

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 960080 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 960080

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C08G 73/02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 04.07.1994

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 08.01.1996

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 08.01.1996

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 04.07.1994 PCT/NL1994/000152
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority
08.07.1993 BE 9300702

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **DSM N.V.**, Het Overloon 1, 6411 TE Heerlen, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **De Brabander van den Berg, Ellen Marleen**, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

2 • **Castelijns, Anna Maria Cornelia**, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

3 • **De Man, Hendrikus Cornelis Johannes**, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

4 • **Reintjens, Rafael Wilhelmus Elisabeth**, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Dendriittisen makromolekyylin valmistusmenetelmä

Förfarande för framställning av en dendritisk makromolekyl

Dendriittisen makromolekyylin valmistusmenetelmä - Förfarande för framställning av en dendritisk makromolekyl

5 Keksintö koskee dendriittisen makromolekyylin valmistusmenetelmää, jossa jokin määrä ydinmolekyyliä jossa on ainakin yksi funktionaalinen ryhmä, liuotetaan liuottimeen, minkä jälkeen suoritetaan vuorotellen lisäysreaktio ja hydrausreaktio, ja lisäysreaktion aikana lisätään liuokseen vinyylisyanidiksi-
10 nidiyksiköitä, jotka reagoivat funktionaalisten ryhmien kanssa siten, että muodostuu dendriittinen makromolekyyli jossa on syanidipääteryhmiä, ja hydrausreaktion aikana syanidiryhmät pelkistetään liuoksessa vedyn ja sopivan katalyytin avulla niin, että muodostuu funktionaalisia amiiniryhmiä.

15

WO-A-9314147 selostaa menetelmää, jossa diamiinia, esimerkiksi 1,4-diaminobutaania, liuotetaan metanoliin minkä jälkeen lisätään vinyylisyanidia, esimerkiksi akryylnitriiliä. Kun Michaelin lisäysreaktio on tapahtunut, poistetaan vinyylisyanidin ylimäärä tislamalla, minkä jälkeen saadaan syanidipääteistä reaktiotuotetta. Seuraavaksi tämä syanidipäätteinen reaktiotuote pelkistetään vedessä vedyn avulla. Näin saatu amiinipäätteinen reaktiotuote eristetään sitten haihduttamalla vesi pois. Nämä kaksi reaktiota suoritetaan vuorotellen
20 niin, että saadaan halutun reaktiovaiheen dendriittinen makromolekyyli.

25

WO-A-9314147:ssä selostetussa menetelmässä on haittana se, että syanidipäätteisen tuotteen konsentraatio hydrausreaktion aikana on suhteellisen alhainen. Yhtäältä tämä merkitsee sitä, että hydrausreaktion jälkeen on poistettava paljon liuotinta, kun taas toisaalta reaktoreiden kapasiteettia ei käytetä tehokkaasti hyväksi. Vaikka prosessia voidaan nostaa helposti ylöspäin ja se on mm. tästä syystä erittäin hyvin
30 soveltuva dendriittisten makromolekyylin valmistamiseen kaupallisessa mittakaavassa, se on epäedullinen edellä mainituista näkökohdista katsottuna. Lisähaittana on se, että on
35

lisättävä suhteellisen paljon katalyyttiä hydrausreaktioon. Vielä yhtenä haittana on vaahtoaminen, jota tapahtuu silloin kun liuotin tislataan pois hydrausreaktion päätyttyä ja kun reaktori avataan hydrausreaktion päätyttyä.

5

Esillä olevan keksinnön pyrkimyksenä on tarjota menetelmä, jossa ei esiinny edellä mainittuja haittoja, tai niitä esiintyy huomattavasti vähäisemmässä määrässä.

10 Keksinnölle on tunnusmerkillistä, että liuotin jossa hydrausreaktio tapahtuu, on alkoholi joka sisältää jonkin tietyn määrän verran ammoniakkia, ja ammoniakkimäärän ja syanidiryhmien lukumäärän välinen moolisuhde on suurempi kuin 0,8.

15 Moolisuhde ammoniakkimäärän ja syanidiryhmien lukumäärän välillä on useimmiten pienempi kuin 50. Suuri osa ammoniakista on useimmiten mukana kaasufaasissa; ainoastaan osa liukenee alkoholiin. Moolisuhde ammoniakkimäärän ja syanidiryhmien lukumäärän välillä on mieluummin suurempi kuin 1 ja pienempi
20 kuin 20.

