

Karol Grela

# Poszukiwania nowych katalizatorów oraz badanie metatezy alkenów i alkinów

Monotematyczny cykl publikacji przedstawiony Radzie Naukowej  
Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk celem uzyskania  
stopnia doktora habilitowanego

Warszawa, 2003

Pragnę bardzo serdecznie podziękować  
Panu Profesorowi Mieczysławowi  
Mąkoszy za liczne dyskusje oraz  
cenne uwagi

złożono w systemie L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X2 $\epsilon$  dnia 24 lutego 2003 roku

*Żonie*

## Spis treści

1. Lista publikacji będących przedmiotem rozprawy . . . . .	2
2. Aktualny stan wiedzy . . . . .	3
2.1. Reakcja metatezy olefin. Katalizatory, zalety i ograniczenia . . . . .	3
2.1.1. Wprowadzenie . . . . .	3
2.1.2. Katalizatory „drugiej generacji” . . . . .	4
2.1.3. Znane ograniczenia metatezy olefin . . . . .	6
3. Badania własne . . . . .	6
3.1. Otrzymywanie katalizatora Hoveydy osadzonego na stałym nośniku . . . . .	6
3.1.1. Wprowadzenie . . . . .	6
3.1.2. Synteza katalizatorów osadzonych na żywicy PS-DES . . . . .	7
3.2. Otrzymywanie nitrowego analogu katalizatora Hoveydy . . . . .	10
3.2.1. Wprowadzenie . . . . .	10
3.2.2. Badania własne . . . . .	11
3.3. Otrzymywanie katalizatora typu Hoveydy, pochodnego $\alpha$ -asaronu . . . . .	14
3.4. Badanie metatezy krzyżowej $\alpha,\beta$ -nienasyconych sulfonów. Porównanie katalizatorów . . . . .	17
3.5. Optymalizacja katalizatora metatezy alkinów . . . . .	19
3.5.1. Wprowadzenie . . . . .	19
3.5.2. Badania własne . . . . .	21
4. Podsumowanie . . . . .	23
Bibliografia . . . . .	24

**1. Lista publikacji będących przedmiotem niniejszej rozprawy**

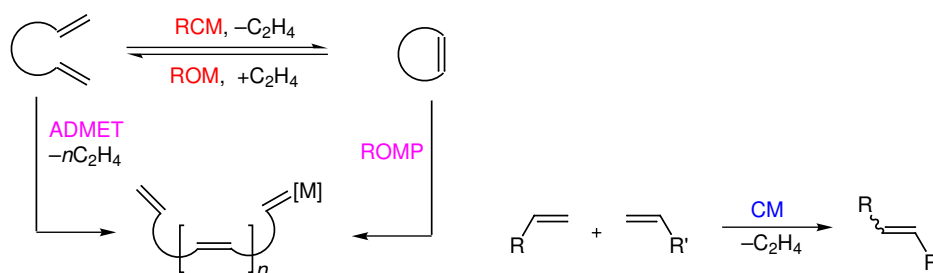
1. Grela, K.; Tryznowski, M.; Bieniek M. "A PS-DES immobilized ruthenium carbene: a robust and easily recyclable catalyst for olefin metathesis" *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6425–6428.
2. Grela, K.; Harutyunyan; S., Michrowska, A. "A New Highly Efficient Ruthenium Catalyst for Metathesis Reaction" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038–4040.  
(Grela, K.; Harutyunyan; S., Michrowska, A. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4210–4212).
3. Grela, K.; Kim, M. "A Good Bargain: An Inexpensive Air-Stable Ruthenium Metathesis Catalyst Derived from  $\alpha$ -Asarone" *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963–966.
4. Grela, K.; Bieniek M. "Highly selective cross-metathesis with phenyl vinyl sulfone using the "second generation" Grubbs' catalyst" *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6425–6428.
5. Grela, K.; Ignatowska, J. "An Improved Catalyst for Ring Closing Alkyne Metathesis Based on Molybdenum Hexacarbonyl/2-Fluorophenol" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3747–3749.
6. Grela, K. "Nowe kompleksy rutenu jako (pre)katalizatory reakcji metatezy, pochodne 2-alkoksy-5-nitrostyrenu jako związki pośrednie i sposób ich wytwarzania" Zgłoszenie Patentowe RP No.: 356652.  
(U.S. Provisional Patent Application No.: 60/428,072).
7. Michrowska, A.; Bieniek, M.; Kim, M.; Klajn, R.; Grela, K. "Cross-metathesis reaction of vinyl sulfones and sulfoxides" *Tetrahedron* przyjęty do druku

## 2. Aktualny stan wiedzy

### 2.1. Reakcja metatezy olefin. Katalizatory, zalety i ograniczenia

#### 2.1.1. Wprowadzenie

Do czasu opracowania pierwszych efektywnych katalizatorów<sup>a</sup> o ściśle określonej strukturze, reakcja metatezy olefin (Schemat 1) nie stanowiła ważnego narzędzia w syntezie organicznej. Dopiero opracowanie nowych katalizatorów, będących kompleksami karbenowymi metali takich jak molibden i ruten, pozwalających przeprowadzić metatezę w sposób selektywny i w znacznie łagodniejszych warunkach otworzyło tej reakcji liczne zastosowania w syntezie lekkich cząsteczek (ang.: *fine chemicals*) i związków biologicznie czynnych. W tym krótkim opracowaniu nie jest możliwe, czy nawet celowe omówienie całej szerokiej gamy zastosowań metatezy w syntezie organicznej. Aktualny stan wiedzy zawarty jest w pracach przeglądowych.<sup>1</sup>

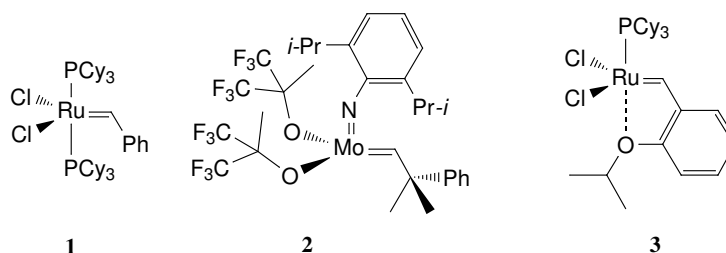


Schemat 1: Znane typy reakcji metatezy: RCM = m. połączona z zamykaniem pierścienia; ROM = m. połączona z otwarciem pierścienia; ROMP = polimeryzacja połączona z otwieraniem pierścienia; ADMET = polimeryzacja dienów acyklicznych; CM = krzyżowa m.

Wprowadzony przez Grubbsa kompleks **1** doczekał się chyba największej liczby zastosowań w syntezie organicznej.<sup>2</sup> Wykazuje on wystarczającą aktywność wobec olefin przy jednoczesnej trwałości i łatwości otrzymania. Nie bez znaczenia jest też jego dostępność handlowa. Kompleks **1** pozwolił zsyntetyzować dużą liczbę związków naturalnych, substancji zapachowych, związków heterocyklicznych zawierających atomy tlenu, azotu, siarki, krzemu i wiele innych.<sup>1</sup>

Do znanych ograniczeń kompleksu **1** należy jego niska aktywność względem podstawionych wiązań podwójnych. W tych przypadkach kompleksy molibdenu, takie jak katalizator Schrocka **2**, wykazują znacznie większą skuteczność.<sup>3</sup> Wykazano na przykład, że akrylonitryl,<sup>4</sup> niereaktywny wobec katalizatora Grubbsa **1**, wchodzi w reakcję krzyżowej metatezy w obecności kompleksu molibdenu **2**. Kompleksy molibdenu typu

<sup>a</sup> Związki **1–8** powinno określać się jako *prekatalizatory* reakcji metatezy. Dla większej prostoty w niniejszej pracy będę jednak używał mniej poprawnego z formalnego punktu widzenia określenia *katalizatory* metatezy.



Schemat 2: Katalizator molibdenowy Schrocka i rutenowe katalizatory „pierwszej generacji”. Cy = cykloheksyl

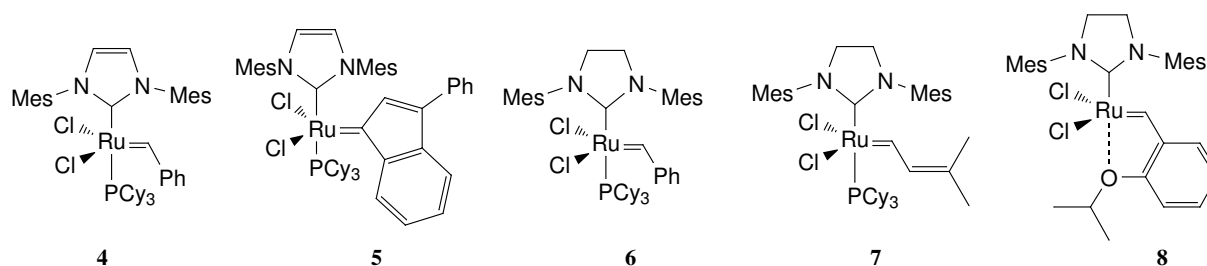
**2** charakteryzują się niestety znaczną nietrwałością, ulegając natychmiastowemu rozkładowi pod wpływem śladów powietrza i wilgoci, co wymaga stosowania odtlenionych rozpuszczalników i pracy w tzw. technice Schlenka. Nie można ich też stosować, gdy w substracie obecne są polarne grupy funkcyjne.<sup>1</sup> Bardziej trwałe kompleksy rutenu są mniej reaktywne a mimo to wciąż niewystarczająco odporne chemicznie i termicznie.<sup>1</sup>

Opracowany przez Hoveyde kompleks **3**, pochodny izopropoksystyrenu, jest zdecydowanie bardziej trwały na powietrzu, np. można go oczyszczać za pomocą typowej chromatografii kolumnowej z użyciem zwykłych rozpuszczalników. Jego aktywność nie jest jednak wysoka i nie odbiega od aktywności kompleksu **1**.<sup>5</sup>

### 2.1.2. Katalizatory „drugiej generacji”

W znacznym stopniu rozwiązano oba te problemy wprowadzając tzw. katalizatory „drugiej generacji” — odkryte niezależnie przez trzy grupy badawcze<sup>6</sup> kompleksy rutenu posiadające zamiast jednego ligandu fosforowego cząsteczkę nukleofilowego heterocyklicznego karbenu (NHC),<sup>7</sup> takie jak związki **4** (tzw. katalizator Nolana) i **5**.

