

Warszawa, 10.10.2018 r.

Mgr Krzysztof Grudzień
Pracownia Syntezy Metaloorganicznej
Wydział Chemii oraz Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego

Autoreferat pracy doktorskiej *Nowe kompleksy rutenu, palladu, miedzi i niklu z N-heterocyklicznymi karbenami. Synteza, struktura, reaktywność i zastosowania.*

Promotor: Prof. dr hab. Karol Grela

Metaloorganiczne kompleksy metali przejściowych znajdują się w obszarze zainteresowania wszystkich dziedzin współczesnej chemii, koncepcyjnie znajdując się na ich pograniczu. Jako koordynacyjne związki organiczno-nieorganiczne wykazujące interesujące oddziaływania, strukturę i reaktywność, stymulują rozwój badań podstawowych w dziedzinie fizykochemii, analizy, krytalografii, modelowania i przede wszystkim chemii związków kompleksowych. Regularne odkrycia w tych dziedzinach dają coraz lepsze zrozumienie tej unikalnej klasy związków oraz pozwalają na świadome ich wykorzystanie w tak kluczowych dyscyplinach jak synteza organiczna czy kataliza.

N-heterocykliczne karbeny (NHC) stanowią stosunkowo młodą klasę neutralnych ligandów organicznych o bardzo pożądanym a jednocześnie łatwo modyfikowalnym parametrach steryczno-elektronowych. Ich zalety to również stosunkowo łatwa do wprowadzenia polifunkcjonalność i wygodny sposób otrzymywania, co w krótkim czasie zapewniło im szereg potencjalnych zastosowań. Wprowadzenie tego typu ligandów, jako alternatywy względem powszechnie używanych fosfin, w znaczący sposób udoskonalilo katalityczne procesy metatezy olefin oraz reakcji sprzęgania. O olbrzymim znaczeniu obu tych procesów dla współczesnej chemii najlepiej świadczy uhonorowanie ich odkrywców i badaczy nagrodami Nobla, odpowiednio w latach 2005 (Schrock, Grubbs, Chauvin) i 2010 (Heck, Suzuki, Negishi).

Celem pracy była synteza nowych, niesymetrycznie podstawionych ligandów NHC oraz ich kompleksów metaloorganicznych z wybranymi metalami przejściowymi, a docelowo również zbadanie aktywności katalitycznej w reakcjach metatezy olefin i sprzęgania. Praca podzielona jest na 4 niezależne tematycznie części dotyczące różnych obszarów badań.

Celem części pierwszej była synteza oraz zbadanie struktury, stabilności i właściwości katalitycznych rutenowych katalizatorów metatezy olefin zawierających niesymetryczne ligandy NHC - analogi badanych wcześniej systemów, zawierających układy heterocykliczne tiofenu i furanu. Proponowane ugrupowania N-fenylopirolowe oraz N-fenyloindolowe zawierają dwa sprzężone układy aromatyczne (w tym bardzo bogaty elektronowo, pojedynczy lub skondensowany pierścień heterocykliczny) połączone z pierścieniem NHC mostkiem metylenowym. W teorii mogło to dać szansę na otrzymanie kompleksu chelatującego poprzez wiązanie centrum metalicznego z elektronami π -labilnego układu pseudobifenylowego. Otrzymane zostały nowe katalizatory rutenowe typu Hoveydy-Grubbsa z niesymetrycznymi ligandami zawierającymi układ N-fenylopirolowy (podstawiony i niepodstawiony pierścień heterocykliczny) nie wykazywały nowych oddziaływań w cieple stałym. Nowe kompleksy diametralnie różniły się między sobą aktywnością katalityczną, co tłumaczone jest bardzo ograniczoną stabilnością katalizatora z niepodstawionym pierścieniem pirolowym oraz potencjalną różnicą w sile oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych w roztworze (badania obliczeniowe). Metodyczne próby syntezy niealkilidowych kompleksów rutenowych zawierających nowe ligandy NHC celem eksperymentalnego zbadania możliwości wystąpienia potencjalnej π -koordynacji między pierścieniem aromatycznym labilnego ramienia bocznego a centrum metalicznym w stanie stałym skończyły się niepowodzeniem.