Yllättäen on havaittu, että keksinnön mukaisen menetelmän avulla voidaan hydrausreaktioihin käytettyjen reaktorien kapasiteettia käyttää huomattavasti tehokkaammin hyväksi. Sa-
25 maten on havaittu, että keksinnön mukaisessa menetelmässä vaadittu katalyytin määrä on huomattavasti pienempi, ja että kyseessä olevien reaktioiden selektiivisyys paranee vielä keksinnön mukaisessa prosessissa. Lisäksi on käynyt ilmi, että vaahtoamista tapahtuu vähemmän tai ei laisinkaan hyd-
30 rausreaktion aikana ja silloin kun reaktori aukaistaan hydrausreaktion päätyttyä.

Angew.Chem.Int.Ed.Engl.29:n (1990) sivuilla 138-175 mainitaan useita mahdollisia dendriittisten makromolekyylien käyttöta-
35 poja, kuten dendriittisten makromolekyylien käyttäminen suolojen kalibrointiin, katalyytteinä (kantimina), selektiivisinä membraaneina, dendriittisten makromolekyylien käyttäminen

elektronisiin tarkoituksiin ja päällystämisiin, mutta dendriittisten makromolekyylien käyttäminen iskua lieventävinä aineina tai verkkouttamisaineina useissa muoveissa on myös kuviteltavissa.

5

Keksinnön mukaisessa menetelmässä liuotetaan jokin tietty määrä ydinmolekyyliä liuottimeen.

10

Molekyylit, joita voidaan käyttää esillä olevan keksinnön mukaisina ydinmolekyyleinä, ovat molekyylejä jotka sisältävät ainakin yhden funktionaalisen ryhmän. Esillä olevan keksinnön puitteissa funktionaalinen ryhmä on ryhmä, joka voi reagoida - valinnaisesti sopivan katalyytin mukanaollessa - vinyylisyanidiksiyksen kanssa.

15

Ryhmiä, jotka voivat reagoida vinyylisyanidiksiyksen kanssa edullisissa reaktio-olosuhteissa, ovat esimerkiksi hydroksyyli-ryhmät, primääriset tai sekundääriset amiiniryhmät, tioliryhmät, hiiliyhdisteet joissa on elektronegatiivisia substituenteja, kuten esteriryhmä, amidiryhmä, ketoniryhmä, aldehydiryhmä, karboksyylihapporyhmä ja niiden suolat. Ydinmolekyyli sisältää mieluummin hydroksyyli-ryhmän, primäärisen amiiniryhmän ja/tai sekundäärisen amiiniryhmän funktionaalisenä ryhmänä.

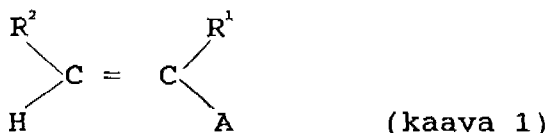
25

Riippuen funktionaalisen ryhmän luonteesta se voi reagoida yhden tai useamman vinyylisyanidiksiyksen kanssa. Jos funktionaalinen ryhmä voi reagoida F vinyylisyanidiksiyksen kanssa, sen funktionaalisuus on F . Hydroksyyli-ryhmä voi reagoida yhden vinyylisyanidiksiyksen kanssa ja siten sen funktionaalisuus F on 1. Primäärinen amiiniryhmä voi reagoida kahden vinyylisyanidiksiyksen kanssa ja siten sen funktionaalisuus F on 2. Useimmiten funktionaalisuus F on 1, 2 tai 3.

35

Ydinmolekyylin kunkin funktionaalisen ryhmän, jonka funktionaalisuus on F , annetaan useimmiten reagoida F vinyylisyanidiksiyksen kanssa.