Kompleksy te charakteryzują się jednocześnie znaczną trwałością i wysoką aktywnością wobec wiązań podwójnych C=C. Przy ich użyciu możliwa jest metateza substratów posiadających podstawione wiązania podwójne, oraz olefin zawierających liczne grupy funkcyjne w bezpośredniej bliskości wiązania ulegającego reakcji.<sup>1</sup>



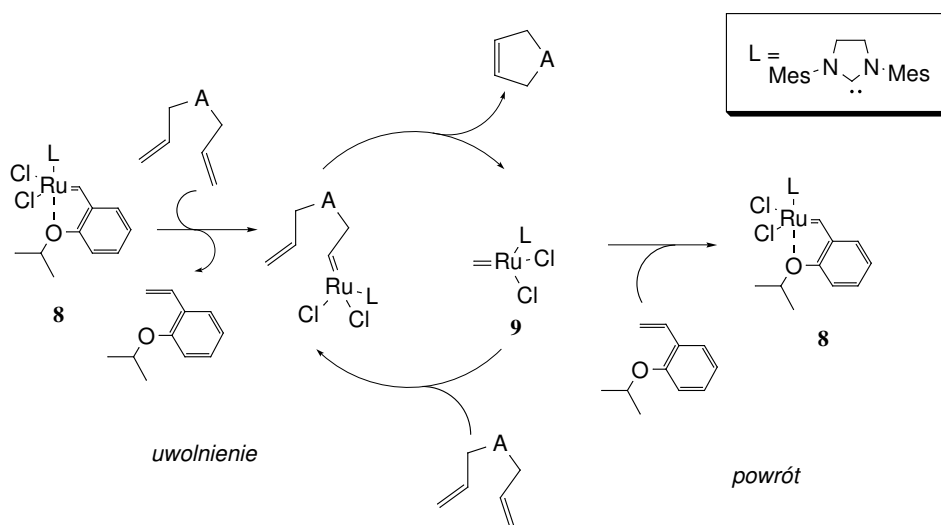
Schemat 3: Katalizatory „drugiej generacji”. Cy = cykloheksyl, Mes = 2,4,5-trimetylofenyl

Szczególnie interesujące są, moim zdaniem, reakcje krzyżowej metatezy z udziałem olefin zawierających rozmaite podstawniki przy wiązaniu podwójnym. Reakcja ta

w istocie stanowi bardzo dogodną i efektywną metodę przedłużania i funkcjonalizacji łańcucha węglowego.

Wprowadzone przez Grubbsa<sup>8</sup> kompleksy o budowie **6** i **7**, zawierające nasycony ligand NHC, są uważane za jeszcze bardziej aktywne niż **4** czy **5**.<sup>1</sup>

W roku 2000 Hoveyda opisał niezawierający ligandu fosfinowego kompleks **8**.<sup>9</sup> Związek ten, podobnie jak jego poprzednik „pierwszej generacji” **3**, wykazuje zdumiewająco wysoką odporność chemiczną: może być oczyszczany za pomocą chromatografii kolumnowej przy zastosowaniu nieodtlenionych rozpuszczalników, przechowywany na powietrzu oraz odzyskiwany z wysoką wydajnością po reakcji.



Schemat 4: Zakładany mechanizm działania katalizatora Hoveydy **8**<sup>9</sup>

Przyjmuje się,<sup>9</sup> że w pierwszej fazie reakcji w kompleksie **8** dysocjacji ulega wiązanie ruten-tlen, co umożliwi kompleksowanie pierwszej cząsteczki substratu (dieny), a następnie po pierwszym cyklu metatezy uwolnienie reaktywnego kompleksu karbenu **9**, biorącego udział w cyklu katalitycznym („uwolnienie”). Po wyczerpaniu się substratu, nietrwały karben **9** reaguje z obecnym w roztworze 2-izopropoksystyrenem, odtwarzając prekatalizator **8** („powrót”, Schemat 4).

Zwiększona trwałość kompleksu **8** wiąże się niestety jednocześnie z jego obniżoną, w stosunku do katalizatora Grubbsa, aktywnością. Posiadając generalnie bardzo dobry profil reakcyjny, katalizator Hoveydy charakteryzuje się jednak znacznie dłuższymi niż **6** czasami reakcji, oraz wyższymi temperaturami reakcji koniecznymi do osiągnięcia dobrych konwersji.<sup>b</sup>

Z drugiej strony Blechert w cyklu prac<sup>10</sup> wykazał, że w przypadku metatezy niektórych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych związków, takich jak akrylonitryl, polifluoroolefyny i inne,

<sup>b</sup> Bardziej szczegółowe porównanie różnic pomiędzy katalizatorami **8** i **6** znajduje się w rozdziale 3.2.1, str. 10 oraz w pracach tam cytowanych.

katalizator Hoveydy **8** pozwala osiągnąć wyraźnie lepsze wydajności niż kompleks **6**. Wskazuje to, że po wyeliminowaniu niektórych jego wad, takich jak dłuższe czasy reakcji, kompleksy typu Hoveydy powinny stać się bardzo cennymi katalizatorami metatezy.

### 2.1.3. Znane ograniczenia metatezy olefin

Przedstawiona powyżej kompilacja aktualnego stanu wiedzy o katalizatorach metatezy i samej reakcji pozwala wyróżnić kilka oczywistych ograniczeń tej metody syntetycznej.

Jednym z praktycznych ograniczeń metatezy są trudności związane z oddzieleniem/regeneracją cennego katalizatora rutenowego po reakcji. W czasie reakcji ze związków **1** i **6** tworzą się zazwyczaj silnie zabarwione, trudne do oddzielenia produkty rozkładu katalizatora. Stwierdzono, że substancje te mogą powodować niepożądaną izomeryzację lub nawet rozkład produktu w czasie jego wydzielenia i oczyszczania.<sup>11</sup> Zanieczyszczenie produktów metatezy toksycznymi śladami rutenu może też być istotnym problemem w syntezach leków. Z tego powodu opracowano specjalne procedury usuwania śladów rutenu umożliwiające uniknięcie zanieczyszczenia produktu reakcji związkami z rozkładu katalizatora.<sup>11,12</sup> Polegają one m. in. na przekształceniu soli rutenu w kompleks rozpuszczany w wodzie i ekstrakcji do fazy wodnej lub dodawaniu różnych substancji trwale wiążących ruten.<sup>12</sup>

Osobne zagadnienie stanowi potencjalna możliwość odzyskiwania kosztownego katalizatora po reakcji w celu jego ponownego wykorzystania. Możliwe jest to w przypadku katalizatora typu Hoveydy **8**, jednak wydzielenie niewielkiej ilości katalizatora (zazwyczaj  $\leq 5$  mol.%) jest często trudne z praktycznego punktu widzenia. Wydaje się, że oba te problemy pozwoli rozwiązać w znacznym stopniu zastosowanie katalizatorów rutenowych związanych z nośnikiem polimerowym (Rozdział 3.1, str. 6).

Jednym z nierozwiązanych dotąd problemów metatezy łańcuchowych olefin i cyklizacji większych pierścieni jest powstawanie w wyniku reakcji mieszaniny izomerów (*Z*) i (*E*), których wzajemną proporcję jest bardzo trudno kontrolować, czy nawet tylko przewidzieć.<sup>1</sup> W przypadku niepodstawionych olefin do tej pory nie udało się w sposób zadowalający rozwiązać problemu braku selektywności. Zagadnienie to omawiam nieco szerzej w rozdziale 3.5.1, str. 19.

## 3. Badania własne

### 3.1. Otrzymywanie katalizatora typu Hoveydy osadzonego na stałym nośniku. Publikacja [1]

#### 3.1.1. Wprowadzenie

W literaturze opisano kilka prób syntezy katalizatorów rutenowych związanych z nośnikiem polimerowym.

Układy, w których kompleks metalu jest *trwale* związany z nośnikiem, wykazują zazwyczaj znacznie niższą aktywność w metatezie niż ich rozpuszczalne odpowiedniki. Na przykład katalizator Grubbsa typu **1**, związany trwale z polimerem przez ligand fosfinowy wykazuje aktywności o dwa rzędy wielkości niższe niż jego homogeniczny odpowiednik **1**.<sup>13</sup>

Znacznie ciekawszy pod względem koncepcji jest, opisany przez Barretta, układ będącym związanym z polistyrenem katalizatorem Grubbsa **1** lub **6**.<sup>14</sup> Sposób jego działania przypomina — w/g określenia samych autorów — bumerang (*org.*: „Boomerang Polymer Supported Catalyst”). W obecności alkenu związany z polimerem katalizator dysocjuje do roztworu inicjując tam reakcję metatezy, a po wyczerpaniu substratu zostaje ponownie wychwycony przez stały nośnik.<sup>14</sup> Wadą tego ciekawego układu jest jego niewielka żywotność — wymaga on m.in. stosowania specjalnych dodatków zapobiegających rozkładowi aktywnego kompleksu katalizatora w roztworze.

