

**Modelowanie struktur i ścieżek reakcji nowych
kompleksów rutenowych, potencjalnych katalizatorów
metatezy olefin**



dr Bartosz Trzaskowski

Uniwersytet Warszawski
Centrum Nowych Technologii
Laboratorium Symulacji Systemów Chemicznych i Biologicznych
ul. Banacha 2C
02-089 Warszawa

Autoreferat do wniosku o nadanie stopnia naukowego doktora
habilitowanego

Warszawa, 06.04.2017

1. Imię i nazwisko.

Bartosz Trzaskowski

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

Doktor nauk chemicznych w zakresie chemii, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w Warszawie, 12.10.2005 „Teoretyczny model nieenzymatycznej i enzymatycznej solwolizacji wiązania CMP-NeuAc (cytydino-5'-monofosforan-kwas sialowy)”.

Magister chemii, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w Warszawie, 26.06.2001, „Oktaedryczne kompleksy manganu - wstęp do modelowania inhibitorów drobnoziarnistego raka płuc”.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych.

od 01.2013	Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa, Polska, adiunkt naukowy
02.2012 – 12.2012	Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, Warszawa, Polska, programista
09.2011 – 12.2012	Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa, Polska, adiunkt
09.2010 – 08.2011	Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa, Polska, pracownik naukowo-techniczny
07.2008 – 08.2010	Department of Chemistry, California Institute of Technology, CA, USA, staż podoktorski
10.2005 – 06.2008	Department of Chemistry, University of Arizona, Tucson, AZ, USA, staż podoktorski
12.2000 – 06.2001	Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, Polska, laborant

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Modelowanie struktur i ścieżek reakcji nowych kompleksów rutenowych, potencjalnych katalizatorów metatezy olefin

b) wykaz publikacji naukowych stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego

* - autor korespondencyjny	IF	Liczba cytowań Web of Science/Scopus
H1. K. Żukowska, A. Szadkowska, B. Trzaskowski* , A. Pazio, Ł. Pączek, K. Woźniak, K. Grela*, „3-bromopyridine As a Sixth Ligand in Sulfoxide-Based Hoveyda Complexes: A Study on Catalytic Properties”, <i>Organometallics</i> , 32, 2192-2198 (2013). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań obliczeniowych, wykonaniu obliczeń DFT, analizie wyników obliczeń, a także przygotowaniu Supporting Information (część obliczeniowa) oraz opisanie wyników części obliczeniowej pracy w manuskrypcie. Mój udział procentowy szacuję na 25% .	4,253	15/19
H2. B. Trzaskowski* , K. Grela, „Structural and Mechanistic Basis of the Fast Metathesis Initiation by a Six-Coordinated Ruthenium Catalyst”, <i>Organometallics</i> , 32, 3625-3630 (2013). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, wykonaniu obliczeń DFT, analizie wyników obliczeń, a także przygotowaniu Supporting Information oraz napisaniu i opublikowaniu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 80% .	4,253	11/13
H3. A. Pazio, K. Woźniak, K. Grela, B. Trzaskowski* , „Conformational Flexibility of Hoveyda-Type and Grubbs-Type Complexes Bearing Acyclic Carbenes and Its Impact on Their Catalytic Properties”, <i>Organometallics</i> , 34, 563-570 (2015). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, wykonaniu większości obliczeń DFT, analizie wyników obliczeń, a także przygotowaniu Supporting Information oraz napisaniu i opublikowaniu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 70% .	4,186	8/9
H4. A. Pazio, K. Woźniak, K. Grela, B. Trzaskowski* , „Nitrenium ions and trivalent boron ligands as analogues of N-heterocyclic carbenes in olefin metathesis; a computational study”, <i>Dalton Transactions</i> , 34, 20021-20026 (2015). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, wykonaniu większości obliczeń DFT, analizie wyników obliczeń, a także przygotowaniu Supporting Information oraz napisaniu i opublikowaniu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 70% .	4,177	3/4
H5. B. Trzaskowski* , K. Ostrowska, „Structural analogues of Hoveyda-Grubbs catalysts bearing 1-benzofuran moiety or isopropoxy-1-benzofuran derivatives as olefin metathesis catalysts”, <i>RSC Advances</i> , 6, 21423-21429 (2016). Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, wykonaniu większości obliczeń DFT, analizie wyników	3,289	1/2

obliczeń, a także przygotowaniu Supporting Information oraz napisaniu i opublikowaniu pracy. Mój udział procentowy szacuję na **80%**.

H6. B. Trzaskowski*, K. Grela, „Hoveyda-Grubbs complexes with boryl anions are predicted to be fast metathesis catalysts”, Catalysis Communications, 86, 133-138 (2016). 3,389 0/1

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, wykonaniu obliczeń DFT, analizie wyników obliczeń, a także przygotowaniu Supporting Information oraz napisaniu i opublikowaniu pracy. Mój udział procentowy szacuję na **80%**.

H7. B. Trzaskowski*, K. Ostrowska, „A computational study of structures and catalytic activities of Hoveyda-Grubbs analogues bearing coumarin or isopropoxycoumarin moiety”, Catalysis Communications, 91, 43-47 (2017). 3,389 0/0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji badań, wykonaniu obliczeń DFT, analizie wyników obliczeń, a także przygotowaniu Supporting Information oraz napisaniu i opublikowaniu pracy. Mój udział procentowy szacuję na **80%**.

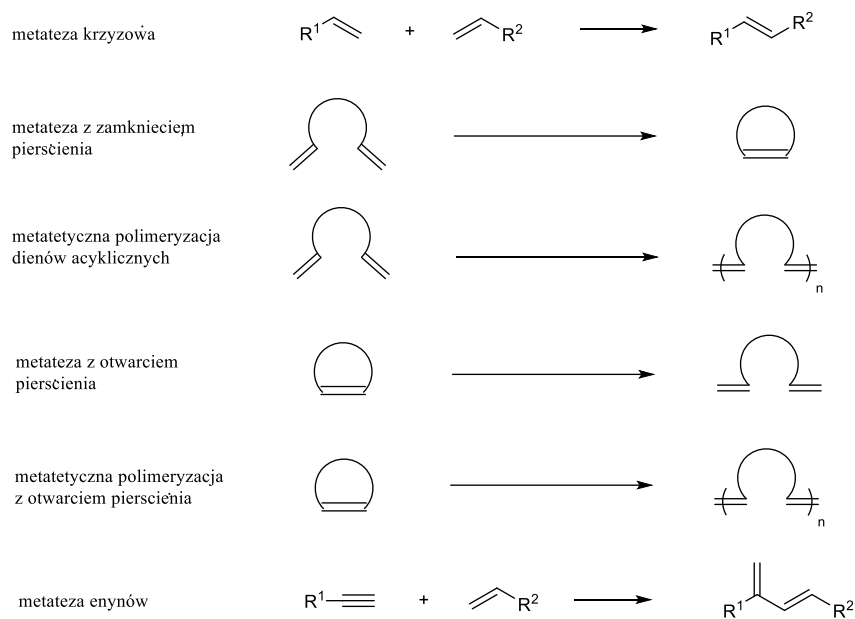
H1-H7. Sumarycznie dla wybranych publikacji 26,936 38/48

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

1. Cel naukowy

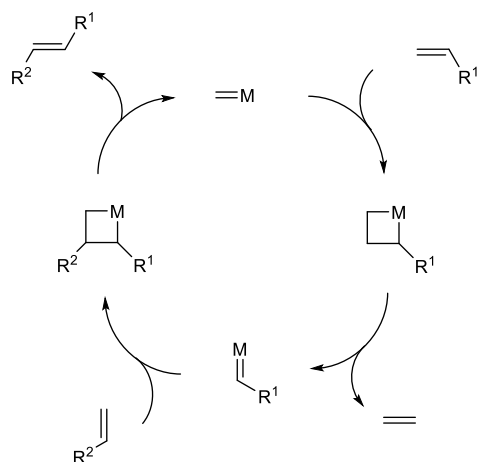
Celem naukowym mojej pracy było zastosowanie metod obliczeniowych chemii kwantowej do opisu mechanizmów reakcji metatezy olefin katalizowanych przez katalizatory rutenowe oraz racjonalne zaprojektowanie nowych katalizatorów tej klasy.

Reakcja metatezy (podwójnej wymiany, rys. 1) olefin, w której tworzy się nowe wiązania C-C jest jedną z kluczowych reakcji chemii organicznej. Historycznie, pierwszą reakcją metatezy propenu przeprowadzono w 1931 roku, ale reakcja ta przez ponad 20 lat nie była rozwijana ze względu na wymagane bardzo wysokie temperatury (700-800°C) i brak znanych katalizatorów.¹ Pod koniec lat 50-tych zaobserwowano po raz pierwszy metatezę olefiny zachodzącą pod wpływem katalizatora $\text{Mo}(\text{CO})_6$ oraz $\text{W}(\text{CO})_6$, co pozwoliło na obniżenie temperatury niezbędnej do zajścia reakcji do 150°C-500°C, w zależności od substratu.² W 1960 roku opisano także po raz pierwszy reakcję polimeryzacji opartej na mechanizmie metatezy olefin katalizowanej przez $\text{WCl}_6/\text{AlEt}_2\text{Cl}$, choć dopiero 7 lat później autorzy zorientowali się, że jest to faktycznie reakcja metatezy olefin.³



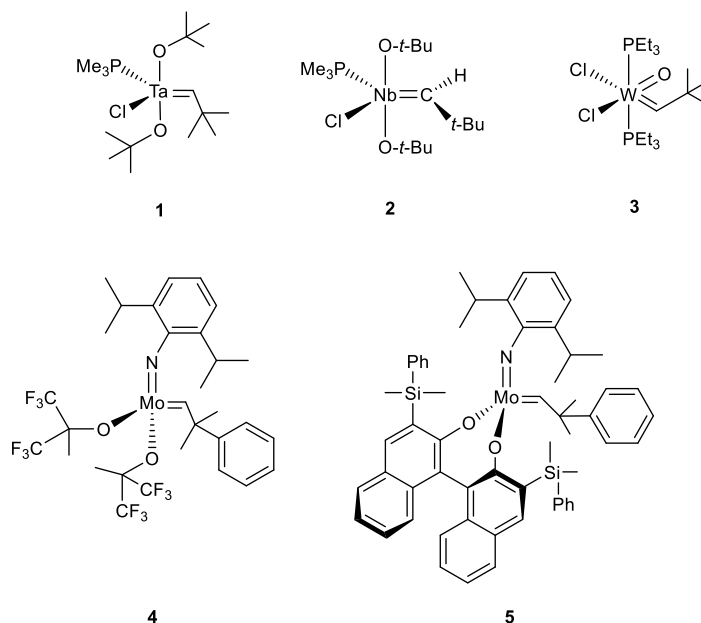
Rys. 1. Różne typy metatezy olefin.

W tym samym okresie miały miejsce pierwsze próby wyjaśnienia mechanizmu reakcji metatezy olefin katalizowanej przez katalizatory typu $\text{M}(\text{CO})_6$, z których najważniejsze zostały podjęte przez Calderona (1968), Pettita (1971), Herrisona i Chauvina (1971) oraz Grubbsa (1972). Wyniki eksperymentalne przedstawione przez Chauvina w pracy z 1971 roku oraz w kilku innych pracach w późniejszych latach pozwoliły jednoznacznie stwierdzić, że mechanizm zaproponowany właśnie przez tego autora jest prawidłowym mechanizmem metatezy olefin.⁴ Mechanizm ten (rys. 2) postuluje, że zamiast bezpośredniej cykloaddycji [2+2] pomiędzy dwiema olefinami, która ma wysoką energię aktywacji, zachodzi cykloaddycja [2+2] pomiędzy jedną olefiną a katalizatorem i powstanie nietrwałego kompleksu metalocyklobutanowego. W kolejnym kroku zachodzi druga reakcja cykloaddycji [2+2] i powstanie nowego wiązania C-C oraz odtworzenie katalizatora. Za wyjaśnienie mechanizmu reakcji metatezy olefin Yves Chauvin został uhonorowany nagrodą Nobla w 2005 roku.



