

Warszawa, 19 listopada 2018 r.

mgr Ewa Jabłonka-Gronowska
Laboratorium Chemii Metaloorganicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

Autoreferat rozprawy doktorskiej pt.

***Badanie wpływu struktury substratów
na przebieg i selektywność reakcji metatezy alkenów i alkinów***

Promotor: prof. dr hab. inż. Karol Grela

Metateza alkenów jak i alkinów jest wysoce użytecznym narzędziem syntetycznym, ponieważ otrzymywane są w niej związki zawierające wiązania wielokrotne, które mogą być poddane kolejnym transformacjom, prowadzącym do wysoce złożonych cząsteczek niejednokrotnie trudnych do uzyskania innymi metodami. Zakres stosowalności metody jest jednak ograniczony przez brak skutecznych metod kontroli selektywności reakcji, gdy w wyniku metatezy możliwe jest utworzenie kilku związków, tak jak w przypadku metatezy krzyżowej. Jest to istotny problem, w szczególności w syntezie związków biologicznie czynnych.

Korzystne jest, aby w wyniku metatezy krzyżowej (CM) dwóch różnych olefin powstał alken, który nie jest zanieczyszczony produktami homodimeryzacji (HD). Próba opracowania metody selektywnego prowadzenia metatezy krzyżowej była głównym celem niniejszej rozprawy.

Aby osiągnąć postawiony sobie cel zaimplementowałam opracowaną w ostatnich latach strategię TST-RCM – metatezę z zamknięciem pierścienia wykorzystującą tymczasowy łącznik silanowy. Wykorzystuje ona dość wcześnie zauważoną prawidłowość - część z wymienionych powyżej problemów nie występuje podczas metatezy zamknięcia pierścienia, w której ze względu na czynnik entropowy może dochodzić preferencyjnie do reakcji pomiędzy wiązaniami wielokrotnymi znajdującymi się w jednej cząsteczce. Znane są nieliczne przykłady zastosowania opisanej strategii w metatezie alkenów, nie była ona jak dotąd rutynowo stosowana w metatezie alkinów.

Synteza pochodnych propynylobenzenu składała się w większości z czterech głównych etapów. Zabezpieczenia wyjściowych benzaldehydów grupą TBS, dwuetapowej reakcji Coreya-Fuchsa lub Seyfertha-Gilberta, oraz w ostatnim etapie – usunięcia grup zabezpieczających z uzyskanych alkinów. Analogiczna metodologia stosowana była do uzyskania alkinu nie zawierającego w swojej strukturze wolnych grup fenolowych, jednakże zbyt ciężkie były wtedy etapy zabezpieczania i odbezpieczania grup funkcyjnych. Okazało się również, że w tym przypadku reakcja Bestmana-Ohiry dawała lepsze wydajności. W ten sposób uzyskiwałam odpowiednie dla reakcji metatezy propynylobenzeny, które w większości przypadków zawierały w swojej strukturze wolne grupy fenolowe.

Aby zsyntetyzować stilbeny stosując strategię TST-RCM niezbędne było zastosowanie odpowiednich łączników silanowych. Łączniki te musiały być na tyle labilne, żeby można było je selektywnie usunąć po reakcji metatezy, ale jednocześnie na tyle stabilne, by pozostały niezmienione w warunkach reakcji metatezy. Wysokie wymagania co do właściwości i struktury łączników powodowały, że żaden z dostępnych handlowo związków nie spełniał wszystkich wymagań. W związku z tym synteza odpowiednich łączników była jednym z elementów prowadzonych przeze mnie badań.