Znany jest także kompleks rutenu zawierający ligand NHC (czyli katalizator drugiej generacji) związany z polidwinylobenzenem.<sup>15</sup>

Z powodu analogicznego sposobu działania „uwolnienie-powrót” (por. Schemat 4 na str. 5) katalizator typu Hoveydy wydaje się znakomicie nadawać do „przymocowania” do stałego nośnika. Pod wpływem substratu zawierającego wiązania podwójne uwalniałby on do roztworu reaktywny karbenowy kompleks rutenu **9**, który po wyczerpaniu substratu wiązany byłby z powrotem przez polimer. Kilka prób wiązania karbenu typu Hoveydy z dendrymerem, nośnikiem szklanym, polistyrenem czy rozpuszczalną żywicą PEG zostało opublikowanych, potwierdzając zasadność poszukiwań w tym kierunku.<sup>16</sup>

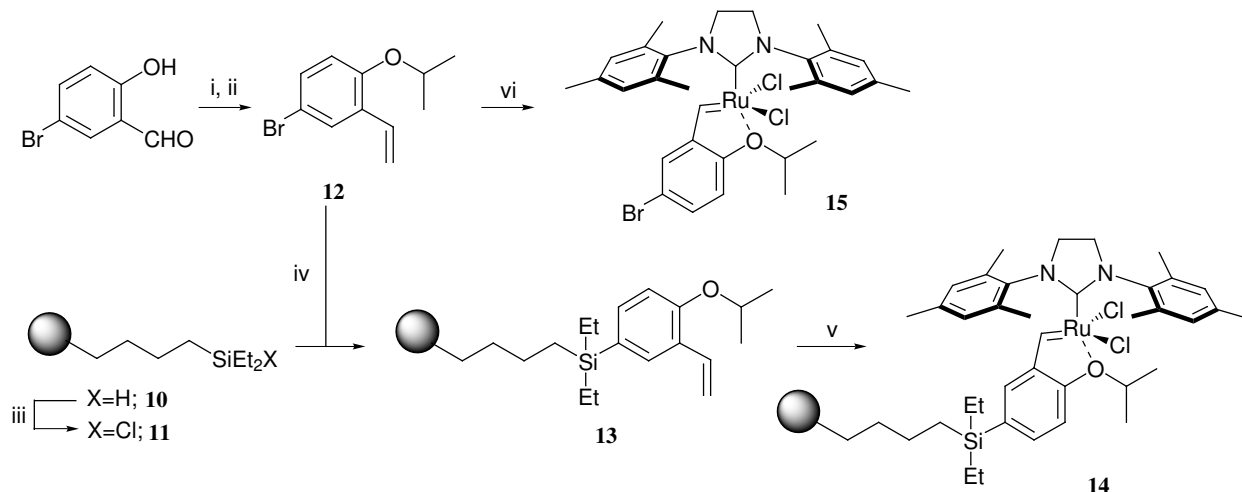
### 3.1.2. Synteza katalizatorów osadzonych na żywicy PS-DES

Biorąc pod uwagę istniejące zapotrzebowanie na katalizator metatezy osadzony na stałym nośniku, postanowiłem opracować nowy polimeryczny katalizator „drugiej generacji” osadzony na nośniku polistyrenowym. Planowana strategia syntetyczna powinna w założeniu:

- prowadzić do wysoce aktywnego katalizatora w małej ilości wysoce wydajnych przejść
- wykorzystywać w miarę możliwości handlowo dostępne substraty oraz znane procedury
- umożliwić łatwe oznaczanie zawartości aktywnego kompleksu rutenu w otrzymanym katalizatorze

Jako nośnik polimeryczny postanowiłem wykorzystać dostępny handlowo polimer PS-DES **10**.<sup>17</sup> Ten nowoczesny nośnik charakteryzuje się dobrymi właściwościami użytkowymi (trwałość mechaniczna, zwiększenie objętości) w szeregu rozpuszczalników stosowanych w metatezie. Spodziewałem się, że otrzymane układy, ze względu na wybrany nośnik i sposób działania katalitycznego będą charakteryzować się wysoką aktywnością i długą żywotnością.

Stosunkowo długi „łącznik” butylosililowy pomiędzy polimerem a grupą aktywną powinien zwiększyć dostępność atomu rutenu dla substratu i w rezultacie zapewnić dobrą aktywność i, równocześnie, trwałość uzyskanego katalizatora.



Schemat 5: Synteza **14** i **15**: (i) NaH, *i*PrI, DMF, t. pok., 24 h; (ii) Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>, THF, -78 °C do t. pok., 1 h, 69% (dwa etapy); (iii) 1,3-dichloro-5,5-dimetylohydantoina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. pok., 5 h; (iv) **12**, *t*BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78 °C następnie **11**, THF, -78 °C do t. pok., 24 h; (v) **6**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. pok., 24 h, 4 razy; (vi) **6**, **12**, CuCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 45 °C, 1 h, 93%.

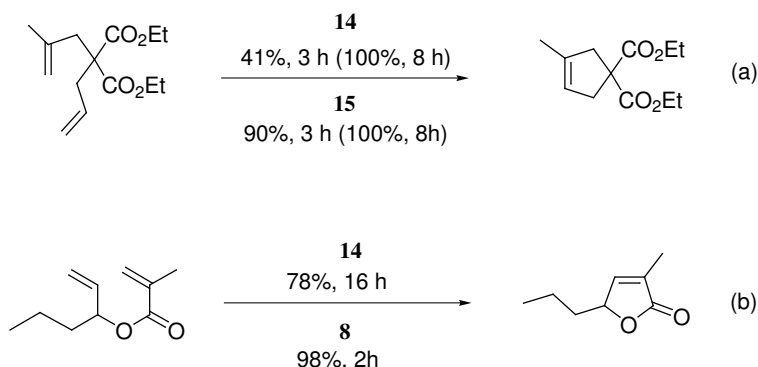
Po przekształceniu handlowej formy żywicy w chlorek **11** reakcja ze związkiem arylolitowym, wytworzonym *in situ* z zsyntezowanego uprzednio 5-bromo-izopropoksy-styrenu **12**, dała żywicę **13**. Następnie reakcja wymiany, opracowana dla układów homogenicznych,<sup>9</sup> pozwoliła otrzymać katalizator **14** w krótkiej, trzyetapowej syntezie (Schemat 5). Dysponując styrenem **12** otrzymałem też rozpuszczalny bromo-analog katalizatora Hoveydy **15** [1].

Proste i niezawodne wyznaczenie ilości aktywnego kompleksu rutenu związanego z heterogenicznym katalizatorem jest często bardzo problematyczne. stosowano do tego celu różne metody, w wielu przypadkach zawartość rutenu wyznaczano jedynie w sposób pośredni, jako różnicę (przyrost) masy żywicy, lub przez analizę spalinową innych pierwiastków (np. fosforu).<sup>18</sup>

Wiązanie C-Si w związku **14** jest całkowicie trwałe w warunkach metatezy lecz może być z łatwością rozerwane pod działaniem jonów fluorkowych, uwalniając do roztworu kompleks rutenu. W przypadku otrzymanego przeze mnie katalizatora **14** umożliwia to proste i bezpośrednie oznaczenie rutenu w roztworze z zastosowaniem standardowych technik spektrofotometrycznych. I tak, zawartość aktywnego rutenu oszacowałem na podstawie wyników spektrofotometrii ICP-MS jako 0.22–0.35 mmol Ru/g polimeru [1].

Aktywność otrzymanej żywicy określiłem w szeregu reakcji cyklizacji i metatezy krzyżowej wybranych substratów. Dla porównania względnej aktywności **14** sprawdziłem też wyniki reakcji w tych samych warunkach, uzyskane z użyciem homogenicznych

katalizatorów: **4**, **6** lub **15** [1].




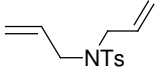

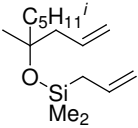
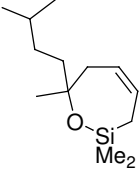
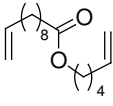
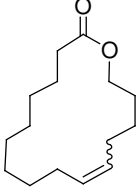
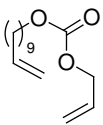
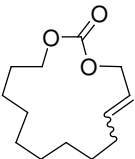
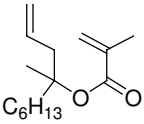
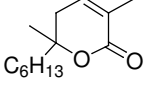
Schemat 6: Wybrane przykłady reakcji żywicy **14** (5 mol.%, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 45 °C)

W oddzielnym cyklu eksperymentów stwierdziłem, że katalizator **14** można zastosować kolejno w co najmniej 5–6 cyklach reakcyjnych, bez istotnego zmniejszenia jego aktywności. Co więcej, wykazałem, że ta sama porcja katalizatora może być użyta kolejno w co najmniej pięciu reakcjach metatezy z różnymi substratami, dając cenne syntetycznie produkty, takie jak np. makrocykliczne piżma (Schemat 7, przykłady h–i) z dobrymi wydajnościami. Otrzymane przez proste odsączenie katalizatora surowe produkty charakteryzowały się także wysoką czystością.

Niestety, zastosowanie polimeru **14** w nieoczyszczonym rozpuszczalniku, bez zastosowania ochronnej atmosfery argonu spowodowało zanik jego aktywności katalitycznej już w trzecim cyklu (powtórzeniu) metatezy.

Po analizie zebranych w pracy [1] wyników mogę stwierdzić, że jakkolwiek otrzymany katalizator **14** reaguje nieco wolniej niż jego rozpuszczalne analogi (por. Schemat 6a), pozwala on osiągnąć bardzo dobre rezultaty przy zamykaniu pierścieni 5–16 członowych, w których tworzą się dwu- i trójpodstawione wiązania podwójne, oraz w metatezie akrylanów. Wiązań posiadających cztery podstawniki nie da się jednak otrzymać w reakcji metatezy z katalizatorem **14** [1].

W wybranych przypadkach zbadałem także stopień zanieczyszczenia surowego produktu śladami rutenu. Przeprowadzona analiza ICP-MS wykazała obecność rutenu w ilości  $\leq 0.1$  wag. % surowej próbki. Wyznaczona zawartość metalu ciężkiego, pomimo, że niewielka i porównywalna z uzyskaną dla innych znanych polimerycznych katalizatorów,<sup>16a</sup> nie jest jednak z pewnością akceptowalna w zastosowaniach przemysłowych (w tym szczególnie farmaceutycznych). Także utrata aktywności katalizatora już po 5–6 cyklach jest niekorzystna. Należy jednak podkreślić, że w tej chwili nie jest znany żaden katalizator metatezy, pozbawiony tych wad i spełniający kryteria przemysłowe. Opublikowane ostatnio dla innego polimerycznego katalizatora typu Hoveydy wyniki<sup>19</sup> świadczą jednak, że zarysowany w tym rozdziale kierunek poszukiwań jest zasadny.