Rys. 2. Mechanizm metatezy olefin zaproponowany przez Chauvina. M – metal przejściowy.

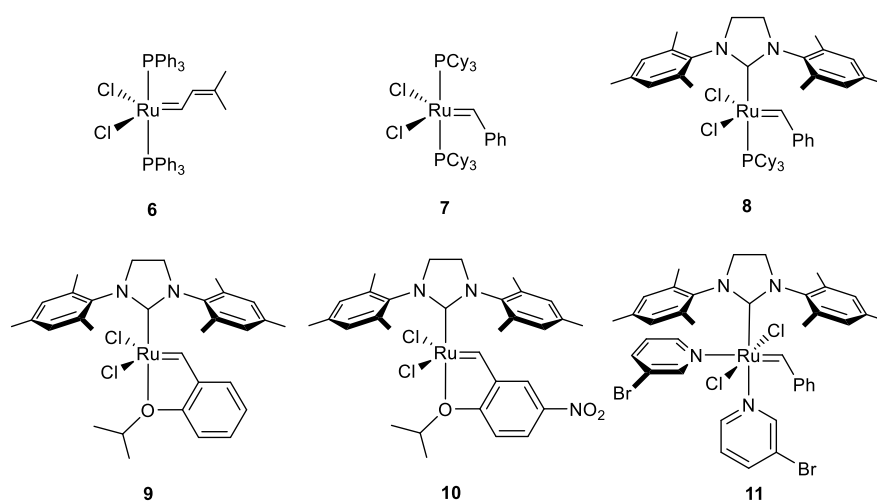
W 1980 roku Richard Schrock zsyntetyzował pierwszy katalizator metatezy oparty na tantalumie $[\text{Ta}(=\text{CH}-t\text{-Bu})\text{Cl}(\text{PMe}_3)(\text{O}-t\text{-Bu})_2]$ i analogiczny kompleks niobu, a następnie serię bardzo wydajnych katalizatorów opartych na molibdenie i wolfranie o ogólnym wzorze $[\text{M}(=\text{CHCMe}_2\text{Ph})(=\text{N}-\text{Ar})(\text{OR}_2)]$.⁵ W latach 80-tych i 90-tych jego grupa zaprojektowała i przygotowała serię podobnych katalizatorów wolframowych i molibdenowych, które charakteryzowały się znakomitą aktywnością i wydajnością, a także mogły zostać użyte do katalizy asymetrycznej (rys. 3).⁶ Do dziś są to jedne z najaktywniejszych katalizatorów metatezy o ogromnym potencjale komercyjnym. Richard Schrock jest drugim laureatem nagrody Nobla w dziedzinie chemii w 2005 roku.



Rys. 3. Wybrane katalizatory Schrocka. **1**, **2**, **3** – wczesne katalizatory tantalowe, niobowe oraz wolframowe; **4** – komercyjny katalizator molibdenowy; **5** – pierwszy asymetryczny katalizator molibdenowy Schrocka.

Trzecim laureatem nagrody Nobla w dziedzinie chemii z 2005 roku „za badania mechanizmu reakcji metatezy olefin” został Robert Grubbs. W 1992 roku pokazał on bardzo wydajny rutenowy katalizator metatezy olefin o wzorze $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)(=\text{CH}-\text{CH}=\text{CPh}_2)]$.⁷ Trzy lata później Grubbs zsyntetyzował podobny kompleks o wzorze $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(=\text{CH}-\text{Ph})]$ (tzw. katalizator Grubbsa pierwszej generacji),

który odniósł ogromny sukces komercyjny i przez wiele lat był jednym z najczęściej używanych katalizatorów metatezy olefin.⁸ W 1999 roku w laboratoriach Grubbsa, Nolana, Herrmanna i Furstnera przygotowano niezależnie analogiczny katalizator (tzw. katalizator Grubbsa drugiej generacji), w którym jedna grupa PCy₃ została zamieniona na N-heterocykliczny karben, a konkretnie karben 1,3-dimezyltyloimidazolidyn-2-ylidenowy (SIMes).⁹ Do dzisiaj katalizator ten jest najczęściej używanym katalizatorem metatezy z powodu bardzo wysokiej wydajności i możliwości przeprowadzenia katalizy w niskiej temperaturze. Kompleks ten daje również ogromne możliwości dość łatwego wprowadzenia różnych modyfikacji strukturalnych, które mogą wpływać na jego reaktywność i szybkość katalizowanej reakcji, także w zależności od rodzaju reakcji metatezy oraz konkretnego substratu. Do dzisiaj przygotowano co najmniej kilkaset rutenowych katalizatorów metatezy opartych na katalizatorze Grubbsa drugiej generacji, z których tutaj wspomnę tylko dwa: katalizator Grubbsa-Hoveydy, w którym grupę PCy₃ zastąpiono grupą propoksybenzylidenową, oraz katalizator Greli, który poprzez kontrolowane wprowadzenie grupy nitrowej zwiększył eksponencjalnie aktywność katalizatora Grubbsa-Hoveydy (rys. 4).¹⁰



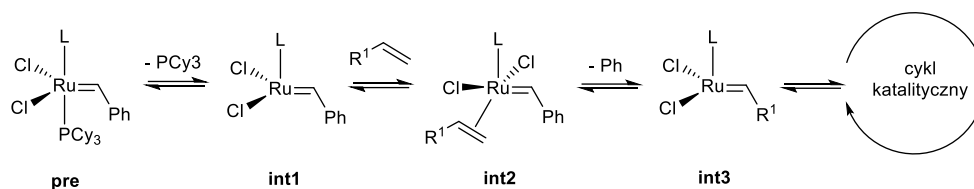
Rys. 4. Wybrane katalizatory typu Grubbsa. **6** – pierwszy rutenowy katalizator metatezy; **7** – katalizator Grubbsa I generacji; **8** – katalizator Grubbsa II generacji; **9** – katalizator Hoveydy-Grubbsa; **10** – katalizator Greli; **11** – katalizator Grubbsa III generacji.

Katalizatory metatezy olefin mogą być badane nie tylko za pomocą metod eksperymentalnych, ale też teoretycznych. Zadanie to wymaga jednak dokładnych metod obliczeniowych, które są w stanie dobrze opisać strukturę elektronową kompleksów metali przejściowych oraz subtelne oddziaływania van der Waalsa pomiędzy fragmentami kompleksów. Ostatnie 30 lat to bardzo szybki rozwój metod opartych na metodzie funkcjonału gęstości (DFT), której istotą jest zastąpienie oddziaływań pomiędzy elektronami koncepcją nieoddziałujących wzajemnie (ale oddziałujących z jądrami i polem zewnętrznym) elektronów, poruszających się w efektywnym potencjale. W metodzie tej energia całkowita układu jest równa sumie energii kinetycznej nieoddziałujących elektronów $T[\rho]$, energii elektrostatycznej przyciągania elektronów i jąder $E_{ne}[\rho]$, energii elektrostatycznego odpychania się elektronów $J[\rho]$ oraz energii korelacyjno-wymiennej $E_{xc}[\rho]$, a wszystkie te wielkości są funkcjami trójwymiarowej gęstości elektronowej ρ . O ile pierwsze trzy wielkości można stosunkowo łatwo obliczyć, o tyle postać funkcjonału E_{xc} pozostaje nieznana, a różne metody oparte na DFT starają się w różny sposób przybliżyć jego postać i wielkość energii korelacyjno-wymiennej, w której skład wchodzi wszystkie nieklasyczne efekty oddziaływań pomiędzy elektronami (wymiana, korelacja, samooddziaływanie) oraz poprawki do energii kinetycznej oddziałujących elektronów. Dość niska złożoność obliczeniowa metod opartych na DFT (N^3 lub N^4) połączona z dobrym opisem metali przejściowych i uwzględnieniem korelacji

elektronowej spowodowała, że metoda ta jest dzisiaj najważniejszą metodą stosowaną ze znakomitymi rezultatami do opisu dużych (powyżej 50 atomów) układów metaloorganicznych.

Wśród ogromnej liczby funkcjonałów gęstości opisujących energię korelacyjno-wymiennej w bardzo różny sposób warto wspomnieć o metodzie B3LYP, zaliczanej do metod hybrydowych. Ten funkcjonał korelacyjno-wymienny miesza ze sobą, z zastosowaniem różnych współczynników, energie wymienne i korelacyjne otrzymane metodą LDA (local density approximation) w przybliżeniu VWN, energie wymienne otrzymane metodą GGA (generalized gradient approximations) w przybliżeniu Becke88, energie korelacyjne uzyskane w metodzie Lee, Yanga i Parra oraz dokładne energie wymienne wynikające z metody Hartee-Focka. Funkcjonał B3LYP daje doskonałe wyniki dla większości systemów molekularnych, choć niezbyt dokładnie opisuje subtelne oddziaływania niekowalencyjne i do dzisiaj jest jednym z najczęściej używanych metod do obliczeń dla układów chemicznych - dwie prace w którym go opisano uzyskały łącznie ponad 90 tys. cytowań.¹¹ Ostatnie lata przyniosły rozwój nowych funkcjonałów korelacyjno-wymiennych, w których skupiono się na poprawieniu opisu subtelnych oddziaływań międzycząsteczkowych, takich jak oddziaływania warstwowe (stacking) π - π , oddziaływania kation- π i oddziaływania hydrofobowe. Dużą popularność zdobyły szczególnie funkcjonały Truhlara z rodziny M05, M06 oraz M08 należące do klasy funkcjonałów meta-GGA, które są oparte na wzorach zawierających dużą ilość parametrów, dopasowanych/fitowanych do dokładnych danych eksperymentalnych. W przypadku tych funkcjonałów parametry dopasowano do następujących baz danych: MGAE109 (energie atomizacji 109 prostych molekuł), IP13 (energie jonizacji 13 atomów i prostych związków), EA13 (powinowactwa elektronowe 13 atomów i prostych związków), PA8 (powinowactwa protonowe 8 prostych cząsteczek), DBH76 (bariery przeniesienia protonu dla 76 reakcji), NCCE31 (energie oddziaływań 31 niekowalencyjnych kompleksów), TMML30 (energie atomizacji 9 metali przejściowych oraz energie wiązań 21 kompleksów metali przejściowych), ABDE4 (energie dysocjacji 4 małych związków organicznych), AE17 (energie całkowite 17 wybranych atomów) oraz piTC13 (termochemiczne dane związków organicznych z wiązaniami typu π). Wyniki pokazują, że funkcjonały te dają kilka razy niższe błędy w oszacowaniu energii oddziaływań niekowalencyjnych niż funkcjonał B3LYP, jednocześnie tak samo dobrze opisując geometrię tych układów.¹²

Szybki rozwój, zarówno metod eksperymentalnych w chemii organicznej jak i metod obliczeniowych, pozwolił na szczegółowe poznanie mechanizmów reakcji metatezy olefin katalizowanej przez katalizatory Schrocka i Grubbsa, a w szczególności mechanizmu inicjacji prekatalizatora (pozostała część cyklu katalitycznego zachodzi zgodnie z mechanizmem Chauvina przedstawionym wcześniej). W przypadku katalizatorów Grubbsa I i II generacji mechanizm inicjacji prekatalizatora został zaproponowany już w 1997 roku przez Grubbsa.¹³ Mechanizm ten, przedstawiony na rys. 5, rozpoczyna się oddysocjowaniem grupy PCy₃ i powstaniem aktywnego kompleksu 14-elektronowego (**int1**, rys. 5), który natychmiast koordynuje olefinę (substrat) i rozpoczyna cykl katalityczny metatezy. Co istotne, dysocjacja grupy PCy₃ ma największą entalpię swobodną aktywacji w całym cyklu katalitycznym, co powoduje, że jest etapem determinującym szybkość całej reakcji. Grubbs zmierzył eksperymentalne stałe szybkości reakcji inicjacji dla kilku swoich prekatalizatorów i dzięki temu mógł oszacować eksperymentalną entalpię swobodną aktywacji ΔG^\ddagger , entalpię aktywacji ΔH^\ddagger i entropię aktywacji ΔS^\ddagger , które są przedstawione w tabeli 1.

