

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 242934 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **432325**

(22) Data zgłoszenia: **2019.12.23**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2021.06.28 BUP 13/2021**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.05.22 WUP 21/2023**

(51) MKP:

C07F 15/00 (2006.01)

B01J 31/22 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**APEIRON SYNTHESIS SPÓŁKA AKCYJNA,
Wrocław, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**MICHAŁ CHWALBA, Wrocław, PL
ANNA GAWIN, Warszawa, PL
KRZYSZTOF SKOWERSKI,
Jabłonowo Pomorskie, PL**

(74) Pełnomocnik:

Cezary Samojłowicz, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

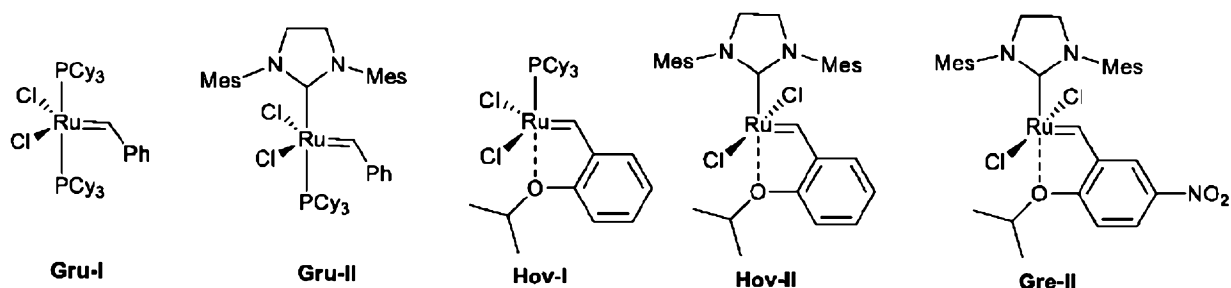
Kompleks rutenu i zastosowanie kompleksu rutenu jako katalizatora

PL 242934 B1

Opis wynalazku

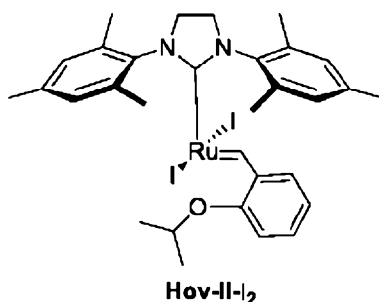
Przedmiotem wynalazku jest kompleks rutenu zdefiniowany poniżej oraz zastosowanie kompleksu rutenu jako katalizatora w reakcji metatezy olefin z utworzeniem wiązania wewnętrznego C=C. Wynalazek ten znajduje zastosowanie w szeroko rozumianej syntezie organicznej.

W ostatnich latach poczyniono duży postęp w zastosowaniu metatezy olefin w syntezie organicznej [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]. W stanie techniki znanych jest wiele katalizatorów, które posiadają zarówno wysoką aktywność w różnych typach reakcji metatezy, jak i dużą tolerancję na grupy funkcyjne. Dzięki połączeniu tych cech, katalizatory metatezy mają istotne znaczenie w nowoczesnej syntezie organicznej i przemyśle. Najszerzej opisywane w literaturze (pre)katalizatory stanowią kompleksy typu Grubbsa (Gru), Hoveydy (Hov), indenylidenowe, a w ostatnim czasie katalizatory typu Bertranda posiadające karbenowy ligand cykloalkiloaminowy (CAAC) [Grubbs i in. *Chem. Rev.* 2010, 110, 1746-1787; Nolan i in. *Chem. Commun.* 2014, 50, 10355-10375]. W pozostałych przypadkach większość struktur katalizatorów metatezy olefin wywodzi się z tych wyżej wymienionych kompleksów rutenu.