No.	Substrat	Produkt	Cykl 	Konwersja czas
e			1	95%, 7h
g			2	100%, 5h
h			3	100%, 5h
i			4	79%, 4h
j			5	30%, 6h 95%, 24h

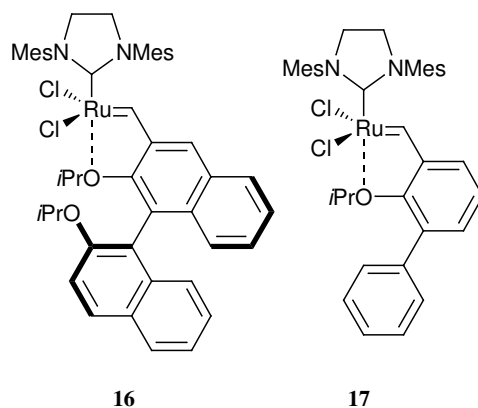
Schemat 7: Badanie trwałości reakcji żywicy **14** w kolejnych reakcjach metatezy

### 3.2. Otrzymywanie nitrowego analogu katalizatora Hoveydy. Publikacja [2], patent [6]

#### 3.2.1. Wprowadzenie

W 2002 roku ukazały się dwie bardzo interesujące prace autorstwa Blecherta i Wakamatsu i dotyczące modyfikacji katalizatora Hoveydy.<sup>20,21</sup> W pierwszym z komunikatów autorzy opisali próbę otrzymania katalizatora rutenowego **16**, umożliwiającego metatezę enencjoselektywną.<sup>22</sup>

Kompleks ten, zawierający fragment binaftolu, okazał się jednak zupełnie nieefektywny jako katalizator chiralny. Autorzy zaobserwowali jednak niespodziewanie wysoką aktywność chemiczną tego kompleksu. Związek **16** reagował w szeregu modelowych reakcji metatezy znacznie szybciej niż kompleks Hoveydy **8**, wykazując aktywność po-



Schemat 8:

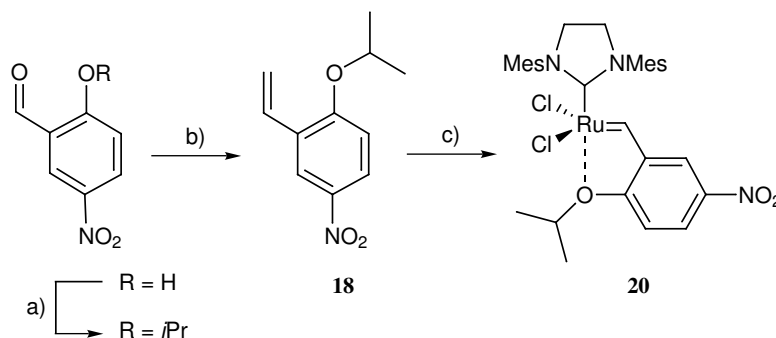
równywalną raczej z katalizatorem Grubbsa **6**.<sup>20</sup> W następnym komunikacie Blechert i Wakamatsu wykazali, że cały fragment binaftolu nie jest niezbędny, a do aktywacji katalizatora typu Hoveydy wystarcza odpowiednio duży podstawnik w bliskości grupy izopropoksylovej, taki jak grupa fenylovej. Kompleks taki (**17**) wykazywał jeszcze wyższą aktywność, umożliwiając np. metatezę zamykania pierścienia w temperaturze 0 °C, lub metatezę krzyżową związków  $\alpha,\beta$ -nienasyconych w temperaturze pokojowej. Tak niezwykłą aktywność **16** i **17** autorzy tłumaczą oddziaływaniem pomiędzy grupą izopropoksylovej a dużym podstawnikiem w sąsiedniej pozycji. Zawada steryczna powoduje pogorszenie chelatujących właściwości grupy alkoksylovej, osłabiając wiązanie tlen–ruten i w rezultacie ułatwiając inicjację reakcji metatezy.

### 3.2.2. Badania własne

W wyniku prac opisanych w poprzednim rozdziale (str. 6) dysponowałem związkiem **15** — analogiem katalizatora Hoveydy, zawierającym w pozycji 5 pierścienia benzylidenu atom bromu. Jakkolwiek związek ten wykazuje podobny jak **8** profil reakcyjny, w kilku modelowych transformacjach zaobserwowałem jednak jego wyraźnie niższą aktywność.<sup>c</sup>

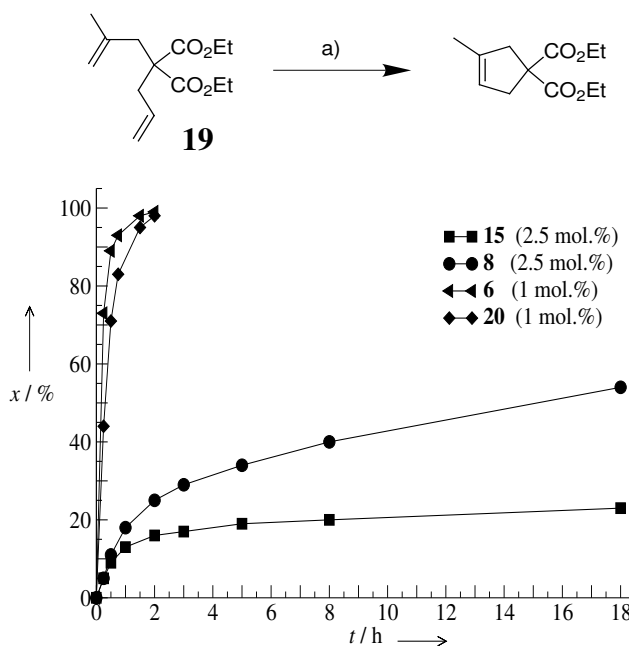
Obserwacja ta sugeruje, że nie tylko czynniki steryczne, ale także elektronowe mogą mieć wpływ na aktywność katalizatora typu Hoveydy, co otwiera potencjalnie bardzo obiecujące możliwości sterowania aktywnością kompleksu. Silna grupa elektronoakceptorowa, wstawiona w ligandzie benzylidenu, powinna znacznie osłabić właściwości kompleksujące podstawnika alkoksylovego, chelatującego atom rutenu, i w rezultacie podwyższać jego aktywność. Postanowiłem więc zbadać tę ideę dokładniej.

<sup>c</sup> Porównanie zachowania się wybranych molibdenowych i rutenowych katalizatorów, w tym pochodnych katalizatora Hoveydy, w krzyżowej metatezie sulfonów winylowych opisano w rozdziale 3.4, str. 17.



Schemat 9: Synteza katalizatora **20**. a)  $iPrI$ ,  $K_2CO_3$ , kat.  $Cs_2CO_3$ , DMF, 2 d., t. pok., 86%; b)  $Ph_3P=CH_2$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  do t. pok., 1 h, 57%; c) **1b**,  $CuCl$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 83%.

W tym celu, wychodząc z handlowo dostępnego 5-nitro-2-hydroksybenzaldehydu, zsyntetyzowałem styren **18**, który w standardowej reakcji wymiany dał z wydajnością 83% nitrowy analog katalizatora Hoveydy **20** (Schemat 9). Aktywność tego związku, wydzielonego jako zielone mikrokryształiczne ciało stałe, zbadałem stosując reakcję zamykania pierścienia malonianu **19**. Reakcja ta, w której powstaje trójpodstawione wiązanie podwójne, jest bardzo dobrym testem pozwalającym porównywać aktywności różnych katalizatorów.

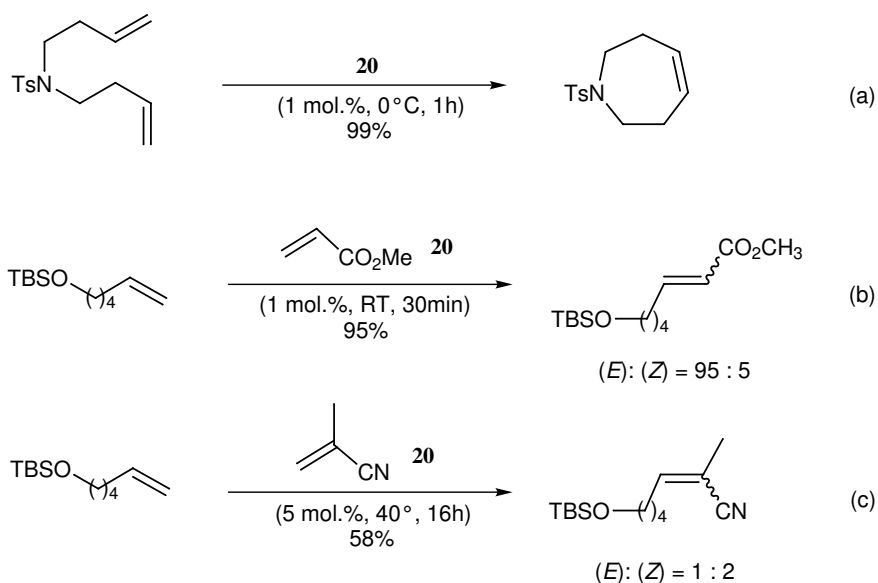


Schemat 10: Porównanie szybkości reakcji cyklizacji **19** przy zastosowaniu **6** (1 mol.%), **8** (2.5 mol.%), **15** (2.5 mol.%) i **20** (1 mol.%). a) kat. (1–2.5 mol.%),  $CH_2Cl_2$ , t. pok.  $x$  = konwersja

W wyniku przeprowadzonego eksperymentu porównawczego okazało się, że kom-

pleks **20** reaguje zdecydowanie szybciej niż katalizator Hoveydy **8**, ustępując jedynie nieznacznie aktywnością katalizatorowi Grubbsa **6** (Schemat 10).

Aby dokładniej określić spektrum zastosowań nowo otrzymanego katalizatora przeprowadziłem reakcje zamykania pierścienia oraz krzyżowej metatezy szeregu reprezentatywnych substratów (Tabela 11) [2].

