which possess transition metal in the structure, such as: ruthenium, molybdenum or tungsten. It also shows the comparison of catalysts possess ruthenium (Grubbs catalyst first and second generation and Hoveyda-Grubbs catalyst) taking into account their structure and properties. This work describe carbenes, which improve thermal stability of catalysts compare with complexes containing phosphine.

Researchers receive new compounds through modifications on the NHC ligand. In this work are presented modifications of the NHC ligand complexes of ruthenium described in the literature and their influence on such catalytic properties as: activity, selectivity, and efficiency. Modifications concern: heteroatoms, bulky groups and groups, which change electron density. Despite many studies and receiving large amounts of catalysts for this reaction, still a problem is the obtaining of an universal catalyst for all types transitions, that would have a high activity, high efficiency and which could be easily recovered after the reaction.

Keywords: olefin metathesis, ligand NHC, Grubbs catalyst, Hoveyda-Grubbs catalyst

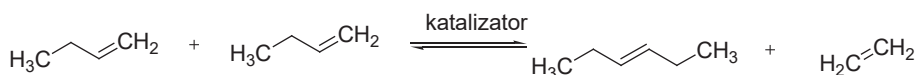
Słowa kluczowe: metateza olefin, ligand NHC, katalizatory Grubbsa, katalizator Hoveydy-Grubbsa

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

P(Cy) ₃	– tricykloheksylofosfina
RCM	– metateza z zamknięciem pierścienia
ROMP	– metatyczna polimeryzacja z otwarciem pierścienia
CM	– metateza krzyżowa

WPROWADZENIE

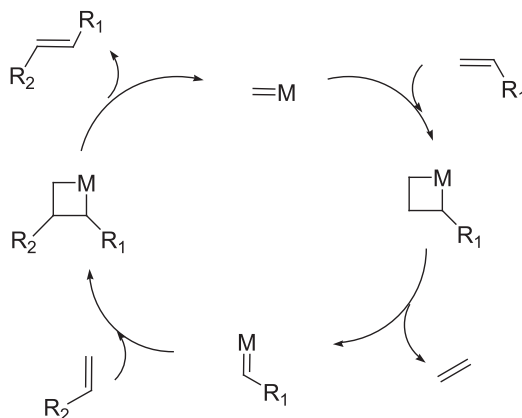
Słowo metateza wywodzi się z greckiego (*μεταθεσις*) i oznacza transpozycję, czyli zamianę miejsc. Metateza olefin jest katalityczną reakcją transalkilidowania, która polega na wymianie atomów węgla pomiędzy parami wiązań podwójnych. Inaczej ujmując, w reakcji tej dochodzi do podwójnej wymiany i utworzenia nowego wiązania C-C. Jest to określenie wielu reakcji, takich jak: metateza krzyżowa, metateza z otwarciem pierścienia, polimeryzacja metatetyczna z otwarciem pierścienia, polimeryzacja metatetyczna dienów acyklicznych, cyklizacja metatetycznej enynów czy metateza krzyżowa alkenów z alkinami. Przykładem takiej reakcji jest metateza but-1-enu, która jest przykładem metatezy krzyżowej (Rys. 1).



Rysunek 1. Schemat reakcji metatezy but-1-enu
Figure 1. Scheme of a metathesis reaction of but-1-ene

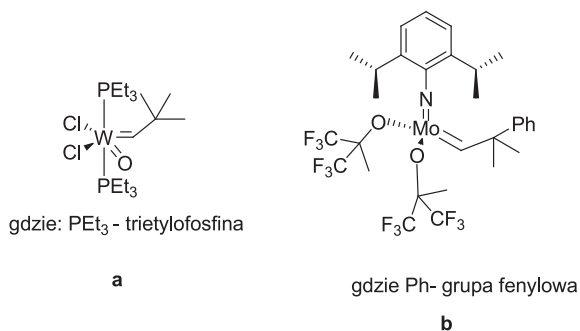
W reakcji tej dochodzi do wymiany grupy CH_2 jednej cząsteczki butenu na grupę propylenową, w wyniku czego, powstaje heks-3-en oraz eten [1, 2].

Metateza olefin zachodzi zgodnie z mechanizmem zaproponowanym w 1971 roku przez Chauvina [1].



Rysunek 2. Mechanizm metatezy olefin zaproponowany przez Chauvina
Figure 2. Mechanism of olefin metathesis proposed by Chauvin

Reakcję metatezy z użyciem katalizatora odkryto w 1950 roku w firmie Du Pont. Katalizatory, które zaznaczyły się w historii metatezy to kompleksy Schrocka, zawierające w swojej strukturze wolfram (a) lub molibden (b). W 1980 roku Schrock i jego współpracownicy otrzymali alkilidenny kompleks wolframu. Siedem lat później ten sam zespół otrzymał kompleks molibdenu (Rys. 3).

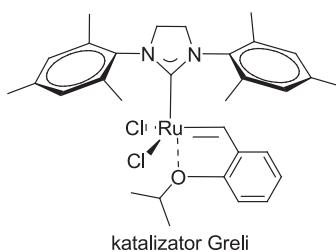


Rysunek 3. Przykładowe struktury katalizatorów Schrocka

Figure 3. Exemplary structures of Schrock catalysts

Katalizatory te wykazywały wysoką enancjoselektywność w reakcjach meta-tezy: z zamknięciem pierścienia oraz z otwarciem pierścienia. Wadą tych katalizatorów były natomiast wysokie wymagania, dotyczące warunków prowadzenia reakcji - ze względu na dużą wrażliwość wobec wilgoci i powietrza, reakcje katalizowane tymi kompleksami wymagają bezwodnych rozpuszczalników, atmosfery gazu obojętnego, a także zastosowania techniki Schlenka [3, 4].

Znaczny udział w badaniach nad metatezą olefin ma profesor Grela. Badacz ten zauważył, że czynniki elektronowe mają wpływ na aktywność katalizatora typu Hoveydy-Grubbsa. Doprowadziło to do otrzymania kompleksu zawierającego w swojej strukturze silnie elektronoakceptorową grupę nitrową (Rys. 4). Katalizator ten reaguje znacznie szybciej niż katalizator Hoveydy. Ponadto reaguje ze związkami α,β -nienasyconymi w temperaturze pokojowej. Niewątpliwą zaletą tego kompleksu jest możliwość jego oczyszczania z zastosowaniem nieodtlenionych rozpuszczalników. Katalizator ten może być przechowywany na powietrzu [5].

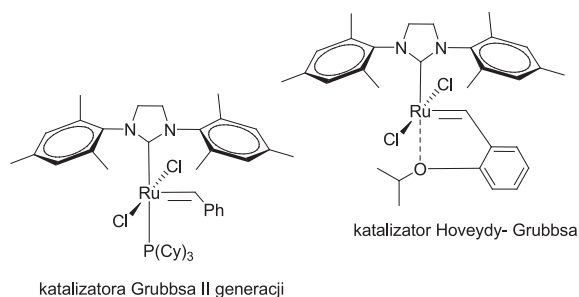


Rysunek 4. Struktura katalizatora Grela

Figure 4. Structure of Grela catalyst

1. KOMPLEKSY METALOORGANICZNE NA BAZIE RUTENU

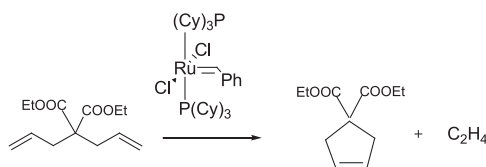
Badania naukowców nad uzyskania stabilnych i aktywnych katalizatorów, doprowadziły do otrzymania katalizatorów rutenowych. Kompleksy ruten w porównaniu z kompleksami innych metali przejściowych, takich jak: tytan, molibden, czy wolfram wykazuje najwyższą reaktywność względem olefin. Do kompleksów ruten, które znacznie rozszerzyły zakres stosowania reakcji metatezy, należą: katalizator Grubbsa I i II generacji oraz katalizator Hoveydy-Grubbsa (Rys. 5) [6].