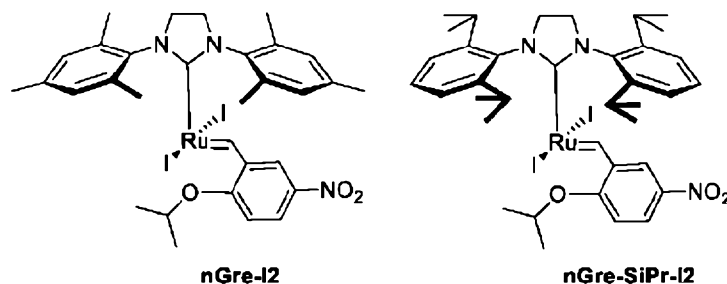


Z punktu widzenia zastosowań przemysłowych istnieje zapotrzebowanie na katalizatory o bardzo wysokiej trwałości i odporne na zanieczyszczenia. Dodatkowo w celu redukcji kosztów i powstających produktów ubocznych pożądanym jest stosowanie jak najmniejszej ilości katalizatora. Istnieje wiele przykładów przemysłowych aplikacji kompleksów rutenu, w których kluczowym była optymalizacja procesu prowadząca do zmniejszenia ilości katalizatora. Reprezentatywnym przykładem jest zastosowanie katalizatora **Gre-II** w reakcji makrocyclizacji [Farina, V., Shu, C., Zeng, X., Wei, X., Han Z, Yee, N. K., Senanayake, C. H., *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, 13, 250-254]. Zastosowanie **Gre-II** w tym procesie umożliwiło znaczne zredukowanie ilości użytego katalizatora, a także zmniejszenie objętości rozpuszczalnika, w stosunku do warunków procesu, gdzie zastosowano katalizator **Hov-I**.

W stanie techniki znany jest katalizator **Hov-II-I₂** posiadający ligandy jodkowe [Wappel, J., Urbina-Blanco, C. A., Abbas, M., Albehng, J. H., Saf, R., Nolan, S. P., Slugovc, C. *Beilstein J. Org. Chem.* 2010, 6, 1091-1098]. Zastosowanie tego związku zostało zaprezentowane na przykładzie reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia (RCM) i metatezy krzyżowej (CM). W każdym z przykładów ujawnionych w publikacji efektywność (pre)katalizatora jodkowego była porównywalna z efektywnością jego dichlorowego analogu. Ilość użytego katalizatora wynosiła ok. 1-5 mol%. Ponadto, nie została opisana selektywność tego związku w tworzeniu wiązań podwójnych.



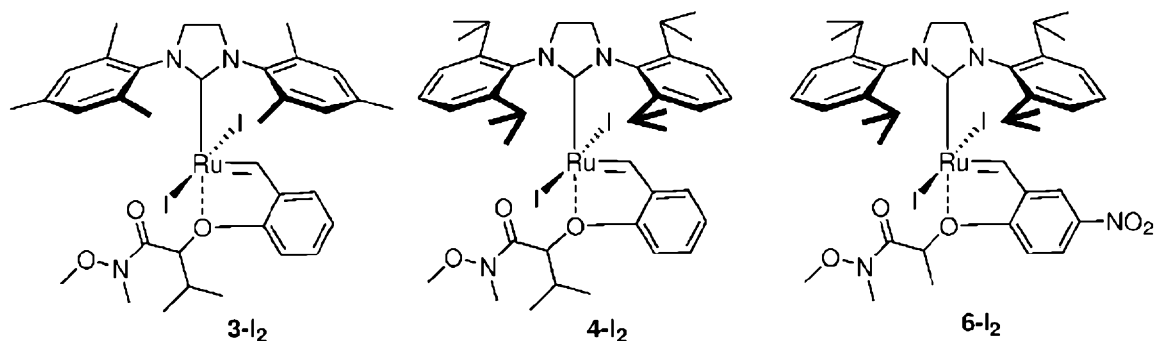
Inne zastosowanie jodkowych kompleksów typu Hoveydy, w reakcjach metatezy zostało ujawnione w publikacji *Tracz, A., Matczak, M., Urbaniak, K., Skowerski, K. Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1823–1832.



W publikacji tej udowodniono wpływ (pre)katalizatorów jodkowych na selektywność tworzenia wiązania podwójnego. Zauważono, że zastosowanie kompleksu z ligandami jodkowymi pozwala znacząco zwiększyć selektywność reakcji metatezy. Ilość użytego katalizatora w reakcjach CM wynosiła ok. 0,4–0,5 mol%, natomiast w prostych reakcjach RCM powyżej 0,0025 mol%.

Celem niniejszego wynalazku było opracowanie nowych katalizatorów metatezy olefin z utworzeniem wiązania wewnętrznego, wykazujących wysoką aktywność przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej selektywności.