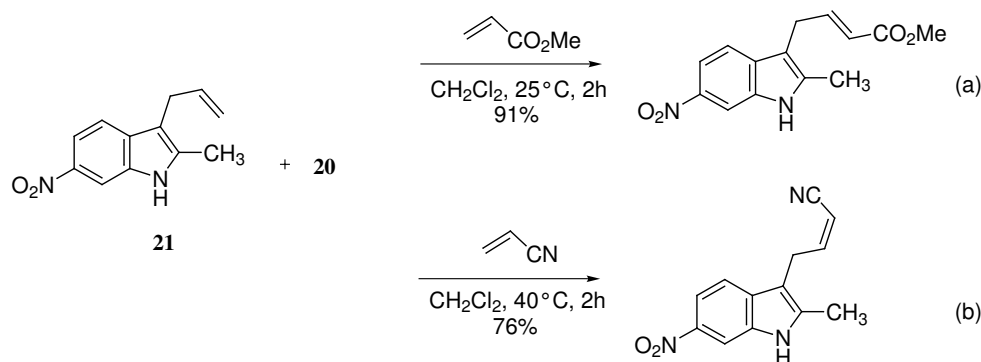


Schemat 11: Wybrane przykłady reakcji katalizowanych przez kompleks **20**

Nowo otrzymany związek **20** umożliwił, podobnie jak opisany przez Blecherta **17**, metatezę w temperaturze 0 °C (Schemat 11a) oraz reagował ze związkami  $\alpha,\beta$ -nie-nasyconymi w temperaturze pokojowej (Schemat 11b). Co więcej, nawet w przypadku tak „trudnych” substratów jak akrylonitryl i sulfon winylowy uzyskane wyniki były z reguły lepsze niż dla katalizatora Hoveydy, czy nawet katalizatora Grubbsa. Przewagę otrzymanego przez mnie kompleksu nad tym ostatnim widać szczególnie wyraźnie w przypadku reakcji z metakrylonitrylem (Schemat 11c), w której to kompleks **6** nie wykazuje w ogóle aktywności [2].<sup>23</sup>

Przykład, przedstawiony na Schemacie 12a, zaczerpnięty ze Zgłoszenia Patentowego [6], obrazuje niezwykle łagodne warunki metatezy przebiegającej pod wpływem **20**. Jednak zastosowanie trudno reagującego akrylonitrylu wymaga podwyższenia temperatury (Schemat 12b).<sup>25</sup>

Należy podkreślić, że utrzymany przez mnie kompleks **20** charakteryzuje się, przy swojej znacznie większej aktywności, podobnie wysoką trwałością jak **8**; może być oczyszczany za pomocą standardowej chromatografii kolumnowej przy użyciu nieodtlenionych rozpuszczalników, przechowywany w obecności powietrza itd.



Schemat 12: Reakcje metatezy krzyżowej indolu<sup>24</sup> **21**, katalizowane przez kompleks **20** (5 mol.%)

Uzyskane wyniki są istotne nie tylko z praktycznego<sup>d</sup> punktu widzenia — opracowania trwałego i jednocześnie wysoce reaktywnego katalizatora — lecz także rozszerzają naszą wiedzę, gdyż wykazują, że zmieniając właściwości elektronowe ligandu benzylidenuowego można w dużym zakresie sterować właściwościami katalizatora typu Hoveydy.

### 3.3. Otrzymywanie katalizatora typu Hoveydy, pochodnego $\alpha$ -asaronu. Publikacja [3]

Mając poznany wpływ podstawnika silnie elektronoakceptorowego, takiego jak grupa nitrowa, na aktywność kompleksu typu Hoveydy, postanowiłem wyjaśnić, czy zwiększenie gęstości elektronowej we fragmencie benzylidenuowym będzie miało równie istotny efekt.

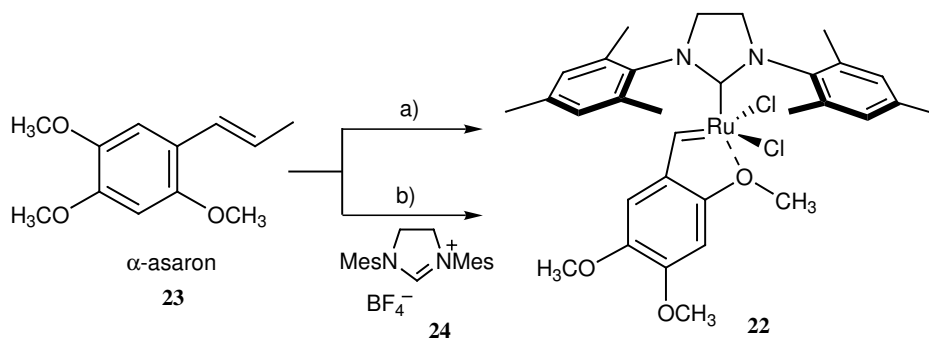
W tym celu otrzymałem analog kompleksu **8**, zawierający w ligandzie benzylidenuowym dwa dodatkowe podstawniki alkoksylowe.

Jako substrat do syntezy wybrałem łatwo dostępny i tani związek naturalny:  $\alpha$ -asaron (*E*)-**23**, będący obok  $\beta$ -asaronu (*Z*)-**23**, głównym składnikiem olejku eterycznego, otrzymywanego z kopytnika (*Asarum Europeum*, dziki imbir).

Związek ten okazał się znakomitym substratem do wytwarzania katalizatora typu Hoveydy. W wyniku przeprowadzonej w standardowych warunkach reakcji uzyskałem **22** z doskonałą wydajnością, jako oliwkowe kryształy (Schemat 13a). Otrzymany kompleks **22** wykazywał też wysoką trwałość, dając się krystalizować z nieoczyszczonych rozpuszczalników, oraz przechowywać bez rozkładu w temperaturze pokojowej na powietrzu.

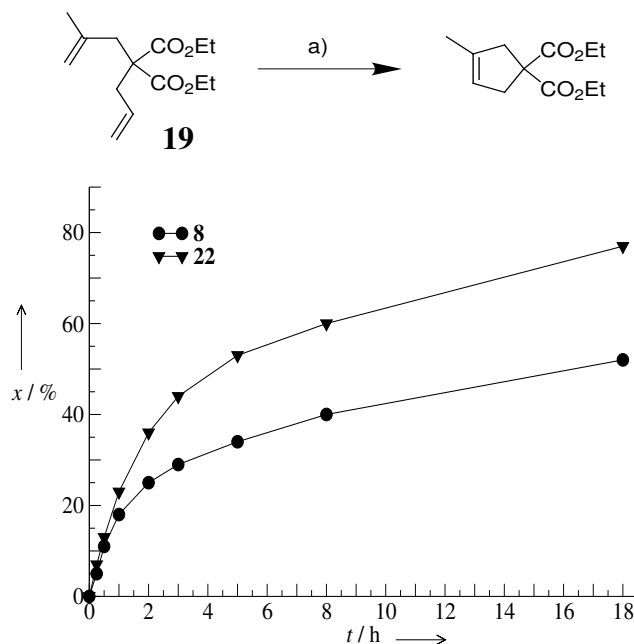
Ponieważ synteza wykorzystująca kosztowny **6** jako źródło rutenu jest niekorzystna z ekonomicznego punktu widzenia, opracowałem też alternatywną metodę, stosując znacznie tańszy kompleks Grubbsa „pierwszej generacji” **1**. W procedurze tej wykorzystałem warunki reakcji opracowane przez Nolana,<sup>26</sup> w których karben NHC, wytwarzany

<sup>d</sup> Prawa do zgłoszenia patentowego [6], obejmującego katalizator **20** oraz metodę jego wytwarzania zostały zakupione przez międzynarodową firmę farmaceutyczną.



Schemat 13: Synteza katalizatora **22**. a) **6**, CuCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 91–96%; b) i) **24**, tC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OK, *n*-heksan, t. pok., 1h, następnie **1**, 80 °C, 30 min, ii) (*E*)-**23**, CuCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 82–89%.

*in situ* z handlowo dostępnej soli **24** i silnej zasady w *n*-heksanie, reaguje z **1** tworząc kompleks „drugiej generacji” **6**. Następnie do uzyskanej mieszaniny reakcyjnej dodawałem roztwór styrenu i odpowiednią ilość stałego chlorku miedzi. Obawiałem się, że obecny w mieszaninie dodatkowy równoważnik fosfiny oraz ślady zasady mogą komplikować przebieg drugiego etapu reakcji. Okazało się jednak, że zastosowanie odpowiednich proporcji substratów oraz rozpuszczalników umożliwia otrzymanie kompleksu **22** z bardzo wysoką wydajnością (Schemat 13b) [3].



Schemat 14: RCM **19** katalizowana przez **8** and **22**. a) kat. (2.5 mol%); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. pok.;  $x$  = konwersja.

Porównanie czasu konwersji substratu **19** wskazywało, że aktywność otrzymanego przeze mnie **22** w tej cyklizacji nie przewyższa wiele katalizatora Hoveydy (Schemat

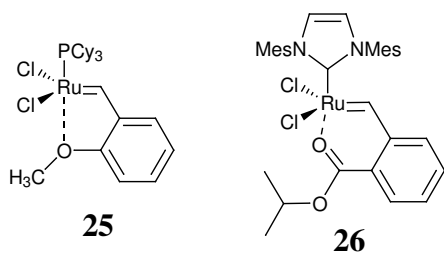
14) [3]. Stosując podobny jak w przypadku pracy [2] zestaw modelowych substratów zbadałem następnie profil zastosowań kompleksu **22** (Schemat 15). Uzyskane wyniki potwierdzają jego dobre właściwości jako katalizatora najważniejszych typów metatezy [3].



Schemat 15: Wybrane porównanie wyniku metatezy krzyżowej katalizowanej przez **8** i **22**

W przypadku trudniejszych do przeprowadzenia reakcji metatezy krzyżowej z  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi substratami, takimi jak nityle i sulfony, kompleks **22** dawał, podobnie jak katalizator Hoveydy **8**, lepsze wyniki niż katalizator Grubbsa.<sup>10</sup>

Podsumowując, pomimo że kompleks pochodny  $\alpha$ -asaronu nie wykazywał aktywności tak wysokiej jak omówione wcześniej **20** i **16**, jego zalety, takie jak prosta i wysoko wydajna jednoetapowa reakcja otrzymywania z tanich, dostępnych handlowo substratów, wysoka aktywność w przypadku substratów  $\alpha,\beta$ -nienasyconych, trwałość i możliwość odzyskania po reakcji mają istotne znaczenie z praktycznego punktu widzenia [3].



Jeśli chodzi o wpływ podstawników alkoksylo- wych na właściwości kompleksu, uzyskane wyniki sugerują, że zwiększenia gęstości elektronicznej we fragmencie benzylidenu wpływa głównie na podwyższenie trwałości takiego kompleksu.

Hoveyda i wsp.<sup>5</sup> opisali kompleks „pierwszej generacji” **25**, posiadający chelatującą ruten grupę metoksylo- wą. Wg. autorów związek ten

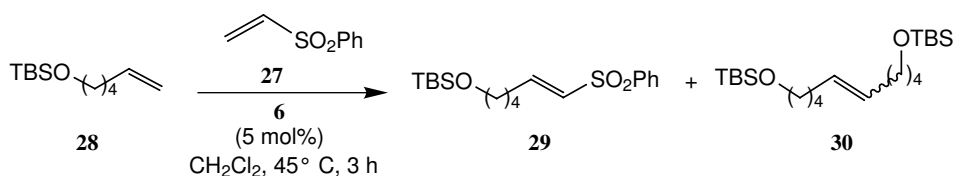
okazał się zarówno znacznie mniej aktywny jak i mniej trwały niż jego - $O^i\text{Pr}$  analog, **3**. Należy wspomnieć, że także kompleks **26**, zsyntetyzowany przez Fürstnera<sup>27</sup> nie wykazuje dobrych właściwości katalitycznych.