Rysunek 5. Struktura katalizatora Grubbsa II generacji i katalizatora Hoveydy- Grubbsa
Figure 5. Structure of the Grubbs catalyst II generation and Hoveyda-Grubbs catalyst

2. KATALIZATOR GRUBBSA I GENERACJI

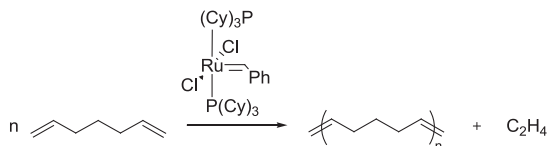
Katalizator Grubbsa I generacji wykazuje dużą aktywność w obecności olefin, przy względnej stabilności na powietrzu i wobec wilgoci. Spowodowało to, że kompleks ten był szeroko stosowany w syntezie organicznej. Kompleks ten był zasadniczo aktywny we wszystkich rodzajach metatezy. Zastosowanie katalizatora Grubbsa pozwala na efektywne przyspieszanie reakcji metatezy krzyżowej (CM), a także metatezy z zamknięciem pierścienia (RCM) (Rys. 6), której produktami są pierścienie o różnej wielkości, zarówno pierścienie węglowe, związki makrocycliczne, jak i pierścienie zawierające w swojej strukturze heteroatomy.



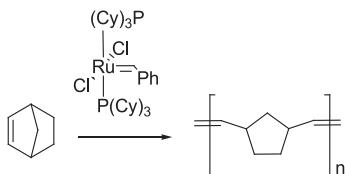
Rysunek 6. Przykładowa reakcja metatezy z zamknięciem pierścienia, katalizowana katalizatorem Grubbsa I generacji

Figure 6. Example of a ring closing metathesis catalyzed by Grubbs I generation catalyst

Katalizator ten jest przydatny w reakcjach polimeryzacji liniowych dienów (ADMET) (Rys. 6), w polimeryzacji z otwarciem pierścienia oraz „żyjącej” polimeryzacji norbornenu (Rys. 8) [7].



Rysunek 7. Schemat reakcji polimeryzacji dienu katalizowanej katalizatorem Grubbsa I generacji
Figure 7. Reaction scheme of a diene polymerization catalyzed by Grubbs I generation catalyst



Rysunek 8. Schemat reakcji „żyjącej” polimeryzacji norbornenu
Figure 8. Reaction scheme of „living” polymerization of norbornene

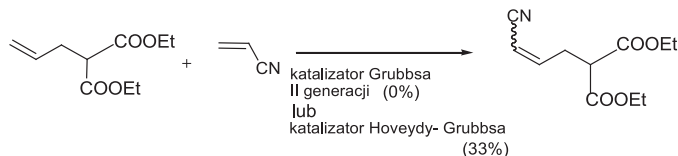
Katalizator Grubbsa I generacji nie był jednak wolny od wad, ponieważ wykazywał on niską stabilność termiczną, a także niewielką reaktywność względem podstawionych olefin. Dużą przeszkodę stanowiły dla tego kompleksu reakcje metatezy, w której substraty posiadały podstawione wiązania podwójne oraz te substraty, w których substraty posiadały grupę elektroakceptorową, np. karbonylową przy wiązaniu podwójnym [8].

3. KATALIZATOR GRUBBSA II GENERACJI

Większą aktywność w porównaniu z katalizatorem Grubbsa I generacji wykazywał katalizator Grubbsa II generacji. Zastąpienie fosfiny *N*-heterocyklicznym karbenem spowodowało zwiększenie zasadowości, a tym samym znacznie poprawiło aktywność katalityczną tego katalizatora. Kompleksy, które w swojej strukturze posiadały nukleofilowy *N*-heterocykliczny karben, wykazywały dużą aktywność w reakcji z zamknięciem pierścienia RCM, a także większą stabilność termiczną w porównaniu z katalizatorem Grubbsa I generacji. Ponadto kompleks ten wykazywał większą tolerancję względem grup funkcyjnych, a także okazał się mniej wrażliwy na obecność wilgoci i tlenu. Wyższość katalizatora Grubbsa II generacji nad katalizatorem posiadającym w swojej strukturze dwa ligandy fosfinowe przejawia się również w reakcjach metatezy krzyżowej oraz w reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia z utworzeniem podstawionych olefin. Chociaż katalizator Grubbsa wykazuje aktywność w reakcjach metatezy, w których substratami są olefiny z grupami elektro-

akceptorowymi przy wiązaniu podwójnym (np. związki karbonylowe), przejawia trudności w katalizowaniu metatezy akrylonitrylu [9].

Znacznie lepsze wydajności w reakcji metatezy akrylonitrylu osiąga katalizator Hoveydy-Grubbsa (Rys. 9) [10, 11].

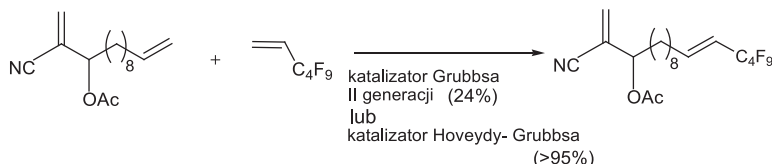


Rysunek 9. Schematy reakcji metatezy akrylonitrylu katalizowanej katalizatorem Grubbsa II generacji z wydajnością 0% lub katalizatorem Hoveydy-Grubbsa z wydajnością 33%

Figure 9. Metathesis reaction scheme of acrylonitrile catalyzed by Grubbs catalyst II generation, which gave yield 0% or by Hoveydy-Grubbs catalyst gave yield 33%

4. KATALIZATOR HOVEYDY-GRUBBSA

Wyższść katalizatora Hoveydy-Grubbsa nad katalizatorem Grubbsa II generacji można zaobserwować w reakcjach sulfonów winylowych i fluorowanych olefin (Rys. 10). W reakcji przedstawionej na Schemacie 6 kompleks z grupą izopropoksyłową wykazuje wydajność powyżej 95%, podczas gdy katalizator Grubbsa II generacji wykazuje jedynie 24% wydajność.



Rysunek 10. Schemat reakcji metatezy, w której substratem jest fluorowana olefina, katalizowanej katalizatorem Grubbsa II generacji lub katalizatorem Hoveydy-Grubbsa.

Figure 10. Metathesis reaction scheme, wherein the substrate is a fluorinated olefin catalyzed by Grubbs catalyst II generation or Hoveydy-Grubbs catalyst

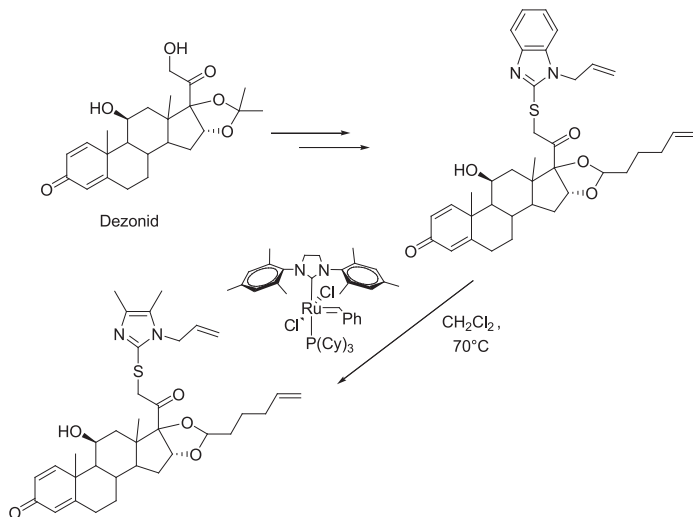
Dużą zaletą katalizatora Hoveydy jest doskonała stabilność na powietrzu, łatwość przechowywania oraz możliwość ponownego wykorzystania. Dzięki tym właściwościom możliwe jest prowadzenie reakcji bez konieczności stosowania ściśle bezwodnych i beztlenowych warunków, a następnie odzyskanie katalizatora np. przy pomocy chromatografii kolumnowej, co w przypadku katalizatora Grubbsa jest niemożliwe, ponieważ ulega on rozkładowi w obecności nawet śladowych ilości tlenu [11].