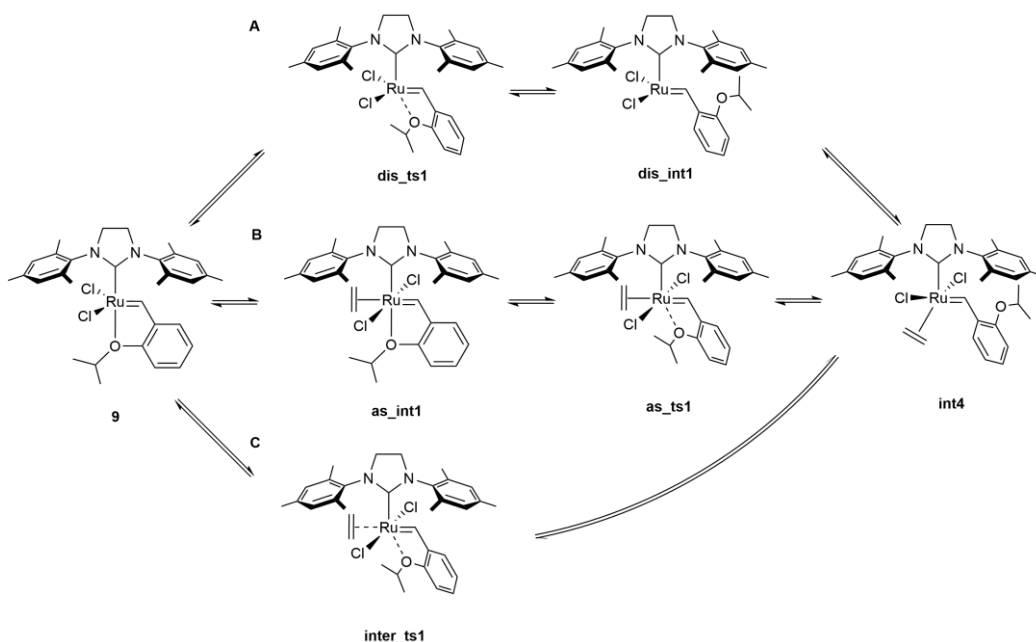


Rys. 5. Mechanizm inicjacji katalizatorów Grubbsa I i II generacji. $L = PCy_3$ lub PPh_3 lub $IMES$.

Tabela 1. Stałe szybkości reakcji k_{init} , entalpie swobodne aktywacji ΔG^\ddagger , entalpie aktywacji ΔH^\ddagger oraz entropie aktywacji ΔS^\ddagger dla wybranych katalizatorów Grubbsa.

katalizator	temperatura reakcji (°C)	k_{init} (s ⁻¹)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)	ΔH^\ddagger (kcal/mol)	ΔS^\ddagger (cal/mol)
6	25	$1,0 \pm 0,1 \cdot 10^{-3}$	-	-	-
7	10	$1,0 \pm 0,1 \cdot 10^{-3}$	+19,88	-23,6	-12
8	35	$4,6 \pm 0,4 \cdot 10^{-4}$	+23,0 ± 0,04	+27 ± 2	-13 ± 6
9	2	$4,3 \cdot 10^{-4}$	+20,69 ± 0,2	+15 ± 2	-19 ± 3

Z powodu podobieństwa strukturalnego pomiędzy katalizatorami Grubbsa (**7**, **8**) i katalizatorem Hoveydy-Grubbsa (**9**) przez wiele lat sądzono, że mechanizm inicjacji tego ostatniego jest podobny, tzn. w pierwszym etapie następuje dysocjacja wiązania Ru-O. Prace eksperymentalne grupy H. Plenio oraz obliczeniowe grupy M. Vincenta z lat 2010-11 udowodniły jednak, że to założenie było błędne. Obie grupy rozpatrzyły trzy możliwe scenariusze inicjacji prekatalizatora Hoveydy-Grubbsa: mechanizm dysocjacyjny, którego pierwszym etapem jest dysocjacja wiązania Ru-O i powstanie kompleksu 14-elektronowego, mechanizm asocjacyjny, rozpoczynający się przyłączeniem (asocjacja) olefiny i powstaniem kompleksu 18-elektronowego oraz mechanizm wymienny (interchange), w którym dysocjacja wiązania Ru-O i asocjacja olefiny następują równocześnie (rys. 6). Obliczenia wykonane dla katalizatora Hoveydy-Grubbsa i etylenu jako olefiny wykazały jednoznacznie, że mechanizm wymienny ma najniższą entalpię swobodną aktywacji.¹⁴ Z drugiej strony badania doświadczalne wykonane dla kilku podobnych katalizatorów (w tym Hoveydy-Grubbsa i Greli) oraz kilku różnych olefin wykazały zależność obserwowanego mechanizmu reakcji od wielkości olefiny.¹⁵ Dla małych olefin mechanizm wymienny jest jedynym obserwowanym doświadczalnie, zgodnie z wynikami obliczeń, natomiast dla dużych olefin preferowany jest mechanizm dysocjacyjny. Zauważono również, że w tym drugim przypadku istnieje możliwość inicjacji prekatalizatora za pomocą obydwu mechanizmów (wymiernym i dysocjacyjnym) w tym samym czasie.

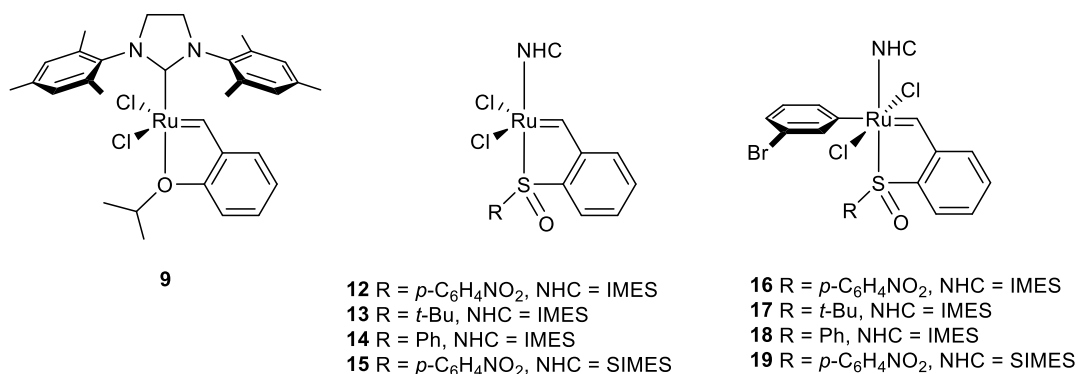


Rys. 6. Możliwe teoretycznie mechanizmy inicjacji katalizatora Hoveydy-Grubbsa. **A** – mechanizm dysocjacyjny; **B** – mechanizm asocjacyjny; **C** – mechanizm wymienny.

Rok 2011 to również moment, w którym zająłem się po raz pierwszy tematyką metatezy olefin. Wyniki moich badań przedstawione są w następnym punkcie.

2. Wyniki

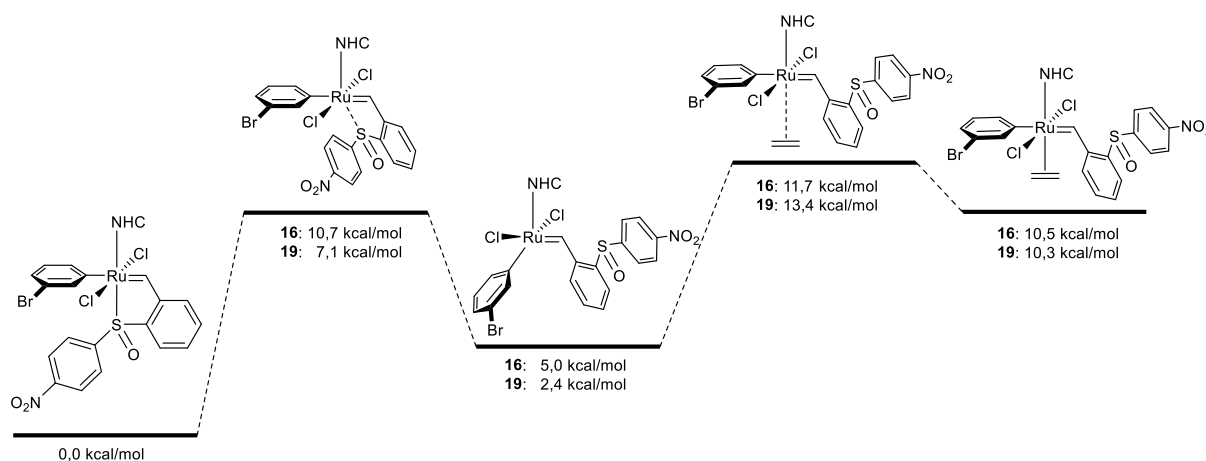
Katalizator Grubbsa III generacji (**11**) jest jednym z najszybszych katalizatorów metatezy olefin znanych dzisiaj; w 5 °C zmierzona eksperymentalnie stała szybkości inicjacji tego kompleksu wynosi powyżej 4 s⁻¹, co jest wartością o sześć rzędów wielkości większą od katalizatora Grubbsa II generacji (**8**) i trzy rzędy wielkości większą od katalizatora Hoveydy-Grubbsa (**9**).¹⁶ W związku z tym zadaliśmy sobie pytanie: jaki jest mechanizm inicjacji tego katalizatora i w jaki sposób obecność dodatkowego liganda koordynowanego do jonu Ru²⁺ wpływa na obniżenie entalpii swobodnej aktywacji tego i podobnych katalizatorów. W celu dokładnego zbadania tego problemu w grupie Karola Greli zsyntetyzowano nową serię katalizatorów opartych na katalizatorze Hoveydy-Grubbsa, w której w miejsce ugrupowania *O*-izopropoksy wstawiono wybrane pochodne sulfotlenkowe (rys. 7). Dodatkowo każdy z tych kompleksów poddano reakcji z 3-bromopirydyną i otrzymano stabilne kompleksy przypominające kompleksy Grubbsa III generacji (rys. 7).



Rys. 7. Porównanie struktur katalizatora Hoveydy-Grubbsa (**9**) i nowych katalizatorów badanych w pracy **HI**. IMES = 1,3-dimezityloimidazol-2-yliden.; SIMES = 1,3-dimezityloimidazolidyn-2-yliden.