Etap łączenia zrealizowałam przez estryfikację jednego z fenoli długołańcuchowym chlorkiem kwasowym zawierającym w swojej strukturze terminalne wiązanie podwójne, które po przeprowadzeniu reakcji hydrosililowania umożliwiło reakcję z drugim propynylobenzenem. W zależności od struktury drugiego z alkinów (stosowałam izomery różniące się położeniem podstawników) uzyskiwałam łańcuchy *meta* lub *para*, które pomimo licznych podobieństw różniły się w znaczący sposób reaktywnością. W przypadku reakcji łączenia w której stosowałam związek posiadający grupę fenolową w pozycji *para* do ugrupowania propynyłowego, lepsze wydajności reakcji otrzymywałam przy zastosowaniu zasad mających niezbyt rozbudowaną strukturę przestrzenną. W przypadku reakcji z analogiem posiadającym grupę fenolową w pozycji *meta*, ze względu na mniejsze zatłoczenie steryczne ograniczenia co do budowy przestrzennej zasad nie były tak duże. W związku z tym testowałam różne pochodne azotowe i ich mieszaniny. Bardzo efektywną zasadą w tym przypadku okazała się być mieszanina chlorowodoru guanidyny i TEA, która dodatkowo powodowała znaczne skrócenie czasu niezbędnego do przebiegu reakcji.

Kolejnym zagadnieniem było opracowanie metody łączenia łącznika z propynylobenzenami poprzez utworzenie bezpośrednich wiązań Si-C pomiędzy atomem krzemu występującym w łączniku a atomem węgla z pierścienia aromatycznego propynylobenzenu. W celu weryfikacji reaktywności takiego układu postanowiłam w pierwszym etapie wykorzystać zsyntetyzowane wcześniej alkinu, jak również zaprojektowany wcześniej łącznik silanowy. Pierwsze etapy syntezy był więc analogiczne jak dla opisywanych wcześniej łączy *meta* i *para*, jednak po etapie hydrosililowania funkcjonalizowanego propynylobenzenu drugi z alkinów został przyłączony w reakcji *orto*-litowania.

Nieco odmienną strategię przyjął przy syntezie dwóch pierścieni propynylobenzenowych połączonych przez wiązania Si-C w pozycji *orto*. Zastosowałam bowiem krótszy, symetryczny łącznik powstały w wyniku hydrosililowania allilochlorodimetylosilanu. W celu przyłączenia łącznika do pierwszego alkinu zastosowałam, analogicznie jak w poprzedniej syntezie, reakcję *orto*-litowania jednak aby przyłączyć drugi z alkinów niezbędna była modyfikacja struktury alkinu - zastosowałam substrat, który w pozycji *orto* do grupy propynyłowej posiada atom bromu, dzięki czemu możliwe było selektywne przyłączenie łącznika stosując reakcję wymiany bromu na lit.

orto-Litowanie okazało się być efektywną metodą podstawiania alkinów. Warunki, w jakich przeprowadzana była reakcja nie powodowały degradacji użytych substratów. Metoda ta nie jest jednak wolna od wad, gdyż w trakcie syntezy napotkałam trudności w oczyszczaniu produktów reakcji spowodowane niską stabilnością uzyskanych związków w warunkach chromatografii kolumnowej, oraz wysoką masą cząsteczkową uniemożliwiającą destylację.

Połączone łącznikiem cząsteczki zawierające ugrupowania propynyłowe poddałam reakcji metatezy. Zaobserwowałam, że miejsce przyłączenia łącznika w pierścieniu cząsteczki ma wpływ na reaktywność. W żadnym z zaproponowanych przypadków nie dochodziło do degradacji łącznika na etapie metatezy, co świadczy o właściwym ich doborze do warunków reakcji. Dla łącznika o strukturze $-\text{Si}(\text{Me})_2\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{COO}-$, który okazał się być efektywnym połączeniem cząsteczek zawierających wiązania wielokrotne, sukcesem zakończyła się próba usunięcia go z cząsteczki po przeprowadzeniu metatezy. Okazało się, że zaproponowane połączenie jest na tyle labilne, że na etapie modyfikacji postmetatetycznych (podczas reakcji uwadarniania) ulega samorzutnemu usunięciu z cząsteczki. Ten nieoczekiwany, ale bardzo pożądaný efekt pozwolił na skrócenie syntezy.

