

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **234469**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **419637**

(22) Data zgłoszenia: **30.11.2016**

(51) Int.Cl.

C07F 15/00 (2006.01)

B01J 31/28 (2006.01)

C07C 1/213 (2006.01)

C07C 5/22 (2006.01)

C07C 6/04 (2006.01)

C07D 313/04 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

C07D 321/12 (2006.01)

C07D 239/22 (2006.01)

C07D 207/48 (2006.01)

C07D 307/06 (2006.01)

(54)

**Kompleks rutenu, sposób jego otrzymywania oraz zastosowanie
w reakcji metatezy olefin**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

04.06.2018 BUP 12/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

28.02.2020 WUP 02/20

(73) Uprawniony z patentu:

UNIWERSYTET WARSZAWSKI, Warszawa, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MICHAŁ DĄBROWSKI,
Wysokie Mazowieckie, PL**

KAROL GRELA, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Joanna Dargiewicz

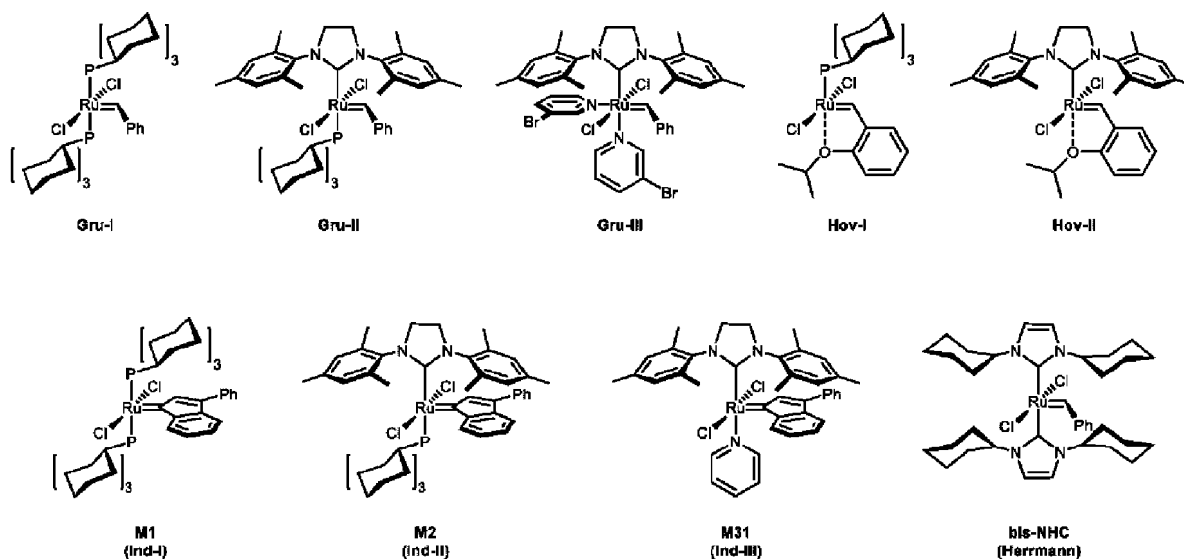
PL 234469 B1

Opis wynalazku

Wynalazek dotyczy nowego kompleksu rutenu, sposobu jego wytwarzania oraz zastosowania jako prekatalizatora i/lub katalizatora w reakcji metatezy olefin. Wynalazek ten znajduje zastosowanie w szeroko rozumianej syntezie organicznej wykorzystującej reakcje krzyżowej metatezy olefin (CM), metatetycznego zamknięcia pierścienia (RCM), metatetycznego zamknięcia pierścienia alkeninów (RCEYM), w reakcji metatetycznego diastereoselektywnego przegrupowania pierścienia (dRRM), polimeryzacji olefin w reakcjach z otwarciem pierścienia (ROMP) oraz polimeryzacji dienów (ADMET).

W stanie techniki znanych jest wiele kompleksów rutenu pozwalających na otrzymywanie wewnętrznych olefin [R. H. Grubbs (Edytor), A. G. Wenzel (Edytor), D. J. O'Leary (Edytor), E. Khosravi (Edytor), *Handbook of Olefin Metathesis*, 2 edycja, 3 tomy, 2015, John Wiley & Sons, Inc., 1608 stron], wśród których wymienić należy kompleksy pierwszej, drugiej i trzeciej generacji, oraz kompleksy zawierające dwa, takie same lub różne, *N*-heterocykliczne ligandy karbenowe (NHC – ang. *N-heterocyclic carbene*). W przypadku kompleksów rutenu aktywna, 14-elektronowa, forma katalizatora zawiera ligand neutralny będący fosfiną lub też NHC [Grubbs i in. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1746–1787; Nolan i in. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 10355–10375]. Najbardziej uniwersalne i efektywne są kompleksy drugiej generacji – tzw. katalizatory Grubbsa (**Gru-II**), Hoveydy-Grubbsa (**Hov-II**) oraz Indenylenowe (**Ind-II**).

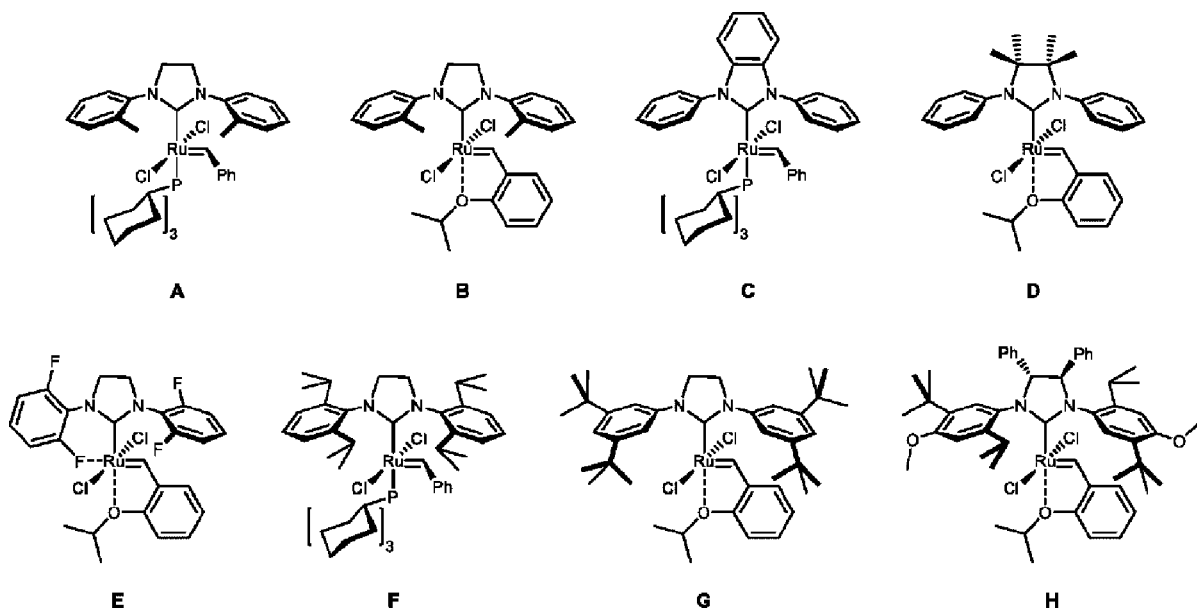
W literaturze znane są ligandy typu NHC posiadające różnego rodzaju, mniej lub bardziej rozbudowane zawady steryczne i zmodyfikowane właściwości elektronowe [L. Benhamou, E. Chardon, Guy Lavigne, S. Bellemin-Laponnaz, V. César, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2705–2733, DOI:10.1021/cr100328e]. Generalnie rozróżniamy karbenowe ligandy NHC imidazolowe oraz imidazolinowe, a w literaturze można znaleźć nieliczne doniesienia na temat kompleksów rutenu zawierających ligandy NHC z podstawnikami *N*-alkilowymi. Z tego też względu skupiamy swoją uwagę na związkach rutenu zawierających podstawniki *N*-arylowe w ligandach NHC.



Wymieniając najmniej zatłoczone sterycznie ligandy NHC używane w kompleksach rutenu należy rozpocząć od liganda NHC bis-*orto*-tollilowego (takie jak kompleksy rutenu **A** i **B**), używanego zarówno w kompleksach **Hov**, **Gru** oraz **Ind** [(i) Grubbs i inni, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1589–1592; (ii) Grubbs i inni, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 441–444; (iii) WO2014027040A1; (iv) Grela i inni, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 3188–3190]. Istotnie prekatalizatory te charakteryzują się wysoką aktywnością, szybką inicjacją reakcji metatezy oraz wysokimi konwersjami/wydajnościami w reakcjach tworzenia tri- i tetrapodstawionych wiązań podwójnych C=C. Pośród symetrycznych ligandów NHC można rozważać mniej zatłoczony sterycznie bis-*N*-fenyl (jak kompleksy rutenu **C** i **D**), niestety kompleksy rutenu zawierające tego typu ligandy NHC ulegają szybkiemu rozkładowi na drodze C-H aktywacji i insercji Ru do tego wiązania, gdzie powstają nieaktywne w metatezie wodorkowe kompleksy rutenu (Ru-H). Bardzo obiecującymi właściwościami chemicznymi w reakcjach metatezy olefin charakteryzowały się kompleksy rutenu zawierające ligand NHC z bis-*N*-2,6-difluorofenylem (takie jak kompleks rutenu **E**). Kompleks typu

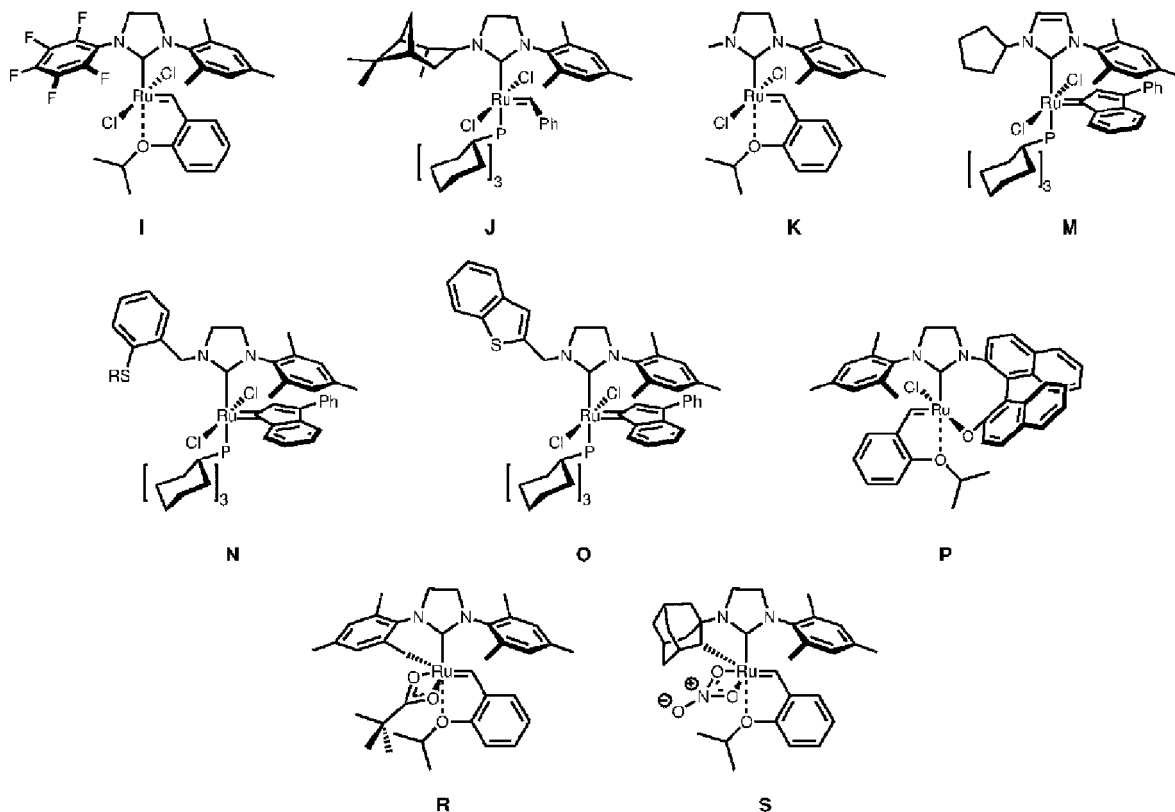
Gru wykazywał znaczną aktywację względem **Hov**, co tłumaczono powstawaniem na etapie inicjacji kompleksu **Gru** wewnątrzcząsteczkowych niespecyficznych oddziaływań pomiędzy atomami Ru...F, które obserwowano w kompleksach **Hov** w ciele stałym [Grubbs i inni, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11768–11769].

Na drugim biegunie symetrycznych ligandów NHC, należy wymienić te ligandy, które posiadają znaczne zatłoczenie steryczne. Pierwszym w kolejności ligandem będzie tutaj ligand NHC typu SIPr (takie jak kompleks rutenu **F**), czyli zawierający bis-*N*-2,6-diizopropylfenyl [(i) Mol i inni, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 671–677; (ii) Grubbs i inni, *Organometallics*, **2006**, *25*, 5740–5745]. W literaturze ligand SIPr występuje licznie w kompleksach typu **Gru**, **Hov** oraz **Ind**, wyniki eksperymentów z wykorzystaniem zatłoczonego liganda SIPr prowadziły czasem do nieintuicyjnych wyników [*Org. Lett.*, **2008**, *10*, 441–444]. Kolejnym, nieco bardziej rozbudowanym sterycznie prekatalizatorem metatezy jest związek **G**, zawierający w swojej budowie ligand NHC z bis-*N*-3,5-diterbutylofenylem [Grubbs i inni, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1339–1342]. Kompleks **G**, chociaż jest sterycznie rozbudowany, to niepodstawione pozycje 2,6 w podstawniku aromatycznym sprawiają, że jest on aktywnym katalizatorem. Ostatnią grupą symetrycznych ligandów NHC są ligandy posiadające rozbudowane ligandy racemiczne, chiralne lub mezo (takie jak kompleksy typu **H**). Związki te wykorzystywane są do asymetrycznych reakcji metatezy olefin wykonywanych na substratach prowadzących do różnych izomerów optycznych [Grubbs i inni, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1840–1846].



Kolejnym zagadnieniem w budowie kompleksów rutenu zawierających ligandy NHC są związki zawierające niesymetryczne *N,N'*-dipodstawione ligandy NHC. Literatura dotycząca tego zagadnienia jest bardzo bogata pod względem ilości nowych struktur. Niemniej, pod względem wyczerpującego przebadania możliwych zastosowań kompleksów rutenu zawierających takie niesymetryczne ligandy NHC, literatura jest znacznie bardziej skąpa, gdyż eksperymenty testujące ich użyteczność zawężone są najczęściej do prostych reakcji RCM i CM. Niesymetryczne ligandy NHC zawierające dwa *N*-arylowe podstawniki – takie jak kompleks **I** otrzymano w zespole Grubbsa [*Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 7545–7556]. Kolejnymi kompleksami rutenu zawierającymi niesymetryczne ligandy NHC *N*-arylo-*N*-alkilo podstawione, takie jak kompleksy **J** i **K** [(i) Verpoort i inni, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4654–4661; (ii) Verpoort i inni, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 1692–1700]. Ciekawym rozszerzeniem tego typu kompleksów rutenu są struktury takie jak **M**, zaproponowane przez Mauduit i współpracowników [*ACS Catalysis*, **2016**, *6*, 7970–7976]. Kompleksy te zawierają ligand NHC z jednym podstawnikiem *N*-arylowym, a drugim *N*-cykloalkilowym o różnej wielkości pierścienia. Kolejną modyfikacją ligandów NHC w prekatalizatorach metatezy była synteza ligandów zawierających jeden podstawnik *N*-arylowy, a drugi *N*-aralkilowy lub *N*-heteroaralkilowy. Katalizatory tego typu (posiadające ligandy takie jak prekatalizatory **N** i **O**) wykazywały obiecujące właściwości w trudnych reakcjach metatezy olefin [(i) Grela i inni, *Organometallics*,

2012, 31, 7316–7319; (ii) Grela i inni, *Organometallics*, **2014**, 33, 2160–2171; (iii) WO2016092424A1; (iv) Grela i inni, *RSC Adv.*, **2016**, 6, 77013–77019].