Eksperymentalne badania szybkości reakcji katalizowanych przez te kompleksy przeprowadzono dla modelowej reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia dla pochodnej malonianu dietylu. Wyniki pokazały duże różnice w aktywności katalizatorów i szybkości reakcji. W temperaturze pokojowej kompleksy pięciopodstawione (bez 3-bromopirydyny) były całkowicie nieaktywne, natomiast kompleksy sześciopodstawione wykazały słabą aktywność (konwersja substratu na poziomie 15%). W temperaturze 40 °C współczynnik konwersji po 500 minutach dla kompleksów z 3-bromopirydyną wyniósł 30%, natomiast dla kompleksów bez 3-bromopirydyny 20%. Zauważono również znacznie szybszą konwersję katalityczną dla katalizatora sześciopodstawionego, który już po kilkudziesięciu minutach osiągał maksymalną konwersję. Badania reakcji w jeszcze wyższych temperaturach (50 °C, 60 °C oraz 80 °C) potwierdziły ten trend; we wszystkich przypadkach katalizator z 3-bromopirydyną inicjował reakcję katalizy znacznie szybciej, a w większości przypadków dawał również większą procentowo konwersję substratu.

Obliczenia mechanizmu inicjacji zostały przeprowadzone przez mnie dla pary katalizatorów **12**, **16** oraz **19** i zostały opisane w pracy **H1**. W obliczeniach użyto pełnoatomowych modeli tych kompleksów, a jako model olefiny wybrano etylen. Dla każdego stanu stacjonarnego (minimum, stany przejściowe) przeprowadzono pełną optymalizację geometrii oraz dokonano analizy wibracyjnej w celu upewnienia się, że znalezione punktu na powierzchni energii potencjalnej są minimami lub punktami siodłowymi pierwszego rzędu. Obliczenia wykonano stosując funkcjonal B3LYP w bazie lacvp**, natomiast dla każdego stanu stacjonarnego dodatkowo obliczono energię za pomocą funkcjonału M06 w bazie lacv3p+***. Wpływ rozpuszczalnika (tutaj: toluenu) uwzględniono za pomocą metody PBF, w której traktowany jest on jako ośrodek ciągły (polaryzowalne kontinuum). Entalpię swobodną dla każdego punktu stacjonarnego obliczono jako sumę energii całkowitej układu, energii solwatacji, energii drgań zerowych, poprawki do entalpii wynikającej z analizy wibracyjnej oraz iloczynu temperatury (298 K) i entropii ze znakiem ujemnym.

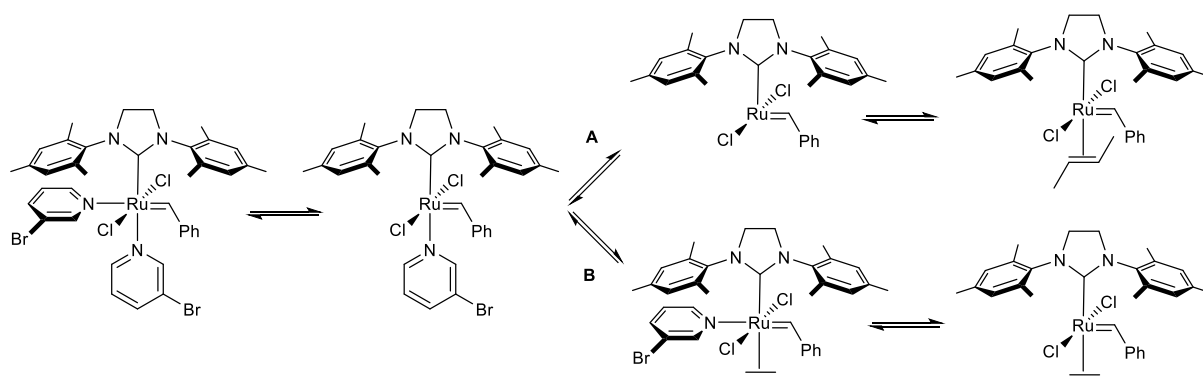


Rys. 8. Mechanizm inicjacji dla katalizatorów **16** oraz **19** oraz entalpie swobodne dla poszczególnych stanów stacjonarnych.

W obliczeniach uwzględniono wszystkie możliwe mechanizmy inicjacji, tzn. dysocjacyjny, wymienny i asocjacyjny. Dla kompleksu **12** najniższa wartość ΔG^\ddagger została znaleziona dla mechanizmu dysocjacyjnego i wyniosła 17,4 kcal/mol, choć dla mechanizmu wymiennego wartość entalpii swobodnej aktywacji była tylko minimalnie wyższa (18,5 kcal/mol). Dla kompleksów **16** i **19** pierwszym etapem jest dysocjacja wiązania Ru-O ($\Delta G^\ddagger = 7,1$ kcal/mol dla **19** i 10,9 kcal/mol dla **16**), po którym mogą nastąpić trzy scenariusze: dysocjacja 3-bromopirydyny, asocjacja olefiny oraz

równoczesna dysocjacja 3-bromopirydyny i asocjacja olefiny. Nasze obliczenia wykazały, że najbardziej korzystna pod względem energetycznym jest asocjacja olefiny, dla której ΔG^\ddagger wynosi 11,7 kcal/mol (dla **16**) i 13,4 kcal/mol (dla **19**), a w kolejnym, osobnym kroku dysocjacja 3-bromopirydyny. Różnica pomiędzy entalpią swobodną aktywacji dla **16** i **12**, rzędu 6 kcal/mol, wyjaśnia obserwowaną eksperymentalnie szybką inicjację reakcji dla katalizatora **16** i relatywnie wolną inicjację dla katalizatora **12**.

Warto zauważyć, że mechanizm inicjacji katalizatora Grubbsa III generacji (**11**) nie był w tym momencie znany. W kolejnej pracy postanowiliśmy zająć się właśnie tym układem i zbadać jego wszystkie możliwe mechanizmy inicjacji, aby znaleźć ten o najniższej entalpii swobodnej aktywacji (praca **H2**). Wspomniana już wcześniej, eksperymentalna stała szybkości inicjacji tego kompleksu, wynosi powyżej 4 s⁻¹ (w 5 °C); stosując równanie Eyringa wartość ta przekłada się na $\Delta G^\ddagger < 15,5$ kcal/mol. W pracy tej zastosowano metody obliczeniowe identyczne jak w pracy **H1**, z tą różnicą, że reakcje modelowano w roztworze dichlorometanu, ponieważ takiego rozpuszczalnika użył Grubbs w badaniach doświadczalnych. W badaniach tych zastosowano również dwa różne modele olefin: etylen oraz 2-*trans*-buten.



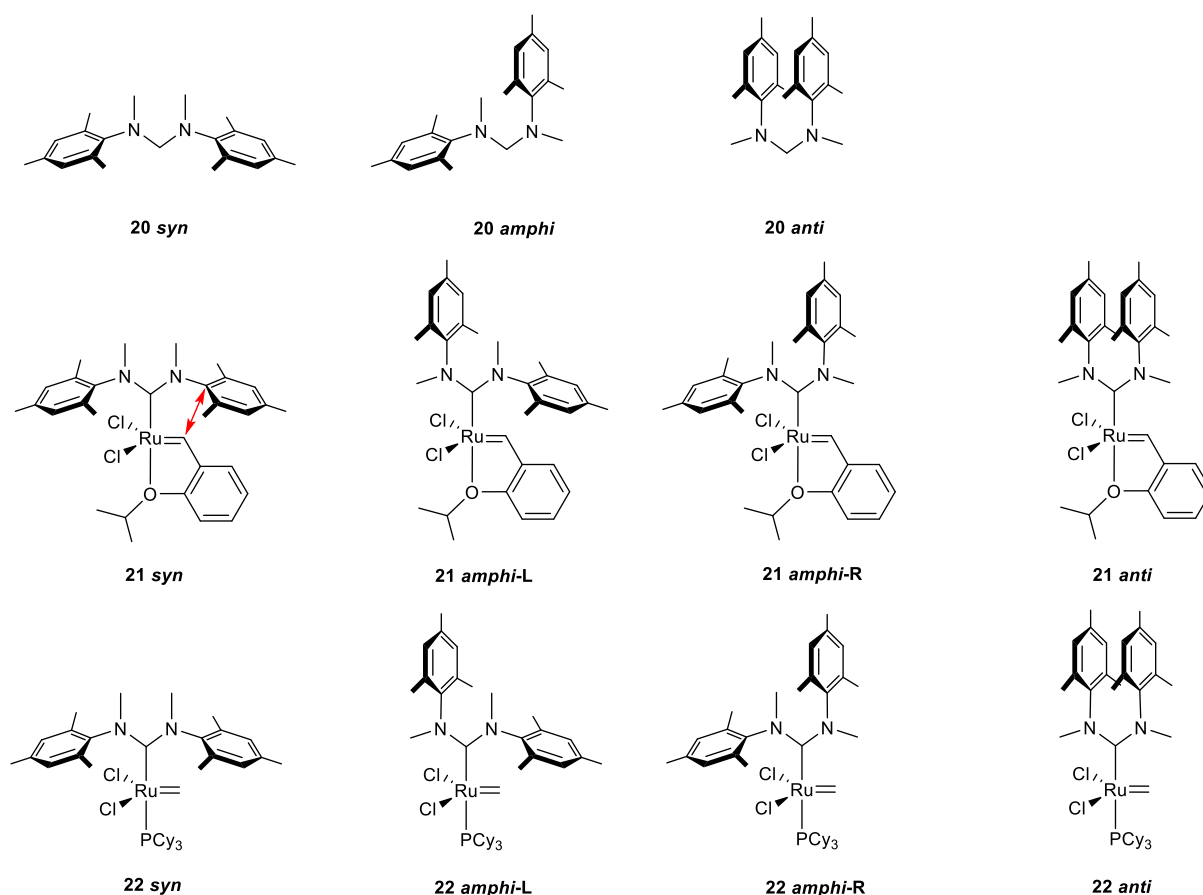
Rys. 9. Najbardziej korzystny energetycznie mechanizm inicjacji katalizatora Grubbsa III generacji dla dużych olefin (A) oraz małych olefin (B).

W pracy tej rozpatrzono łącznie cztery różne mechanizmy inicjacji dla katalizatora **11** oraz pochodnej tego katalizatora zawierającej cząsteczki pirydyny zamiast 3-bromopirydyny (**20**) stosując funkcjonal M06 zarówno dla optymalizacji geometrii (w bazie lacvp**) jak i ostatecznym oszacowaniu energii całkowitej (w bazie lacv3p+**). Ostatecznie zaproponowaliśmy dwa różne mechanizmy inicjacji, w zależności od wielkości olefiny. Obydwie ścieżki reakcji rozpoczynają się oddysocjowaniem jednej cząsteczki 3-bromopirydyny lub pirydyny (w pozycji *cis* względem grupy benzylidenu). Drugi etap inicjacji zależy jednak od wielkości olefiny. Dla małych olefin kolejnym krokiem jest asocjacja olefiny, a po niej oddysocjowanie drugiej cząsteczki (3-bromo)pirydyny (analogicznie do mechanizmu asocjacyjnego). Dla większych olefin korzystniejsze energetycznie jest oddysocjowanie drugiej cząsteczki (3-bromo)pirydyny, a następnie asocjacja olefiny (analogicznie do mechanizmu dysocjacyjnego). Uzyskane wielkości $\Delta G^\ddagger = 11,4$ kcal/mol dla **11** oraz 12,4 kcal/mol dla **20** są zgodne z wynikami eksperymentalnymi.