Związek **22** jest pierwszym opublikowanym przykładem aktywnego i jednocześnie trwałego kompleksu typu Hoveydy, posiadającego chelatującą ruten grupę metoksylo- wą. Daje to ważną wskazówkę w dalszych modyfikacjach rutenowych katalizatorów metatezy.

### 3.4. Badanie metatezy krzyżowej $\alpha,\beta$ -nienasyconych sulfonów. Publikacja [4]. Porównanie katalizatorów. Publikacja [7].

Katalizator „drugiej generacji” Grubbsa **6** umożliwia reakcję metatezy krzyżowej pomiędzy alkenami a szeregiem związków  $\alpha,\beta$ -nienasyconych, takich jak pochodne kwasu i aldehydu akrylowego oraz enony, prowadzącą do powstania cennych syntetycznie produktów.<sup>1</sup> W przypadku metatezy niektórych substratów, na przykład  $\alpha,\beta$ -nienasyconych nityli, wykazano lepszą aktywność katalizatorów typu Hoveydy.<sup>10</sup>

Biorąc pod uwagę przydatność  $\alpha,\beta$ -nienasyconych sulfonów w syntezie organicznej<sup>28</sup> postanowiłem zbadać możliwość zastosowania tych cennych substratów w metatezie. Metateza krzyżowa sulfonów winylowych nie była dotychczas opisana. Jedynie w jednym komunikacie Grubbs wymienił tę klasę związków jako, obok akrylonitrylu, niekompatybilną z katalizatorem „drugiej generacji” **7**.<sup>29</sup> W pierwszej kolejności wydawało mi się niezbędne powtórzenie tego wyniku ze strukturalnie bardzo zbliżonym **6**. Z tego powodu postanowiłem zbadać reakcję pomiędzy sulfonem fenylo-winylowym **27** i modelowym alkenem **28**, katalizowaną przez handlowo dostępny **6** (5 mol%).

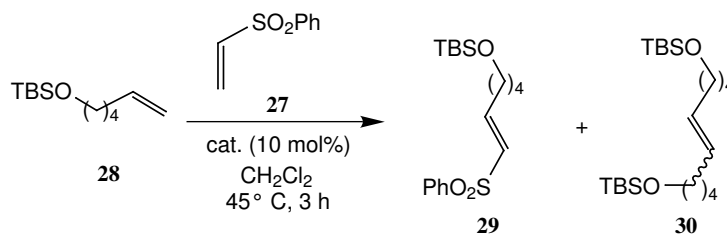


Schemat 16: Reakcja krzyżowej metatezy pomiędzy **27** i **28**

Po niezbędnej optymalizacji stwierdziłem, że reakcja pomiędzy tymi substratami prowadzi z wydajnością 85% i doskonałą stereoselektywnością do powstania produktu (*E*)-**29** jako jedynego izomeru (Schemat 16) [4]. Aby zahamować niepożądaną reakcję „homometatezy” prowadzącą do powstania związku **30** konieczne było zastosowanie co najmniej dwukrotnego nadmiaru sulfonu **27**.

Opracowane warunki okazały się dogodne do otrzymania szeregu  $\beta$ -podstawionych- $\alpha,\beta$ -nienasyconych sulfonów o konfiguracji (*E*) wiązania podwójnego. Jako substraty mogą być stosowane funkcjonalizowane alkeny zawierające podstawniki takie jak grupa hydroksylova, bez konieczności ich zabezpieczenia, co czyni tę metodę interesującą z syntetycznego punktu widzenia. W przypadku substratów posiadających większą zawadę steryczną, takich jak pochodna indolu **31**, konieczne było zastosowanie większych ilości katalizatora (10 mol.%) a uzyskane wydajności były niższe (Schemat 18, str. 18) [4, 7]. Zachęcające wstępne wyniki uzyskałem z kolei dla cennego syntetycznie sulfonu diwinylowego [7].<sup>30</sup>

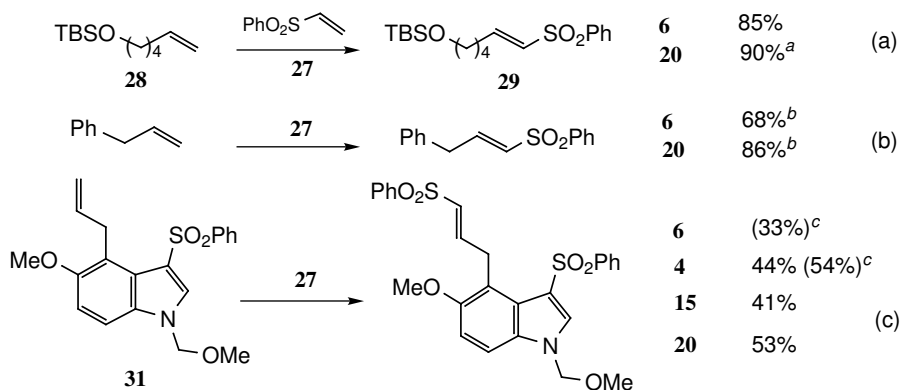
Dysponując szeregiem katalizatorów rutenowych typu Hoveydy, takich jak **8**, **15** i **20**, typu Grubbsa **1**, **4**, **6** i molibdenowym katalizatorem Schrocka **2**, postanowiłem porównać ich aktywność stosując metatezę sulfonu fenylo-winylowego **27** i alkenu **28** jako reakcje testową (Schemat 17) [7].



No.	Katalizator	Wyd. GC (%) <sup>a</sup>	
		29	30
<b>a</b>	<b>1</b>	0	82 (85)
<b>b</b>	<b>2</b>	0	0
<b>c</b>	<b>6</b>	92 (>99)	8 (<1)
<b>d</b>	<b>4</b>	98 (>99)	2 (<1)
<b>e</b>	<b>8</b>	87 (91)	13 (9)
<b>f</b>	<b>15</b>	80 (89)	16 (11)
<b>g<sup>b</sup></b>	<b>20</b>	95 (>99)	5 (<1)

<sup>a</sup> GC wyd. po 3 h reakcji. W nawiasach podano wyd. po 15h reakcji. <sup>b</sup> Wyd. GC po 1h reakcji.

Schemat 17: Porównanie aktywności wybranych katalizatorów w metatezie **27** i **28**



Schemat 18: Wybrane reakcje krzyżowej metatezy **27** (5 mol% kat., 40 °C); a) 2.5 mol% kat., t. pok.; b) 5 mol% kat., t. pok.; c) 10 mol% kat.

Zgodnie z moimi oczekiwaniami katalizator „pierwszej generacji” **1** okazał się nie-reaktywny w stosunku do  $\alpha,\beta$ -nienasyconego substratu **27**. W wyniku reakcji obserwo- wałem powstawanie jedynie **30**, produktu „homometatezy” alkenu **28**. Wysoce reaktyw- ny molibdenowy karben Schrocka **2** ulegał prawdopodobnie dezaktywacji przez **27**, jako że w wyniku reakcji nie powstał ani właściwy produkt metatezy **29**, ani „homodimer” **30** (Schemat 17).

Wszystkie rutenowe katalizatory metatezy pracowały z kolei dobrze, zapewniając wydajności produktu (*E*)-**29**  $\geq 80\%$ . Biorąc jednak pod uwagę całkowitą konwersję

i selektywność (reakcja krzyżowa *versus* „homometateza”), najlepsze wyniki uzyskałem dla wysoce reaktywnego nitrowego analogu **20** oraz katalizatora Nolana **4** (Schemat 17). Podobnie wyniki metatezy trudniej reagujących substratów, takich jak indol **31** oraz reakcji prowadzonych w niższych temperaturach (Schemat 18) potwierdzają, że optymalnymi w tym przekształceniu są kompleksy **20** i **4**, a katalizator Grubbsa **6** reaguje wyraźnie gorzej [7]. Niestety, żaden ze zbadanych przeze mnie katalizatorów nie był efektywny w reakcji krzyżowej metatezy pomiędzy substratem **28** a sulfotlenkiem fenyloво-winylowym. Także sulfotlenek fenyloво-allilowy okazał się niereaktywny w tej transformacji [7].

### 3.5. Optymalizacja katalizatora metatezy alkinów. Publikacja [5]

#### 3.5.1. Wprowadzenie

Można śmiało powiedzieć, że metateza olefin odniosła w ostatnich latach spektakularny sukces w nowoczesnej syntezie organicznej. Opublikowano szereg przykładów, w których metateza stanowiła kluczowy etap w syntezie związków naturalnych i biologicznie czynnych.<sup>1</sup>

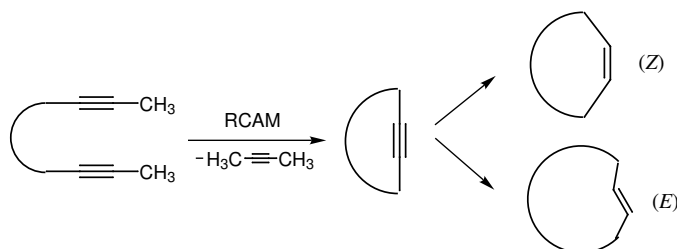
Metoda ta posiada jednak pewną zasadniczą wadę w przypadku syntezy pierścieni makrocyclicznych — brak kontroli nad geometrią nowo tworzonego wiązania podwójnego, co prowadzi zazwyczaj do powstania mieszaniny izomerów (*Z*) i (*E*). Nie stanowi to istotnej przeszkody, jeśli zgodnie z planem syntetycznym utworzone w wyniku metatezy wiązanie podwójne jest w następnym, kończącym budowę szkieletu związku naturalnego etapie redukowane do wiązania pojedynczego lub przekształcane chemicznie.<sup>1</sup>

Jednak w przypadku wielu związków naturalnych brak selektywności i możliwości kontroli geometrii nowo powstającego wiązania podwójnego uniemożliwia zastosowanie tej metody w syntezie totalnej. Dobrym przykładem może być tu synteza epotelonu A. Kluczowe dla powodzenia wybranej strategii cyklizacji 16-członowego pierścienia związku naturalnego prowadziły niestety do powstania obu izomerów, z których tylko (*Z*) mógł zostać przekształcony w związek naturalny.<sup>31</sup>

Z tego powodu problemowi kontroli stereoselektywnej reakcji metatezy poświęcono stosunkowo dużo uwagi. Niestety, znane dotychczas katalizatory metatezy olefin nie zapewniają zazwyczaj wystarczającej selektywności, a co więcej nie umożliwiają *pełnej kontroli* nad geometrią powstającego wiązania C=C.