Sopivat vinyylisyanidiyksiköt sisältävät kaksoissidoksen samoin kuin elektronia puoleensa vetävän ryhmän, joka on konjugoitunut kaksoissidoksen kanssa. Sopivia vinyylisyanidiyksiköitä voidaan valita kaavan 1 mukaisten yhdisteiden ryhmästä:



10 jossa

$R^1 =$ -H tai $-CH_3$;

$R^2 =$ -H, $-CH_3$, tai hiilivety-yhdiste, jossa on 2-18 hiiliatomia ja joka sisältää ainakin yhden kaksoissidoksen konjugoituneena kaavan 1 mukaisen kaksoissidoksen kanssa, kuten esimerkiksi $-CH=CH_2$,
 $-CH=C-CH=CH_2$;

$A =$ $-C\equiv N$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{H}{|}}{N}-R^3$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-R^3$ tai $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R$

20 $R^3 =$ hiilivety-yhdiste, jossa on 1-18 hiiliatomia ja sisältää 1-5 syanidiryhmää.

Erikoisen sopivia vinyylisyanidiyksiköitä, joita voidaan käyttää, ovat akryylinitriili ja metakryylinitriili (MACN).

25

Keksinnön ensimmäisessä parhaana pidetyssä suoritusmuodossa ydinmolekyylä sisältää mieluummin 1-10 funktionaalista ryhmää. Sopivia ydinmolekyylejä voidaan valita esimerkiksi ryhmästä ammoniakki, vesi, metanoli, polymetyleenidiamiinit, kuten heksametyleenidiamiini, etyleenidiamiini ja 1,4-diaminobutaani (DAB), dietyleenitriamiini, trietyleenitetraamiini, tetraetyleenipenta-amiini, suora ja haarautunut polyetyteeni-imini, metyyliamiini, hydroksietyyliamiini, oktadekyyliamiini, polyaminoalkyyliareenit, kuten 1,3,5-tris(aminoetyyli)benseeni, tris(aminoalkyyli)amiinit, kuten tris(aminoetyyli)amiini, heterosykliset amiinit, kuten imidatsoliinit ja piperidiinit,

35

hydroksietyyliamino-etyyliamiini, merkaptoetyyliamiini, morfoliini, piperatsiini, pentaerytritoli, polyalkyleenipolyolit, kuten polyetyleeniglykoli ja polypropyleeniglykoli, glykolit, kuten etyleeniglykoli, polyalkyleeni-polymerkaptaanit, 1,2-dimerkaptoetaani, fosfiini, ϵ -aminokapronihappo, glysiini, tiofenolit, fenolit, melamiini ja sen johdannaiset, kuten melamiini-tris(heksametyleenidiamiini). Ydinmolekyyliä, joka valitaan mieluummin ryhmästä, johon kuuluvat metyleenidiamiinit, glykolit ja tris(1,3,5-aminometyyli)benseeni, käytetään keksinnön mukaisessa menetelmässä. Vielä mieluummin käytetään 1,4-diaminobutaania ydinmolekyylinä.

Keksinnön toisen parhaana pidetyn suoritusmuodon mukaan käytetään (ko)polymeeriä, joka sisältää yhden tai useampia edellä mainittuja funktionaalisia ryhmiä, dendriittisen makromolekyylin ytimenä. Esimerkkeinä tällaisista (ko)polymeereistä ovat styreeni-maleimidikopolymeerit, styreeni-akrylinitriilikopolymeerit, polyetyleni-imini ja polymeerit, kuten esimerkiksi polypropyleenioksidi, polystyreeni ja etyleeni-propyleeni-dieenikopolymeerit, joissa on funktionaalisena ryhmänä yksi tai useampia edellä mainittuja funktionaalisia ryhmiä, esimerkiksi NH_2 -ryhmiä.

Keksinnön kolmannen parhaana pidetyn suoritusmuodon mukaan käytetään alemman reaktiovaiheen, esimerkiksi ensimmäisen, toisen tai kolmannen reaktiovaiheen dendrimeerejä, joita on selostettu US-A-4507466:ssa ja F.Vögtle et al., Synthesis, helmikuu 1978, sivut 155-158, dendriittisen makromolekyylin ytimenä. Erikoisesti tässä tapauksessa voi ydinmolekyylin funktionaalisuus olla hyvin korkea; mukana voi olla esimerkiksi 10-40 amiiniryhmää. Tällaisten ydinmolekyylien molekyylipaino on useimmiten suurempi kuin 200 ja useimmiten alempi kuin 5000.