Większość katalizatorów opartych na układzie Hoveydy-Grubbsa zawiera N-heterocykliczny karben koordynujący atomu rutenu. Istnieje także dość słabo poznana klasa katalizatorów, w których koordynacja odbywa się poprzez acykliczny karben, z których najbardziej znanym jest karben N,N'-dimezylto-N,N'-dimetyloformamidyn-2-ylidenu (rys. 10). Układ ten jest o tyle ciekawy, że może

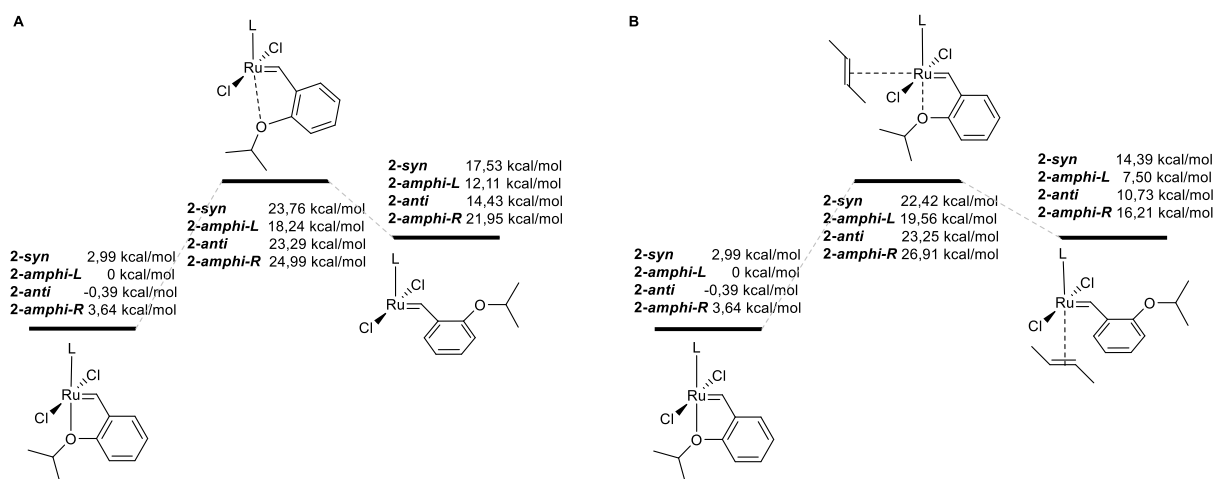
występować w trzech (jako wolny karben) lub czterech (jako analog katalizatora Hoveydy-Grubbsa) różnych konformacjach (rys. 10). Eksperymentalnie stwierdzono jednak, że w przypadku zarówno wolnego karbenu jak i analogu katalizatora Hoveydy-Grubbsa w roztworze występuje wyłącznie jeden i ten sam konformer, oznaczany jako *amphi* (dla karbenu) lub *amphi-L* (dla katalizatora).¹⁷ W kolejnej pracy zajęliśmy się badaniem tego katalizatora i katalizatora typu Grubbsa II generacji z identycznym karbenem. Celem pracy **H3** było wyjaśnienie, dlaczego katalizatory te mają tylko jedną, konkretną konformację oraz jak wpływa ona na ich reaktywność.

Wyniki badań obliczeniowych wykazały, że rzeczywiście konformacja *amphi* dla karbenu **20** oraz katalizatorów **21** i **22** charakteryzuje się najniższą energią, choć różnice energetyczne pomiędzy wszystkimi konformacjami są bardzo małe i wynoszą maksymalnie kilka kcal/mol. Różnice te wynikają wyłącznie z oddziaływania pomiędzy grupami fenyłowymi i/lub metylowymi karbenu. W przypadku wolnych/niezwiązanych grup fenylowych i metylowych siła oddziaływania maleje w kolejności: benzen-benzen (ok. -3 kcal/mol), benzen-metan (ok. -1,5 kcal/mol), metan-metan (ok. -0,5 kcal/mol) co sugerowałoby, że najniższą energię powinien mieć karben i katalizator o konformacji *anti*.¹⁸ Oddziaływania te wymagają jednak konkretnych, optymalnych geometrii, które nie mogą zostać zrealizowane w przypadku acyklicznego karbenu **20** z powodu połączenia ze sobą tych grup przez wiązania kowalencyjne. W związku z tym najkorzystniejszym oddziaływaniem dla tego układu jest oddziaływanie -CH₃- π , stabilizujące konformację *amphi*. Dodatkowo obliczyliśmy barierę rotacji pomiędzy konformacjami, która zarówno dla karbenu **20** jak i katalizatora **21** wynosi ok. 21 kcal/mol.



Rys. 10. Acykliczny karben **20** oraz katalizatory zawierające to ugrupowanie badane w pracy H3. Czerwona strzałka pokazuje oddziaływanie $C_{benzyliczen}-C_{ipso}$.

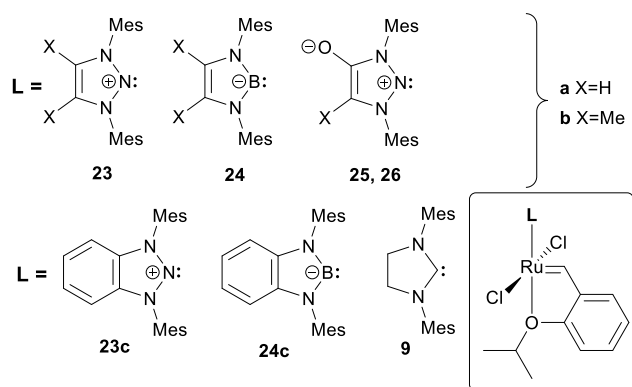
W przypadku katalizatora Hoveydy-Grubbsa, dwie grupy naukowców wskazywały wcześniej na fakt istotnego oddziaływania pomiędzy atomami węgla C grupy benzylidenu oraz C_{ipso} grupy mezytylowej (rys. 10).¹⁹ Co ciekawe obie grupy sugerowały, że oddziaływanie to w żaden sposób nie stabilizuje struktury prekatalizatora. Nasze obliczenia potwierdzają tę hipotezę, ponieważ zarówno energie całkowite konformerów *amphi*-R i *amphi*-L jak i bariery rotacji dla „lewej” i prawej” grupy mezytylowej są praktycznie identyczne. Układ czterech konformerów prekatalizatora **21** pozwala jednak także na teoretyczne zbadanie wpływu tego subtelnego oddziaływania na wysokość bariery aktywacji tego układu. Wyniki przedstawione na rys. 11 wskazują, że zarówno dla mechanizmu wymiennego jak i dysocjacyjnego entalpia swobodna bariery inicjacji oraz relatywna entalpia swobodna aktywowanego katalizatora jest najniższa dla konformera *amphi*-L. Oznacza to, że o ile oddziaływanie C_{benzyliden}-C_{ipso} rzeczywiście nie stabilizują prekatalizatora, o tyle stabilizują zarówno stan przejściowy inicjacji jak i aktywowany katalizator, dzięki czemu bariera inicjacji jest stosunkowo niska, a cały cykl katalityczny może przebiegać z dużą szybkością. Wyniki te pokazują, że grupa mezytylowa (lub podobna grupa zawierająca grupę fenyłową) położona po tej samej stronie katalizatora typu Hoveydy-Grubbsa co grupa benzylidenu jest niezbędna do uzyskania szybkiego katalizatora.



Rys. 11. Relatywne entalpie swobodne inicjacji katalizatora **21** dla mechanizmu dysocjacyjnego (A) i wymiennego (B).

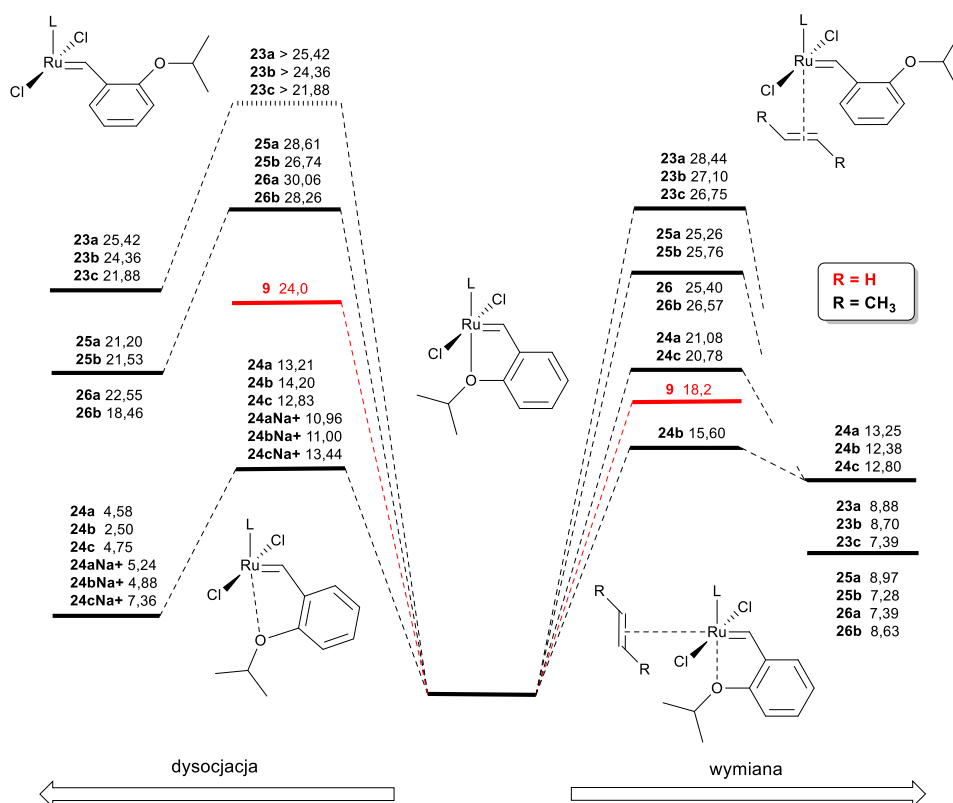
W kolejnych pięciu publikacjach zająłem się racjonalnym projektowaniem nowych kandydatów nakatalizatory metatezy opartych na katalizatorach typu Hoveydy-Grubbsa i Greli. Swoje badania oparłem na nowych analogach N-heterocyklicznych karbenów lub na nowych analogach grupy benzylidenu. W tych pracach obliczenia wykonano stosując funkcjonal M06 lub M06-D3, który zawiera empiryczną poprawkę na energię dyspersyjną.²⁰ W pracy **H4** dokonaliśmy obliczeń dla analogów katalizatora Hoveydy-Grubbsa, w którym N-heterocykliczny karben został zamieniony na pochodne N-heterocyklicznych anionów boranowych lub N-heterocyklicznych kationów nitreniowych (rys. 12). Punktem wyjściowym zbudowania struktur tych związków były niedawno zsyntetyzowane pierwsze kompleksy metali przejściowych zawierające N-heterocykliczny kation nitreniowy²¹ oraz analog borowy.²² W każdym przypadku opisaliśmy struktury otrzymanych kandydatów na prekatalizatory oraz oszacowaliśmy wysokość bariery entalpii swobodnej dla ich inicjacji dla mechanizmu dysocjacyjnego oraz wymiennego. Analogiczne obliczenia przeprowadziliśmy dla katalizatora zawierającego N-heterocykliczny kation nitreniowy i zjonizowaną grupę enolową (co daje

neutralny karben) oraz N-heterocykliczny anion boranowy oddziałujący z kationem Na^+ (co daje całkowity ładunek formalny układu do obliczeń równy zero).