Ostatnią grupą prekatalizatorów metatezy olefin zawierających niesymetryczne ligandy NHC są kompleksy dwukleszczowe. Pierwszym doniesieniem na temat otrzymania i zastosowania tego kompleksu w asymetrycznych reakcjach metatezy olefin była publikacja Hoveydy i współpracowników [*J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 4954–4955]. Kompleksy rutenu typu **P**, pomimo niskiej aktywności, wykazały wysoką skuteczność w reakcjach asymetrycznych. Ostatnią grupą niesymetrycznych, dwukleszczowych ligandów NHC stosowanych w kompleksach rutenu są kompleksy typu **R** i **S** zawierające podstawnik adamantylowy (lub inny), które powstały w wyniku C-H aktywacji i insercji Ru do tego wiązania [(i) Grubbs i inni, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 8525–8527; (ii) Grubbs i inni, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 693–699; (iii) Grubbs i inni, *Organometallics*, **2015**, 34, 2858–2869].

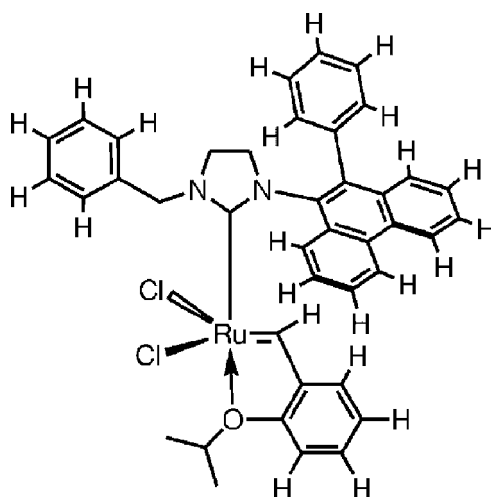
Skomplikowane i wymagające dużych nakładów finansowych ścieżki syntezy kompleksów rutenu zawierających ligandy NHC, które wymagają użycia kosztownych odczynników takich jak sole srebra, silne zasady, suche i odtlenione rozpuszczalniki, stanowią przeszkody dla syntezy kompleksów rutenu oraz szerokiego stosowania metatezy olefin w przemyśle. Ponadto, niewiele jest znanych kompleksów, które są trwałe i odporne na działanie wysokich temperatur, oraz takich prekatalizatorów, których aktywację do katalizatorów można kontrolować w czasie trwania reakcji w warunkach wysokiej temperatury. Ponadto kontrolowanie aktywności i brak izomeryzacji wiązania podwójnego C=C w czasie trwania reakcji metatezy (lub już po niej) w warunkach podwyższonej temperatury to ważny aspekt tego zagadnienia.

Badanie nowych aplikacji reakcji metatezy olefin w przemyśle stanowi istotną przyczynę ciągłego poszukiwania nowych kompleksów rutenu o zmodyfikowanych właściwościach katalitycznych. W szczególności kompleksów rutenu o bardziej uniwersalnych właściwościach katalitycznych w szerokim spektrum warunków prowadzenia reakcji oraz wysokiej tolerancji grup funkcyjnych substratów.

Nieoczekiwanie okazało się, że prekatalizatory i/lub katalizatory metatezy olefin według wynalazku wykazują obniżoną aktywność w ubocznej reakcji izomeryzacji wiązania podwójnego C=C w stosunku do komercyjnie dostępnych kompleksów rutenu, co stanowi znaczący problem w przypadku prowadzenia reakcji metatezy krzyżowej w wysokiej temperaturze (>50°C). Prekatalizatory i/lub katalizatory

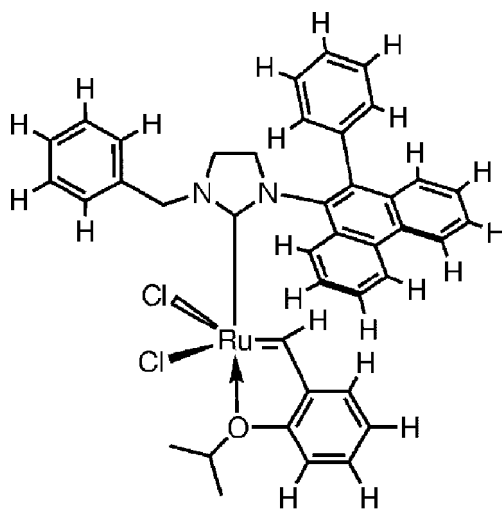
metatezy olefin według wynalazku skutecznie katalizują proces RCM zamykania średnich pierścieni (cykliczne olefiny o wielkości pierścienia 7, 8) w stosunku do komercyjnie dostępnych kompleksów, w szczególności substratów podatnych na migrację wiązania podwójnego. Prekatalizatory i/lub katalizatory metatezy olefin według wynalazku promują z wysokimi wydajnościami pożądane przez przemysł procesy otrzymywania związków chemicznych poprzez etenolizę biomasy (np.: oleinian etylu). Dodatkowo prekatalizatory i/lub katalizatory metatezy olefin według wynalazku umożliwiają uzyskanie wcześniej niedostępnych, chiralnych bloków budulcowych poprzez etenolizę naturalnie występujących terpenoidów (na przykładzie kariofilenu).

A zatem, przedmiotem niniejszego wynalazku jest związek o wzorze **Ru-3**:



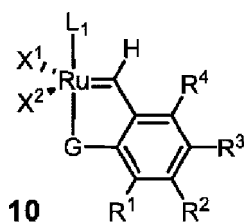
Ru-3

Wynalazek dotyczy także sposobu wytwarzania związku o wzorze **Ru-3**:



Ru-3

znamienny tym, że alkilidenowy kompleks rutenu o wzorze **10**:



10

w którym:

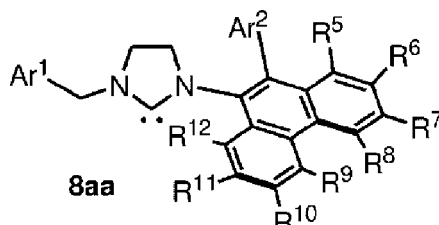
L^1 oznaczają ligand obojętny $P(R^a)_3$, w którym każdy R^a oznacza niezależnie alkil C_1-C_{12} , cykloalkil C_3-C_{12} ;

X^1 i X^2 oznaczają atom chloru;

G oznacza atom tlenu;

R^1 , R^2 , R^3 i R^4 oznaczają atom wodoru;

poddaje się reakcji z karbenem o wzorze **8aa**:



w którym:

Ar_1 i Ar_2 oznaczają fenyl;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} i R^{12} oznaczają atom wodoru.

Wynalazek dotyczy także zastosowania związku według zastrz. 1 o wzorze **Ru-3** jako prekatalizatora i/lub katalizatora w reakcjach metatezy olefin.

Korzystnie, związek o wzorze **Ru-3** stosuje się jako prekatalizator i/lub katalizator w reakcjach metatezy zamykania pierścienia (RCM), homometatezy, metatezy krzyżowej (CM), etenolizy, izomeryzacji, w reakcji metatetycznego diastereoselektywnego przegrupowania pierścienia (DRRM), metatezy typu „alken-alkin” (en-yn) lub reakcjach polimeryzacji typu ROMP.

Korzystnie, związek o wzorze **Ru-3** stosuje się jako prekatalizator i/lub katalizator w reakcji metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROMP) dicyklopentadienu lub norbornenu.

Wynalazek zostanie bliżej przedstawiony w korzystnym przykładzie wykonania, z odniesieniem do załączonego rysunku, na którym:

Fig. 1 przedstawia zestawienie prekatalizatorów i/lub katalizatorów metatezy olefin znanych ze stanu techniki stosowanych w przykładach dla celów porównawczych i według niniejszego wynalazku (**Ru-3**).

Fig. 2 przedstawia strukturę związku **Ru-3** otrzymaną na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej.

Fig. 3 przedstawia profile kinetyczne w reakcji RCM zamykania pierścienia diallilomalonianu dietylu (DEDAM) katalizowanej wybranymi kompleksami rutenu w ilości 1% molowy w temperaturze 40°C w CD_2Cl_2 w atmosferze argonu.

Fig. 4 przedstawia profile kinetyczne w reakcji RCM zamykania pierścienia diallilomalonianu dietylu (DEDAM) katalizowanej wybranymi kompleksami rutenu w ilości 0,1% molowych w temperaturze 40°C w CD_2Cl_2 w atmosferze argonu.

Fig. 5 przedstawia profile kinetyczne w reakcji RCM zamykania pierścienia allilometyloallilomalonianu dietylu (DEAMAM) katalizowanej wybranymi kompleksami rutenu w ilości 1% molowy w temperaturze 40°C w CD_2Cl_2 w atmosferze argonu.

Fig. 6 przedstawia profile kinetyczne w reakcji RCM zamykania pierścienia diallilotosyloamidu dietylu (DATA) katalizowanej wybranymi kompleksami rutenu w ilości 0,1% molowych w temperaturze 40°C w CD_2Cl_2 w atmosferze argonu.

Fig. 7 przedstawia profil kinetyczny stabilności wybranych prekatalizatorów w CD_2Cl_2 w atmosferze argonu w czasie.

Fig. 8 przedstawia profil kinetyczny stabilności (szybkości inicjacji) wybranych prekatalizatorów w CD_2Cl_2 w atmosferze etylenu w czasie, która odzwierciedla rozpad 14-elektronowego rutenowego katalizatora reakcji metatezy olefin.

Fig. 9a przedstawia wyniki etenolizy oleinianu etylu pod ciśnieniem dynamicznym 10 barów etylenu (czystość 99,9%) w temperaturze 50°C przez 3 godziny.

Fig. 9b przedstawia wyniki etenolizy kariofilenu w różnych warunkach prowadzenia reakcji.

Fig. 10 przedstawia profil kinetyczny reakcji homometatezy 1-oktenu, oraz towarzyszącej jej reakcji izomeryzacji, bez rozpuszczalnika w temperaturze 80°C, 500 ppm **Ru-3** (patrz fig. 10a) lub **Ru-1** (patrz fig. 10b).

W niniejszym opisie stosowane terminy mają następujące znaczenia. Niezdefiniowane terminy w niniejszym dokumencie posiadają znaczenia, które są podane i rozumiane przez specjalistę w dziedzinie w świetle posiadanej najlepszej wiedzy, niniejszego ujawnienia i kontekstu opisu zgłoszenia patentowego. O ile nie podano inaczej, w niniejszym opisie zastosowano następujące konwencje terminów chemicznych, które mają wskazane znaczenia tak jak w definicjach poniżej.

Termin „atom fluorowca” lub „halogen” oznacza pierwiastek wybrany spośród F, Cl, Br, I.

Termin „karben” oznacza cząstkę zawierającą obojętny atom węgla o liczbie walencyjnej dwa i dwóch niesparowanych (stan trypletowy) lub sparowanych (stan singletowy) elektronach walencyjnych. Termin „karben” obejmuje również analogi karbenu, w których atom węgla jest zastąpiony innym pierwiastkiem chemicznym takim jak bor, krzem, german, cyna, ołów, azot, fosfor, siarka, selen i tellur.

Termin „alkil” odnosi się do nasyconego, liniowego, lub rozgałęzionego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla. Przykładami podstawnika alkilowego są -metyl, -etyl, -*n*-propyl, -*n*-butyl, -*n*-pentyl, -*n*-heksyl, -*n*-heptyl, -*n*-oktyl, -*n*-nonyl, i -*n*-decyl. Reprezentatywne rozgałęzione -(C₁–C₁₀)alkile obejmują -izopropyl, -*sec*-butyl, -izobutyl, -*tert*-butyl, -izopentyl, -neopentyl, -1-metylobutyl, -2-metylobutyl, -3-metylobutyl, -1,1-dimetylopropyl, -1,2-dimetylopropyl, -1-metylopentyl, -2-metylopentyl, -3-metylopentyl, -4-metylopentyl, -1-etylobutyl, -2-etylobutyl, -3-etylobutyl, -1,1-dimetylobutyl, -1,2-dimetylobutyl, -1,3-dimetylobutyl, -2,2-dimetylobutyl, -2,3-dimetylobutyl, -3,3-dimetylobutyl, -1-metyloheksyl, -2-metyloheksyl, -3-metyloheksyl, -4-metyloheksyl, -5-metyloheksyl, -1,2-dimetylopentyl, -1,3-dimetylopentyl, -1,2-dimetyloheksyl, -1,3-dimetyloheksyl, -3,3-dimetyloheksyl, -1,2-di-metyloheptyl, -1,3-dimetyloheptyl, -3,3-dimetyloheptyl, i tym podobne.

Termin „alkoksyl” odnosi się do podstawnika alkilowego jak określono powyżej przyłączonego za pomocą atomu tlenu.

Termin „perfluoroalkil” oznacza grupę alkilową jak określono powyżej, w której wszystkie atomy wodoru zostały zastąpione przez takie same lub różne atomy fluorowca.

Termin „cykloalkil” odnosi się do nasyconego mono- lub policyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla. Przykładami podstawnika cykloalkilowego są -cyklopropyl, -cyklobutyl, -cyklopentyl, -cykloheksyl, -cykloheptyl, -cyklooktyl, -cyklononyl, -cyklodecyl, i tym podobne.

Termin „alkenyl” odnosi się do nienasyconego, liniowego, lub rozgałęzionego niecyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla i zawierającego co najmniej jedno wiązanie podwójne węgiel-węgiel. Przykładami podstawnika alkenylowego są -winył, -allil, -1-butenyl, -2-butenyl, -izobutenyl, -1-pentenyl, -2-pentenyl, -3-metylo-1-butenyl, -2-metylo-2-butenyl, -2,3-dimetylo-2-butenyl, -1-heksenyl, -2-heksenyl, -3-heksenyl, -1-heptenyl, -2-heptenyl, -3-heptenyl, -1-oktenyl, -2-oktenyl, -3-oktenyl, -1-nonenyl, -2-nonenyl, -3-nonenyl, -1-decenyl, -2-decenyl, -3-decenyl, i tym podobne.

Termin „cykloalkenyl” odnosi się do nienasyconego mono- lub policyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla i zawierającego co najmniej jedno wiązanie podwójne węgiel-węgiel. Przykładami podstawnika cykloalkenylowego są -cyklopentenyl, -cyklopentadienyl, -cykloheksenyl, -cykloheksadienyl, -cykloheptenyl, -cykloheptadienyl, -cykloheptatrienyl, -cyklooktenyl, -cyklooktadienyl, -cyklooktatrienyl, -cyklooktateetraenyl, -cyklononenyl, -cyklononadienyl, -cyklodecenyl, -cyklodekadienyl, i tym podobne.