Do niedoskonałości katalizatora Hoveydy-Grubbsa należy zaliczyć wolniejszą inicjację w porównaniu z katalizatorem Grubbsa II generacji, która prawdopodobnie wynika z właściwości sterycznych oraz elektronodonorowych grupy izopro-

poksyłowej. Ponadto katalizuje on z mniejszą wydajnością reakcje z utworzeniem tetrapodstawionych olefin [10].

5. PRZYKŁADY ZASTOSOWAŃ METATEZY OLEFIN

Metateza olefin z zamknięciem pierścienia jest kluczowym etapem w syntezie nowych, bezpieczniejszych w stosowaniu, przeciwzapalnych steroidowych związków makrocyklicznych (Rys. 11) [12].

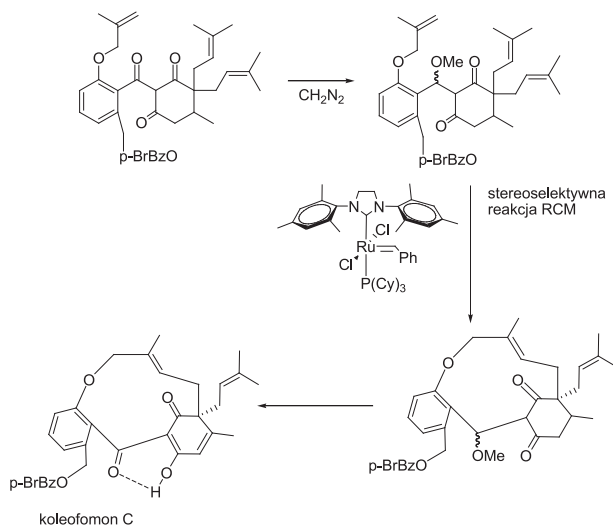


Rysunek 11. Otrzymywanie przeciwzapalnego makrocyklicznego związku, którego kluczowym etapem jest reakcja RCM katalizowana katalizatorem Grubbsa II generacji

Figure 11. Preparation of antiinflammatory macrocyclic compound, where the key step is the reaction of RCM catalyzed by Grubbs catalyst II generation

Kolejnym przykładem wykorzystania metatezy jest otrzymywanie koleofonu B i C (Rys. 12). Jest to substancja pozyskiwana z pewnego gatunku grzyba. Jest ona wartościowa ze względu na swoje właściwości, obejmujące m.in. hamowanie chymazy, enzymu, którego nadmiar powoduje przerost miocytów (komórek mięśniowych) oraz zwłóknienia śródmiąższowe, co jest bezpośrednią przyczyną dysfunkcji komórek serca jego i niewydolności [12].

Synteza tego związku stanowi wyzwanie z powodu jego złożonej budowy. Związek ten składa się z 11 pierścieni i posiada unikalną sieć poliwęglową. Kiedy inne metody zawiodły, zatłoczoną przestrzennie pierścieniową strukturę uzyskano dopiero stosując metatezę olefin z zamknięciem pierścienia z zastosowaniem katalizatora Grubbsa II generacji [13].



Rysunek 12. Otrzymywanie koleofomonu C (inhibitora chymazy) z wykorzystaniem stereoselektywnej reakcji RCM katalizowanej katalizatorem Grubbsa II generacji

Figure 12. Preparation of coleophomones C (chymase inhibitor) by using stereoselective RCM catalyzed by Grubbs II generation catalyst

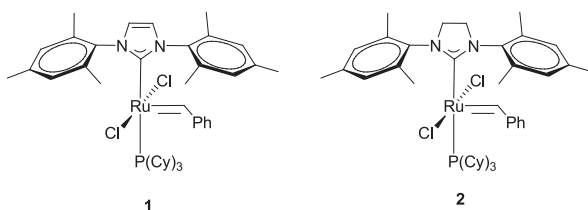
6. STRUKTURA KARBENU W KATALIZATORACH DO METATEZY OLEFIN

Karbeny są silnymi zasadami Lewisa, są doskonałymi σ -donorami i kiepskimi Π -akceptorami, co pozwala na utworzenie wiązania metal-węgiel, które jest mniej labilne niż wiązanie metalu z fosfiną. Właśnie mniejsza labilność jest jednym z powodów zwiększenia stabilności termicznej danego kompleksu metaloorganicznego zawierającego karben w porównaniu z kompleksami zawierającymi fosfinę. Ponadto efekt indukcyjny oraz mezomeryczny podstawników znajdujących się przy atomach azotu powoduje delokalizację elektronów na atomy azotu oraz karbenowy atom węgla. Poprzez przyłączanie do karbenu odpowiednich podstawników można wpływać na efekty elektronowe i steryczne heterocyklicznych karbenów i nadawać odpowiednie właściwości katalityczne uzyskanego kompleksu metaloorganicznego. Duże podstawniki mezytylowe przy atomach azotu, zwiększają trwałość karbenu, co zmniejsza jego tendencję do tworzenia dimerów. Szczególną uwagę badacze poświęcili katalizatorom rutenowym zawierającym pierścień imidazoliowy oraz imidazoliniowy, które są obecne w strukturze licznych katalizatorów do metatezy olefin [14–16].

7. MODYFIKACJE LIGANDA NHC

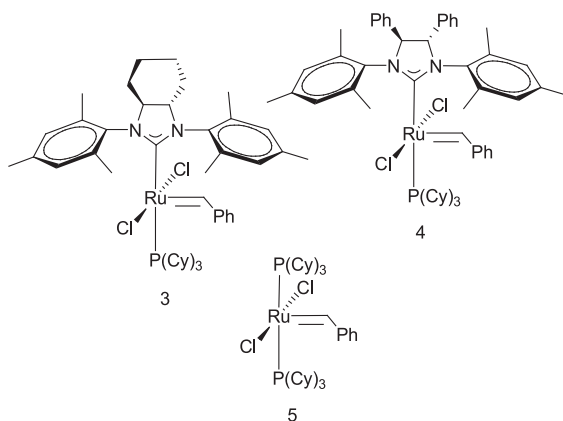
Modyfikacje liganda NHC z podstawnikiem mezytylowym mogą być sklasyfikowane w trzech głównych typach: zmiany w obrębie pierścienia imidazolowego, podstawienie pierścienia imidazolowego oraz zmiany w obrębie ugrupowań aromatycznych połączonych z atomem azotu.

Jednym z największych przełomów w dziedzinie metatezy olefin była synteza w 1999 roku katalizatora Grubbsa II generacji. Okazało się, że katalizator rutenowy podstawiony imidazoliniowym karbenem jest bardziej aktywny niż ten sam katalizator podstawiony imidazoliowym karbenem. Była to najprostsza modyfikacja oryginalnej struktury *N*-heterocyklicznego karbenu, która polegała na addycji dwóch atomów wodoru do kompleksu **1**, co pozwoliło uzyskać kompleks **2** (Rys. 13) [17].