Niebezpośrednim, ale skutecznym rozwiązaniem tego problemu może być metateza alkinów. Uzyskane w wyniku tej reakcji wiązanie potrójne może być selektywnie przekształcone w podwójne, o pożądanej geometrii (Schemat 19). Potrójne wiązanie może też być oczywiście przekształcone w inny niż redukcja sposób.

Pomimo, że reakcja metatezy alkinów znana jest od wielu lat, nie znalazła ona dotychczas wielu zastosowań w syntezie organicznej, pozostając ciągle w cieniu metatezy alkenów.<sup>32</sup> Dotychczas opublikowano jedynie kilka przykładów zastosowania tej reakcji w syntezie, w tym praktycznie wszystkie prace wykazujące jej przydatność



Schemat 19: Metateza zamykania pierścienia alkinów i jej zastosowania

w stereokontrolowanej syntezie związków naturalnych pochodzą tylko z jednego laboratorium.<sup>31,33–35</sup>

Wolny rozwój tej interesującej metodologii wiąże się najprawdopodobniej z brakiem stabilnych, aktywnych i łatwych w użyciu katalizatorów metatezy alkinów.

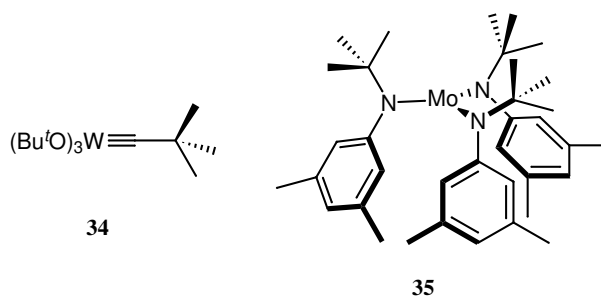
Historycznie pierwszym skutecznym katalizatorem był układ  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ –fenol.<sup>36</sup> Przyjmuje się, że w wyniku utleniania *in situ* molibdenu(0) przez fenol w warunkach reakcji tworzy się właściwy katalizator — kompleks karbinu o prawdopodobnej strukturze  $(\text{ArO})_3\text{Mo}\equiv\text{C}-\text{R}$ . Zastąpienie niepodstawionego fenolu 4-chloro- lub 4-trifluorometylofenolem **32** i **33** zwiększyło w znacznym stopniu aktywność otrzymanego katalizatora.<sup>37,38</sup> Nadal jednak mała aktywność i drastyczne warunki prowadzenia reakcji (130 °C, długi czas) w wielu przypadkach wykluczają zastosowanie tej metody w syntezie bardziej złożonych produktów naturalnych.<sup>e</sup>

Zaletą tego układu jest trwałość i dostępność substratów: prostych fenoli i karbonylku molibdenu. Przygotowanie katalizatora ( $\text{Mo}(\text{CO})_6$  jest trwały na powietrzu) i samo przeprowadzenie reakcji nie wymaga stosowania żadnych specjalnych procedur, aparatury i bezwodnych rozpuszczalników.

Kolejnymi znanymi katalizatorami są, opisane przez Schrocka, kompleksy karbinów o ogólnym wzorze  $(\text{RO})_3\text{W}\equiv\text{C}-\text{R}$ .<sup>39</sup> Najczęściej stosowany, aktywny kompleks **34**, pozwala osiągnąć znacznie lepsze wydajności w nieco łagodniejszych warunkach. W przypadku tych układów konieczna jest praca w warunkach ściśle bezwodnych i beztlenowych, problem stanowi też odnotowana znaczna aktywność kompleksów karbinowych Schrocka typu **34** wobec wielu grup funkcyjnych, np. grupy karbonylowej w ketonach.<sup>39</sup> Dezaktywujący wpływ na katalizator **34** mają też takie związki jak tioetery i inne.

Stosunkowo najlepsze wydajności pozwalają osiągnąć stosowane przez grupę Fürstnera amidowe kompleksy molibdenu o ogólnej strukturze  $\text{Mo}[\text{N}(t\text{-Bu})(\text{Ar})]_3$ , takie jak **35**.<sup>40</sup> Jednak z ich zastosowaniem wiążą się jednocześnie największe problemy eksperymentalne. Układy typu **35** zostały opracowane w badaniach nad wiązaniem cząsteczkowego azotu (ang.: *nitrogen fixation*) i są one niezwykle aktywne. Nawet w atmosferze argonu rozkładają się stosunkowo szybko, tak więc należy je przechowywać w niskich

<sup>e</sup> Porównanie trzech znanych katalizatorów metatezy alkinów w syntezie związków naturalnych, pochodnych prostaglandyn, patrz praca: ref. 34.



Schemat 20:

temperaturach. Ponieważ reagują one z tlenem atmosferycznym, kluczowe jest staranne osuszenie rozpuszczalników i stosowanie gazu ochronnego. Ich wysoka aktywność i krótki czas trwania w środowisku reakcji wiążą się też niestety z obserwowaną dużą niepowtarzalnością wyników, zaś szybkie starzenie się katalizatora uniemożliwia jego przechowywanie.

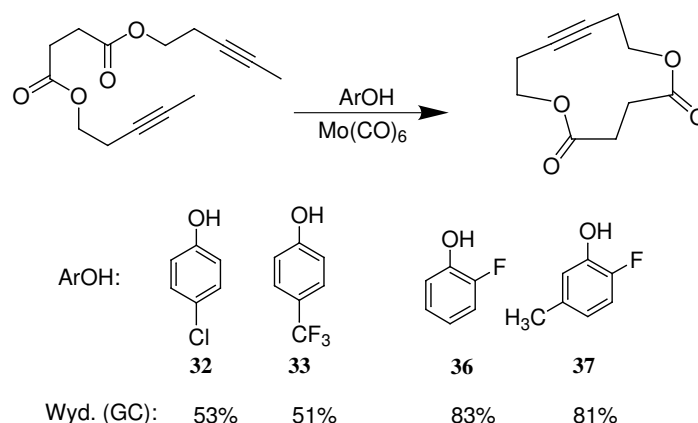
### 3.5.2. Badania własne

Rozwiązanie tych problemów stanowiłoby istotne ułatwienie i umożliwiłoby szersze zastosowanie opisywanej metodologii w syntezie.

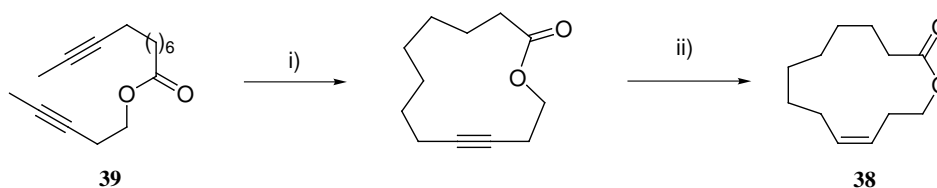
Sz szczególnie interesująca wydała mi się możliwość opracowania bardziej aktywnego katalizatora na bazie karbonylku molibdenu. Niewątpliwie jedną z największych zalet układu  $Mo(CO)_6$ /fenol jest łatwość jego sporządzenia i zastosowania, oraz trwałość i niska cena karbonylku molibdenu. Znalezienie układu podobnie przyjaznego, lecz bardziej aktywnego w reakcji metatezy wydaje mi się bardzo korzystne. W tym celu przeprowadziłem gruntowną optymalizację tego układu. Zbadałem m. in. inne kompleksy molibdenu i wolframu, wpływ dodatków takich jak fosfiny, utleniacze (DDQ) i związki kompleksujące (kaliksareny) oraz fenole o niewielkiej kwasowości (krezole). Nie uzyskałem w ten sposób obiecujących wyników. Szybko też stwierdziłem, że proste zwiększanie kwasowości zastosowanego fenolu nie powoduje wzrostu aktywności katalitycznej, jako że np. 4-fluorofenol zwiększał aktywność katalityczną układu, zaś perfluorofenol był nieaktywny.

Podobnie w przypadku izomerycznych nitrofenoli obserwowałem różne rezultaty: 3-nitrofenol powodował pewien wzrost aktywności, podczas gdy bardziej kwaśny 4-nitrofenol nie dawał aktywnego katalizatora. W wyniku przebadania większej liczby fenoli stwierdziłem, że najlepsze wyniki uzyskuję z 2-fluoro- i 2-fluoro-5-metylofenolem, **36**, **37**. Użycie tych związków jako aktywatorów karbonylku molibdenu dało katalizator wykazujący znacznie wyższą aktywność niż znane układy z 4-chloro- i 4- $CF_3$ fenolem, **32**, **33** (Schemat 21) [5].

Zastosowanie tak ulepszonego katalizatora w szeregu modelowych transformacji wykazało, że posiada on znacznie lepsze własności katalityczne niż układy stosowane uprzednio. Zastosowanie **36** i **37** pozwala na znaczne skrócenie czasu reakcji i pod-

Schemat 21: Optymalizacja układu katalitycznego  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ -fenol

wyższenie ich wydajności, a nawet, w kilku przypadkach, obniżenie temperatury reakcji o kilkadziesiąt stopni. Co więcej udało mi się poddać cyklizacji szereg substratów, które opisano uprzednio jako niereaktywne wobec katalizatora wytworzonego z karbonylku molibdenu [5].<sup>33</sup>



Schemat 22: Zastosowanie zopymalizowanego katalizatora  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  w stereoselektywnej syntezie laktonu Yuzu **38**. (i)  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , 2-fluorofenol, PhCl, wrzenie, 2h, 79% (Lit:  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , 4-chlorofenol, PhCl, wrzenie, 16 h, 62%, ref. 33; (ii) kat. Lindlara, chinolina,  $\text{H}_2$  (1 atm), heksan, 98% (ref. 33).