Termin „alkinyl” odnosi się do nienasyconego, liniowego, lub rozgałęzionego niecyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla i zawierającego co najmniej jedno wiązanie potrójne węgiel-węgiel. Przykładami podstawnika alkinylowego są -acetylenyl, -propynyl, -1-butylenyl, -2-butylenyl, -1-pentynyl, -2-pentynyl, -3-metylo-1-butylenyl, -4-pentynyl, -1-heksynyl, -2-heksynyl, -5-heksynyl, i tym podobne.

Termin „cykloalkinyl” odnosi się do nienasyconego mono- lub policyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla i zawierającego co najmniej jedno wiązanie potrójne węgiel-węgiel. Przykładami podstawnika cykloalkinylowego są -cykloheksynyl, -cykloheptynyl, -cyklooktynyl, i tym podobne.

Termin „aryl” odnosi się do aromatycznego mono- lub policyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla. Przykładami podstawnika aryłowego są -fenył, -tolil, -ksylil, -naftyl, -2,4,6-trimetylofenyl, -2-fluorofenył, -4-fluorofenył, -2,4,6-trifluorofenył, -2,6-difluorofenył, -4-nitrofenyl, i tym podobne.

Termin „aralkil” odnosi się do podstawnika alkilowego jak określono powyżej podstawionego co najmniej jednym aryłem jak określono powyżej. Przykładami podstawnika aralkilowego są -benzyl, -difenylometyl, -trifenylometyl, i tym podobne.

Termin „heteroaryl” odnosi się do aromatycznego mono- lub policyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla, w którym co najmniej jeden atom węgla został zastąpiony przez heteroatom wybrany spośród atomów O, N i S. Przykładami podstawnika heteroarylowego są -furyl, -tienyl, -imidazolil, -oksazolil, -tiazolil, -izoksazolil, -triazolil, -oksadiazolil, -tiadiazolil, -tetrazolil, -pirydyl, -pirymidyl, -triazynyl, -indolil, -benzo[b]furyl, -benzo[b]tienyl, -indazolil, -benzoimidazolil, -azaindolil, -chinolil, -izochinolil, -karbazolil, i tym podobne.

Termin „obojętny ligand” odnosi się do podstawnika nieobdarzonego ładunkiem, zdolnego do koordynacji z centrum metalicznym (atorem rutenu). Przykładami takich ligandów mogą być: aminy, fosfiny i ich tlenki, fosforyny i fosforany alkilowe i aryłowe, arsyny i ich tlenki, etery, siarczki alkilowe i aryłowe, skoordynowane węglowodory, halogenki alkilowe, i aryłowe.

Termin „heteroatom” oznacza atom wybrany z grupy obejmującej atom tlenu, siarki, azotu, fosforu, i inne.

Termin „rozpuszczalnik chlorowany” oznacza rozpuszczalnik zawierający w swojej strukturze co najmniej jeden atom spośród takich jak fluor, chlor, brom i jod; korzystniej więcej niż jeden. Przykładami takich rozpuszczalników są dichlorometan, chloroform, tetrachlorometan (czterochlorek węgla), 1,2-dichloroetan, chlorobenzen, perfluorobenzen, perfluorotoluen, freony, i inne.

Termin „organiczny rozpuszczalnik niepolarny” oznacza rozpuszczalnik charakteryzujący się zerowym albo bardzo małym momentem dipolowym. Przykładami takich rozpuszczalników są pentan, heksan, oktan, nonan, dekan, benzen, toluen, ksylen, i inne.

Termin „organiczny rozpuszczalnik polarny” oznacza rozpuszczalnik charakteryzujący się momentem dipolowym znacznie większym od zera. Przykładami takich rozpuszczalników są dimetyloformamid (DMF), tetrahydrofuran (THF) i jego pochodne, eter dietylowy, dichlorometan, octan etylu, chloroform, alkohole (MeOH, EtOH lub *i*-PrOH), i inne.

Termin „GC” oznacza chromatografię gazową (ang. *gas chromatography*).

Termin „HPLC” oznacza wysokosprawną chromatografię cieczową, a rozpuszczalniki oznaczone jako rozpuszczalniki dla „HPLC” oznaczają rozpuszczalniki o odpowiedniej czystości dla analizy HPLC (ang. *high performance liquid chromatography*).

Termin „NMR” oznacza magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *nuclear magnetic resonance*).

Termin „NHC” oznacza *N*-heterocykliczny karben (ang. *N-heterocyclic carbene*).

Termin „DEDAM” oznacza diallilomalonian dietylu (ang. *diethyl diallylmalonate*).

Termin „DEAMAM” oznacza allilometyloallilomalonian dietylu (ang. *diethyl allylmethylallylmalonate*).

Termin „DATA” oznacza *N,N*-diallilo-*p*-toluenosulfonoamid (ang. *diallyltosylamide*).

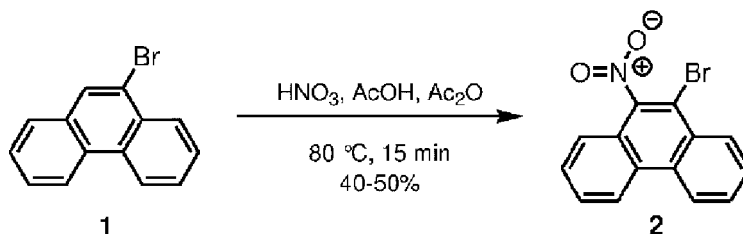
Termin „prekatalizator” oznacza dla kompleksów rutenu 16-elektronowy związek chemiczny, który po etapie dysocjacji jednego liganda lub reorganizacji cząsteczki przekształca się we właściwy 14-elektronowy katalizator metatezy olefin, który bierze aktywny udział w cyklu katalitycznym.

Przykłady wykonania wynalazku

Poniższe przykłady zostały umieszczone jedynie w celu zilustrowania wynalazku oraz wyjaśnienia poszczególnych jego aspektów. W poniższych przykładach, jeśli nie wskazano inaczej, stosowano standardowe materiały i metody stosowane w dziedzinie lub postępowano zgodnie z zaleceniami producentów dla określonych reagentów i metod.

Przykład I

Otrzymywanie 9-bromo-10-nitrofenantrenu



Zmodyfikowana procedura reakcyjna: Ma i inni, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3317–3319 DOI:10.1021/ol-035147k.

Do silnie mieszanego, gorącego (~80°C) roztworu 9-bromofenantrenu (20,06 g, 0,075 mola) w mieszaninie lodowatego kwasu octowego (22 ml, 0,38 mola) oraz bezwodnika octowego (8,2 ml,

0,086 mola), dodano powoli wkraplając kwas azotowy (25 ml, 0,353 mola). Wytrąceniu uległ pomarańczowo-żółty osad. Mieszanina była ogrzewana przez kolejne 15 minut, po czym została wylana do zimnej wody. Następnie, w celu neutralizacji kwasu azotowego, dodano nasycony roztwór NaHCO_3 . Mieszanina została odfiltrowana, natomiast osad był przemywany wodą do momentu, gdy przesącz był bezbarwny. Osad został wysuszony na powietrzu, a następnie przekrystalizowany z mieszaniny aceton/metanol. Otrzymano produkt jako ciemnożółte ciało stałe (10,6 g, 47%).

Wskazówka: W kolejnym kroku może zostać użyty nie w pełni oczyszczony produkt (powyżej 70% czystości). Ułatwia to syntezę z uwagi na niską wydajność całkowicie czystego związku (lit. ~13% po kilku krystalizacjach). Produkt uzyskany według powyższej procedury posiada czystość powyżej 75% (do ~90%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,64–8,71 (m, 2H), 8,45–8,40 (m, 1H), 7,73–7,83 (m, 3H), 7,61–7,71 (m, 2H).

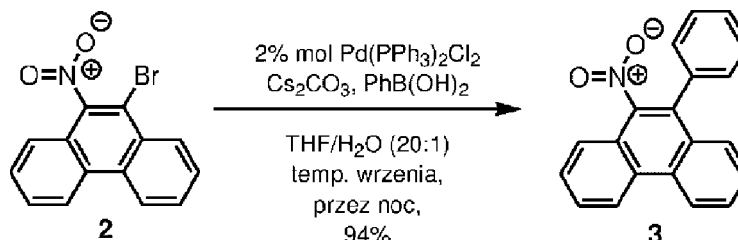
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 130,7, 130,2, 129,5, 129,4, 128,9, 128,8, 128,6, 123,7, 123,2, 123,1, 122,4, 113,2.

HRMS obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301,9811; zmierzono: 301,9825, różnica (ppm): 4,64.

Analiza elementarna obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrNO}_2$: C, 55,66; H, 2,67; Br, 26,45; N, 4,64; znaleziono: C, 55,85; H, 2,71; Br, 26,51; N, 4,58.

Przykład II

Otrzymywanie 9-fenyl-10-nitrofenantrenu



W kolbie okrągłodennej o objętości 25 ml kolejno umieszczono: $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (11,6 mg, 2% mol, 0,02 równoważnika), Cs_2CO_3 (539 mg, 1,65 mmola, 2 równoważniki), PhB(OH)_2 (156 mg, 1,24 mmola, 1,5 równoważnika) i 9-bromo-10-nitrofenantren (250 mg, 0,83 mmola, 1 równoważnik). Kolbę wraz ze stałą zawartością umieszczono pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie wypełniono argonem, powtarzając czynność trzykrotnie, następnie do kolby dodano rozpuszczalnik (10 ml odgazowanego THF i 0,6 ml odgazowanej wody destylowanej). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez noc.

Otrzymaną w ten sposób ciemną mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej i odparowano THF. Wytrąciło się ciało stałe. Następnie, ciało stałe odsączono, osuszono na powietrzu i rozpuszczono w najmniejszej możliwej ilości CH_2Cl_2 . Roztwór przesączono przez warstwę krzemionki, przepłukując 5% EtOAc w c -heksanie. Przesącz odparowano, otrzymując żółte ciało stałe, które rekrytalizowano z mieszaniny CH_2Cl_2 /heptan, poprzez powolną wymianę rozpuszczalnika na wyparce obrotowej, otrzymując żółte mikrokryształiczne ciało stałe (239 mg, 96%).

Wskazówka: Ponieważ oczyszczanie 9-bromo-10-nitrofenantrenu w krystalizacji jest uciążliwe i niskowydajne, drugi etap syntezy można prowadzić korzystając z surowego, nieoczyszczonego produktu nitrowania (jeśli mieszanina zawiera więcej niż 70% 9-bromo-10-nitrofenantrenu). W tym przypadku produkty sprzęgania Suzuki z innymi izomerami wyoleją się z mieszaniny reakcyjnej.

W reakcji na dużą skalę odważono $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (162,6 mg, 2% molowe, 0,02 równoważnika), Cs_2CO_3 (7,63 g, 23,17 mmola, 2 równoważniki), PhB(OH)_2 (2,18 g, 17,38 mmola, 1,5 równoważnika) i 9-bromo-10-nitrofenantrenu (3,5 g o czystości 75%, 11,58 mmola, 1 równoważnik) w 125 ml odgazowanego THF i 7 ml odgazowanej i destylowanej wody, zastosowano taką samą procedurę reakcyjną. Oczyszczanie: mieszaninę reakcyjną ekstrahowano za pomocą CH_2Cl_2 , a po osuszeniu roztworu siarczanem magnezowym zastosowano SnatchCat (4,4 równoważnika w celu usunięcia palladu), następnie przesączono przez warstwę krzemionki. Po filtracji i krystalizacji, otrzymano 2,42 g krystalicznego ciała stałego (co stanowi 70% wydajności w przeliczeniu na mieszaninę, 94% wydajności w przeliczeniu na substrat).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,83–8,76 (m, 2H), 7,83–7,70 (m, 4H), 7,64–7,50 (m, 5H), 7,46–7,42 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 147,3, 133,9, 130,6, 130,5, 130,4, 130,2, 130,1, 129,0, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 127,8, 123,1, 123,0, 122,9, 122,8.

IR (diamentowa końcówka): ν = 3061, 3028, 2881, 1642, 1520, 1490, 1441, 1377, 1238 cm^{-1} .

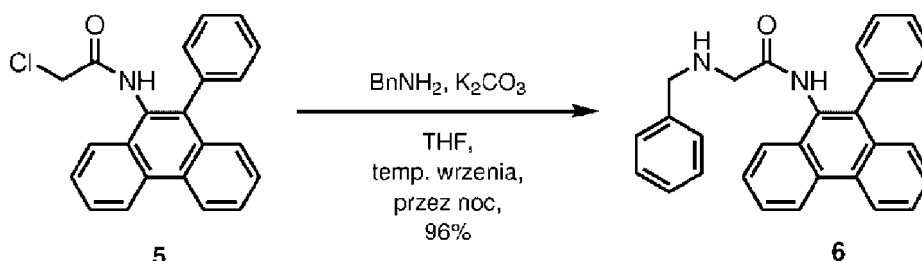
HRMS obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322,0839; znaleziono: 322,0850, różnica (ppm): 3,42.

Temperatura topnienia: 213,7–214,6°C.

Analiza elementarna obliczona dla $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 80,25; H, 4,38; N, 4,68. Znaleziono: C, 79,98; H, 4,35; N, 4,67.

Przykład III

Otrzymywanie 10-fenylfenantreno-9-aminy



Zmodyfikowana procedura otrzymywania wg *Org. Synth.*, **1960**, 40, 5, DOI:10.15227/orgsyn.04-0.0005.

W 500 ml kolbie okrągłodennej rozpuszczono 9-fenyl-10-nitrofenantren (3 g, 10,02 mmola, 1 równoważnik) w 200 ml etanolu. Roztwór został ogrzany na powietrzu do temperatury 50°C. Do ciepłej mieszaniny dodano Pd/C (513 mg, 482 mmoli, 5% molowe), po czym porcjami dodano $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 ml, 41,07 mmola, 4 równoważniki). Mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 16 godzin, przefiltrowano przez Celit, po czym odparowano. Surową pozostałość rozpuszczono w małej ilości (około 20 ml) gorącego metanolu i pozostawiono do powolnego wystygnięcia do temperatury pokojowej, po czym umieszczono całość w lodówce na noc. Następnego dnia odsączono białe igły produktu, które wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem (2,62 g, 96%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,79–8,74 (m, 1H), 8,66–8,62 (m, 1H), 7,98–7,94 (m, 1H), 7,72–7,63 (m, 2H), 7,61–7,55 (m, 2H), 7,52–7,33 (m, 5H), 7,29–7,25 (m, 1H), 3,98 (s, 2H, NH_2).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 137,9, 136,7, 133,2, 131,3, 130,8, 129,5, 127,8, 126,8, 126,7, 125,9, 125,3, 125,2, 123,4, 123,2, 122,5, 121,7, 118,3.