Rysunek 13. Struktury kompleksów Grubbsa zawierającego pierścień imidazoliowy **1** lub imidazoliniowy **2**
Figure 13. Structures of complexes of Grubbs containing an imidazole ring **1** or imidazoline ring

W tym samym czasie zostały zsyntetyzowane katalizatory **3** i **4** (Rys. 14). Katalizatory te posiadały w swojej strukturze nasycony pierścień *N*-heterocyklicznego karbenu podobnie jak katalizator Grubbsa II generacji. Z tego względu oczekiwano, że otrzymane związki będą wykazywać większą zasadowość, w porównaniu z ich nienasyconymi odpowiednikami [18].



Rysunek 14. Struktury kompleksów z nasyconymi pierścieniami NHC
Figure 14. Structures of complexes with saturated rings of NHC

Zwiększenie zasadowości nasyconych pierścieni NHC przekłada się na zwiększenie aktywności kompleksów rutenu, jednak z najnowszych badań wynika, że występują jedynie niewielkie różnice we właściwościach donorowych pomiędzy nasyconymi i nienasyconymi NHC.

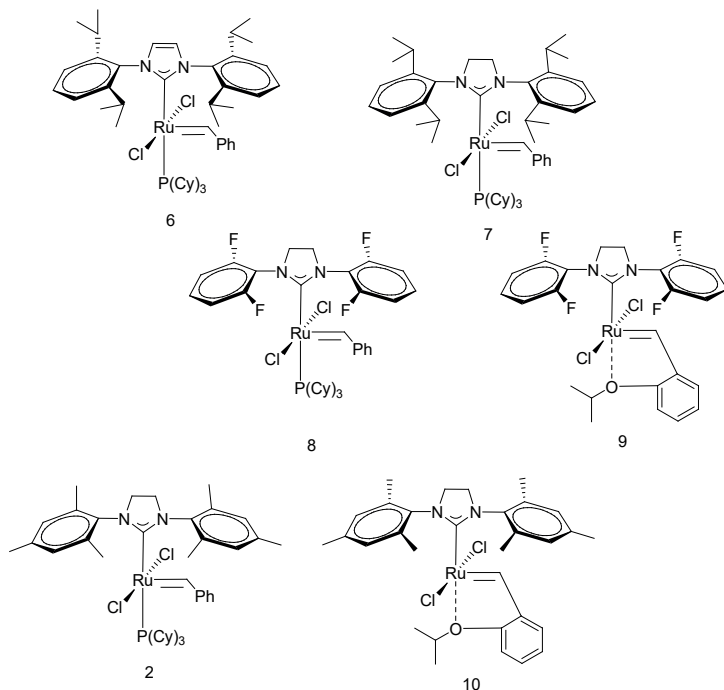
Kompleks **2** (katalizator Grubbsa II generacji) znacząco poszerzył zakres stosowania katalizatorów metatezy olefin, ponieważ wykazywał wysoką wydajność w reakcji RCM przestrzennie rozbudowanych dienów, a także w reakcji ROMP z krótkołańcuchowymi substratami oraz w trudnej do przeprowadzenia reakcji krzyżowej metatezy. Zachodzenie tych przemian było wcześniej możliwe z użyciem katalizatorów bardziej aktywnych metali przejściowych, których wadą była duża wrażliwość na wilgoć i tlen. Co więcej zaletą katalizatora **2** jest to, że pozostaje on wydajny przy stężeniach rzędu 0,05 mol% w reakcji RCM i 0,0001 mol% w reakcji ROMP [18–20].

7.1. WPŁYW WIELKOŚCI GRUPY FUNKCYJNEJ NA AKTYWNOŚĆ KATALITYCZNĄ

W celu zbadania wpływu wielkości grupy funkcyjnej przy *N*-heterocyklicznym karbenie na aktywność katalityczną odpowiednich kompleksów, w roku 2000 Nolan i jego współpracownicy otrzymali kompleks **6**, wyposażony w dwie masywne grupy 2,6-diizopropylfenylowe. W tym samym czasie został otrzymany również nasycony analog tego kompleksu, związek **7** zsyntetyzowany przez grupę Fürstnera i Mola. W temperaturze otoczenia kompleks **7** wykazywał 6-krotnie wyższy TON (ang. *Turn Over Number*) niż katalizator **2**, przy bardzo dużej szybkości inicjacji. Jednak tempo rozkładu katalizatora było również wzmożone [21–23].

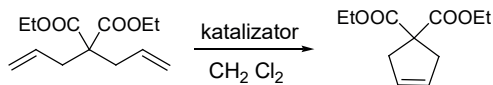
7.2. WPŁYW OBECNOŚCI HETEROATOMU (FLUORU) W STRUKTURZE KOMPLEKSU NA AKTYWNOŚĆ KATALITYCZNĄ

W 2006 roku Grubbs i współpracownicy zsyntetyzowali kompleksy **8** i **9** (Rys. 15). Katalizatory te zawierają w swojej strukturze dwie grupy 1,3-difluorobenzonowe przy *N*-heterocyklicznym karbenie. Zawierający w swojej strukturze fosfinę związek **8** katalizuje reakcję RCM diallilomalonianu dietylu (Rys. 16) ze znacznie większą szybkością w porównaniu z macierzystymi kompleksami **2** i **10**, podczas gdy w tej samej reakcji katalizator **9** wykazuje mniejszą szybkość niż oba macierzyste katalizatory **2** i **10**. To sprzeczne zachowanie katalizatorów **8** i **9** przypisano unikalnemu oddziaływaniu fluoru z rutenem, które zostało zaobserwowanemu w stanie stałym struktury związku **9** przy pomocy dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego [24].



Rysunek 15. Schematy katalizatorów posiadające różne grupy w pozycji *ortho* przy *N*-heterocyklicznym karbenie

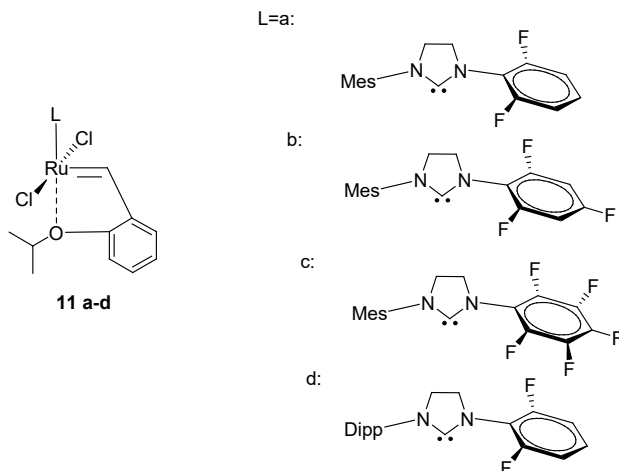
Figure 15. Schemes of catalysts having various groups at *ortho* position at the *N*-heterocyclic carbene



Rysunek 16. Reakcja RCM diallilmalonianu dietylu

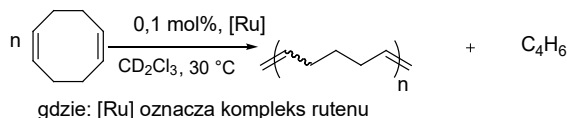
Figure 16. RCM of diethyl diallylmalonate.

Uzyskanie wyższej wydajności w reakcjach z użyciem katalizatorów zawierających w swojej strukturze ruten, doprowadziło do rozwoju niesymetrycznych katalizatorów posiadających w swojej strukturze fluor (**11 a-d**) (Rys. 17).



Rysunek 17. Struktury niesymetrycznych katalizatorów posiadających w swojej strukturze fluor.
Figure 17. Structures of asymmetric catalysts having fluorine in their structure

Niektóre z nich przewyższyły swoich komercyjnie dostępnych poprzedników (katalizatory Grubbsa II generacji) pod względem aktywności (w reakcji ROMP 1,5-cyklooktadienu (Rys. 18) i reakcji CM allilu benzenu i *cis*-1,4-diacetoksy-2-butenu) i stosunku E/Z [25–27].