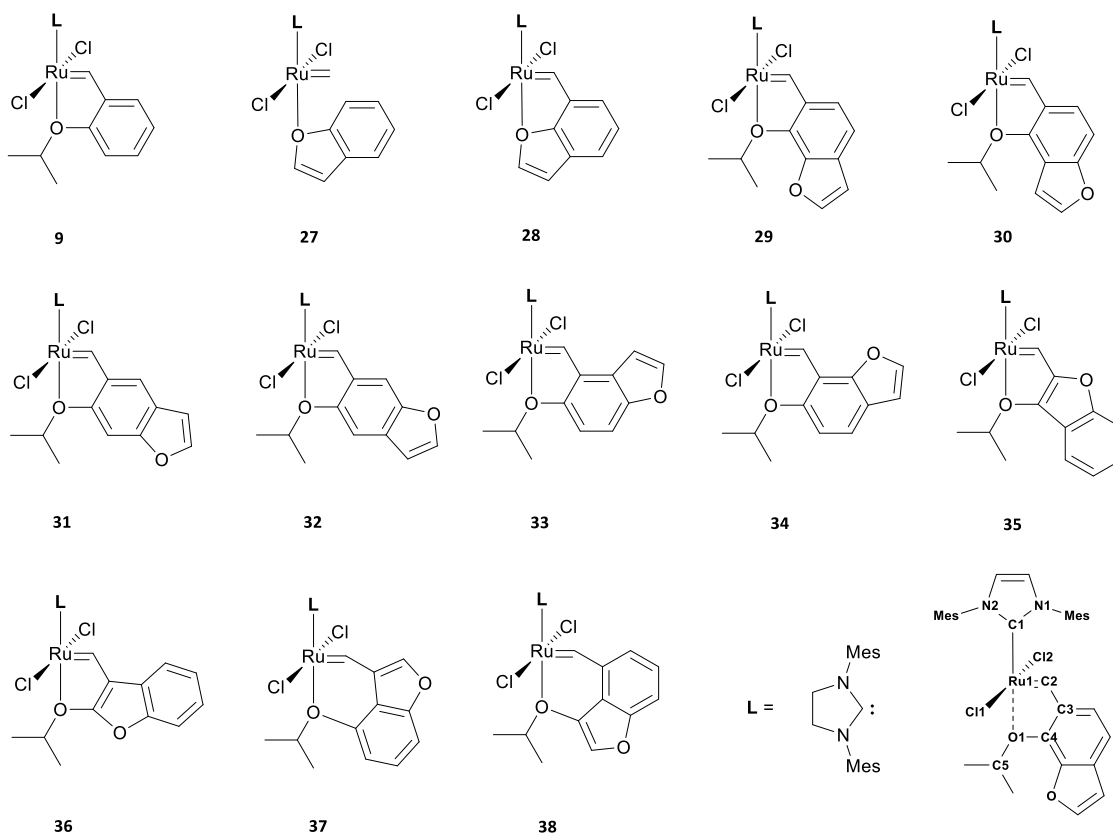
Rys. 12. Nowe analogi katalizatora Hoveydy-Grubbsa badane w pracy H4. Kompleks 25 oraz 26 ma identyczny N-heterocykliczny ligand, który ma różne położenie grupy enolowej w stosunku do grupy benzylidenowej.

Struktury wszystkich kandydatów na katalizatory, wynikające z zastosowania metody M06-D3, są bardzo podobne do struktury katalizatora Hoveydy-Grubbsa i jedynym interesującym wynikiem jest wydłużenie długości wiązania Ru-N dla kationów nitreniowych w porównaniu z długością wiązania Ru-B dla analogów zawierających atom boru. Jest to spodziewany wynik, biorąc pod uwagę formalny ładunek atomu N (+1) i B (-1) tworzącego wiązanie z atomem Ru (+2). Wynik ten ma również wpływ na długość wiązania Ru-O pomiędzy atomem centralnym a atomem tlenu grupy propoksybenzylidenowej. Zgodnie ze znany efektem *trans* krótsze/silniejsze wiązanie Ru-B powoduje osłabienie/wydłużenie wiązania Ru-O i vice versa, dłuższe/słabsze wiązanie Ru-N powoduje wzmocnienie/skrócenie wiązania Ru-O. Efekt ten ma również wpływ na entalpię swobodną aktywacji tych kompleksów, co potwierdzają wyniki obliczeń. Zarówno dla mechanizmu dysocjacyjnego jak i wymiennego ΔG^\ddagger dla pochodnych nitreniowych wynosi ok. 25-30 kcal/mol (5-10 kcal/mol więcej niż dla katalizatora Hoveydy-Grubbsa), a dla pochodnych zawierających atom boru 12-20 kcal/mol (o kilka kcal/mol mniej niż dla katalizatora Hoveydy-Grubbsa). Zgodnie z tymi oszacowaniami spodziewamy się, że pochodne zawierające atom boru mogą być kandydatami na bardzo szybkie i wydajne katalizatory metatezy olefin, natomiast pochodne zawierające atom azotu mogą znaleźć zastosowanie jako katalizatory latentne.



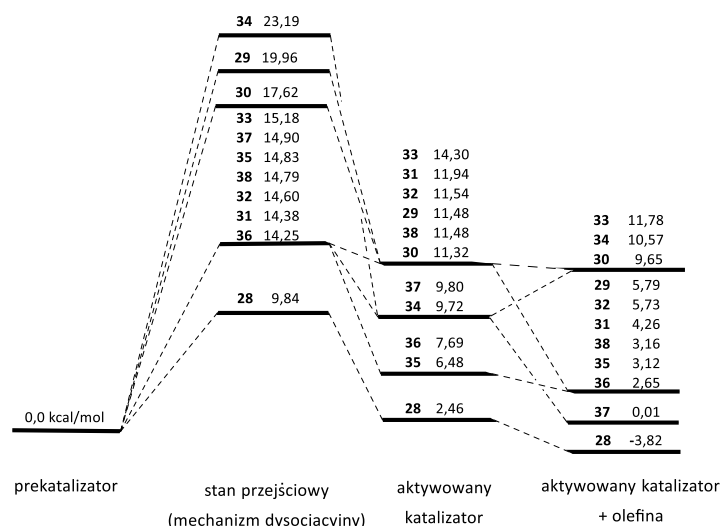
Rys. 13. Obliczone entalpie swobodne dla katalizatorów **9** oraz **23-26** dla mechanizmu dysocjacyjnego i wymiennego.

W kolejnej pracy, **H5**, zainteresowaliśmy się zamianą grupy benzylidenu katalizatora Hoveydy-Grubbsa na pochodne benzofuranu (1-benzofuranu). Synteza podobnych katalizatorów zawierających 2,3-dihydrobenzofuran a także wybrane pochodne chromenowe została przeprowadzona już wcześniej, przez inne grupy.²³ Użycie tej klasy związków w syntezie nowych katalizatorów okazało się korzystne ze względu na fakt, iż są to związki dobrze znane, dokładnie przebadane i stosunkowo łatwe w syntezie chemicznej. Wstępne badania siły oddziaływania benzofuranu (przez heteroatom) z modelowym katalizatorem rutenowym Grubbsa (**27**) wykazały również, że wynosi ona ok. -16 kcal/mol, co jest wielkością podobną do entalpii swobodnej aktywacji katalizatora Hoveydy-Grubbsa, w której dochodzi właśnie do zerwania oddziaływania/wiązania Ru-O. Do badań wybraliśmy ostatecznie 11 kompleksów zawierających ugrupowanie benzofuranowe lub pochodne propoksybenzofuranowe (rys. 14).



Rys. 14. Wzory strukturalne kompleksów rutenu badanych w publikacji **H5**.

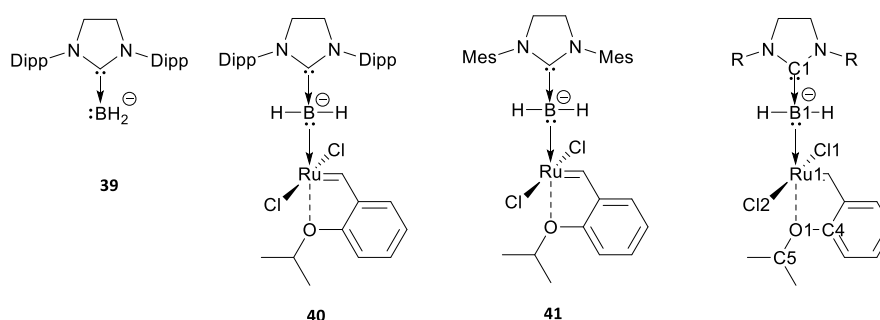
Wyniki badań teoretycznych są przedstawione na rys. 15. Kompleks **28** zawierający wyłącznie grupę benzofuranową wydaje się być słabym kandydatem na wydajny katalizator, z powodu bardzo niskiej entalpii swobodnej aktywacji, co prawdopodobnie oznacza, że jest stosunkowo mało stabilny w roztworze. Wśród pozostałych związków ciekawe są różnice pomiędzy parami kompleksów o podobnej budowie. Zauważyliśmy m.in., że para **31/32** charakteryzuje się bardzo podobną i niską entalpią swobodną aktywacji (14,4 – 14,6 kcal/mol) w porównaniu do pary **29/30** (17,6 – 20,0 kcal/mol). Różnica ta oznacza stosunkowo szybką aktywację kompleksów **31/32** w porównaniu z kompleksami **29/30**, których szybkość powinna być porównywalna do katalizatora Hoveydy-Grubbsa. Podobny efekt zaobserwowano doświadczalnie wcześniej dla katalizatorów typu Hoveydy-Grubbsa, w których grupę benzylidenową zamieniono na grupę winylonaftalenową.²⁴ W pracy tej zauważono, że kompleksy zawierające ugrupowanie o strukturze podobnej do fenantrenu (wliczając w to dwa pierścienie naftalenu oraz pierścien zawierający wiązanie Ru-O) są całkowicie nieaktywne jako katalizatory metatezy, natomiast kompleks zawierający ugrupowanie o strukturze podobnej do antracenu wykazuje aktywność na poziomie katalizatora Hoveydy-Grubbsa. Wy tłumaczeniem tej różnicy w aktywności, postulowanym przez autorów, jest stabilizacja aromatyczna fenantrenu (wynikająca z większej ilości możliwych struktur rezonansowych) względem antracenu. W przypadku kompleksów benzofuranowych postulujemy podobny efekt, który tłumaczy wolną aktywację kompleksów **29/30** w porównaniu do pary **31/32**.



Rys. 15. Obliczone entalpie swobodne aktywacji dla katalizatorów 28-38 dla mechanizmu dysocjacyjnego.

Biorąc pod uwagę wszystkie badane kompleksy, część z nich (30-33 oraz 35-38) wydaje się być dobrymi kandydatami na katalizatory metatezy. Dla tych kompleksów oszacowana entalpia swobodna aktywacji jest ok. 2-5 kcal/mol mniejsza od entalpii swobodnej katalizatora Hoveydy-Grubbsa, co w warunkach normalnych przekłada się na 10-1000 razy szybszą inicjację.

W tym samym czasie postanowiliśmy także kontynuować badania nad pochodnymi karbenów o ładunku całkowitym -1. Celem pracy H6 było pokazanie, czy kompleksy Hoveydy-Grubbsa, w których standardowy N-heterocykliczny karben został zamieniony na pochodną karbenową zawierającą anion borylowy są dobrymi kandydatami na wydajne katalizatory. Nowe kompleksy rutenowe badane w tej pracy zostały zbudowane na bazie znanych, stabilnych anionów borylowych (39) stabilizowanych przez N-heterocykliczne karbeny, zsyntetyzowanych w grupie Currana.²⁵ Podobnie jak w pracy H4 w obliczeniach rozważyliśmy zarówno układy o ładunku całkowitym -1 jak i układy z jonem Na⁺ o ładunku całkowitym 0. Dodatkowo, obydwa kompleksy (40 i 41) mają dwie stabilne konformacje i obliczenia zostały przeprowadzone osobno dla każdej z nich.