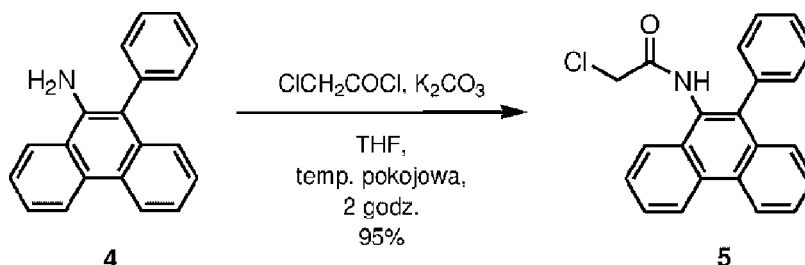
IR (diamentowa końcówka): ν = 3348, 3312, 3065, 3023, 1621, 1587, 1492, 1440, 1422, 1395, 1330 cm^{-1} .

HRMS obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270,1277; znaleziono: 270,1285, różnica (ppm): 2,96.

Analiza elementarna obliczona dla $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}$: C, 89,19; H, 5,61; N, 5,20; znaleziono: C, 89,38; H, 5,64; N, 5,08.

Przykład IV

Otrzymywanie 2-chloro-N-(9-fenyl-10-fenantrylo)acetamidu



Zmodyfikowana procedura: Powell i inni, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4069–4072 DOI:10.1021/ol048235t.

Do zawiesiny K_2CO_3 (1,95 g, 13,96 mmola, 2,5 równoważnika) w 100 ml THF, dodano 10-fenylfenantreno-9-aminę (1,5 g, 5,57 mmola, 1 równoważnik), a otrzymaną w ten sposób mieszaninę mieszało przez 15 minut. Następnie, wdroplono chlorek chloroacetylu (500 μl , 6,15 mmola, 1,1 równoważnika). Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji (ok. 1–2 godz.), mieszaninę reakcyjną przefiltrowano przez warstwę celitu, przemyto THF i odparowano. Stałą pozostałość rozpuszczono w mieszaninie CH_2Cl_2 /heksan i przefiltrowano przez warstwę żelu krzemionkowego (przemijając

15% EtOAc w heksanie). Przesącz odparowano, rozpuszczono w minimalnej objętości CH_2Cl_2 , dodano heptan i produkt krystalizowano przez powolną wymianę rozpuszczalnika na wyparce obrotowej, uzyskując 1,82 g białego ciała stałego (95%).

Wskazówka: amina pod lampą UV świeci na niebiesko. Jeśli po 1–2 godziny roztwór świeci w świetle UV, należy dodać więcej chlorku chloroacetyl w małych porcjach do momentu, gdy kolor pod UV zaniknie.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,82–8,74 (m, 2H), 8,00–7,93 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H, NH), 7,77–7,63 (m, 3H), 7,58–7,44 (m, 5H), 7,39–7,29 (m, 2H), 4,04 (s, 2H, CH_2Cl).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 166,0, 137,1, 136,8, 131,6, 130,9, 130,3, 129,6, 128,7, 128,7, 128,1, 128,0, 127,8, 127,4, 127,3, 127,2, 126,9, 124,0, 123,1, 122,7, 42,6.

IR (diamentowa końcówka): ν = 3238, 3065, 3032, 1683, 1663, 1564, 1532, 1489, 1444, 1431, 1327, 1311, 1248 cm^{-1} .

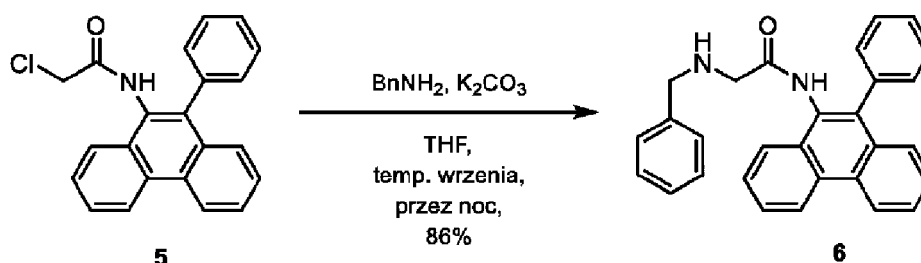
HRMS obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346,0993; znaleziono 346,0994, różnica (ppm): 0,29.

Temperatura topnienia: 223,5–223,7°C.

Analiza elementarna obliczona dla $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}$: C, 76,41; H, 4,66; Cl, 10,25; N, 4,05; znaleziono: C, 76,30; H, 4,72; Cl, 10,31; N, 3,94.

Przykład V

Otrzymywanie *N*²-benzylo-*N*¹-(9-fenilo-10-fenantrylo)glycynoamidu



Do ciepłego, dobrze mieszanego roztworu 2-chloro-*N*-(9-fenilo-10-fenantrylo)acetamidu (1,1 g, 3,03 mmola, 1 równoważnik) i K_2CO_3 (1 g, 7,22 mmola, 2,3 równoważnika) w THF, dodano benzyloaminę (0,67 ml, 6,06 mmola, 2 równoważniki). Mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 16 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę przefiltrowano przez Celit i odparowano. Otrzymany olej oczyszczono za pomocą chromatografii (35% EtOAc w heksanie), otrzymując 1,08 g białego ciała stałego (z wydajnością 86%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,90 (s, 1 H, NHCO), 8,80–8,74 (m, 2H), 7,97–7,91 (m, 1H), 7,75–7,59 (m, 3H), 7,51–7,27 (m, 10H), 7,18–7,11 (m, 2H), 3,38 (s, 2H, CH_2NHCO), 3,35 (s, 2H, CH_2NH_2), 1,70 (bs, 2H, NH_2).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 171,5, 139,1, 138,0, 136,2, 131,9, 130,9, 130,1, 129,8, 129,3, 129,2, 128,6, 128,6, 128,1, 127,8, 127,6, 127,4, 127,2, 127,1, 126,8, 126,7, 124,6, 122,9, 122,7, 53,4, 51,8.

IR (diamentowa końcówka): ν = 3332, 3061, 2877, 2829, 1677, 1594, 1476, 1449, 1424, 1377, 1363, 1324 cm^{-1} .

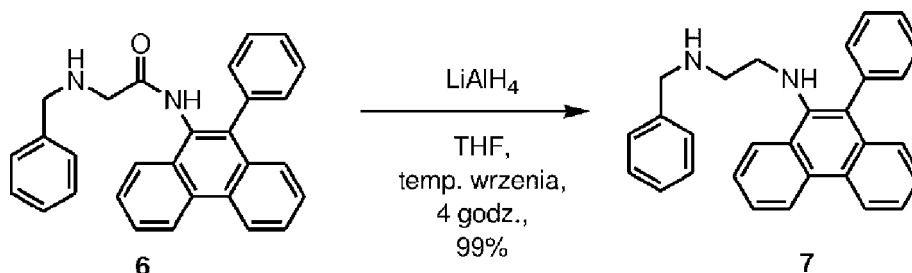
HRMS obliczono dla $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 417,1961; znaleziono 417,1954, różnica (ppm): 1,68.

Temperatura topnienia: 139,7–140,1°C.

Analiza elementarna obliczona dla $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: C, 83,63; H, 5,81; N, 6,73; znaleziono: C, 83,56; H, 5,74; N, 6,60.

Przykład VI

Otrzymywanie *N*-benzylo-*N*'-(9-fenilo-10-fenantrylo)etyleno-1,2-diaminy



Do kolby okrągłodennej zawierającej 1 g *N*²-benzylo-*N*¹-(9-fenilo-10-fenantrylo)glicynoamidu (1 równoważnik, 2,4 mmola) dodano 60 ml suchego THF. Roztwór ochłodzono do temperatury 0°C, i dodano powoli w porcjach 549 mg LAH (6 równoważników, 14,5 mmola). Dobrze mieszaną zawiesinę ogrzano do temperatury pokojowej i następnie utrzymywano w temperaturze wrzenia przez 4 godziny, monitorując przebieg reakcji za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę rozcieńczono za pomocą Et₂O i ochłodzono do temperatury 0°C. Następnie powoli wkroplono 0,6 ml wody, 0,6 mL 15% NaOH i kolejne 1,8 ml wody. Mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej, dodano MgSO₄ i mieszano przez 15 minut. Mieszaninę mieszano jeszcze przez kolejne 15 minut i następnie przefiltrowano przez warstwę celitu, odparowano do sucha i przemyto Et₂O otrzymując 0,96 g białego ciała stałego (z wydajnością 99%), które użyto w kolejnych etapach syntezy bez dalszego oczyszczania.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,76–8,71 (m, 1H), 8,67 (ddt, J = 8,3, 1,3, 0,6 Hz, 1H), 8,37–8,28 (m, 1H), 7,74–7,57 (m, 2H), 7,56–7,21 (m, 11H), 7,25–7,10 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,17 (dd, J = 6,5, 5,1 Hz, 2H), 2,75–2,67 (m, 2H), 1,57 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 141,1, 140,4, 137,8, 132,9, 131,4, 130,9, 130,9, 129,2, 129,2, 128,4, 128,1, 127,9, 127,9, 127,7, 127,5, 127,0, 126,7, 126,5, 125,1, 124,6, 124,6, 123,1, 122,5, 122,5, 53,6, 50,2, 49,4.

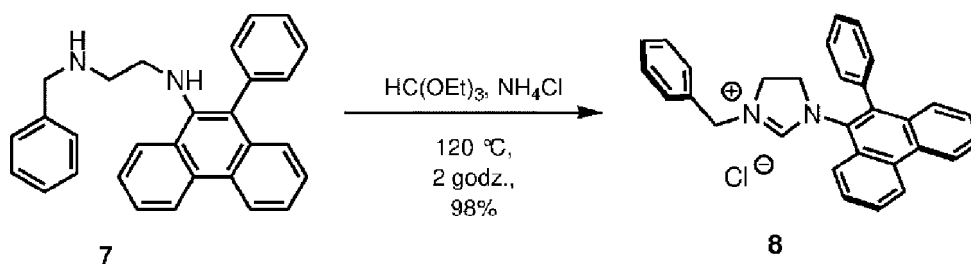
IR (diamentowa końcówka): ν = 3298, 3025, 2948, 2855, 1587, 1450, 1379, 1325, 1234, 1110, 1091 cm⁻¹.

HRMS obliczono dla C₂₉H₂₇N₂ [M+H]⁺: 403,2169; znaleziono 403,2164, różnica (ppm): 1,24.

Analiza elementarna obliczona dla C₂₉H₂₆N₂: C, 86,53; H, 6,51; N, 6,96, znaleziono: C, 86,70; H, 6,57; N, 6,84.

Przykład VII

Otrzymywanie chlorku 3-benzylo-1-(9-fenilo-10-fenantrylo)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ilu



Do kolby zawierającej *N*-benzylo-*N*¹-(9-fenilo-10-fenantrylo)etano-1,2-diaminę (1,21 g, 3,0 mmole, 1 równoważnik) oraz chlorek amonu (0,35 g, 6,6 mmola, 2,2 równoważnika), dodano ortomrówczan trietylu (10,2 ml, 60 mmoli, 20 równoważników). Mieszaninę ogrzano do temperatury 120°C pod delikatnym przepływem argonu (w celu usunięcia wydzielanego etanolu). Po 3 godzinach mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej, po czym dodano Et₂O. Osad odsączono i przemyto trzykrotnie Et₂O. Osad wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskano 1,32 g produktu oczekiwanego (z wydajnością 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,28 (s, 1H), 8,73 (dd, J = 15,5, 8,1 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (tdd, J = 8,3, 7,0, 1,1 Hz, 2H), 7,70–7,41 (m, 6H), 7,34 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 3H), 7,21 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 2H), 5,58 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,49 (ddd, J = 12,3, 10,8, 7,4 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 11,5, 11,1 Hz, 1H), 3,61 (q, J = 11,0, 10,4 Hz, 1H), 3,44 (td, J = 11,7, 7,4 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 160,2, 138,3, 135,5, 132,9, 132,0, 131,2, 130,8, 130,8, 130,0, 128,9, 128,8, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,5, 128,4, 128,4, 128,3, 128,0, 127,4, 127,2, 124,0, 122,9, 122,8, 52,5, 52,0, 48,0.

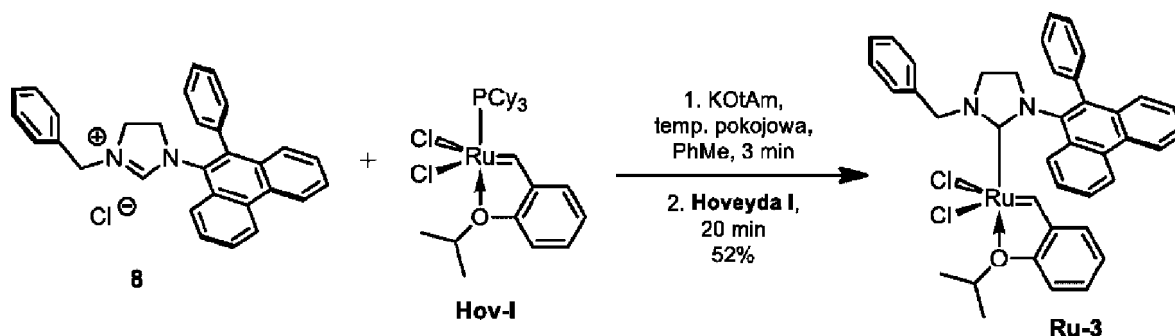
IR (diamentowa końcówka): ν = 3026, 2856, 1642, 1626, 1491, 1449, 1378, 1361, 1324, 1272, 1249, 1233, 1210, 1174, 1116, 1083, 1029 cm⁻¹.

HRMS obliczono dla C₃₀H₂₅N₂ [M-Cl]⁺: 413,2012, znaleziono 413,2007, różnica (ppm): 1,21.

Analiza elementarna obliczona dla C₃₀H₂₅ClN₂: C, 80,25; H, 5,61; Cl, 7,90; N, 6,24, znaleziono C, 80,01; H, 5,66; Cl, 7,85; N, 6,19.

Przykład VIII

Otrzymywanie dichloro(3-benzyl-1-(9-fenyl-10-fenantrylo)-2-imidazolidinylideno)(o-izopropoksyfenylometyleno)rutenu



W naczyniu typu Schlenka umieszczono 213,4 mg soli imidazolinowej (0,47 mmola, 1,1 równoważnika), którą wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 70°C przez 30 minut. Następnie, naczynie reakcyjne ochłodzono do temperatury pokojowej i dodano toluen (20 ml). Do otrzymanej zawiesiny dodano 0,3 ml 25% KOtAm (1,09 równoważnika) i następnie po uzyskaniu klarownego roztworu (po około 1 minucie), dodano 259 mg kompleksu **Hov-I** (0,43 mmola, 1 równoważnik), a naczynie Schlenka umieszczono w ogrzanej łaźni olejowej. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Po około 15 minutach, naczynie Schlenka z mieszaniną reakcyjną umieszczono w łaźni lodowej. Po 5 minutach dodano 20 ml *n*-heksan i mieszaninę oczyszczano chromatograficznie, stosując eluent 0 → 10 → 20% EtOAc/heksan. Zielona frakcja została zebrana i po odparowaniu ciała stałe rekrytalizowano z mieszaniny CH₂Cl₂/MeOH, otrzymując 166 mg jako brązowo zielone ciało stałe (z wydajnością 52%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 16,60 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 16,0, 8,1 Hz, 3H), 7,71–7,62 (m, 3H), 7,56 (dt, J = 16,7, 7,5 Hz, 3H), 7,44 (t, J = 6,6 Hz, 4H), 7,40–7,29 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,81–5,50 (m, 2H), 5,21–5,04 (m, 1H), 3,80 (q, J = 11,2, 9,9 Hz, 1H), 3,47–3,33 (m, 2H), 3,10 (q, J = 12,8, 11,1 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 289,8, 210,6, 152,8, 143,4, 138,2, 136,2, 135,9, 135,0, 133,3, 131,8, 130,9, 130,7, 129,8, 129,7, 129,5, 129,3, 129,2, 128,8, 128,5, 128,3, 127,9, 127,9, 127,8, 127,4, 127,1, 125,8, 122,8, 122,5, 122,3, 122,3, 112,8, 75,3, 56,2, 53,0, 47,6, 22,3, 22,2.