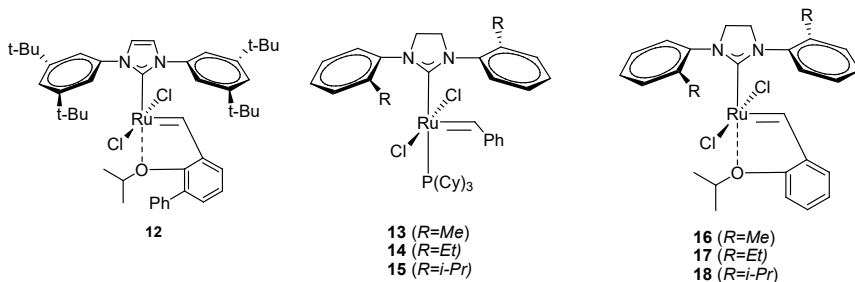


Rysunek 18. Reakcja polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROMP) 1,5- cyklooktadienu
Figure 18. Ring opening metathesis polymerization (ROMP) of 1,5- cyclooctadiene.

8. KOMPLEKSY METALOORGANICZNE Z MAŁĄ GRUPĄ W POZYCJI ORTO W GRUPACH ARYLOWYCH PRZYŁĄCZONYCH DO LIGANDA NHC

Aż do 2007 roku problem stanowiła reakcja RCM z utworzeniem tetrapodstawionych olefin. W tym czasie zostały opublikowane związki zsyntetyzowane przez Grubbsa i współpracowników. Wykazywały one większą aktywność w reakcjach, w których substratami były olefiny zawierających duże podstawniki. Struktura tych katalizatorów została przygotowana przez badaczy na podstawie wcześniejszych obserwacji, z których wynika, że katalizatory z mniejszą grupą funkcyjną w pozycji orto w dwóch przyłączonych do *N*-heterocyklicznego karbenu grupach arylowych, powodują zwiększenie wydajności w reakcjach, w których biorą udział przestrzennie wymagające substraty. Najbardziej wydajnym katalizatorem w reakcji RCM prowadzącej do otrzymania tetrapodstawionej olefiny, okazał się katalizator **12** (Rys. 19),

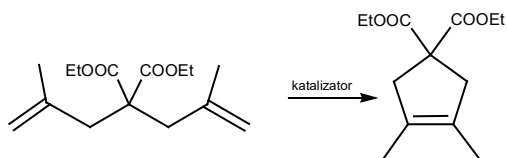
posiadający w swojej strukturze dwie grupy tertbutylowe w pozycji meta pierścienia aromatycznego [28–30].



Rysunek 19. Struktury katalizatorów, które okazały się użyteczne w metatezie tetrasubstytucyjnych olefin
Figure 19. Structures of catalysts that have proved to be useful in tetrasubstituted olefin metathesis

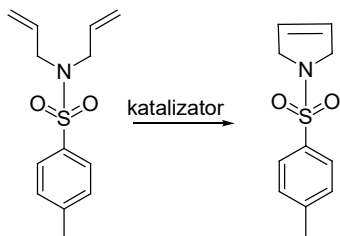
Niestety przygotowanie takiego *N*-heterocyklicznego karbenu było kosztowne, dlatego produkcja tych katalizatorów na dużą skalę była nieopłacalna. Poszukiwania w kierunku łatwiejszych w przygotowaniu katalizatorów doprowadziły grupę badawczą Grubbsa do uzyskania kompleksów, których synteza mogła być przeprowadzona w łatwy sposób na dużą skalę. W ten sposób uzyskano katalizatory **13–18** (Rys. 19) [31].

Katalizatory **13–18** okazały się bardzo wydajne w reakcji RCM malonianu dimetyloallilu (Rys. 20), który jest bardzo wymagającym przestrzennie substratem.



Rysunek 20. Reakcja RCM malonianu dimetyloallilu
Figure 20. RCM of malonate dimethylallylphosphonate

Najlepszymi katalizatorami w reakcji RCM, w której substratem był *N,N*-diallilotosylamid (Rys. 21), okazały się kompleksy **13** i **16**, zostały one uznane za najbardziej udane katalizatory spośród sześciu biorących udział w badaniu.

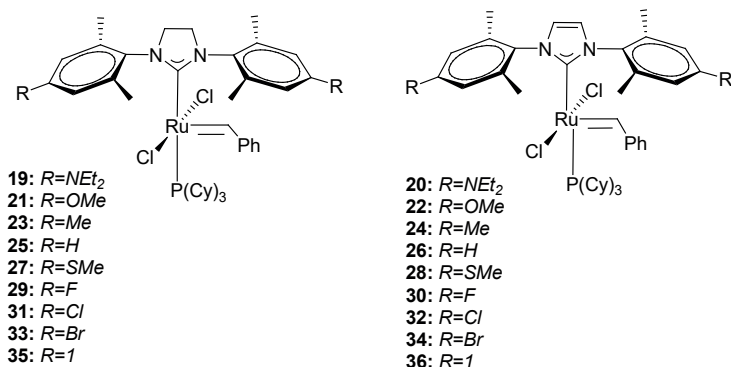


Rysunek 21. Reakcja RCM *N,N*-diallilotosylamidu
Figure 21. RCM of *N,N*-diallyl tosylamide

Okazało się również, że zastosowanie związku **16** w reakcji CM zwiększało wydajność przy tworzeniu przestrzennie wymagających dwupodstawionych olefin. Wysoka aktywność katalityczna tych związków najprawdopodobniej wynika ze znacznie mniej zatłoczonego przestrzennie centrum rutenowego, co skutkuje dużą ilością konformacji przestrzennych, w których pierścienie grup *N*-tolilowych są w stanie koordynować olefiny [32, 33].

9. WPŁYW PODSTAWNIKÓW ZMIENIAJĄCYCH GĘSTOŚĆ ELEKTRONOWĄ NA WŁAŚCIWOŚCI KATALITYCZNE KOMPLEKSÓW METALOORGANICZNYCH

Thiele, Plenio i współpracownicy postawili sobie za cel zbadanie istnienia wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań π - π i określenie ich wpływu na gęstość elektronową przy atomie centralnym (rutenie), jak również przeanalizowanie zdolności katalitycznych danych kompleksów. Spośród kompleksów **19–36** (Rys. 22) skoordynowanych ylidem imidazoliniowym lub ylidem imidazoliowym, kompleks **19** posiadający grupę NEt_2 o charakterze elektronodonorowym wykazywał największą aktywność katalityczną. Ponadto ustalono, że zróżnicowane reaktywności pomiędzy nasyconymi i nienasyconymi *N*-heterocyklicznymi karbenami nie jest spowodowane różnymi gęstościami elektronowymi przy centrum rutenowym, a właściwości elektronodonorowe nasyconych i nienasyconych *N*-heterocyklicznych karbenów połączonych z takim samym podstawnikiem są podobne [34].