Przedmiotem wynalazku jest kompleks rutenu wybrany spośród związków o wzorze:



Przedmiotem wynalazku jest także zastosowanie kompleksu rutenu wybranego spośród związków o wzorach przedstawionych powyżej jako katalizatora w reakcji metatezy olefin z utworzeniem wiązania wewnętrznego C=C.

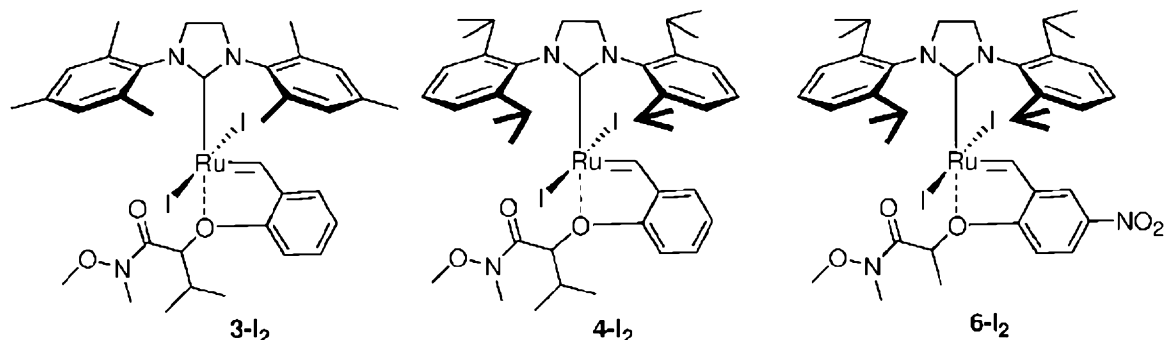
Korzystnie zastosowanie obejmuje prowadzenie reakcji metatezy wybranej spośród metatezy z zamknięciem pierścienia (RCM), homometatezy (self-CM) i metatezy krzyżowej (CM).

W wyniku prowadzonych przez Twórców prac badawczych okazało się, że zastosowanie wybranych związków kompleksowych rutenu posiadających anionowe ligandy jodkowe, pozwala przeprowadzić reakcję metatezy z utworzeniem wiązania wewnętrznego przy użyciu katalizatora w ilości poniżej 50 ppm, a więc znacznie mniejszej niż w dotychczasowych rozwiązaniach przy zachowaniu wysokiej selektywności. Wyniki prac doświadczalnych pokazały, że katalizatory z ligandami jodkowymi cechują się bardzo wysoką trwałością i odpornością na obecność różnych grup funkcyjnych. Ponadto, związki te okazały się odporne na działanie zanieczyszczeń znajdujących się w rozpuszczalnikach. Dzięki tym właściwościom, możliwe jest przeprowadzenie reakcji metatezy z użyciem bardzo małej ilości katalizatora. Szczególnie wysoką selektywność reakcji zaobserwowano przypadku metatezy z zamknięciem pierścienia (RCM), homometatezy (self-CM) i metatezy krzyżowej (CM). Zauważono również, że dodawanie katalizatora według wynalazku za pomocą pompy infuzyjnej w postaci roztworu pozwoliło uzyskać zbliżoną selektywność, w porównaniu do dodawania kompleksu rutenu do reakcji w porcjach.

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.

Działanie kompleksu rutenu według wynalazku porównano ze znanymi (pre)katalizatorami rutenowymi, których struktury zostały zilustrowane poniżej:



Substraty: karbaminian benzylo(allilo)heks-5-en-2-ynlu (**S1**), octan heksenolu (**S2a**), ester etylowy kwasu 10-undekenowego [undekenian etylu] (**S2b**) i ester metylowy kwasu 9-dekenowego (**S3**) są związkami dostępnymi handlowo. **S1** i **S2b** destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem i przechowywano nad aktywowanym tlenkiem glinu. Wszystkie reakcje prowadzono w atmosferze argonu. Toluen przemyto kwasem cytrynowym, wodą, wysuszono sitami molekularnymi 4Å i odtleniono przy pomocy argonu.

Skład mieszanin reakcyjnych badano za pomocą chromatografii gazowej, używając aparatu PerkinElmer Clarus 680 GC wyposażonego w kolumnę kapilarną GL Sciences InertCap® 5MS/NP.