Dendriittisen makromolekyylin muoto määräytyy suureksi osaksi valitun ydinmolekyylin muodon mukaan. Jos ydinmolekyylinä käytetään pientä molekyyliä tai pallomaista dendrimeeriä,

voidaan saada pallomainen dendriittinen makromolekyyli. Jos ydinmolekyylinä käytetään polymeeriä, jossa on vain funktionaalisia pääteryhmiä, saadulla dendriittisellä makromolekyyllillä on pitkänomaisempi muoto.

5

Michaelin lisäysreaktion kautta tapahtuva dendriittisen makromolekyylin valmistusmenetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

a) olennaisesti ydinmolekyylin kaikkien funktionaalisten ryhmien annetaan reagoida yhden tai useamman vinyylisyanidiyksikön kanssa;

10

b) olennaisesti kaikki liitetyt vinyylisyanidiyksiköt hydrataan amiiniryhmiksi;

c) olennaisesti kaikkien näin muodostettujen amiiniryhmien annetaan reagoida vinyylisyanidiyksiköiden kanssa;

15

vaiheet b) ja c) suoritetaan vuorotellen (N-1) kertaa, niin että saadaan halutun reaktiovaiheen N makromolekyyliä. N:n arvo vaihtelee useimmiten välillä 1-10; N:n arvo on mieluiten 2 tai suurempi, erikoisesti 3 tai sitä suurempi.

20

Spesifisen reaktiovaiheen dendriittisen makromolekyylin saamiseksi toistetaan edellä olevat lisäys- ja hydrausreaktiot useita kertoja vuorotellen. Yhden lisäysreaktion jälkeen saadaan ensimmäisen reaktiovaiheen molekyyli. Kun on suoritettu kolme lisäysreaktiota ja kaksi hydrausreaktiota vuorotellen, saadaan kolmannen reaktiovaiheen dendriittinen makromolekyyli.

25

Valmistusmenetelmä voidaan pysäyttää reaktiovaiheen b) jälkeen, missä tapauksessa saadaan 1,5, 2,5 tai korkeamman reaktiovaiheen dendriittinen makromolekyyli.

30

Keksinnön mukaisessa menetelmässä ei ole tarpeen joka kerta puhdistaa erillisissä välivaiheissa saatua tuotetta. Mutta erillisissä välivaiheissa saatu tuote eristetään useimmiten siitä syystä, että reagenssien, katalyytin ja liuottimen ylimäärä poistetaan.

35

Useita, vinyylisyanidiksiöistä muodostuvia haaroja poistuu ulos näin saadusta dendriittisestä makromolekyylisestä. Jos kyseessä olevat reaktiot tapahtuvat täydellisesti, voidaan halutun reaktiovaiheen N haarojen kokonaislukumäärä laskea seuraavasti. Jos G on ydinmolekyylin funktionaalisten ryhmien lukumäärä ja F on kunkin erillisen funktionaalisen ryhmän funktionaalisuus, on ydinmolekyylin reaktiokykyisten kohtien R lukumäärä sama kuin kaikkien funktionaalisten ryhmien G funktionaalisuuksien F summa. Reaktiovaiheen N haarojen maksimilukumäärä voidaan esittää reaktiivisten kohtien R lukumääränä kerrottuna F^{N-1} :llä. Jos kyseessä olevat reaktiot eivät tapahdu täydelleen, on haarojen lukumäärä pienempi kuin R kerrottuna F^{N-1} :llä.

Michaelin lisäys suoritetaan useimmiten liuoksessa. Tätä varten jokin tietty määrä ydinmolekyylejä tai jokin tietty määrä dendriittistä makromolekyylejä reaktiovaiheesta $N + 0,5$ liuotetaan liuottimeen. Tällainen liuotin valitaan mieluummin siten, että saadaan aikaan maksimaalisesti edullinen vaikutus sekä kyseessä olevien reaktioiden kulkuun että sivureaktioiden ehkäisemiseen. Tämä merkitsee sitä, että on tärkeätä valita liuotin, joka reaktio-olosuhteissa käytettynä ei reagoi ydinmolekyylin tai reaktiovaiheen $N + 0,5$ dendriittisen makromolekyylin funktionaalisten ryhmien kanssa. Liuottimen lopullinen valinta on suuressa määrin riippuvainen ydinmolekyylin tai reaktiovaiheen $N + 0,5$ dendriittisen makromolekyylin funktionaalisten ryhmien luonteesta.