Wysoką aktywność ulepszonego przeze mnie katalizatora oraz ideę zastosowania metatezy alkinów jako stereoselektywnej metody otrzymywania alkenów obrazuje synteza prostego związku naturalnego: laktonu Yuzu, **38**. Ten makrocycliczny lakton o konfiguracji (*Z*) wiązania podwójnego, wydzielany ze skórek owoców japońskiego drzewka *Citrus Junos* jest cennym środkiem zapachowym stosowanym w perfumerii.<sup>38</sup> Reakcja diynu **39** pod wpływem układu  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ -4-chlorofenol jest znana.<sup>33</sup> Jak stwierdziłem, zastosowanie ulepszonego układu  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ -2-fluorofenol pozwala przeprowadzić tę cyklizację z lepszą wydajnością w znacznie krótszym czasie [5]. Redukcja Lindlara, jak opisano w pracy Fürstnera,<sup>33</sup> prowadzi następnie do powstania laktonu Yuzu **38** z doskonałą stereoselektywnością (Schemat 22).

## 4. Podsumowanie

Opisane powyżej wyniki stanowiły próbę usunięcia kilku ograniczeń znanych dotychczas katalizatorów metatezy oraz rozszerzenia spektrum zastosowań tej reakcji. Do najważniejszych osiągnięć mojej pracy mogę zaliczyć:

— Opracowanie bardzo aktywnego katalizatora metatezy, pochodnego kompleksu Hoveydy, którego zwiększona aktywność wynika z czynników elektronowych we fragmencie benzyliidenowym.

— Zastosowanie dostępnego  $\alpha$ -asaronu do otrzymywania taniego, aktywnego i stabilnego katalizatora typu Hoveydy.

— Wykazanie, że zmiana gęstości elektronowej w ligandzie benzyliidenowym może mieć istotny wpływ na aktywność jak i na trwałość kompleksu rutenu

— Przeprowadzenie nieopisanej dotychczas reakcji krzyżowej metatezy sulfonu winylowego, prowadzącej do cennych syntetycznie substratów.

— Optymalizacja znanego układu  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ -fenol, co pozwoliło przeprowadzić tę reakcję w nieco łagodniejszych warunkach i rozszerzyć spektrum substratów reagujących z tak otrzymanym katalizatorem metatezy alkinów.

Reakcja metatezy przeżywa w ostatnich latach okres burzliwego rozwoju. Nie ulega wątpliwości, że przedstawione tu wyniki rozwiązują jedynie niewielką część problemów związanych z tą transformacją.

Wydaje mi się jednak, że w przypadku katalizatora typu Hoveydy osadzonego na polimerze PS-DES oraz nitrowego analogu udało mi się wytyczyć obiecujący kierunek badań, który zamierzam kontynuować w najbliższej przyszłości. Należy też dodać, że kompleks **20** posiada bardzo interesujące własności użytkowe i spotkał się już z zainteresowaniem ze strony przemysłu. Prawa do zgłoszenia patentowego [6] zostały zakupione przez międzynarodową firmę farmaceutyczną.

**Bibliografia**

- [1] Ważniejsze prace przeglądowe: (a) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29; (b) Fürstner, A. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012–3043; (c) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; (d) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2037–2056; (e) Fürstner, A. *Top. Catal.* **1997**, *4*, 285–299; (f) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371–388; (g) Maier, M. E. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2153–2157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2073–2077.
- [2] (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041; (b) Wu, Z.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5503–5511, (c) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [3] (a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886; (b) Bazan, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H.-N.; Park, L. Y.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899–6907.
- [4] Crowe, W. E.; Goldberg, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5162–5163.
- [5] Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791–799.
- [6] (a) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674–2678; (b) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250; (c) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787–4790.
- [7] Prace przeglądowe: (a) Herrmann, W. A. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342–1363; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1290–1309; (b) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–91; (c) A. J. A. Arduengo, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913–921.
- [8] (a) Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3153–3155; (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956; (c) Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2903–2906.
- [9] Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- [10] (a) Randl, S.; Gessler, S.; Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Synlett* **2001**, 430–432; (b) Imhof, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1692–1693.
- [11] Maynard, H. D.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *40*, 4137–4140.
- [12] (a) Paquette, L. A.; Schloss, J. D.; Efremov, I.; Fabris, F.; Gallou, F.; Mendez-Andino, J. Yang, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1259–1261; (b) Ahn, Y. M.; Yang, K.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1411–1413; (c) Stymiest, J. L.; Mitchell, B. F.; Wong, S.; Vederas, J. C. *Org. Lett.* **2002**, *5*, 47–49.
- [13] (a) Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 195–200; (b) Schürer, S. C.; Gessler, S.; Buschman, N.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3898–3901; (c) Melis, K.; De Vois, D.; Jacobs, P.; Verpoort F. *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2001**, *169*, 47–56; (d) Mayr, M.; Mayr, B.; Buchmeiser, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3839–3842.

- [14] (a) Ahmed, M.; Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Cramp, S. M.; Procopiou, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8657–8662; (b) Ahmed, M.; Arnauld, T.; Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Procopiou, P. A. *Synlett* **2000**, 1007–1009.
- [15] Jafarpour, L.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4075–4078.
- [16] (a) Kingsbury, J. S.; Garber, S. B.; Giftos, J. M.; Gray, B. L.; Okamoto, M. M.; Farrer, R. A.; Fourkas, J. T.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4251–4256; (b) Yao, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3896–3898; (c) Dowden, J.; Savovic, J. *Chem. Commun.* **2001**, 37–38; (d) Randl, L.; Buschmann, N.; Connon, S. J.; Blechert, S. *Synlett* **2001**, 1547–1550; (e) Connon, S. J.; Blechert, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1873–1876.
- [17] (a) Żywica PS-DES jest dostępna handlowo z firmy Argonaut Technologies i Aldrich Chemical Co.; (b) Przykład zastosowania: Hu, Y.; Porco, Jr., J. A.; Labadie, J. W.; Gooding, O. W.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4518–4521.
- [18] por. dyskusję w pracach ref. 16a i 16c.
- [19] Connon, S. J.; Dunne, A. M.; Blechert S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3835–3838.
- [20] Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 832–834; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 794–796.
- [21] Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2509–2511; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2403–2405.
- [22] (a) Enancjoselektywny wariant metatezy (rozdział kinetyczny i desymetryzacja) jest dobrze poznany dla katalizatorów molibdenowych opracowanych przez Schrocka i Hoveyde. Praca przeglądowa: Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Chem. -Eur. J.* **2001**, *7*, 945–950. (b) Z powodu znanych ograniczeń katalizatorów molibdenowych (nie trwałość, wrażliwość na wodę i tlen, niekompatybilność z wieloma substratami) trwają ciągle poszukiwania analogicznych układów opartych na rutenie, nie zwieńczone jednak dotychczas pełnym sukcesem, por.: Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225–3228 i Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954–4955.
- [23] Opublikowano ostatnio kompleks rutenu, zawierający dwa ligandy pirydynowe w miejsce cząsteczki PCy<sub>3</sub>, który wykazuje większą niż **6** aktywność wobec pochodnych akrylonitrylu: Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035–4037.
- [24] Mąkosza, M.; Moskalev, N. V.; Barbasiewicz, M. manuskrypt w przygotowaniu.
- [25] Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. prace nieopublikowane
- [26] Jafarpour, L.; Hillier, A. C.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 442–444.
- [27] Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Lehmann, C. W. *Organometallics* **2002**, *21*, 331–335.
- [28] (a) Procter, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 641–667; (b) Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6951–6984; (c) Patai, S.; Rappaport, Z.; Stirling, C., Eds. *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, John Wiley and Sons Ltd., 1988.
- [29] Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783–3784.
- [30] M. Bieniek, K. Grela, praca w przygotowaniu.
- [31] Patrz dyskusja w pracy: Fürstner, A.; Mathes, C.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1057–1059.

- [32] Przeglądy poświęcone metatezie alkinów, patrz: ref. 1b i Bunz, U. H. F.; Kloppenburg, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 478–481.
- [33] Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108–11113.
- [34] Fürstner, A.; Grela, K.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799–11805.
- [35] (a) Fürstner, A.; Grela, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1234–1236; (b) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Rumbo, A.; Krause, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856–1871; (c) Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299–5317; (d) Fürstner, A.; Radkowski, K.; Grabowski, J.; Wirtz, C.; Mynott, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758–8762; (e) Fürstner, A.; Dierkes, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2463–2465; (g) Aguilera, B.; Wolf, L. B.; Nieczypor, P.; Rutjes, T. J.; Overkleft, H. S.; van Hest, J. C. M.; Schoemaker, H. E.; Wang, B.; Mol, J. C.; Fürstner, A.; Overhand, M.; van der Marcel, G. A.; van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3584–3589.
- [36] (a) Mortreux, A.; Blanchard, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 786–787; (b) Mortreux, A.; Dy, N.; Blanchard, M. *J. Mol. Catal.* **1975/1976**, *1*, 101–109.
- [37] (a) Kaneta, N.; Hirai, T.; Mori, M. *Chem. Lett.* **1995**, 627–628; (b) Kaneta, N.; Hikichi, K.; Asaka, S.; Uemura, M.; Mori, M. *Chem. Lett.* **1995**, 1055–1056.
- [38] (a) Kloppenburg, L.; Song, D.; Bunz, U. H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7973–7974; (b) Pschirer, N. G.; Bunz, U. H. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2481–2484; (c) Brizius, G.; Pschirer, N. G.; Steffen, W.; Stitzer, K.; zur Loye, H. C.; Bunz, U. H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12435–12440; (d) Bunz, U. H. F. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 998–1010; (e) Pschirer, N. G.; Fu, W.; Adams, R. D.; Bunz, U. H. F. *Chem. Commun.*, **2000**, 87–88; (f) Ge, P.-H.; Fu, W.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E.; Campana, C.; Adams, R. D.; Bunz, U. H. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3607–3610.
- [39] Schrock, R. R. *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177–3195.
- [40] Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453–9454.

---

\*Spis związków

- 1 katalizator rutenowy Grubbsa I-generacji
- 2 katalizator molibdenowy Schrocka
- 3 katalizator Hoveydy I-generacji
- 4 katalizator Nolana (nienasycony NHC)
- 5 Wersja Fue
- 6 katalizator rutenowy Grubbsa II-generacji
- 7
- 8 katalizator Hoveydy II-generacji
- 9 reaktywny karben
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39