Poszczególne składniki mieszanin reakcyjnych identyfikowano poprzez porównanie czasów retencji z wzorcami handlowymi lub wyizolowanymi z mieszanin reakcyjnych, dla których strukturę potwierdzono za pomocą NMR.

Przykład 1

Reakcja wymiany liganda chlorkowego na jodkowy

Odpowiedni chlorkowy kompleks rutenu (**3-Cl₂**, **4-Cl₂** oraz **6-Cl₂**)(1 równoważnik) rozpuszczono w metanolu (C = 0,1 M) i dodano porcję KI (jodek potasu – 30 równoważników). Całość mieszano przez 12 godzin. Kolejno osad odsączono, roztwór odparowano, a następnie rozpuszczono w chlorku metylenu i przesączono przez ciekłą warstwę żelu krzemionkowego. Przesącz zateżono i dodano nową porcję metanolu oraz KI. Procedurę powtórzono trzykrotnie. W ostatnim etapie przeprowadzono krystalizację otrzymanego kompleksu z mieszaniny rozpuszczalników chlorek metylenu – metanol.

3-I₂: ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 16,72 - 16,42 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,91 - 6,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 6,72 - 6,66 (td, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,64 - 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,21 - 5,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,84 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,62 (d, J = 12,0, 9,4 Hz, 1H), 3,59 - 3,47 (ddd, J = 10,9, 9,4, 5,6 Hz, 1H), 3,44 - 3,36 (dt, J = 11,2, 9,6 Hz, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 6H), 2,97 - 2,87 (s, 3H), 2,82 - 2,75 (s, 3H), 2,63 - 2,60 (s, 3H), 2,49 - 2,46 (s, 3H), 2,27 - 2,24 (s, 3H), 2,21 - 2,18 (s, 3H), 0,94 - 0,91 (s, 1H), 0,90 - 0,85 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,83 - 0,77 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

4-I₂: ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 16,80 - 16,50 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (dd, J = 14,9, 7,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 4H), 6,70 - 6,52 (m, 2H), 5,21 - 4,89 (m, 2H), 4,55 - 4,22 (m, 2H), 3,94 - 3,51 (m, 5H), 3,20 - 3,11 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (s, 3H), 1,97 - 1,68 (m, 6H), 1,69 - 1,46 (m, 4H), 1,39 - 1,13 (m, 15H), 0,94 - 0,80 (m, 6H).

6-I₂: ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 16,46 - 16,30 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,22 (m, 7H), 5,97 - 5,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,12 - 4,96 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,78 - 4,63 (m, 1H), 4,28 - 4,06 (m, 2H), 3,88 - 3,58 (m, 5H), 3,09 - 2,92 (s, 3H), 2,66 - 2,55 (s, 3H), 1,86 - 1,68 (dd, J = 28,6, 6,2 Hz, 6H), 1,56 - 1,50 (m, 2H), 1,42 - 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,31 - 1,15 (m, 15H).

Przykład 2

Reakcja RCM substratu **S1**

Do roztworu **S1** (0,6 g, 2,2 mmola) w toluenie (11 ml) w temperaturze 50°C dodano w jednej porcji (pre)katalizator (0,044 μmola, 20 ppm) w toluenie (20 μl). W odpowiednich (podanych w tabeli 1 poniżej) odstępach czasowych pobierano próbki mieszaniny reakcyjnej, do których dodawano 3 krople eteru

etylowo-winyłowego w celu dezaktywacji katalizatora. Próbkę analizowano przy pomocy chromatografii gazowej.

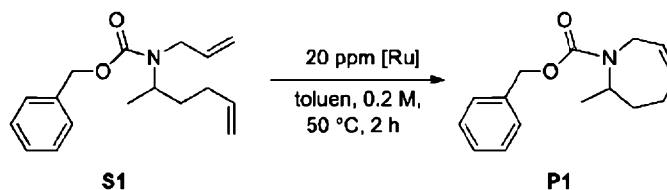


Tabela 1. Porównanie stopnia konwersji z użyciem kompleksów jodkowych i chlorkowych 3,4 oraz 6 w reakcji RCM substratu S1.