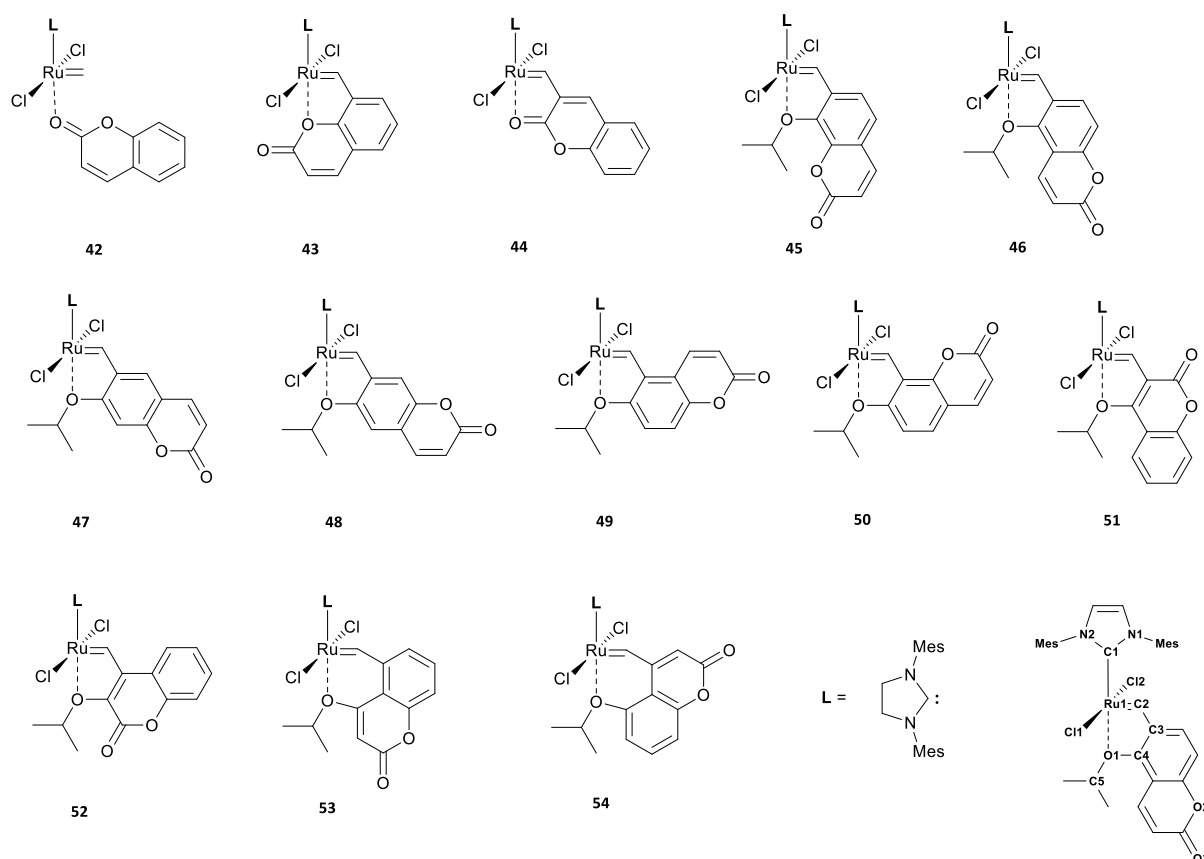


Rys. 16. Wzory strukturalne anionu borylowego 39 i kompleksów rutenu 40,41 badanych w publikacji H6 oraz schemat numeracji atomów.

Podobnie jak w pracy H4 struktury wszystkich modeli kompleksów są do siebie podobne i podobne do katalizatora Hoveydy-Grubbsa, za wyjątkiem skrócenia wiązania Ru1-B1 oraz wydłużenia wiązania Ru1-O1, zgodnie z opisanym wcześniej efektem *trans*. Efekty zmian w geometrii w punktach

stacjonarnych są również podobne do tych opisanych wcześniej, tzn. wydłużenie wiązania Ru1-O1 powoduje łatwiejszą dysocjację tego wiązania podczas aktywacji tego katalizatora, co wiąże się ze stosunkowo niską entalpią swobodną aktywacji. W przypadku kompleksów **40** i **41** uzyskane wartości entalpii swobodnej aktywacji to 11-18 kcal/mol, o kilka kcal/mol mniej niż dla katalizatora Hoveydy-Grubbsa. Biorąc pod uwagę otrzymane wyniki, możemy założyć, że kompleksy te są interesującymi kandydatami na bardzo szybkie i wydajne katalizatory metatezy olefin.

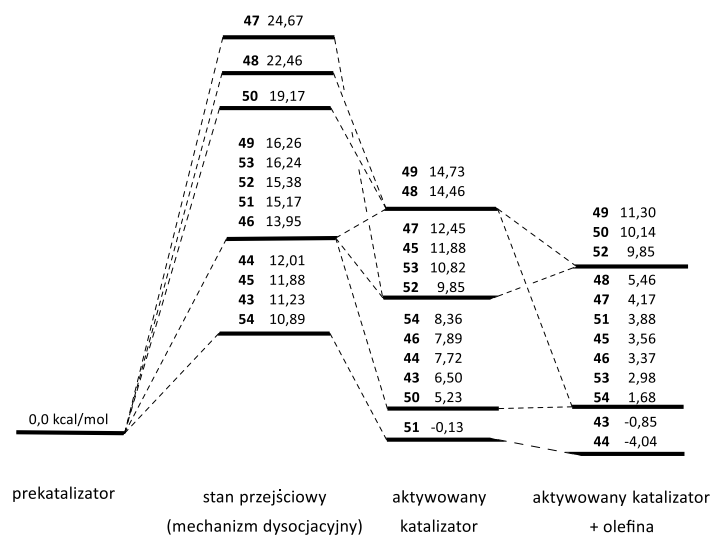
W pracy **H7** kontynuowaliśmy natomiast tematykę pracy **H5** i zasugerowaliśmy nowe modyfikacje grupy benzylidenowej katalizatora Hoveydy-Grubbsa – tym razem na kumarynę (*2H*-chromen-2-on) i jej pochodne. Podobnie jak pochodne 1-benzofuranu są to związki bardzo dobrze znane w syntezie chemicznej i bardzo dokładnie przebadane. Wstępne badania siły oddziaływania kumaryny (przez heteroatom) z modelowym katalizatorem rutenowym Grubbsa (**42**) wykazały również, że wynosi ona ok. -16 kcal/mol, co jest wielkością podobną do entalpii swobodnej aktywacji katalizatora Hoveydy-Grubbsa, w której dochodzi właśnie do zerwania oddziaływania/wiązania Ru-O. W tej części naszej pracy skupiliśmy się na 12 nowych kompleksach zawierających ugrupowanie kumarynowe lub pochodne propoksykumarynowe (kompleksy **43-54**, rys. 17).



Rys. 17. Wzory strukturalne kompleksów rutenu badanych w publikacji **H7**.

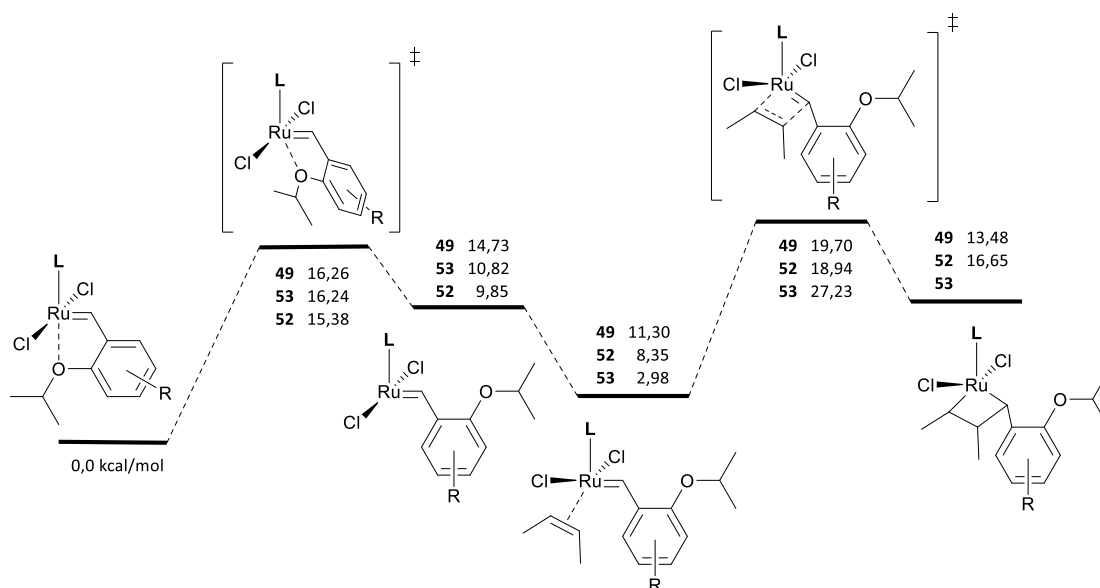
Rysunek 18 przedstawia wyniki badań kompleksów kumarynowych i pokazuje dużą różnorodność obliczonych entalpii swobodnych aktywacji dla tej grupy związków, w zależności od ich struktury. Kompleksy **43**, **44**, **45**, **46** oraz **54** charakteryzują się bardzo niską wartością entalpii swobodnych aktywacji (poniżej 14 kcal/mol) i prawdopodobnie nie są stabilne w roztworze. Kompleksy **47**, **48** oraz **50** mają entalpie swobodne aktywacji na poziomie katalizatora Hoveydy-Grubbsa, co powoduje, że nie są zbyt interesujące z praktycznego punktu widzenia. Ciekawie natomiast, z praktycznego punktu

widzenia, prezentują się wyniki dla kompleksów **49**, **51**, **52** oraz **53** (bariery aktywacji na poziomie 15.17 – 16.26 kcal/mol), które sugerują bardzo szybką inicjację tych kompleksów, ale także ich stosunkowo wysoką stabilność. Jeden z tych kompleksów (**51**) został odrzucony, ponieważ jego inicjacja i obrót wokół wiązania/oddziaływania Ru1-O1 prowadzi do struktury, w której tworzy się nowe wiązanie/oddziaływanie Ru1-O3 uniemożliwiające atak olefiny i katalizę reakcji metatezy. Pozostałe trzy kompleksy na tym etapie wydawały się dobrymi kandydatami na szybkie i wydajne katalizatory metatezy olefin.



Rys. 18. Obliczone entalpie swobodne aktywacji dla katalizatorów **43-54** dla mechanizmu dysocjacyjnego.

Warto jednak zauważyć, że stosunkowo niskie wartości entalpii swobodnej inicjacji tych kompleksów niekoniecznie muszą się przekładać na niskie wartości entalpii swobodnej całego cyklu katalitycznego. W przypadku tak szybkich potencjalnych katalizatorów możliwe jest, że ich inicjacja/aktywacja przestaje być etapem decydującym o szybkości reakcji całego cyklu katalitycznego. W związku z tym ewentualnym problemem postanowiliśmy przeprowadzić dodatkowe obliczenia dalszych etapów cyklu katalitycznego dla trzech najlepiej rokujących kompleksów (**49**, **52** oraz **53**). Wyniki te, przedstawione na rys. 19, sugerują, że rzeczywiście inicjacja/aktywacja tych kompleksów nie jest etapem decydującym o szybkości reakcji katalitycznej, ponieważ kolejny etap cyklu katalitycznego, w którym dochodzi do powstania produktu przejściowego, metalocyklobutanu, ma wyższą barierę entalpii swobodnej. W przypadku kompleksu **53** nie udało nam się uzyskać zoptymalizowanego stanu stacjonarnego, ale wysoka wartość barierę entalpii swobodnej (27,23 kcal/mol) dyskwalifikuje ten system jako kandydata na szybki katalizator metatezy. W przypadku kompleksów **49** oraz **52** uzyskane wartości barier entalpii swobodnej są jednak cały czas niższe niż dla katalizatora Hoveydy-Grubbsa, co czyni je ciekawymi kandydatami na stosunkowo szybkie katalizatory metatezy.