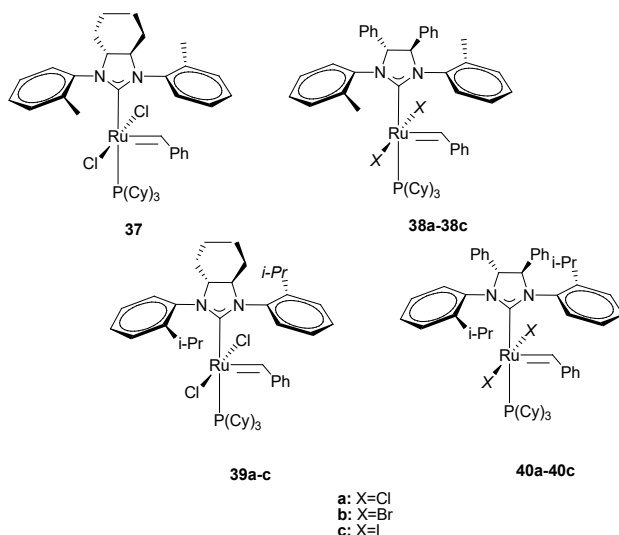
Rysunek 22. Struktury katalizatorów zawierających w swojej strukturze grupy o różnych właściwościach elektronodonorowych

Figure 22. Structures of catalysts containing in their structure groups with different electron donating properties

10. KOMPLEKSY METALOORGANICZNE Z CHIRALNYM NHC

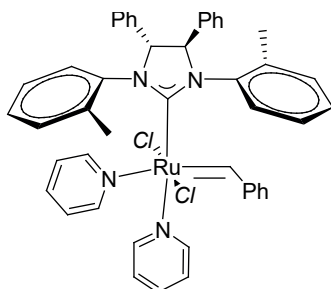
Kolejną grupą katalizatorów są kompleksy rutenowe mające chiralne jednokleszczowe karbeny NHC, które zostały opisane już w 1999 roku (**3** i **4**). Jednak dopiero w 2001 roku opisano pierwszą reakcję metatezy katalizowaną przez tego rodzaju kompleksy.

Kompleksy **37**, **38a**, **39a** i **40a** są stabilnymi na powietrzu ciałami stałymi, możliwe jest ich łatwe oczyszczenie na kolumnie chromatograficznej, podczas gdy związki **38b**, **38c**, **39b** i **39c** (Rys. 22) mogą być odtwarzane in situ poprzez dodanie nadmiaru LiBr lub NaI.



Rysunek 23. Struktury katalizatorów zawierającymi w swojej strukturze chiralne karbeny
Figure 23. Structures of catalysts containing in their structure a chiral carbenes

Krystalograficzny dowód na potwierdzenie chiralności karbenów NHC otrzymano poprzez przekształcenie związku **38a** w odpowiadający mu kompleks bispirydyny (Rys. 24) [35].

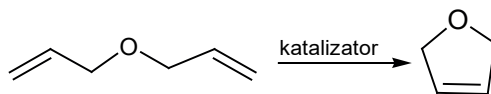


Rysunek 24. Kompleks bispirydyny będący krystalograficznym dowodem na potwierdzenie chiralności karbenów NHC, otrzymany poprzez przekształcenie związku **37a**

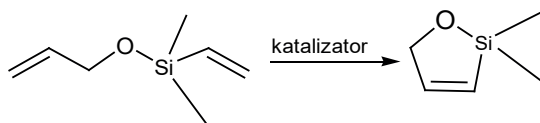
Figure 24. Complex of bispyridine which is crystallographic evidence demonstrating the chiral NHC carbenes, obtained by converting a compound **37a**

Związki **3**, **4** i od **37** do **40** zostały przetestowane przez Grubbsa i współpracowników w enancjoselektywnej desymetryzacji achiralnych trienów (3-allyloksy-2,4-dimetylopenta-1,4-dienu). Okazało się, że katalizatory **3**, **37** i **39** posiadające grupy (1*R*, 2*R*)-1,2-diaminocykloheksylowe wykazują niższą enancjoselektywność niż te posiadające ugrupowanie (1*R*, 2*R*)-1,2-difenyloetylenodiaminowe (związki **4**, **38** i **40**). Wymiana podstawnika mezytylowego w **3** i **4** na ortometyloarylowy w związku **37** i **38** oraz na ortoizopropyluarylowy w kompleksach **39** i **40** także zwiększa enancjoselektywność. Również zamiana liganda z chloru na jod spowodowała zwiększenie enancjoselektywności, jednak konwersja do produktów metatezy była mniejsza prawdopodobnie przez mniejszą stabilność składników zawierających w swojej strukturze jod. Żaden z przebadanych katalizatorów nie wykazał znaczącego wpływu temperatury, czy rodzaju rozpuszczalnika na enancjoselektywność. Największym nadmiarem enancjometrycznym spośród przetestowanych kompleksów wykazał się związek **40c**.

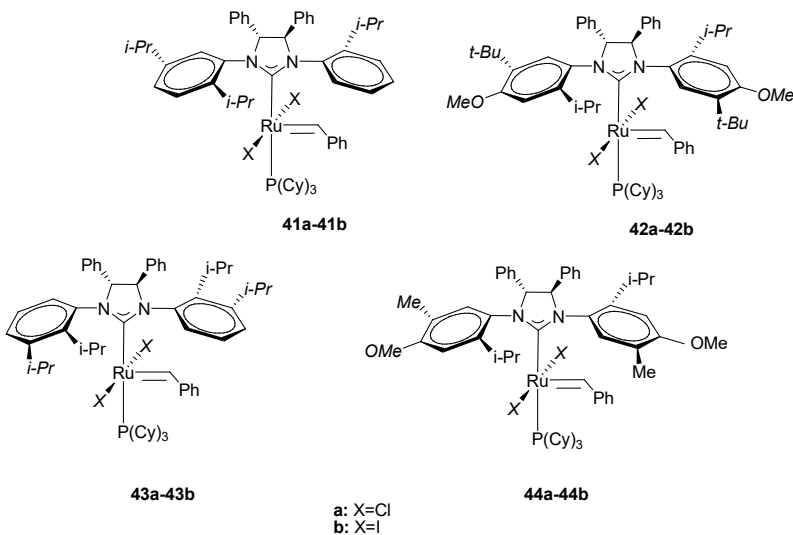
Badania w kierunku zwiększenia enancjoselektywności wykazywanej przez związek **40** oraz zwiększenia zakresu stosowania substratu do reakcji ARCM, doprowadziły grupę Grubbsa do utworzenia chiralnych kompleksów **41–44**. Okazało się, że związek **41** i **42** wykazywały enancjoselektywność podobną do tej, którą charakteryzował się katalizator **40**, natomiast związek **43** wyróżnił się większą enancjoselektywnością nawet w wersji **43a** (gdzie posiadał dwa ligandy chlorowe). Dodatkowo zaletą tego kompleksu jest możliwość jego stosowania w niewielkich stężeniach (< 0,1 mol%) z uzyskaniem dużego nadmiaru enancjometrycznego i wysokiej konwersji. Związek **40c** i **43a** zostały wykorzystywane do reakcji RC eteru alkenyloвого (Rys. 25) i eteru alkenylosilylowego (Rys. 26). Etery te reagują najlepiej w obecności kompleksów z chiralnymi karbenami. W reakcji metatezy z udziałem eterów możliwe jest otrzymanie związków zawierających w swojej strukturze pierścienie (od pięcio- do siedmioczłonowych). Zastosowanie kompleksów **40c** i **43a** doprowadziło do zwiększenia konwersji powyżej 98% i zwiększenia enancjoselektywności wynoszącej 92% [36, 37].