Wykonałam obliczenia kwantowo-chemiczne prowadzące do uzyskania informacji o strukturze przestrzennej i energii wybranych związków zawierających łączniki silanowe. W celu scharakteryzowania oddziaływań występujących w substratach użytych przeze mnie w reakcji metatezy, wykonałam również obliczenia dla modelowych układów pozbawionych łączników. Dla wybranych cząsteczek połączonych łącznikiem przeprowadziłam obliczenia teoretyczne struktury

przestrzennej przed jak i po metatezie. W związkach które mają wiele stopni swobody, obserwowaliśmy dość silne oddziaływania dalekiego zasięgu. Oddziaływania te powodują, że dominującą jest struktura 'zwinięta' a nie 'liniowa', co jest korzystne dla reakcji metatezy prowadzącej do makrocyclizacji. Jedynie w przypadku związku powstałego po cyclizacji łańcucha 'para' zaproponowany łańcuch był zbyt krótki

Występowanie silnych oddziaływań pomiędzy pierścieniami aromatycznymi i grupami funkcyjnymi z nimi połączonymi (jakie udało mi się stwierdzić na podstawie przeprowadzonych badań teoretycznych) było motywacją do przeprowadzenia prób metatezy styrenów połączonych łącznikiem 1,1,3,3,-tetrametylodisiloksanowym, w których na etapie reakcji metatezy dochodzi do rozerwania łącznika. W związku z tym zsyntetyzowałam cztery modelowe pochodne disiloksanowe. Reakcję metatezy testowałam z użyciem najprostszej z nich, pochodnej dicynamonylosilanu, a do przeprowadzenia reakcji wykorzystałam katalizatory Grubbsa I generacji, nitrowy analog katalizatora Hoveydy-Grubbsa i katalizator Indyldenowy. Pierwszy z nich (Grubbs I) okazał się być nieaktywny w metatezie tego substratu, metateza z zastosowaniem dwóch pozostałych katalizatorów prowadziła do uzyskania produktów z dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami. Wyjątkiem był substrat który w pozycji *orto* posiadał grupę metoksyłową. Reakcja nie prowadziła do otrzymania oczekiwanego produktu a jako produkt uboczny wyizolowałam katalizator – metylową pochodną katalizatora Hoveydy-Grubbsa.

W celu zbadania czy reakcja zachodzi wewnątrz- czy międzycząsteczkowo przeprowadziłam reakcję metatezy, w której jako substrat wykorzystałam mieszaninę dwóch różnych disiloksanów– produktem reakcji była statystyczna mieszanina produktów HD i CM. Niestety okazało się, że występujące w tego typu związkach oddziaływania π - π są zbyt słabe, żeby spowodować podniesienie selektywności reakcji pomiędzy oddziałującymi ze sobą styrenami.

Reasumując przeprowadzone badania, doprowadziły do opracowania przeze mnie struktur trzech różnych łączników, które zastosowałam w syntezie ośmiu różnych związków. Jeden z zaproponowanych łączników okazał się być użytecznym narzędziem w syntezie kombretastatyny A4. Możliwe są modyfikacje łącznika, które pozwolą na dostosowanie jego budowy do struktury innych substratów, które mają być poddane makrocyclizacji. Z kolei badania teoretyczne doprowadziły do uzyskania informacji o strukturze przestrzennej i energii wybranych związków - zawierających i nie zawierających łączników silanowych. Pozwoliły również na ustalenie optymalnej długości łańcucha dla związków łączonych w różnych pozycjach. Zaproponowany łącznik można z powodzeniem stosować do łączenia substratów zarówno poprzez wiązania krzem-tlen jak i krzem-węgiel, a wnioski płynące z obliczeń teoretycznych stosować do optymalizacji jego długości w zależności od struktury stosowanych substratów.