

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)

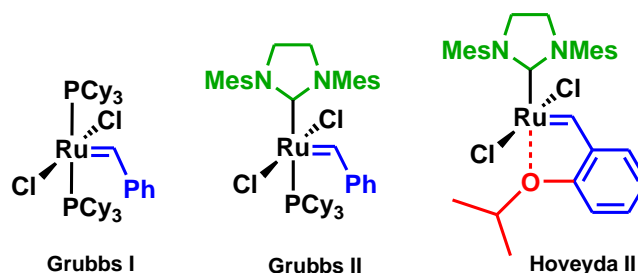
Białystok 2013

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 α -tokoferolu.

Wprowadzenie

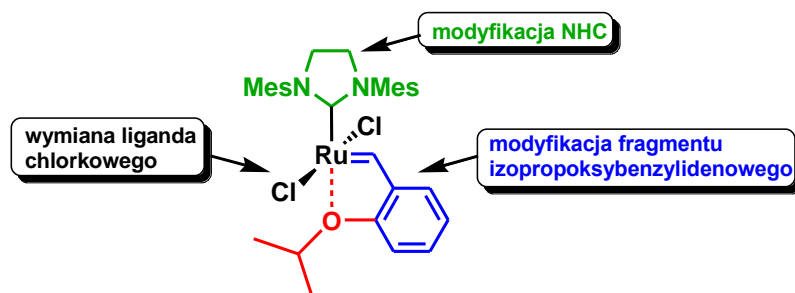
Metateza olefin jest katalitycznym procesem wymiany wiązań podwójnych pomiędzy atomami węgla. Metoda ta umożliwia znaczne skrócenie wieloetapowych, żmudnych syntez, i z tego powodu znajduje coraz powszechniejsze zastosowanie. Spośród ogromnej liczby opisanych dotychczas katalizatorów metatezy, najczęściej 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.

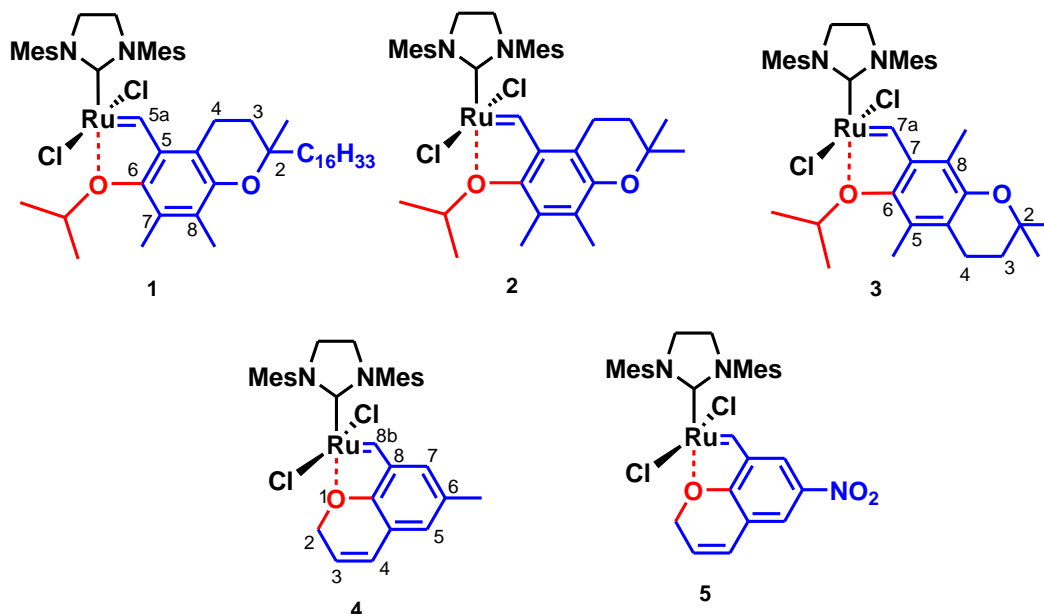
Wprowadzane modyfikacje w strukturze katalizatorów Hoveydy II generacji dotyczą zmian zarówno w części izopropoksybenzylidenowej jak i ligandzie *N*-heterocyklicznym, a także wymiany ligandów chlorkowych (rys. 2).



Rysunek 2

Nowe katalizatory metatezy olefin zmodyfikowane w części benzylidenuj

Otrzymane zostały nowe katalizatory, zawierające w części benzylidenuj fragment 6-hydroksychromano- i 2*H*-3,4-chromenometylidenuj. Układy te wchodzą 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 α -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).