Rysunek 25. Reakcja RC eteru alkenylowego
 Figure 25. RC of alkenyl ether



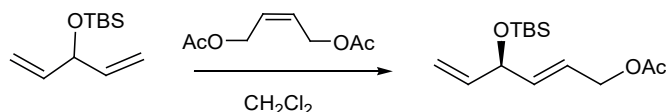
Rysunek 26. Reakcja RC eteru alkenylosilylowego
 Figure 26. RC of silyl alkenyl ether



Rysunek 27. Struktury katalizatorów wykazujących wysoką aktywność w reakcji AROCM
 Figure 27. Structures of catalysts having high activity in the AROCM

Na podstawie zebranych danych udowodniono, że prekatalizatory **40–44** (Rys. 27) wykazują wysoką aktywność w reakcji asymetrycznej metatezy krzyżowej z otwarciem pierścienia (AROCM). Katalizator **40a** wykazał największą selektywność spośród katalizatorów **40–44** zawierających w swojej strukturze podstawniki chlorowe, natomiast katalizator **42b** wykazał nieznacznie wyższy nadmiar enancjometryczny (wzrost do 82% podczas reakcji AROCM pochodnych norbornenu ze styrenem) w stosunku do pozostałych kompleksów. Niemniej jednak ze względu na mniejszą reaktywność diiodowych katalizatorów w porównaniu z dichlorowymi, stężenie katalizatora **42b** zawierającego w swojej strukturze jod musiało wynosić aż 3 mol%, podczas gdy stężenie katalizatora **42a** wymagane do osiągnięcia podobnej

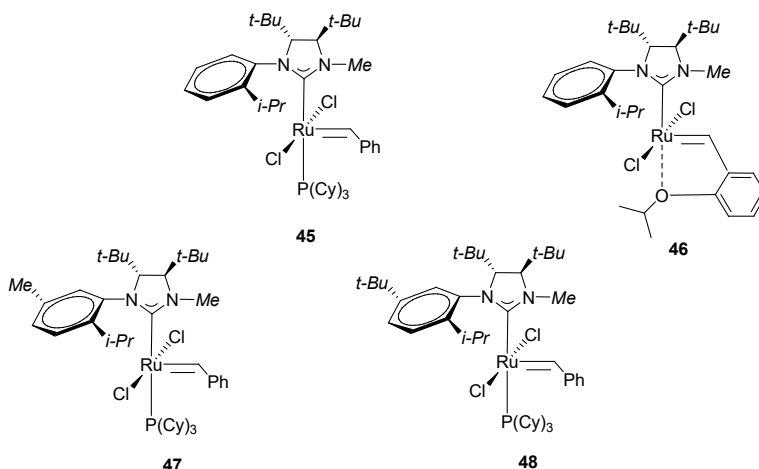
aktywności wynosiło 1 mol%. Kompleksy rutenu zawierające grupę benzylidenową zamiast grupy metylenowej, jako najbardziej rozpowszechnione struktury ze skoordynowanymi w pozycji *trans* grupami, zostały zaproponowane jako skuteczne katalizatory w reakcji AROCM. Co więcej, podczas przeprowadzanych badań odnotowano pierwszy przykład asymetrycznej krzyżowej reakcji metatezy, która jest największym wyzwaniem wśród przemian metatycznych. Nadmiar enancjometryczny mieszaniny produktów reakcji, osiągnął wartość od 37% do 52%, w reakcji ACM zabezpieczonego penta-1,4-dien-3-olu (Rys. 28), heksa-1,5-dien-3,4-diolu, czy hepta-1,6-dien-3,5-diolu z *cis*-1,4-diacetoksy-2-butenem [37].



Rysunek 28. Reakcja ACM zabezpieczonego TBS i 1,4-pentadien-3-olu

Figure 28. ACM of TBS protected z 1,4-pentadiene-3-ol

Nową grupę związków z chiralnym monokleszczowym ligandem *NHC* otrzymali Collins i jego współpracownicy (**45–48**) (Rys. 29) [38–40].



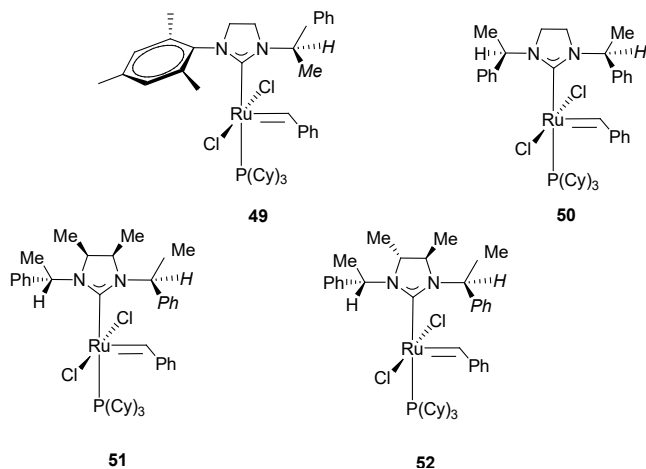
Rysunek 29. Struktury katalizatorów zawierających w swojej strukturze chiralny, monokleszczowy ligand *NHC*

Figure 29. Structures of catalysts containing in their structure chiral monodentate ligand *NHC*

Grupy 1,2-difenylowe przy pierścieniu *NHC*, które były odpowiedzialne za enancjoselektywność w związkach **4**, **38** i od **40** do **44**, zostały zastąpione masywnymi jednostkami 1,2-tertbutylowymi w kompleksach **45–48**. Ponadto *N*-heterocykliczny karben w związkach **45–48** jest asymetryczny w związku z obecnością jednego podstawnika *N*-arylowego i jednego *N*-metylowego. Wprowadzone modyfikacje spowodowały, że kompleksy **45–48** wykazały wysoką reaktywność i wysoką wartość nadmiaru enancjometrycznego w reprezentatywnej reakcji ARCM, bez

zastosowania halogenków, jako podstawników. Wysunięto przypuszczenie, że przeszkody w postaci masywnych grup funkcyjnych, utrudniające rotację ligandu *NHC* w związkach **45–48**, odgrywają znaczącą rolę w definiowaniu reaktywności odpowiednich katalizatorów.

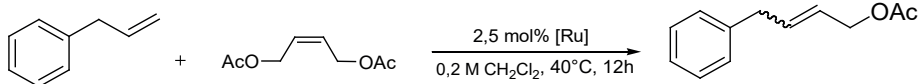
Kolejne kompleksy zostały odnotowane w roku 2008, grupy Buchmeistersa, Blecherta i Grisi otrzymały kompleksy **50–52** (Rys. 30), zawierające nasycone ligandy *NHC* z dwoma niearomatycznymi podstawnikami przy atomie azotu.



Rysunek 30. Struktury katalizatorów zawierające w swojej strukturze nasycone ligandy *NHC* z dwoma niearomatycznymi podstawnikami przy atomach azotu pierścienia *NHC*

Figure 30. Structures of catalysts containing in a structure saturated *NHC* ligands with two non-aromatic substituents on the nitrogen atoms of the ring *NHC*

Związki te okazały się przydatne w reakcjach RCM, ARCM, CM i ROMP. W przeprowadzanych testach, w reakcjach ROMP i CM, katalizatory **50–52** wykazały aktywność pomiędzy aktywnością wykazywaną przez katalizator Grubbsa pierwszej generacji, a aktywnością przejawianą przez katalizator Grubbsa II generacji, przy czym katalizator **51** wykazał najwyższą aktywność katalityczną spośród badanych kompleksów. W reakcji CM allilobenzenu z *cis*-1,4-diacetoksy-2-butenem (Rys. 31), zastosowanie kompleksów **50–52** spowodowało poprawę stosunku *E/Z* w kierunku tworzenia izomeru *Z*. Na uwagę zasługuje fakt, że związek **50**, w którym ligand *NHC* nie wykazuje chiralności jest całkowicie niezdolny do tworzenia enancjomerów w reakcji ARCM, podczas gdy w tym samym przekształceniu kompleks **52** wykazał już niewielką enancjoselektywność na poziomie 33%. Otrzymane wyniki podkreślają duże znaczenie chiralnych podstawników w strukturze (*NHC*) i mniejszy wpływ chiralnych podstawników przy atomie azotu na reaktywność kompleksów metaloorganicznych [31, 36].