IR (diamentowa końcówka): ν = 3059, 2987, 2889, 1587, 1572, 1472, 1436, 1419, 1381, 1263, 1214, 1110 cm⁻¹.

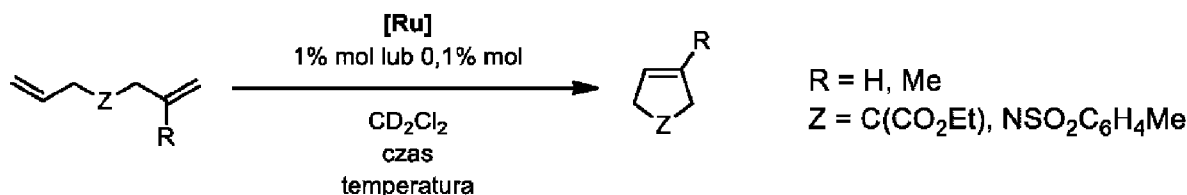
HRMS obliczono dla C₄₀H₃₅N₂ORu [M-HCl-Cl]⁺: 661,1798, znaleziono 661,1795, różnica (ppm): 0,45.

Temperatura topnienia: 230,5°C (rozkład).

Analiza elementarna obliczona dla C₄₀H₃₆Cl₂N₂ORu: C, 65,57; H, 4,95; Cl, 9,68; N, 3,82, znaleziono C, 65,53; H, 5,06; Cl, 9,66; N, 3,85.

Przykład IX

Profile reakcji RCM zamykania DEDAM, DEAMAM oraz DATA



Ogólna procedura przygotowania profili reakcji RCM, badanych za pomocą ¹H-NMR.

Wszystkie roztwory podstawowe jak również badane próbki sporządzono w komorze rękawicowej w atmosferze gazu obojętnego (argon). Roztwór podstawowy dienu sporządzono w następujący sposób: do kolby miarowej o objętości 10 ml odważono 1,166 mmola dienu. Następnie dodano destylowany, odgazowany, suchy CD₂Cl₂ do objętości 10 ml. Roztwór wymieszano.

600 µl roztworu podstawowego dienu, umieszczono w rurce NMR z kranem typu Youngha. Roztwór podstawowy prekatalizatora sporządzono poprzez odważenie 7 µmoli kompleksu w kolbie miarowej o objętości 1 ml i rozpuszczenie w destylowanym, odgazowanym, suchym CD₂Cl₂ do objętości 1 ml. Po wymieszaniu, roztwór podstawowy prekatalizatora (100 µl, 0,7 µmola) został dodany do próbówki NMR, wymieszany i umieszczony w aparacie NMR.

Punkty pomiarowe zostały zarejestrowane w czasie trwania reakcji, używając funkcji „Array” oprogramowania firmy Agilent. Konwersja została obliczona poprzez porównanie stosunku integracji sygnałów protonów metylenowych substratu oraz produktu, zgodnie z równaniem:

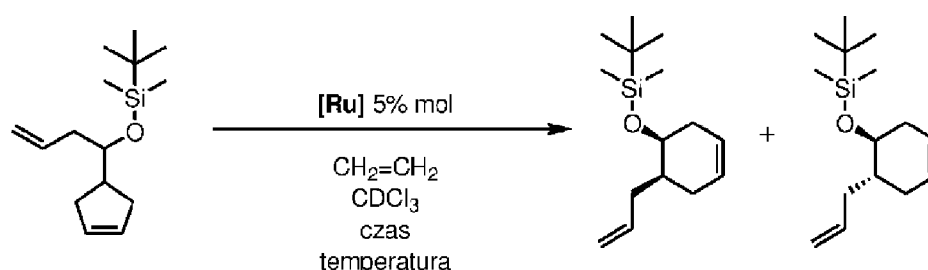
$$\text{Konwersja (\%)} = \frac{[P] \times 100\%}{[P] + [S]}$$

gdzie: [P] → integracja sygnału protonów metylenowych produktu;

[S] → integracja sygnału protonów metylenowych substratu.

Przykład X

Reakcje diastereoselektywnego metatetycznego przegrupowania pierścienia (dRRM)



Do rurki NMR zaopatrzonej w gumowe septum (z której uprzednio usunięto powietrze i wypełniono argonem – powtarzając operację trójkrotnie) wprowadzono 500 µl roztworu durenenu i 100 µl roztworu substratu w CDCl₃. Rurkę NMR ochłodzono do temperatury 0°C, i przez roztwór przepuszczano gazowy etylen przez długą igłę w czasie 5 minut. Następnie, rurkę wytrząśnięto, ponownie ochłodzono i powtórzono barbotaż etylenowy. Rurkę NMR ogrzano do temperatury pokojowej i zarejestrowano początkowe (P0) widmo ¹H-NMR. Następnie, wstrzyknięto 100 µl roztworu prekatalizatora (5% mol), rurkę wytrząsano i termostatowano w temperaturze podanej w tabeli 1. Po czasie reakcji podanym w tabeli 1, rejestrowano widmo ¹H-NMR (proporcja izomerów), następnie reakcję zatrzymywano (SnatchCat, 5 mg/ml, i następnie 500 µl CH₂Cl₂ do pełnej objętości fiołki 1,5 ml), po czym przeprowadzano analizę GC (sprawdzając konwersję oraz proporcję izomerów *trans/cis*).

Tabela 1
Zestawienie wyników reakcji dRRM

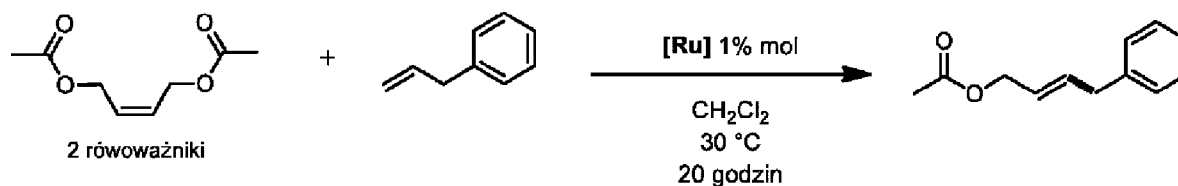
Czas [godz.]	Temperatura [°C]	Prekatalizator [Ru]	Konwersja ¹	Proporcja izomerów ²
1	50	Ru-3	>99%	1,52:1
		Ru-1	>99%	1,13:1
		Ru-2	91%	3,37:1
10	50	Ru-3	>99%	1,52:1
		Ru-1	>99%	1,16:1
		Ru-2	>99%	4,10:1
17	22	Ru-3	>99%	1,24:1
		Ru-1	>99%	1,20:1
		Ru-2	96%	3,88:1

¹ Określona za pomocą GC z wykorzystaniem wzorca wewnętrznego – durenenu (1,2,4,5-tetrametylobenzenu).

² Określona za pomocą ¹H-NMR oraz GC, proporcja *trans/cis*.

Przykład XI

Reakcja metatezy krzyżowej (CM) allilobenzenu oraz (Z)-1,4-diacetoksy-2-butendiolu



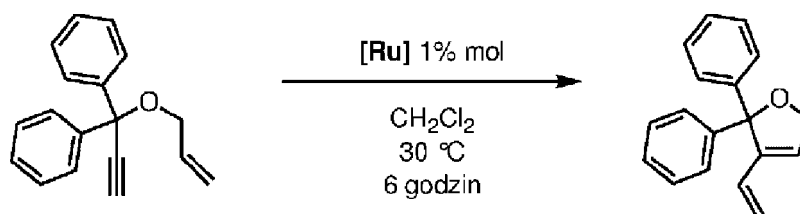
Do roztworu allilobenzenu (97,9 mg, 0,812 mmola, 110 μ l) i *cis*-1,4-diacetoksy-2-butendiolu (297 mg, 1,638 mmola, 275 μ l) w chlorku metylenu (7 ml) dodano roztwór prekatalizatora (1% molowy, 8,12 μ moli) w 1 ml chlorku metylenu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 30 °C przez 20 godzin. Po tym czasie roztwór odparowano, a surową pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (10% octanu etylu w heksanie). Uzyskano produkt jako bezbarwny olej (wydajności oraz stosunki izomerów zestawiono w tabeli 2). Reakcję przeprowadzono według procedury [Organometallics, 2006, 25, 5740–5745].

T a b e l a 2
Zestawienie wyników reakcji CM

L.p.	Prekatalizator [Ru]	Wydajność [%]	Stosunek E/Z
1	Ru-1	87	10,9:1
2	Ru-2	88	10,1:1
3	Ru-3	91	9,9:1

Przykład XII

Reakcja metatezy zamykania pierścienia w reakcji alkenynowej



Do roztworu substratu alkeninowego (205,71 mg, 0,828 mmola) w suchym CH₂Cl₂ (7 ml) dodano roztwór odpowiedniego prekatalizatora (1% molowy) w suchym CH₂Cl₂ (1 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze 30 °C. Po zakończeniu reakcji (monitoring TLC, 6 godzin) rozpuszczalnik odparowano i surowy produkt reakcji oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu, 39 : 1), otrzymując produkt w postaci bezbarwnego oleju (wydajności zestawiono w tabeli 3).

T a b e l a 3
Zestawienie wyników reakcji alkeninowej

L.p.	Prekatalizator [Ru]	Wydajność [%]
1	Ru-1	97
2	Ru-2	97
3	Ru-3	98

Przykład XIII**Reakcje RCM w skali preparatywnej**

Do termostатованого (w temperaturze 40°C) roztworu substratu (0,4 mmola) w chlorku metylenu (3,5 ml) dodano roztwór prekatalizatora (0,5% mol, RCM) w chlorku metylenu (0,5 ml). Po 6 godzinach, reakcję zgaszono roztworem SnatchCata o stężeniu 10 mg/ml (0,5 ml na 0,5% mola prekatalizatora). Mieszaninę odparowano na żelu krzemionkowym, po czym proszek zawierający produkt oczyszczono chromatograficznie za pomocą automatycznego systemu Combiflash®.

Tabela 4
Wyniki reakcji RCM w skali preparatywnej

L.p.	Substrat	Produkt	Prekatalizator [Ru]	Wydajność [%] (Konwersja [%])
1			Ru-1 Ru-2 Ru-3	99 89 99
2			Ru-1 Ru-2 Ru-3	49 75 80
3			Ru-1 Ru-2 Ru-3	53 - 82
4			Ru-1 Ru-2 Ru-3	99 99 99
5			Ru-1 Ru-2 Ru-3	95 95 95
6			Ru-1 Ru-2 Ru-3	98 - 70
7			Ru-1 Ru-2 Ru-3	99 4 56
8			Ru-1 Ru-2 Ru-3	96 2 22

cd. tabeli 4

9			Ru-1 Ru-2 Ru-3	95 - 92
10			Ru-1 Ru-2 Ru-3	(96) (0) (5)
11			Ru-1 Ru-2 Ru-3	(93) (0) (4)

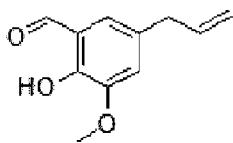
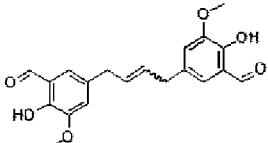
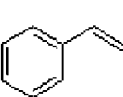
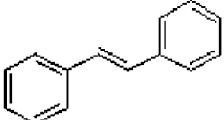
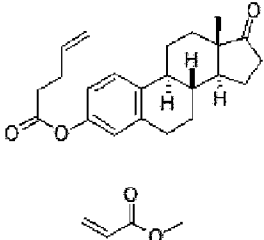
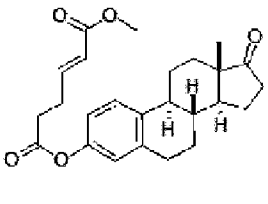
Przykład XIV**Reakcje CM w skali preparatywnej**

Do termostатованого (w temperaturze 40°C) roztworu substratu (0,8 mmola) w chlorku metylenu (7 ml) dodano roztwór prekatalizatora (1% mol, CM) w chlorku metylenu (1 ml). Po 20 godzinach, reakcja została zgaszona roztworem SnatchCata o stężeniu 10 mg/ml (1 ml na 0,5% mola prekatalizatora). Mieszaninę odparowano na żelu krzemionkowym, po czym proszek zawierający produkt oczyszczono chromatograficznie za pomocą automatycznego systemu Combiflash®.

Tabela 5
Wyniki reakcji CM w skali preparatywnej

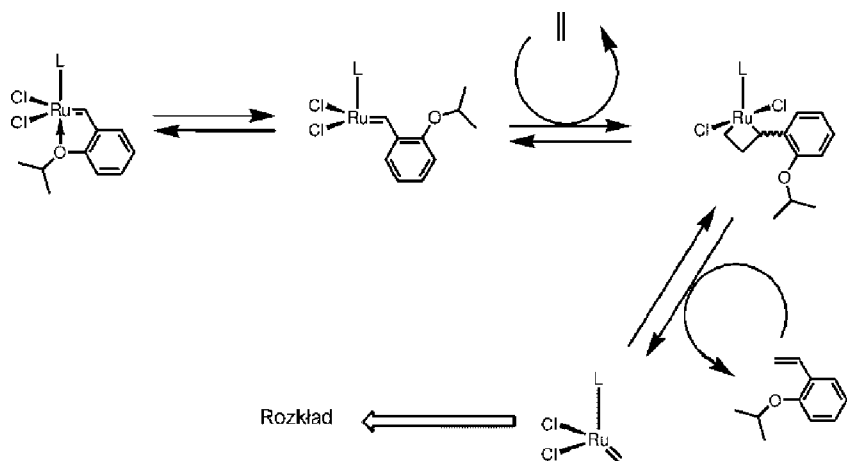
L.p.	Substraty	Produkt	[Ru]	Wydajność [%]	Stosunek E/Z
1			Ru-1 Ru-2 Ru-3	84 75 85	9:1 6,5:1 8,6:1
2			Ru-1 Ru-2 Ru-3	86 87 87	8:1 6,3:1 7,5:1
3			Ru-1 Ru-2 Ru-3	81 75 89	7,32:1 7,19:1 7,26:1
4			Ru-1 Ru-2 Ru-3	95 - 87	tylko E

cd. tabeli 5

5			Ru-1 Ru-2 Ru-3	59 49 63	6,8:1 6,6:1 9:1
6			Ru-1 Ru-2 Ru-3	99 - 36	tylko E
7			Ru-1 Ru-2 Ru-3	91 49 30	tylko E

Przykład XVTesty stabilności kompleksów rutenu w roztworze w atmosferze gazu obojętnego

W komorze rękawicowej, 12,8 mmola kompleksu rutenu umieszczono w rurce NMR, rozpuszczono w 0,7 ml CD_2Cl_2 , po czym dodano 50 μl roztworu 1,3,5-trimetoksybenzenu (wzorec wewnętrzny, roztwór podstawowy przygotowany z 128 μmoli 1,3,5-trimetoksybenzenu i 1 ml CD_2Cl_2). Probówkę NMR zamknięto szczelnie korkiem, a zawartość wytrząsnięto. Po zarejestrowaniu widma ^1H NMR w punkcie zerowym, rurkę NMR ogrzewano przez miesiąc w łaźni wodnej (w temperaturze 40°C). Kolejne widma rejestrowano w odpowiednich interwałach czasowych (1–2 dni od początku). Wyniki tego eksperymentu zaprezentowano na fig. 7.