	3-I ₂	3-Cl ₂	4-I ₂	4-Cl ₂			6-I ₂	6-Cl ₂
15 min	15	6	16	23			3	13
60 min	21	7	41	23			5	14
90 min	23	7	47	25			8	14

W reakcji RCM związku S1 katalizatory jodkowe **3** (90 min, 23% konw.) i **4** (90 min, 47% konw.) wykazały wyższą aktywność niż ich dichlorkowe analogi **3** i **4**: odpowiednio 90 min, 7% i 25% konw.

Przykład 3

Reakcja CM octanu heksenolu (**S2a**) z undekenianem etylu (**S2b**)

Do roztworu **S2a** (2 g, 14 mmola, **1** równoważnik molowy) i **S2b** (0,655 ml, 10,0 mmola, **1** równoważnik molowy) w temperaturze 40°C w atmosferze argonu dodawano w porcjach co 10 min roztwór odpowiedniego (pre)katalizatora z grupy związków o wzorach **3**, **4** oraz **6** (5 ppm) w toluenie (20 µl). Całość mieszano przez 2 godz. W czasie trwania reakcji przez roztwór przepuszczano strumień argonu. Pobrano próbki, do których dodano 3 krople eteru etylowo-winyłowego w celu dezaktywacji katalizatora. Próbkę analizowano przy pomocy chromatografii gazowej.

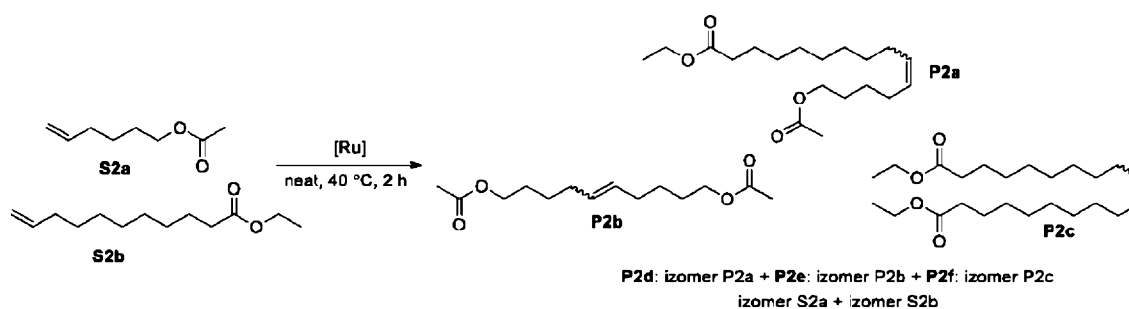


Tabela 2. Porównanie stopnia konwersji z użyciem kompleksów jodkowych i chlorkowych 3, 4 oraz 6 w reakcji metatezy krzyżowej S2a i S2b. Katalizator dodawany w 10 porcjach po 5 ppm.

		S2a	S2b	P2a	P2b	P2c	Σizomerów P2d, P2e, P2f
3-I₂	25 ppm, 60 min	14,48	34,07	23,84	8,48	14,04	1,06
	50 ppm, 120 min	5,7	13,73	39	12,18	26,04	1,12
3-Cl₂	25 ppm, 60 min	18,84	40,47	11,04	3,56	6,9	1,31
	50 ppm, 120 min	12,79	28,75	24,85	8,06	16,73	6,06
4-I₂	25 ppm, 60 min	10,71	25,64	29,23	8,32	22,24	1,09
	50 ppm, 120 min	2,52	5,77	37,1	10,01	28,64	2,99
4-Cl₂	25 ppm, 60 min	8,68	18,46	34,06	10,1	23,41	2,38
	50 ppm, 120 min	1,7	3,91	40,38	11,59	28,63	7,72
6-I₂	25 ppm, 60 min	6,19	14,7	37,4	11,77	27,02	1,29
	50 ppm, 120 min	2,09	4,8	43,9	13,8	32	1,7
6-Cl₂	25 ppm, 60 min	19,6	48,6	20,8	6,4	13,7	1,1
	50 ppm, 120 min	9,7	23,71	29,35	84	23,5	2,9

Stosując kompleksy jodkowe posiadające ligandy NHC oraz ligand nitrowy uzyskano wyższą zawartość oczekiwanego produktu **P2a** w mieszaninie reakcyjnej, niż stosując ich chlorkowe analogi. W przypadku kompleksów posiadających ligand będący pochodną amidu Weinreba tylko kompleksy **3I₂** i **6-I₂** dały wyższą zawartość **P2a**.