Rysunek 31. Schemat reakcji CM allylobenzenu z *cis*-1,4-diacetoksy-2-butenem
 Figure 31. CM of allylobenzene and *cis*-1,4-diacetoxy-2-butene

UWAGI KOŃCOWE

Opisane kompleksy metaloorganiczne na bazie rutenu i ich właściwości katalityczne w reakcjach metatezy olefin, pozwalają na zaobserwowanie wpływu wielu zależności dotyczących wielkości grup funkcyjnych, czy właściwości elektronodonorowych na właściwości katalityczne kompleksów, co pozwala postawić hipotezę, które modyfikacje mogą być korzystne i mogą prowadzić do pozyskania ulepszonych katalizatorów. Mianowicie katalizator zawierający w swojej strukturze masywne dwie grupy izopropylowe w pozycji *orto* przy pierścieniu fenylovym, wykazywał aż 6-krotnie większą liczbę TON (ang. *Turn Over Number*) w porównaniu z katalizatorem różniącym się jedynie obecnością trzech grup metylowych, dwóch w pozycji *orto* i jednej w pozycji *para* przy pierścieniu fenylovym, przy czym szybkość inicjacji była znaczna. Wadą tego katalizatora był jednak jego szybki rozkład, szczególnie w bardziej wymagających przemianach. Ciekawe wyniki uzyskano, gdy w strukturę katalizatora włączono grupy halogenkowe (fluor). Katalizator z taką grupą halogenkową, zawierający w swojej strukturze tricykloheksylofosfinę katalizował reakcję RCM diallilomalonianu dietylu ze znacznie większą szybkością niż katalizator **9** z ligandem benzyldenowym. Doświadczalnie zostało potwierdzone, że grupy z małymi podstawnikami w pozycji *orto* w dwóch przyłączonych do *N*-heterocyklicznego karbenu grupach arylowych, powodują zwiększenie wydajności w reakcjach, w których biorą udział przestrzennie wymagające substraty. Pozytywny wpływ na właściwości katalityczne kompleksu jest widoczny podczas wymiany podstawnika mezytylowego w kompleksach **3** i **4** (z chiralnym karbenem) na ortometyloarylowy w związku **37** i **38** oraz na ortoizopropylarylowy w kompleksach **39** i **40**, co powoduje wzrost enancjoselektywności. Okazało się, że związek **41** posiadający dwie grupy izopropylowe w pozycji *orto* i *meta* po jednej stronie pierścienia i kompleks **42** zawierający podstawnik elektronodonorowy w pozycji *para* oraz dwie grupy metylowe (jedna w pozycji *orto*, a druga w pozycji *meta*) po dwóch stronach pierścienia wykazywały enancjoselektywność podobną do tej, którą charakteryzował się katalizator **40**. Największą enancjoselektywność wykazał związek posiadający grupę izopropylową w pozycji *orto* i *meta* po jednej stronie pierścienia arylowego. Kompleksy z dużymi podstawnikami przy pierścieniu arylovym (**40–44**) wykazują wysoką aktywność w reakcji asymetrycznej metatezy krzyżowej z otwarciem pierścienia. Zastosowanie podstawnika elektronodonorowego w kompleksie **42** i **44** mogło być wynikiem wcześniejszych badań, w których

uzyskano większą aktywność kompleksu, w którym grupę metylową w pozycji para grupy mezytylowej zastąpiono innym podstawnikiem. Największą aktywność wykazywał kompleks z podstawnikiem elektronodonorowym NEt_2 . Synteza związków 45–48 daje przydatną informację, że przeszkody w postaci masywnych grup funkcyjnych utrudniające rotację ligandu *NHC*, odgrywają znaczącą rolę w definiowaniu reaktywności odpowiednich katalizatorów.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] C. Pietraszuk, *Wiad. Chem.*, 2005, **59**, 405.
- [2] D. Astruc, *New J. Chem.*, 2005, **29**, 42.
- [3] T.J. Seiders, D.W. Ward, R.H. Grubbs, *Organic Letters*, 2001, **3**, 20, 3225.
- [4] J.S. Kingsbury, J.P.A. Harrity, P.J. Bonitatebus, Jr., A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 791.
- [5] K. Grela, *bn*, Monotematyczny cykl publikacji przedstawiony Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk celem uzyskania stopnia doktora habilitowanego, Warszawa 2003.
- [6] M. Tina, Trnka, R.H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 18.
- [7] A. Hryniewicka, *Synteza i zastosowanie nowych katalizatorów metatezy olefin*, Praca doktorska wykonana w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych Instytutu Chemii UwB pod kierunkiem dr. hab. Stanisława Witkowskiego, prof. UwB.
- [8] Ł. Gułajski, *Próby opracowania syntezy wybranych katalizatorów typu Hoveydy-Grubbsa*, Praca wykonana w Instytucie Chemii Organicznej w Warszawie pod kierunkiem Prof. dr. hab. Gabriela Rokickiego i doc. dr. hab. Karola Greli.
- [9] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3012.
- [10] A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9318.
- [11] A. Michrowska, *Synteza katalizatorów „drugiej generacji” oraz porównanie ich aktywności w reakcji metatezy olefin*, Praca magisterska wykonana w Zespole XXIII/A Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie pod kierunkiem prof. dr. hab. Mieczysława Mąkoszy, Warszawa 2003.
- [12] P. Biju, R. Bitar, Y.-H. Lim, Y. Wang, M. Berlin, R. Aslanian, K. McCormick, *Tetrahedron Lett.*, 2015, **56**, 636.
- [13] K.C. Nicolaou, C.R.H. Hale, C. Nilewski, H.A. Ioannidou, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 5185.
- [14] J. III Arduengo, J.R. Goerlich, W.J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 11027.
- [15] H.W. Wanzlick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1962, **1**, 75.
- [16] S.T. Nguyen, L.K. Johnson, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 3974.
- [17] M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 953.
- [18] M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 953.
- [19] A.K. Chatterjee, J.P. Morgan, M. Scholl, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 3783.
- [20] A.K. Chatterjee, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 1751.
- [21] A. Fürstner, L. Ackerman, B. Gabor, R. Goddard, C.W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O.R. Thiel, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 3236.
- [22] L. Jafarpour, E.D. Stevens, S.P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, 2000, **606**, 49.
- [23] M.B. Dinger, J.C. Molten, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **344**, 671.
- [24] T. Ritter, M.W. Day, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 1768.

- [25] A. Grandbois, S.K. Collins, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 9323.
- [26] G.C. Vougioukalakis, R.H. Grubbs, *Organometallics*, 2007, **26**, 2469.
- [27] G.C. Vougioukalakis, R.H. Grubbs, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 7545.
- [28] J.M. Berlin, K. Campbell, T. Ritter, T.W. Funk, A. Chenov, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 1339.
- [29] T.W. Funk, J.M. Berlin, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 1840.
- [30] J.M. Berlin, S.D. Goldberg, R.H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 7591.
- [31] K. Vehlou, D. Wang, M.R. Buchmeuster, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 2615.
- [32] I.C. Stewart, C.J. Douglas, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 441.
- [33] I.C. Stewart, D. Benitez, D.J. O'Leary, E. Tkatchouk, M.W. Day, W.A. Goddard III, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 1931.
- [34] S. Leuthäusser, V. Schmidts, C.M. Thiele, H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 5465.
- [35] T.J. Seiders, D.W. Ward, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3225.
- [36] F. Grisi, C. Costabile, E. Gallo, A. Mariconda, C. Tadesco, P. Longo, *Organometallics*, 2008, **27**, 4649.
- [37] M. Berlin, S.D. Goldberg, R.H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 7591.
- [38] P.-A. Fournier, J. Savoie, B. Stenne, M. Bedard, A. Grandbois, S.K. Collins, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 8690.
- [39] P.-A. Fournier, S.K. Collins, *Organometallics*, 2007, **26**, 2945.
- [40] A. Grandbois, S.K. Collins, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 9323.

Praca wpłynęła do Redakcji 16 marca 2017