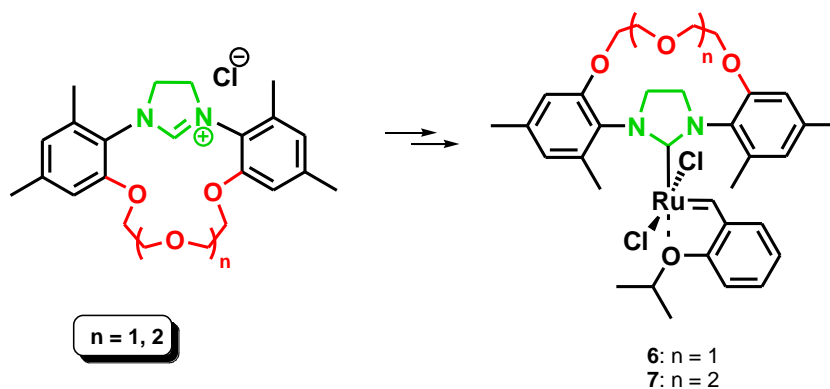
Rysunek 3

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 cyklowerworsji i rozpadzie struktury pośredniej powinna tworzyć się olefina o zwiększonym udziale izomeru *Z*.

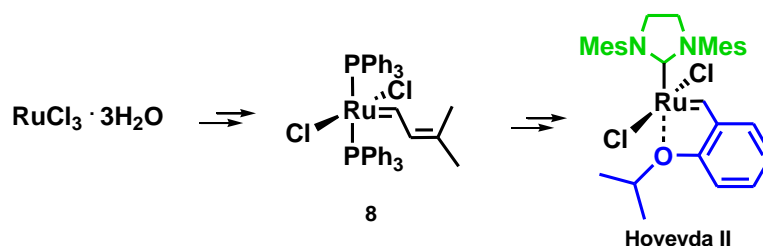


Rysunek 4

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%.

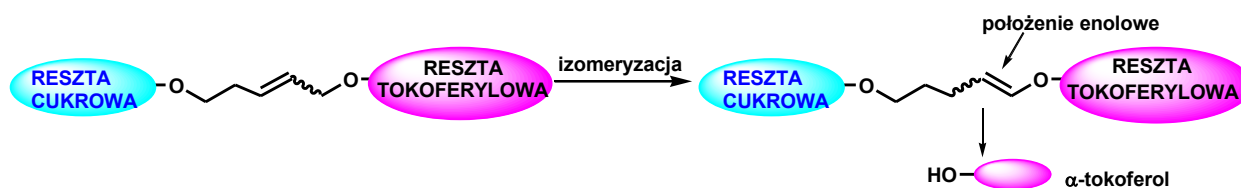


Rysunek 5

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

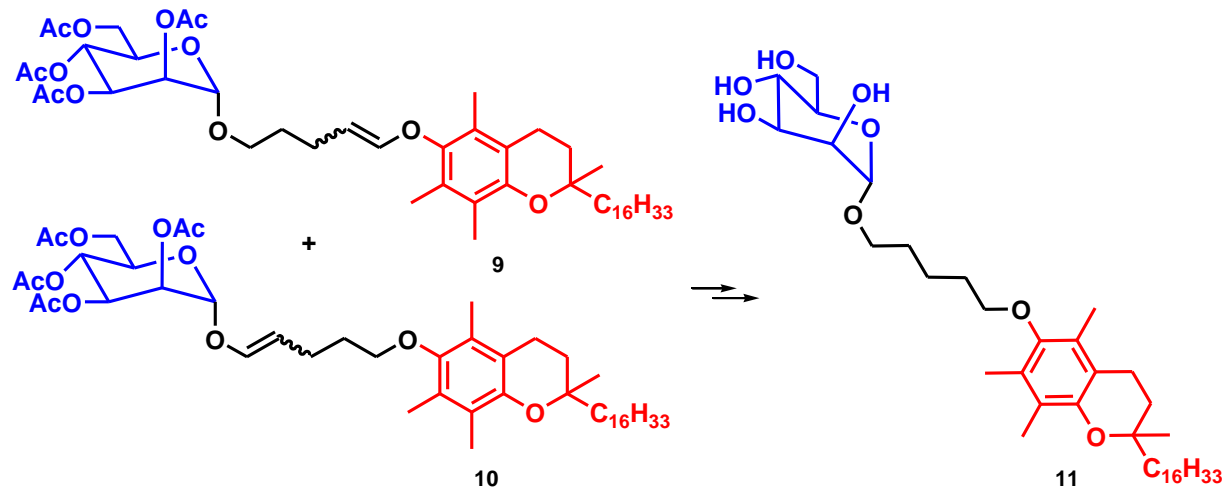
Zastosowanie nowych katalizatorów w syntezie glikokoniugatu tokoferolu

Otrzymane kompleksy rutenu zostały zastosowane w syntezie glikokoniugatu α -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 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 α -tokoferolu z nasyconym łącznikiem pięciowęglowym **11** (rys. 7).