W kolejnym eksperymencie przeprowadzono reakcję CM wyłącznie z użyciem kompleksów jodkowych, które dodawane były do mieszaniny za pomocą pompy infuzyjnej z szybkością wkraplania 20 µL/min.

Tabela 3. Porównanie stopnia konwersji z użyciem kompleksów jodkowych 3 i 4 w reakcji metatezy krzyżowej S2a i S2b. Katalizator dodawany za pomocą pompy infuzyjnej.

		S2a	S2b	P2a	P2b	P2c	Σizomerów P2d, P2e, P2f
4-I₂	12,5 ppm, 50 min	24,67	49,91	11,64	3,98	7,11	0,29
	25 ppm, 100 min	13,31	26,62	28,97	9,61	18,39	0,8
3-I₂	12,5 ppm, 50 min	22,76	47,58	14,14	5,51	7,62	0,49
	25 ppm, 100 min	13,69	30,92	26,91	9,83	15,74	1,02

W powyższym eksperymencie wszystkie kompleksy jodkowe wykazały podobną aktywność i selektywność. Dodawanie katalizatora za pomocą pompy infuzyjnej pozwoliło uzyskać wyższą selektywność, niż dodawanie w porcjach. Najlepszy wynik uzyskano dla katalizatora **4-I₂**: zawartość produktu **P2a** = 28,97% i najmniejsza ilość izomerów 0,8%.

Przykład 4

Reakcja homometatezy estru metylowego kwasu 9-dekenowego (**S3**)

Do **S3** (1,00 g, 5,4 mmola) w temperaturze 55°C w atmosferze argonu dodano w trzech porcjach, w odstępach 20 minut, roztwór odpowiedniego (pre)katalizatora (10 ppm) w toluenie (20 µl). W czasie trwania reakcji przez roztwór przepuszczano strumień argonu. Pobierano próbki, do których dodawano 3 krople eteru etylowo-winylowego w celu dezaktywacji katalizatora. Próbki analizowano przy pomocy chromatografii gazowej.

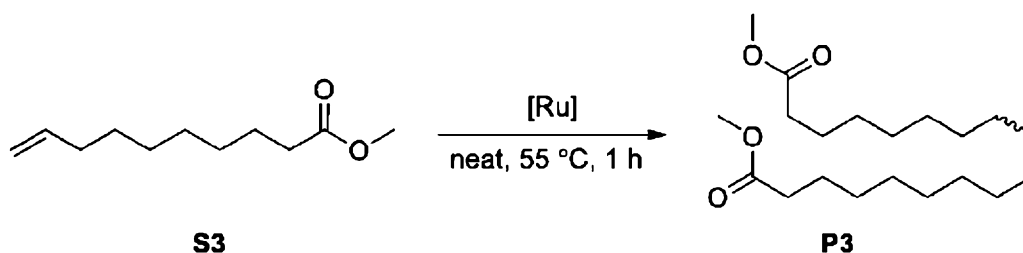


Tabela 4. Porównanie aktywności kompleksów jodkowych i chlorkowych 3, 4 oraz 6 w reakcji homometatezy substratu **S3**.

		10 ppm	20 ppm	30 ppm
3-I₂	K [%]	0,11	19	41
	S [%]	3	83	91
3-Cl₂	K [%]	3,4	7,8	23
	S [%]	3	42	66
4-I₂	K [%]	0,05	16	40
	S [%]	2	79	75
4-Cl₂	K [%]	50	85	96
	S [%]	94	93	86
6-I₂	K [%]	74	92	98
	S [%]	95	93	87
6-Cl₂	K [%]	78	95	99
	S [%]	95	88	84

W tabeli powyżej wskazano, że K [%] oznacza konwersję reakcji wyrażoną w %, natomiast S [%] oznacza selektywność reakcji wyrażoną w %.