Przykład XVITesty stabilności/szybkości inicjacji kompleksów rutenu w roztworze w atmosferze etyleny

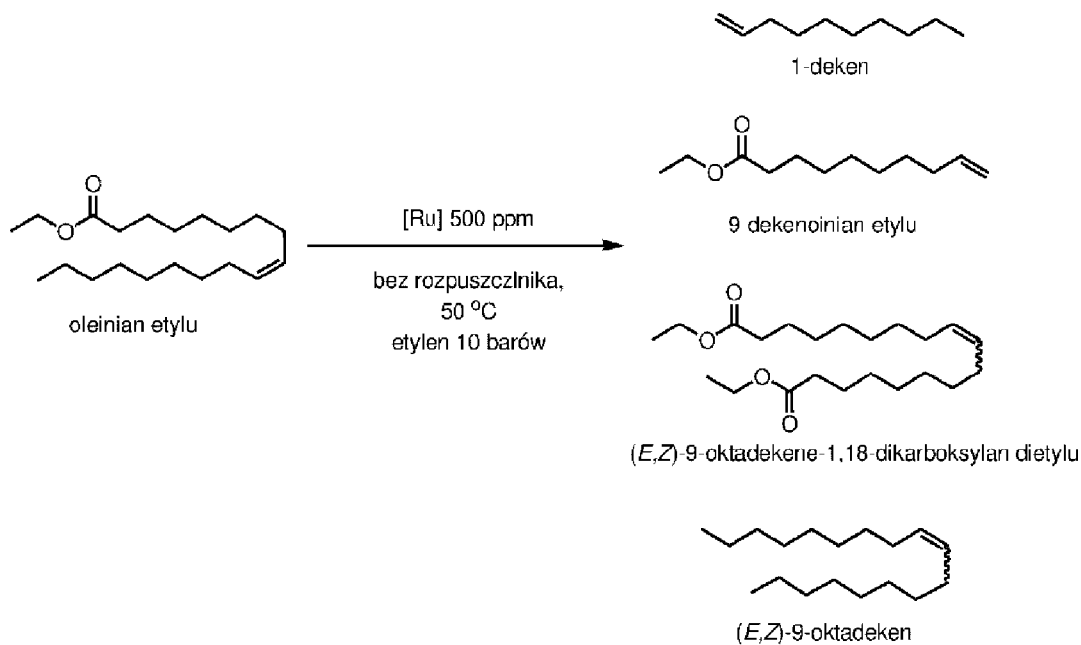
Próbkę przygotowano zgodnie z protokołem z przykładu XV. Zarejestrowano widmo ^1H NMR w czasie „0”, w temperaturze 40°C . Następnie, probówka NMR z otwartym kranem Youngha została umieszczona w autoklawie. Komorę autoklawu trzykrotnie przedmuchano gazem obojętnym (cykl: ciśnienie 2 bary argonu, wypuszczenie nadmiaru gazu do ciśnienia atmosferycznego), po czym trzykrotnie etylenem (do ciśnienia 20 barów). Następnie komorę napełniono etylenem (20 barów) i pozostawiono na 20 minut pod dynamicznym ciśnieniem gazu. Po tym czasie nadmiar gazu wypuszczono, a kran na probówce NMR zamknięto. Zawartość wymieszano.

Zarejestrowano widma ^1H NMR za pomocą funkcji „Array” oprogramowania firmy Agilent w temperaturze 40°C przez 11 godzin. Rejestrowano zanik sygnału benzylidenu prekatalizatora ($\delta = \text{ok. } 16\text{--}17 \text{ ppm}$) względem sygnału wzorca wewnętrznego (1,3,5-trimetoksybenzenu, sygnały aromatyczne $\delta = 6,08 \text{ ppm}$).

Wyniki tego eksperymentu zaprezentowano na fig. 8.

Przykład XVII

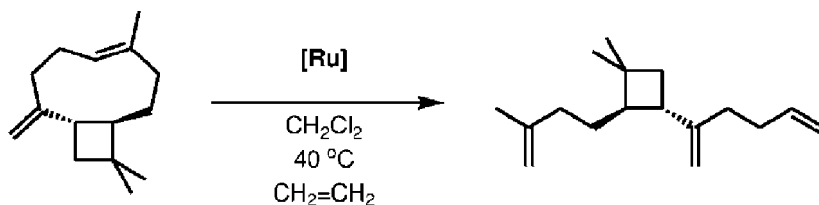
Etenoliza oleinianu etylu



Oleinian etylu przepuszczono przez cienką warstwę (2 cm) obojętnego tlenku glinu (Alfa Aesar, tlenek glinu, aktywowany, neutralny, Brockmann Grade I, 58 A, 60 Mesh Powder, S.A. $150 \text{ m}^2/\text{g}$) i umieszczono w szklanym reaktorze. Następnie dodano tetradekan (0,8 ml, Sigma Aldrich). Mieszaninę dobrze wymieszano i pobrano „próbkę zerową” (1–2 krople na końcu pipetki Pasteura). Roztwór prekatalizatora (w suchym CH_2Cl_2) przygotowany wcześniej w innym naczyniu dodano w jednej porcji do reaktora (0,1 ml, 500 ppm). Wcześniej ogrzany autoklaw (do temperatury 50°C) zamknięto i połączono z linią etylenu. Reaktor przepłukano gazowym etylenem 3×10 barów (etylen o czystości $3.0 \rightarrow 99,9\%$, Linde), i następnie podniesiono ciśnienie do 10 barów ciśnienia dynamicznego etylenu. Po 3 godzinach mieszania reaktor ochłodzono w łaźni lodowej (przez 2 min), ciśnienie obniżono, reaktor otworzono i próbkę (1 ml) mieszaniny reakcyjnej zgaszono za pomocą 4 ml roztworu eteru etylowowinylowego w CH_2Cl_2 ($C = 2 \text{ M}$). Do 0,2 ml otrzymanej mieszaniny dodano 0,8 ml CH_2Cl_2 i analizowano za pomocą GC. Wyniki eksperymentów patrz fig. 9a.

Przykład XVIII

Etenoliza kariofilenu



Do roztworu kariofilenu (90 mg, 0,1 ml, 0,434 mmola) w chlorku metylenu (4 ml), dodano $100 \mu\text{l}$ roztwór prekatalizatora w chlorku metylenu (ilość kompleksu: patrz tabela). Autoklaw trzykrotnie przedmuchano etylenem, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury 40°C pod ciśnieniem

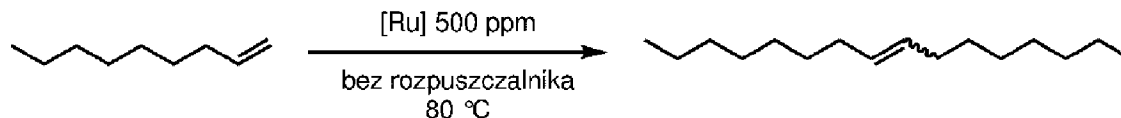
10 barów dynamicznego ciśnienia etylenu przez 1 godzinę. Po godzinie, autoklaw schłodzony do temperatury 0°C w lodzie (5 minut). Schłodzoną mieszaninę reakcyjną zgaszono roztworem SnatchCat (Apeiron). Po 15 minutach mieszania, dodano 10 ml heksanu. Roztwór przesączono przez warstwę żelu krzemionkowego, którą następnie przemyto roztworem 25% (v/v) chlorku metylenu w heksanie. Przesącz odparowano. Otrzymano bezbarwny olej. Skład próbki (stosunek produktu do substratu) został obliczony na podstawie stosunku sygnałów na widmie ^1H NMR.

T a b e l a 6
Wyniki reakcji etenolizy kariofilenu

Prekat. [Ru]	Warunki ilość kompleksu, ciśnienie etylenu (czystość) temperatura, stężenie, czas	Konwersja [%]	TON	TOF [1/h]
Ru-3	0,5% mola, 10 barów (3.0) 40 °C, 0,1 M, 1 godz.	100	200	200
Ru-1	0,5% mola, 10 barów (3.0) 40 °C, 0,1 M, 1 godz.	55	92	92
Ru-4	0,5% mola, 10 barów (3.0) 40 °C, 0,1 M, 1 godz.	79	154	154
Ru-3	0,5% mola, 10 barów (3.0) temp. pokojowa, 0,1 M, 1 godz.	100	188	188
Ru-3	0,1% mola, 10 barów (3.0) 40 °C, 0,1 M, 1 godz.	100	953	953
Ru-3	0,1% mola, 10 barów (3.0) temp. pokojowa, 0,1 M, 1 godz.	72	686	686
Ru-3	0,05% mola, 10 barów (3.0) 40 °C, 0,1 M, 1 godz.	100	1797	1797
Ru-1	0,05% mola, 10 barów (3.0) 40 °C, 0,1 M, 1 godz.	4	81	81
Ru-4	0,05% mola, 10 barów (3.0) 40 °C, 0,1 M, 1 godz.	20	404	404
Ru-3	0,05% mola, 10 barów (3.0) temp. pokojowa, 0,1 M, 1 godz.	47	845	845
Ru-3	0,01% mola, 10 barów (3.0) 40 °C, 0,1 M, 1 godz.	32	2876	2876
Ru-3	0,025% mola, 10 barów (3.0) 40 °C, bez rozpuszcz., 1 godz.	SM, produkty polimeryzacji, brak pełnej konwersji	-	-
Ru-3	0,01% mola, 10 barów (3.0) 40 °C, bez rozpuszcz., 1 godz.	SM, produkty polimeryzacji, brak pełnej konwersji	-	-
Ru-3	0,025% mola, 10 barów (4,5) 40 °C, 0,4 M, 3 godz.	68	2715	905
Ru-1	0,025% mola, 10 barów (4,5) 40 °C, 0,4 M, 3 godz.	33	1316	439
Ru-4	0,025% mola, 10 barów (4,5) 40 °C, 0,4 M, 3 godz.	49	1965	655

Przykład XIX

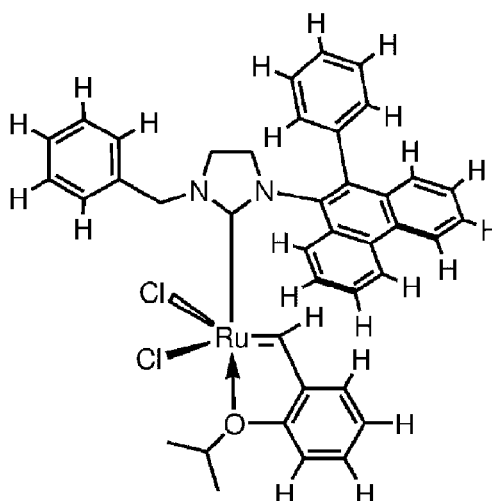
Selektywność homotatezy 1-oktenu, analiza procesu izomeryzacji vs. metatezy olefin



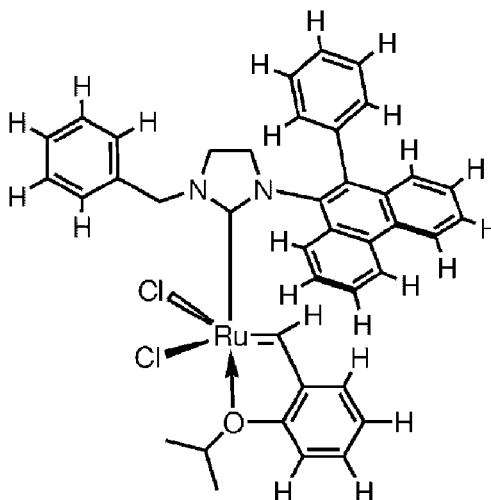
W naczyniu typu Schlenka umieszczono 1,5 ml (9,37 mmola, 1 równoważnik) 1-oktenu oraz 0,5 ml (1,9 mmola, 0,2 równoważnika) tetradekanu jako wzorca wewnętrznego. Pobrano próbkę „0” (2–3 krople na końcu pipety Pasteura). Mieszaninę ogrzano do temperatury 80°C, po czym dodano 500 ppm (0,0005 równoważnika) prekatalizatora. Próbki pobierano po różnych czasach (10 min, 30 min, 1 godz., 2 godz., 24 godz.), gasząc je roztworem SnatchCata w chlorku metylenu. Tak uzyskane próbki zbadano za pomocą chromatografu gazowego z detektorem płomieniowym (FID). Wyniki – patrz fig. 10a oraz 10b.

Zastrzeżenia patentowe

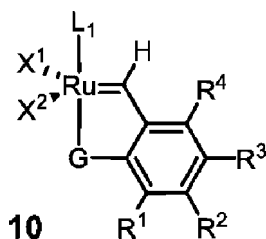
1. Związek o wzorze **Ru-3**:

**Ru-3**

2. Sposób wytwarzania związku o wzorze **Ru-3**:

**Ru-3**

znamienny tym, że alkilidenowy kompleks rutenu o wzorze **10**:



w którym:

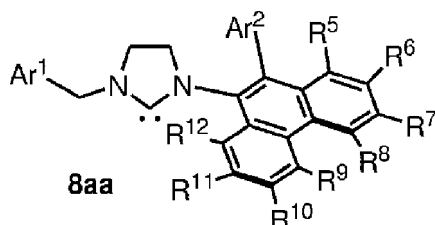
L^1 oznaczają ligand obojętny $P(R^a)_3$, w którym każdy R^a oznacza niezależnie alkil C_1-C_{12} , cykloalkil C_3-C_{12} ;

X^1 i X^2 oznaczają atom chloru;

G oznacza atom tlenu;

R^1 , R^2 , R^3 i R^4 oznaczają atom wodoru;

poddaje się reakcji z karbenem o wzorze **8aa**:



w którym:

Ar_1 i Ar_2 oznaczają fenyl;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} i R^{12} oznaczają atom wodoru.

3. Zastosowanie związku według zastrz. 1 o wzorze **Ru-3** jako prekatalizatora i/lub katalizatora w reakcjach metatezy olefin.
4. Zastosowanie według zastrz. 3, w którym związek o wzorze **Ru-3** stosuje się jako prekatalizator i/lub katalizator w reakcjach metatezy zamykania pierścienia (RCM), homometatezy, metatezy krzyżowej (CM), etenolizy, izomeryzacji, w reakcji metatetycznego diastereoselektywnego przegrupowania pierścienia (DRRM), metatezy typu „alken-alkin” (en-yn) lub reakcjach polimeryzacji typu ROMP.
5. Zastosowanie według zastrz. 3 albo 4, w którym związek o wzorze **Ru-3** stosuje się jako prekatalizator i/lub katalizator w reakcji metatetycznej polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROMP) dicyklopentadienu lub norbornenu.