Rys. 19. Obliczone entalpie swobodne początkowych etapów cyklu katalizacyjnego metatez dla katalizatorów 49, 52 i 53 dla mechanizmu dysocjacyjnego.

3. Znaczenie dla rozwoju dziedziny

Opisane w poprzednim rozdziale wyniki miały na celu poznanie mechanizmów inicjacji wybranych katalizatorów metatezy oraz użycie tej wiedzy do zaprojektowania nowych katalizatorów metatezy opartych na kompleksach rutenowych o lepszych właściwościach katalitycznych. Wyniki moich prac pokazują, że zaawansowane metody obliczeniowe oparte na metodzie funkcjonału gęstości potrafią dokładnie opisać zarówno geometrie modelowanych kompleksów rutenowych jak również energie i entalpie swobodne poszczególnych etapów ich aktywacji oraz pełnej ścieżki reakcji całego cyklu katalizacyjnego. Doskonała dokładność wyników i ich zgodność z danymi doświadczalnymi pozwala nie tylko na pełny opis mechanizmu katalizowanych reakcji, ale także na zaprojektowanie *in silico* nowych kandydatów na wydajne katalizatory.

Do głównych osiągnięć niniejszej dysertacji zaliczam:

- mechanistyczne wytłumaczenie szybkiej aktywacji katalizatorów Hoveydy-Grubbsa zawierających pochodne sulfotlenkowe i 3-bromopirydynę jako dodatkowy ligand (**H1**),
- mechanistyczne wytłumaczenie bardzo szybkiej aktywacji katalizatora Grubbsa trzeciej generacji (**H2**),
- wytłumaczenie, w jaki sposób elastyczność konformacyjna acyklicznych karbenów wpływa na entalpię swobodną aktywacji katalizatorów Hoveydy-Grubbsa podstawionych tymi karbenami (**H3**),
- zaprojektowanie nowych pochodnych katalizatorów Hoveydy-Grubbsa zawierających pochodne karbenów o całkowitym ładunku -1 i wyjaśnienie wpływu ładunku na szybszą aktywację tych kandydatów na katalizatory (**H4**, **H6**),
- zaprojektowanie nowych pochodnych katalizatorów Hoveydy-Grubbsa zawierających pochodne karbenów o całkowitym ładunku +1 i wyjaśnienie wpływu ładunku na wolniejszą aktywację tych kandydatów na katalizatory (**H4**),
- zaprojektowanie nowych pochodnych katalizatorów Hoveydy-Grubbsa zawierających fragment 1-benzofuranowy lub kumarynowy i wyjaśnienie ich szybszej/wolniejszej aktywacji na podstawie właściwości elektronowych (**H5**, **H7**),

- poszerzenie wiedzy na temat racjonalnego projektowania kompleksów rutenowych, kandydatów na wydajne katalizatory Hoveydy-Grubbsa i Greli (**H4-H7**).

4. Bibliografia

1. V. Schneider and P.K. Frolich, Mechanism of formation of aromatics from lower paraffins, *Ind. Eng. Chem.*, 1931, 23, 1405-1410.
2. R. L. Banks and G. C. Bailey, Olefin disproportionation: A new catalytic process, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 1964, 3, 170-173.
3. H. S. Eleuterio, German Pat. 1072811 (1960).
4. Y. Chauvin and J.-L. Herisson, Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstene. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfines acycliques, *Makromol. Chem.*, 1971, 141, 161-176.
5. R. R. Schrock, S.M. Rocklage, J. H. Wengrovius, G. Rupprecht and J. Feldmann, Preparation and characterization of active niobium, tantalum and tungsten metathesis catalysts, *J. Mol. Catal.*, 1980, 8, 73-83.
6. (a) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare and M. O'Regan, Synthesis of molybdenum imido alkylidene complexes and some reactions involving acyclic olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 3875-3886; (b) G. C. Bazan, E. Khosravi, R. R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. B. O'Regan, J. K. Thomas and W. M. Davis, Living ring-opening metathesis polymerization of 2,3-difunctionalized norbornadienes by $\text{Mo}(\text{CH-}i\text{-Bu})(\text{N-2,6-C}_6\text{H}_3\text{-}i\text{-Pr}_2)(\text{O-}i\text{-Bu})_2$, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8378-8387; (c) G. C. Bazan, J. H. Oskam, H. N. Cho, L. Y. Park and R. R. Schrock, Living ring-opening metathesis polymerization of 2,3-difunctionalized 7-oxanorbornenes and 7-oxanorbornadienes by $\text{Mo}(\text{CHCMe}_2\text{R})(\text{N-2,6-C}_6\text{H}_3\text{-}i\text{-Pr}_2)(\text{O-}i\text{-Bu})_2$ and $\text{Mo}(\text{CHCMe}_2\text{R})(\text{N-2,6-C}_6\text{H}_3\text{-}i\text{-Pr})(\text{OCMe}_2\text{CF}_3)_2$, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 6899-6907.
7. S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs and J. W. Ziller, Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a Group VIII carbene complex in protic media, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 3974-3975.
8. P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller and R. H. Grubbs, A Series of Well-Defined Metathesis Catalysts—Synthesis of $[\text{RuCl}_2(=\text{CHR}')(\text{PR}_3)_2]$ and Its Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 2039-2041.
9. (a) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan and J. L. Petersen, Olefin metathesis-active ruthenium complexes bearing a nucleophilic carbene ligand, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 2674-2678; (b) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan and R. H. Grubbs, Increased ring closing metathesis activity of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with imidazolin-2-ylidene ligands, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 2247-2250; (c) L. Ackermann, A. Furstner, T. Weskamp, F. J. Kohl and W. A. Herrmann, Ruthenium carbene complexes with imidazolin-2-ylidene ligands allow the formation of tetrasubstituted cycloalkenes by RCM, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 4787-4790.
10. (a) S. Gessler, S. Randl, and S. Blechert, Synthesis and metathesis reactions of phosphine-free dihydroimidazole carbene ruthenium complex, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 9973-9976; (b) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray and A. H. Hoveyda, Efficient and Recyclable Monomeric and Dendritic Ru-Based Metathesis Catalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 8168-8179; (c) K. Grela, S. Harutyunyan and A. Michrowska, A Highly Efficient Ruthenium Catalyst for Metathesis Reactions, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, 41, 4038-4040.
11. (a) C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B*, 1988, 37, 785-789; (b) A. D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, 1993, 98, 5648-5652.
12. (a) Y. Zhao and D. G. Truhlar, The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06 Functionals and Twelve Other Functionals, *Theor. Chem. Acc.*, 2007, 120, 215-241; (b) Y. Zhao and D. G. Truhlar, Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry, *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 157-167.
13. E. L. Dias, S. T. Nguyen and R. H. Grubbs, Well-Defined Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts: Mechanism and Activity, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 3887-3897.
14. I. W. Ashworth, I. H. Hillier, D. J. Nelson, J. M. Percy and M. A. Vincent, What is the initiation step of the Grubbs-Hoveyda olefin metathesis catalyst?, *Chem. Commun.*, 2011, 47, 5428-5430.
15. (a) V. Thiel, M. Hendann, K.-J. Wannowius and H. J. Plenio, On the Mechanism of the Initiation Reaction in Grubbs-Hoveyda Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, 1104-1114; (b) T. Vorfalt, K.-J. Wannowius and H.

- J. Plenio, Probing the Mechanism of Olefin Metathesis in Grubbs–Hoveyda and Grela Type Complexes, *Angew. Chem.*, 2010, 122, 5665-5668.
16. J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka and R. H. Grubbs, A Practical and Highly Active Ruthenium-Based Catalyst that Effects the Cross Metathesis of Acrylonitrile, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 4035-4037.
17. E. L. Rosen, D. H. Sung, Z. Chen, V. M. Lynch and C. W. Bielawski, Olefin Metathesis Catalysts Containing Acyclic Diaminocarbenes, *Organometallics* 2010, 29, 250-256.
18. (a) Y. Zhao and D. G. Truhlar, Benchmark Databases for Nonbonded Interactions and Their Use To Test Density Functional Theory, *J. Chem. Theory Comput.* 2005, 1, 415-432; (b) M. O. Sinnokrot, E. F. Valeev and C. D. Sherrill, Estimates of the Ab Initio Limit for π - π Interactions: The Benzene Dimer, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10887-10893.
19. (a) B. F. Straub, Origin of the High Activity of Second-Generation Grubbs Catalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5974-5978; (b) I. Fernández, N. Lugan and G. Lavigne, Effects of Attractive Through Space π - π^* Interactions on the Structure, Reactivity, and Activity of Grubbs II Complexes, *Organometallics* 2012, 31, 1155-1160.
20. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and S. Krieg, A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (dft-d) for the 94 elements H-Pu, *J. Chem. Phys.*, 2010, 132, 154104.
21. (a) Y. Tulchinsky, M. A. Iron, M. Botoshansky and M. Gandelman, Nitrenium ions as ligands for transition metals, *Nat. Chem.*, 2011, 3, 525-531; (b) Y. Tulchinsky, S. Kozuch, P. Saha, M. Botoshansky, L. J. W. Shimon and M. Gandelman, Cation-cation bonding in nitrenium metal complexes, *Chem. Sci.*, 2014, 5, 1305-1311.
22. (a) Y. Segawa, M. Yamashita, K. Nozaki, Boryllithium: Isolation, Characterization, and Reactivity as a Boryl Anion, *Science*, 2006, 314, 113-115; (b) R. Kinjo, B. Donnadiou, M. A. Celik, G. Frenking and G. Bertrand, Synthesis and characterization of a neutral tricoordinate organoboron isoelectronic with amines, *Science*, 2011, 333, 610-613; (c) J. Cid, H. Gulyás, J. J. Carbó and E. Fernández, Trivalent boron nucleophile as a new tool in organic synthesis: reactivity and asymmetric induction, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41, 3558-3570;
23. (a) M. Barbasiewicz, M. Bieniek, A. Michrowska, A. Szadkowska, A. Makal, K. Woźniak and K. Grela, Probing of the Ligand Anatomy: Effects of the Chelating Alkoxy Ligand Modifications on the Structure and Catalytic Activity of Ruthenium Carbene Complexes, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, 349, 193-203; (b) A. Hryniewiecka, J. W. Morzycki and S. Witkowski, New efficient ruthenium metathesis catalyst containing chromenyl ligand, *J. Organomet. Chem.*, 2010, 695, 1265-1270; (c) A. Hryniewiecka, J. W. Morzycki, L. Siergiejczyk, S. Witkowski, J. Wojcik and A. Gryf-Keller, Hindered Rotation in New Air-Stable Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts with Chromanylmethylidene Ligands, *Aust. J. Chem.*, 2008, 62, 1363-1370; (d) A. Hryniewiecka, A. Kozłowska and S. Witkowski, New nitrochromenylmethylidene-containing ruthenium metathesis catalyst, *J. Organomet. Chem.*, 2012, 701, 87-92.
24. M. Barbasiewicz, A. Szadkowska, A. Makal, K. Woźniak and K. Grela, Is the Hoveyda-Grubbs Complex a Vinylogous Fischer-Type Carbene? Aromaticity-Controlled Activity of Ruthenium Metathesis Catalysts, *Chem.–Eur. J.*, 2008, 14, 9330-9337.
25. A. Solovyev, Q. Chu, S. J. Geib, L. Fensterbank, M. Malacria, E. Lacote and D. P. Curran, Substitution Reactions at Tetracoordinate Boron: Synthesis of N-Heterocyclic Carbene Boranes with Boron-Heteroatom Bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 15072-15080.

Bartosz Truhlar