Celem części drugiej było przestudiowanie potencjalnego zastosowania wybranych, niesymetrycznych ligandów NHC w katalizowanych kompleksami palladu reakcjach sprzęgania. Tak jak w poprzedniej części polegało to na syntezie stabilnych, zdefiniowanych prekatalizatorów oraz porównanie ich aktywności w wybranych reakcjach modelowych. Synteza kompleksów typu *PEPPSI* zawierających niesymetryczne ligandy zawierające ugrupowania fenylowe i *N*-fenyloindolowe zakończyła się sukcesem, chociaż w obu przypadkach wymagała użycia zmodyfikowanej procedury wykorzystującej transmetalację z kompleksów Ag^I albo Cu^I . Kompleksy te okazały się kompletnie nieaktywne jako katalizatory prostej reakcji sprzęgania Buchwalda-Hartwiga między 2-bromotoluenem i morfoliną w temp. 25-50 °C, podczas gdy komercyjnie dostępny (pre)katalizator z ligandem symetrycznym inicjuje błyskawicznie, w podwyższonej temperaturze dając ponad 90% konwersji halogenku i 100% selektywności aminowania. Z drugiej strony inicjacja kompleksów z ligandami niesymetrycznymi w reakcji sprzęgania Mizoroki-Hecka w toluenie z dodatkiem TBAB jest dużo szybsza niż w przypadku kompleksu z ligandem symetrycznym. Próby rtęciowe potwierdzają uczestnictwo heterogenicznych związków palladu w przebiegu tych reakcji. O drastycznej różnicy w reaktywności między kompleksami z oboma typami ligandów NHC dobitnie świadczy praktycznie 100% chemoselektywność arylowania 4-winyloaniliny w zależności od użytego prekatalizatora. Jako wytłumaczenie tego zachowania zaproponowano ułatwioną heterogenizację systemu katalitycznego w przypadku kompleksów z niesymetrycznymi, labilnymi ligandami NHC.

W trzeciej części przestudiowano wpływ ligandów NHC o różnej budowie na aktywność zdefiniowanych kompleksów miedzi(I) w modelowej reakcji Ullmanna. Zakładając, że mechanizm tej reakcji przebiega przez cykl katalityczny Cu^I/Cu^{III} (najlepiej potwierdzony do tej pory teoretycznie i eksperymentalnie) silnie donorowe karbeny powinny z założenia korzystnie wpływać na przebieg reakcji. Podobnie jak poprzednio opisana została synteza zdefiniowanych kompleksów metaloorganicznych, tutaj prostej soli $CuCl$ związanej pojedynczymi ligandami NHC: symetrycznymi i niesymetrycznymi, w tym nowym ligandem zawierającym pierścień pirydynowy, stwarzający możliwość dodatkowej koordynacji przez heterocykliczny atom azotu. Kompleks miedzi(I) z tym ligandem okazał się najbardziej aktywnym katalizatorem w modelowej reakcji *N*-arylowania indolu, co istotne również inne ligandy niesymetryczne dawały lepsze wyniki od analogów symetrycznych. Kompleks z komercyjnie dostępnym ligandem SIPr działał znacznie gorzej nawet od prostego chlorku miedzi pozbawionego dodatkowych ligandów. Te wyniki nie dają się wytłumaczyć prostym efektem elektronowym i wskazują na zachodzenie bardziej złożonego mechanizmu aktywacji. W oparciu o przypadki opisane w literaturze oraz dodatkowe eksperymenty wysunięta została hipoteza, że niesymetryczne NHC, bardziej labilne w kompleksach metali przejściowych od standardowych ligandów symetrycznych zapewniają lepsze wyniki w reakcji Ullmanna-Goldberga, która najwyraźniej może wymagać współlistnienia i dynamicznej kooperacji kationowych, anionowych i neutralnych związków miedzi.

Celem czwartej i ostatniej części było zaprojektowanie i przeprowadzenie syntezy prekursora dwukleszczowego, chiralnego liganda NHC zawierającego chelatującą grupę aminową. Szczególna uwaga zwrócona została na skalowalność procesu oraz łatwą dostępność substratów i reagentów. Jako że tanim, powszechnie dostępnym, chiralnym i dwufunkcyjnym blokiem budulcowym są α -aminokwasy, postanowiono że docelowy prekursor opierać się będzie na strukturze *L*-proliny: jedynego naturalnego, biogenego aminokwasu zawierającego drugorzędową grupę aminową. Wydajność czteroetapowej syntezy prekursora dwukleszczowego karbenu z komercyjnie dostępnej *N*-Boc-*L*-proliny wyniosła warunkach 50%. Otrzymany prekursor wymagał wymiany przeciwjonów z chlorków na hydrofobowe aniony heksafluorofosforanowe z uwagi na wysoką higroskopijność utrudniającą przechowywanie i użytkowanie. Reakcje zostały zaplanowane w sposób umożliwiający ich łatwe przeskalowanie: na każdym z etapów udało się uniknąć kłopotliwego oczyszczania poprzez chromatografię kolumnową. Aplikacja zoptymalizowanej procedury dla serii chiralnych, *N*-zabezpieczonych α -aminokwasów może dać bibliotekę nowych, polifunkcyjnych ligandów NHC.

Rozprawa napisana jest w języku polskim. Wyniki opisane zostały w jednej pracy naukowej w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym (*Dalton Transactions*), kolejne dwie prace są w przygotowaniu.