Rysunki

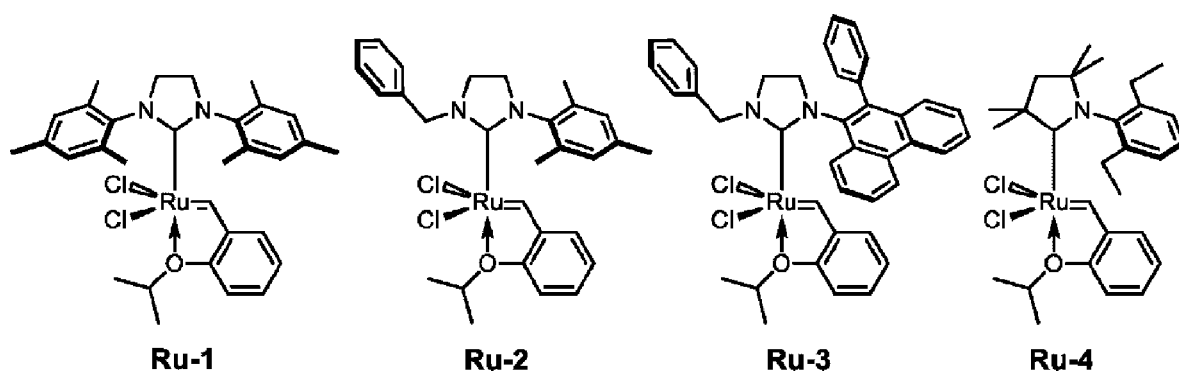


Fig. 1

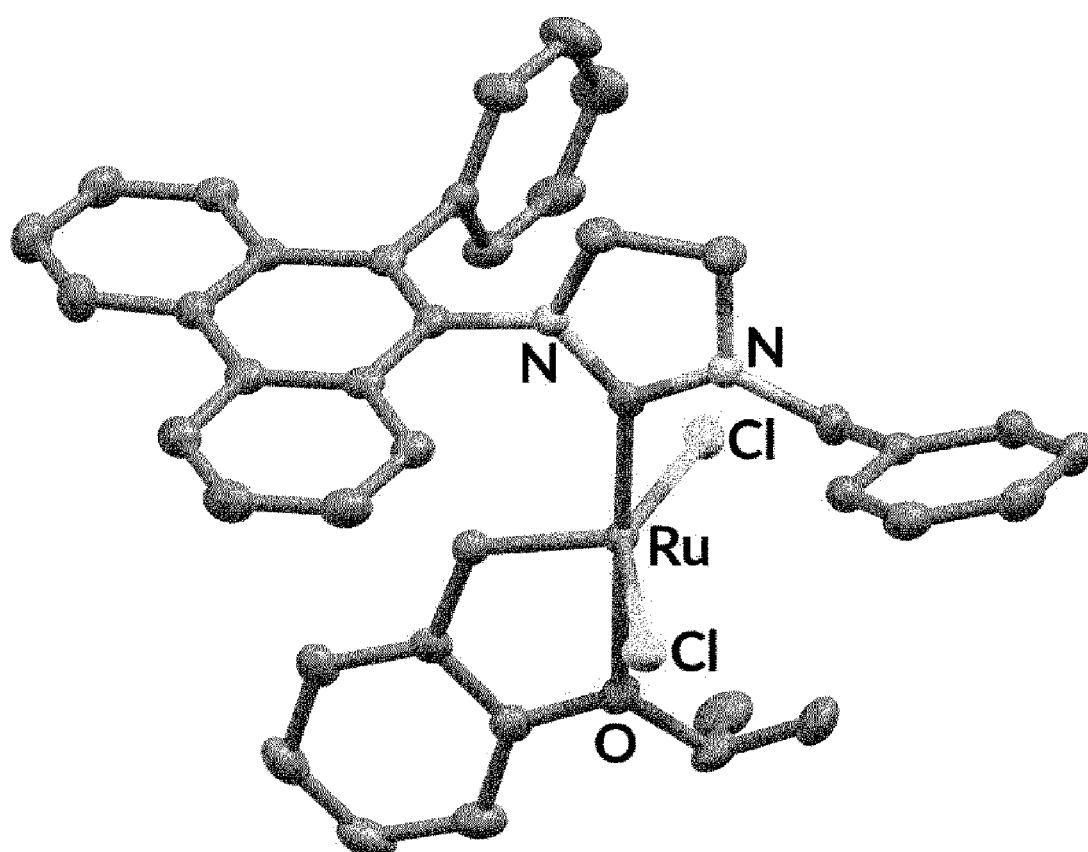


Fig. 2

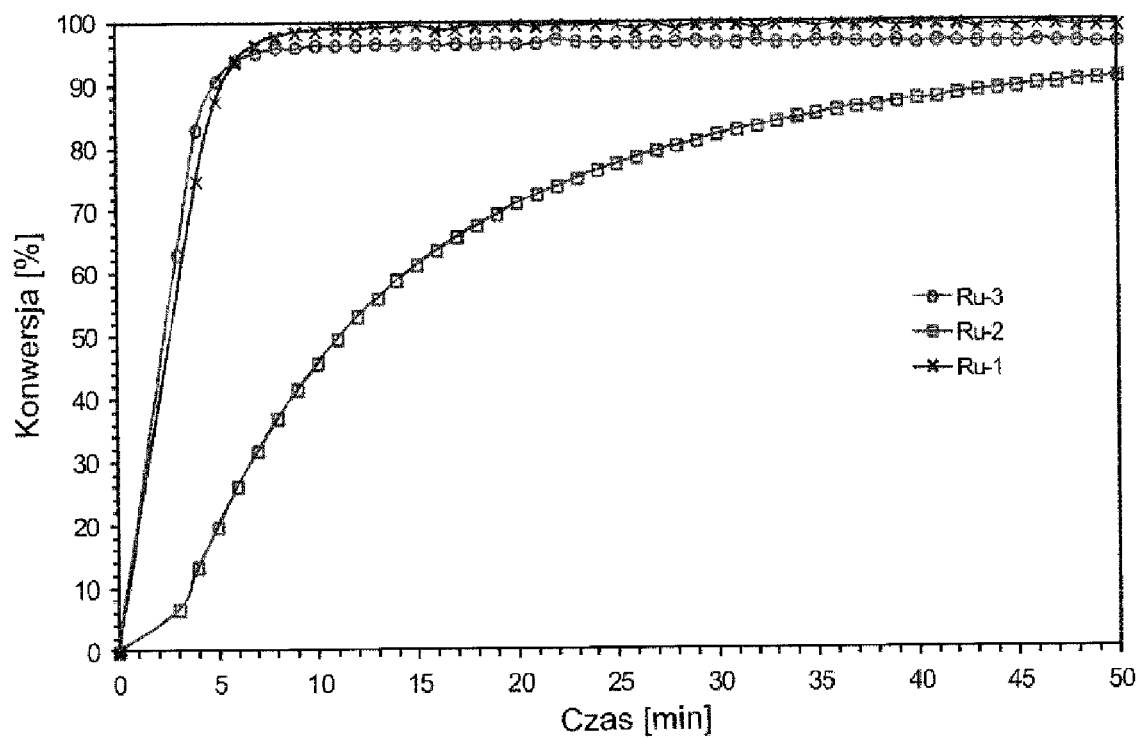


Fig. 3

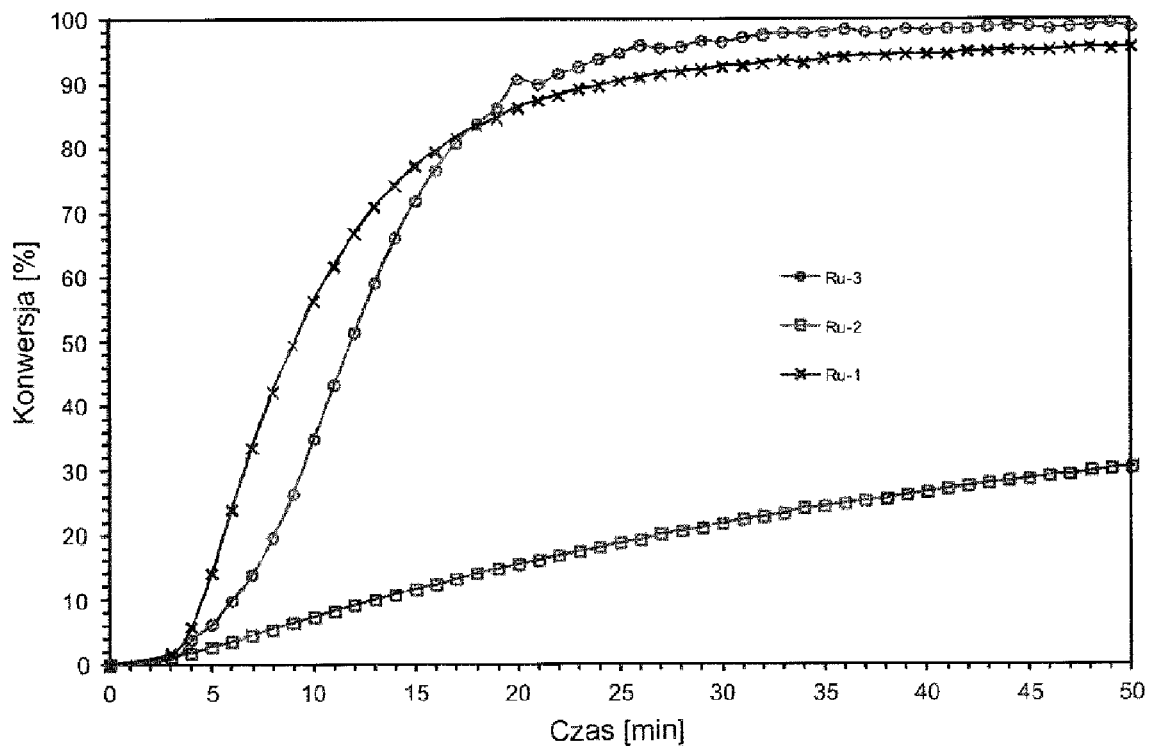


Fig. 4

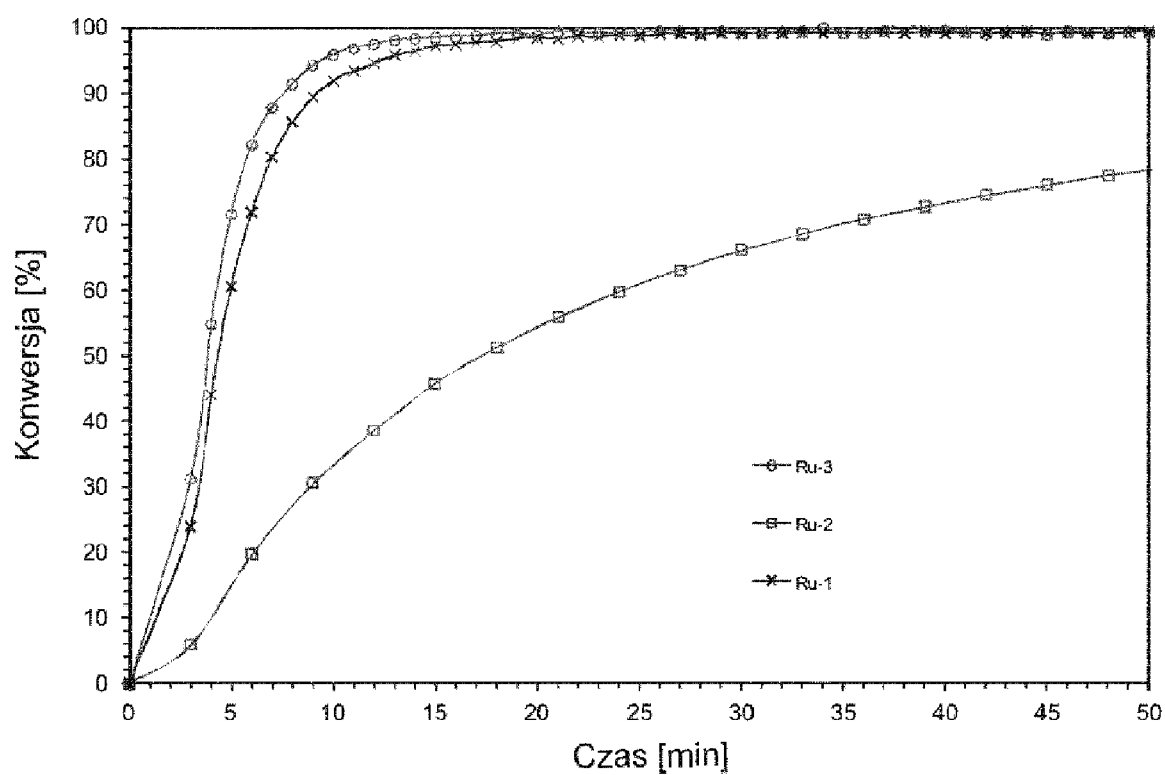


Fig. 5

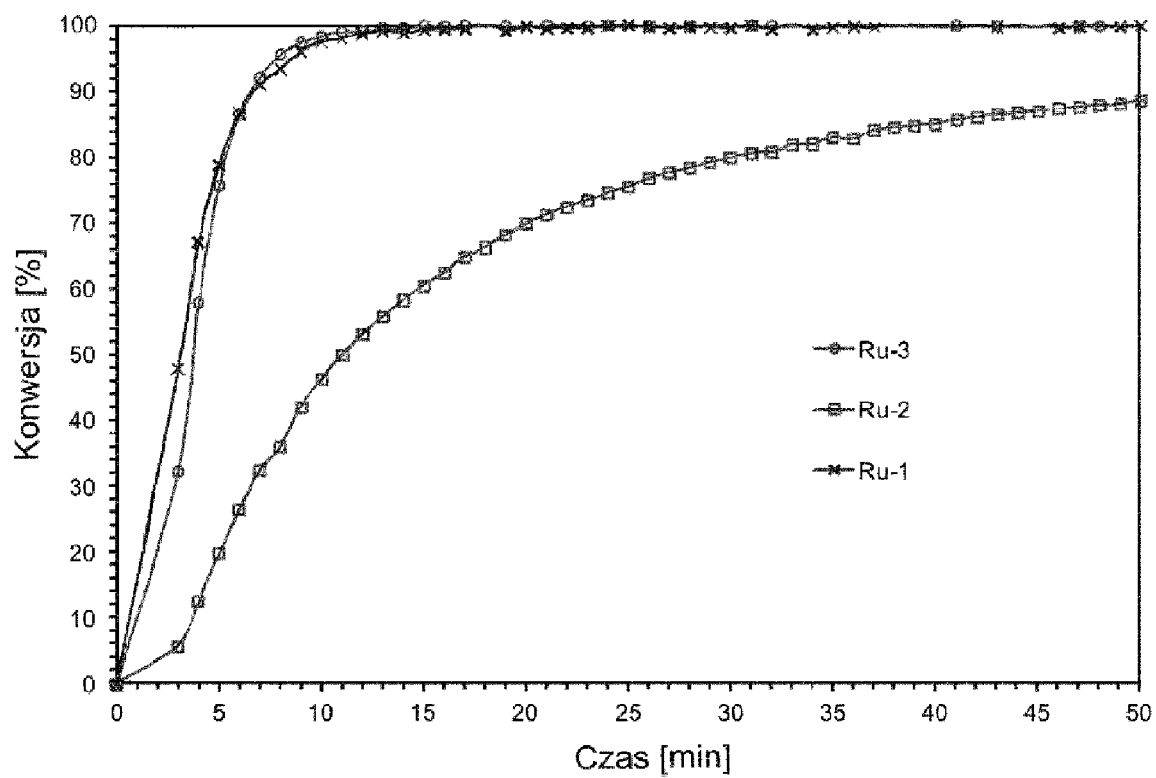


Fig. 6