W reakcji homometatezy estru metylowego kwasu 9-dekenowego [**S3**] aktywniejszymi katalizatorami okazały się kompleksy chlorkowe – z wyjątkiem kompleksów jodkowych posiadających ligand będący pochodną amidu Weinreba (Tabela 4): **3-I₂** (K = 41%, S = 91%) natomiast w każdym przypadku wyższa selektywność została uzyskana przy użyciu kompleksów jodkowych.

Przykład 5

Reakcja homometatezy octanu 5-heksenolu (S2a)

Do **S2a** (5,00 g, 35,2 mmola) w temperaturze 60°C w atmosferze argonu dodano w jednej porcji roztwór odpowiedniego (pre)katalizatora (20 ppm) w toluenie (0,1 ml). Całość mieszano przez 2 godz. W czasie trwania reakcji przez roztwór przepuszczano strumień argonu. Pobrano próbki, do których dodano 3 krople eteru etylowo-winylowego w celu dezaktywacji katalizatora. Próbki analizowano przy pomocy chromatografii gazowej.

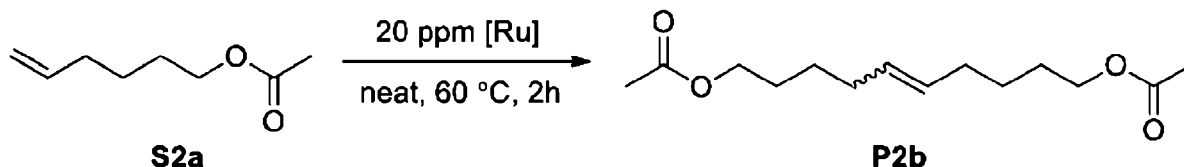


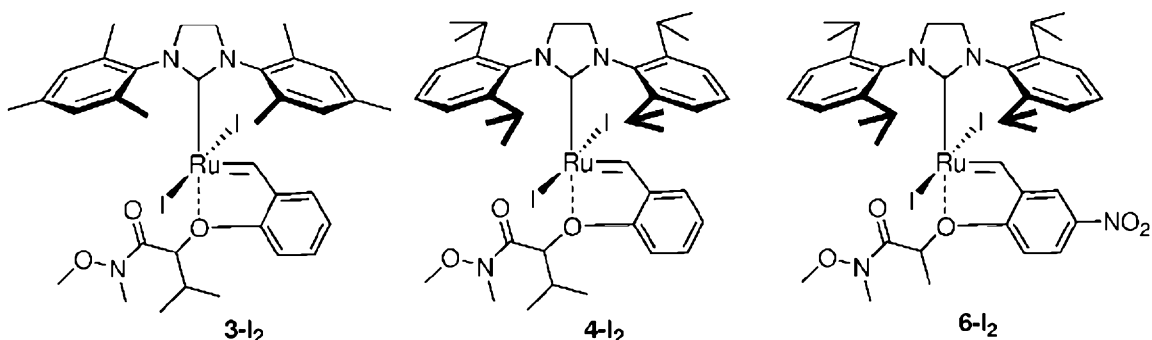
Tabela 5. Porównanie aktywności kompleksów jodkowych i chlorkowych 3,4 oraz 6 w reakcji homometatezy substratu S2a.

	S2a [%]	P2b [%]	Konwersja [%]	Selektywność[%]
3-I₂	21,88	70,69	78,12	90
3-Cl₂	6,77	60,72	93,23	65
4-I₂	11,82	76,59	88,18	86
4-Cl₂	0,04	59,15	99,96	59
6-I₂	22,67	65,02	77,33	84
6-Cl₂	0,51	63,63	99,49	63

Na podstawie wyników zamieszczonych w Tabelach można zauważyć, że wszystkie reakcje przeprowadzone przy użyciu kompleksów jodkowych dały znacznie wyższe selektywności oraz w większości niższe konwersje niż w przypadku zastosowania katalizatorów chlorkowych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kompleks rutenu wybrany spośród związków o wzorze:



2. Zastosowanie kompleksu rutenu określonego zastrz. 1 jako katalizatora w reakcji metatezy olefin z utworzeniem wiązania wewnętrznego C=C.
3. Zastosowanie według zastrzeżenia 2, **znamiennie tym**, że obejmuje prowadzenie reakcji metatezy wybranej spośród metatezy z zamknięciem pierścienia (RCM), homometatezy (self-CM) i metatezy krzyżowej (CM).