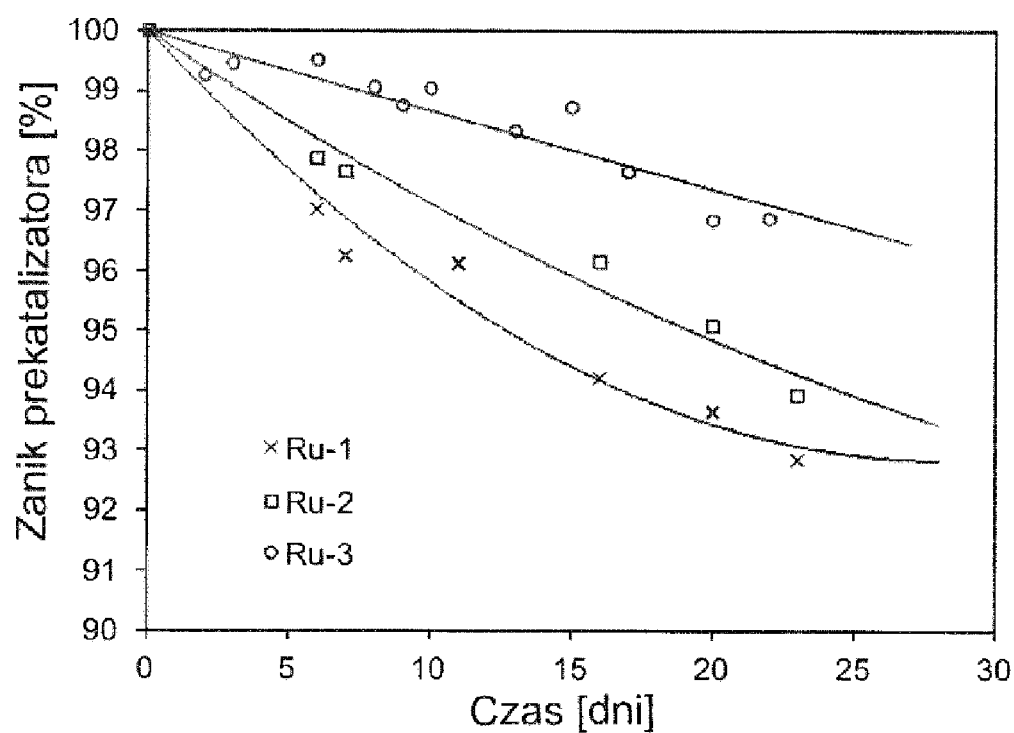


Fig. 7

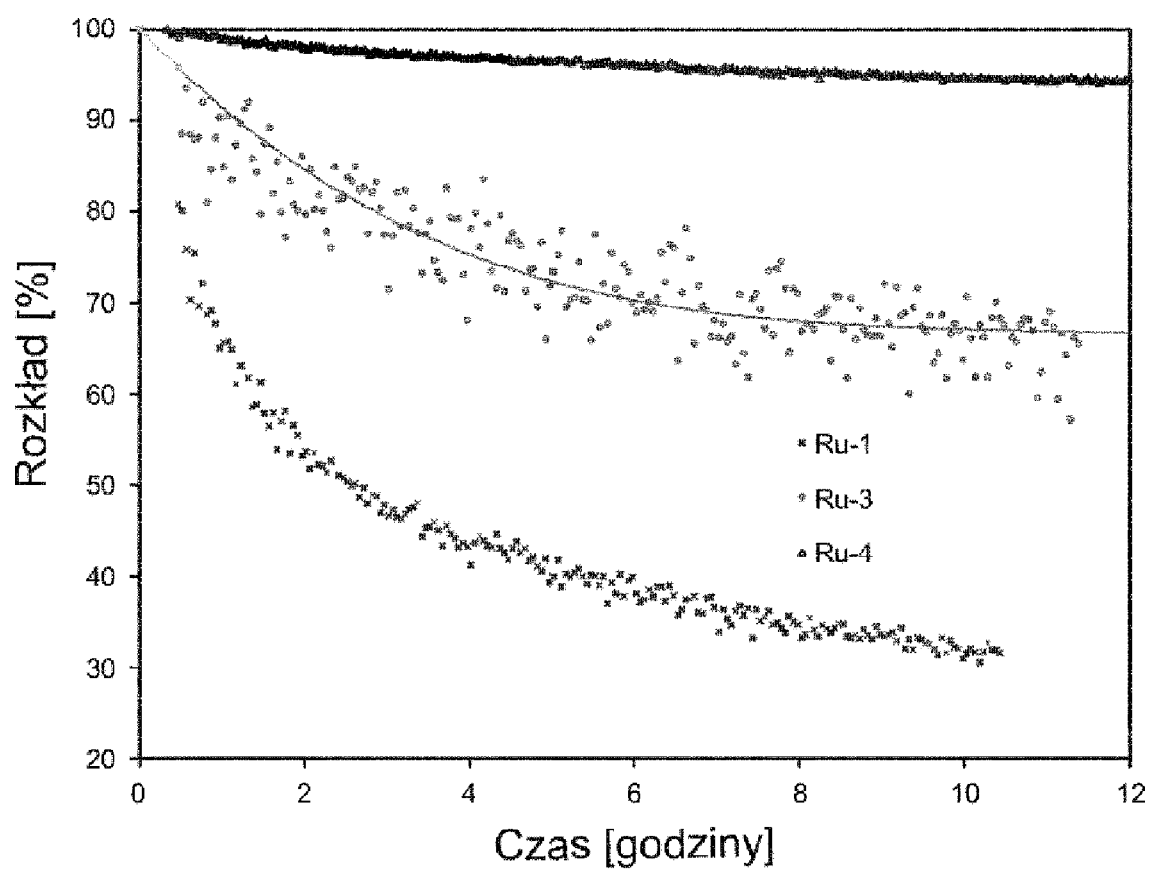


Fig. 8

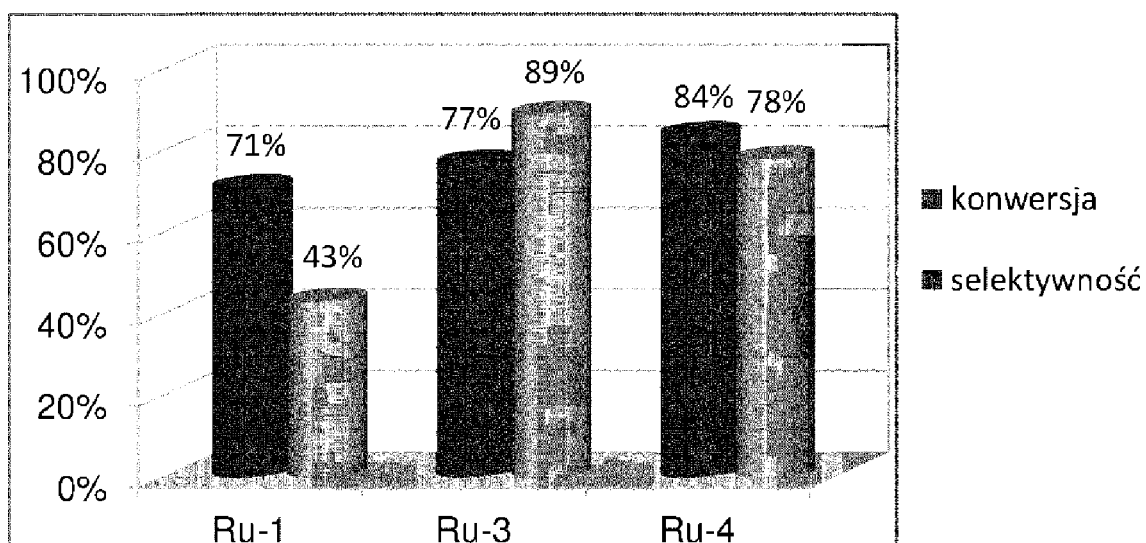


Fig. 9a

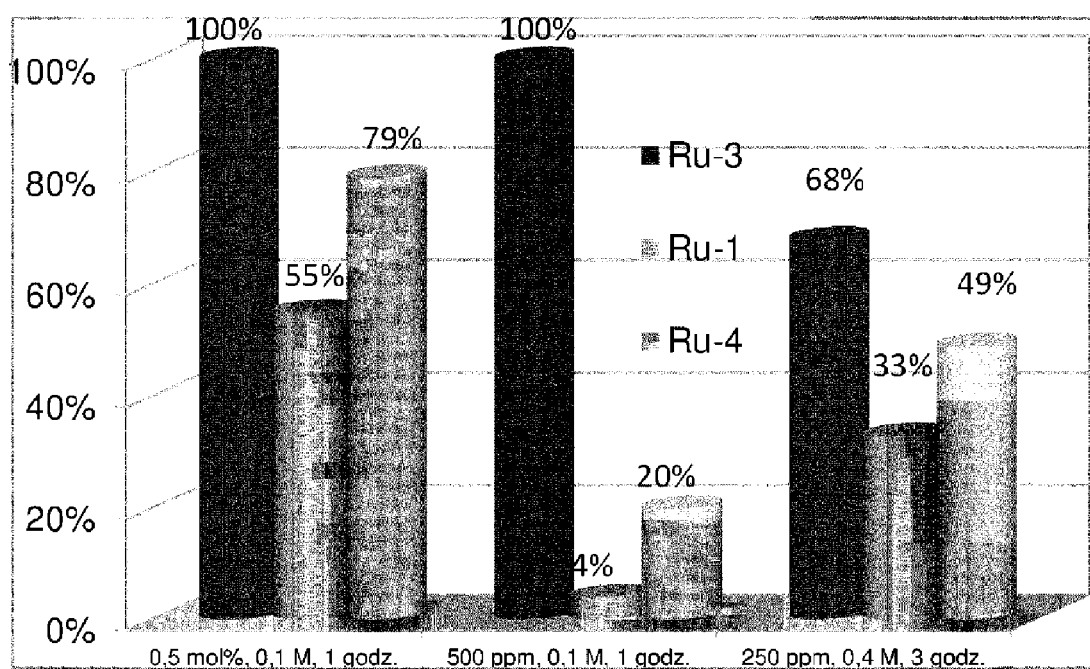


Fig. 9b

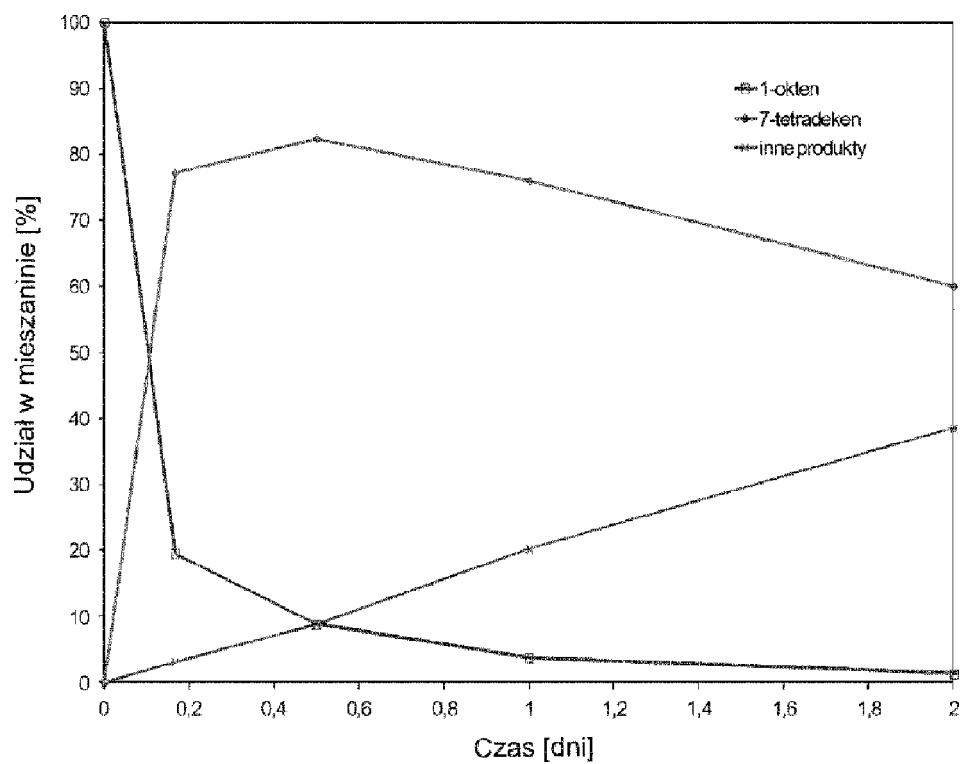


Fig. 10a

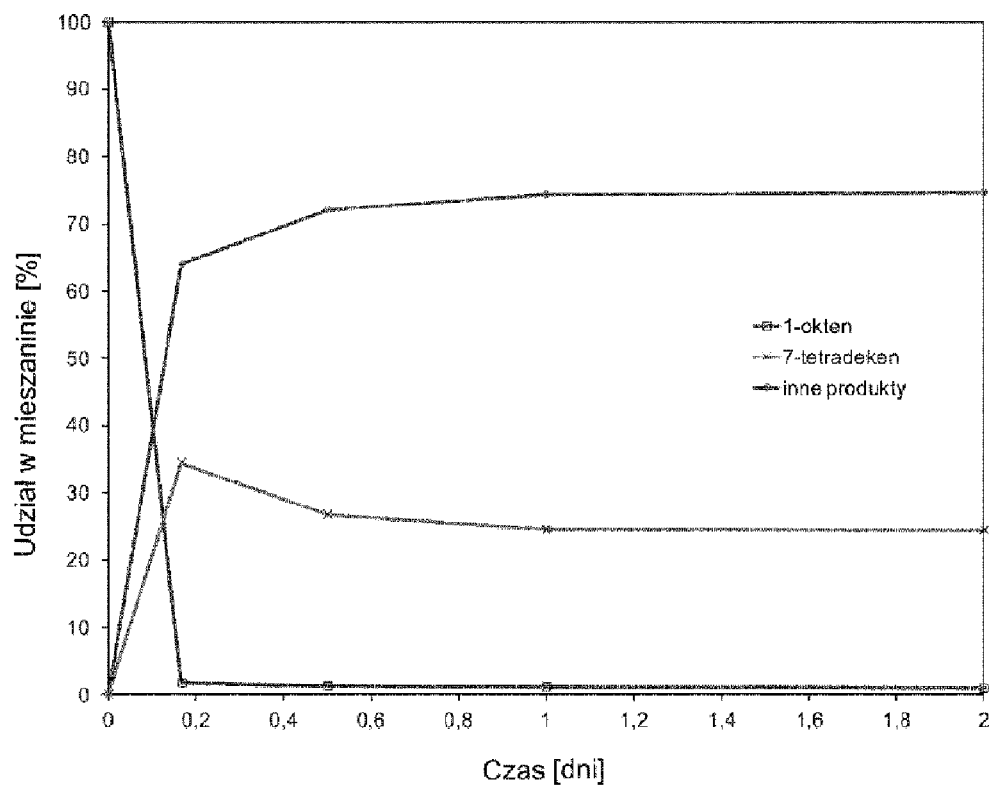


Fig. 10b