Sopivia liuottimia voidaan valita esimerkiksi ryhmästä, johon sisältyvät vesi, tetrahydrofuraani, erilaiset alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli ja näiden liuottimien seokset. Mieluummin käytetään vettä, metanolia tai näiden seosta. Vielä mieluummin käytetään vettä liuottimeksi.

Seuraavaksi lisätään vinyylisyanidiksiöitä näin saatuun ydinmolekyylin tai reaktiovaiheen $N + 0,5$ dendriittisen

makromolekyylin liuokseen liuottimessa. Sen vuoksi on samoin tärkeätä, että liuotin ei reagoi vinyylisyanidyyksiköiden kanssa.

5 Jos halutaan, että tässä reaktiovaiheessa olennaisesti kukin ytimen reaktiokykyisistä kohdista reagoisi vinyylisyanidyyksikön kanssa, niin silloin reaktanttien välisen suhteen, joka voidaan esittää vinyylisyanidyyksiköiden lukumäärän ja reaktiivisten kohtien lukumäärän välisenä suhteena, tulisi olla
10 ainakin 1. Jos tämä suhde on pienempi kuin 1, niin ei jokainen reaktiokykyinen kohta reagoi vinyylisyanidyyksikön kanssa. Vinyylisyanidyyksiköiden lukumäärän ja reaktiokykyisten kohtien lukumäärän välinen suhde on useimmiten välillä 1-5, mieluummin välillä 1-2,5.

15

WO-A-9314147:ssä selostetussa menetelmässä vinyylisyanidia lisätään substraatin liuokseen liuottimessa hitaasti. Reaktioseosta jäädytetään jatkuvasti haitallisten sivureaktioiden välttämiseksi. WO-A-9314147:n mukaan Michaelin lisäys
20 suoritetaan miedossa lämpötilassa, esimerkiksi 40°C:ssa. Olennaisesti täydellisen konversion saavuttamista varten käytetään suhteellisen pitkiä reaktioaikoja, esimerkiksi 12 h.

Keksinnön mukainen menetelmä tarjoaa sen edun, että vinyylisyanidi voidaan lisätä reaktioseokseen yhdellä kertaa. Lisäksi ei ole tarpeen jäädyttää reaktoria haitallisten reaktioiden välttämiseksi.

Paine Michaelin lisäysreaktion aikana ei ole ratkaisevan
30 tärkeä. Michaelin lisäys suoritetaan useimmiten atmosfäärin paineessa, mutta se voidaan suorittaa myös kohotetussa paineessa.

Atmosfäärin paineessa Michaelin lisäys suoritetaan useimmiten
35 lämpötilavälillä 60-100°C, mieluummin välillä 70-90°C. Kun Michaelin lisäysreaktio suoritetaan kohotetussa paineessa, voidaan käyttää korkeampia lämpötiloja.

On havaittu, että keksinnön mukaisessa menetelmässä voidaan reaktioaikaa vähentää huomattavasti. Yllättäen on havaittu, että korkeamman lämpötilan käyttämisestä huolimatta Michaelin lisäysreaktion selektiivisyys on parantunut.

5

On käynyt ilmi, että aika jossa olennaisesti täydellinen konversio saavutetaan, lyhenee vinyylisyanidikonsentraation kasvassa. On osoittautunut mahdolliseksi saada olennaisesti täydellinen konversio keksinnön mukaisessa Michaelin lisäyksessä ajassa, joka on esimerkiksi lyhyempi kuin 8 tuntia, tai lyhyempi kuin 5 tuntia. Michaelin lisäyksen reaktioaika on useimmiten pitempi kuin 0,5 h.

10

Valinnanvaraisesti voidaan lisätä katalyyttiä reaktioseokseen Michaelin lisäyksessä, jotta saataisiin funktionaalisten ryhmien reaktio vinyylisyanidiryhmien kanssa sujumaan hyvin. Esimerkkejä tähän tarkoitukseen soveltuvista katalyyteistä ovat heikot hapot, kuten etikkahappo, tai (heikot) emäkset. Reaktioseokseen lisätyn katalyytin määrä on useimmiten 0-5 mooli-% laskettuna reaktiivisten kohtien R lukumäärästä.

15

20

Michaelin lisäysreaktion syanidipäätteinen reaktiotuote voidaan tavallisesti eristää yksinkertaisella tavalla, esimerkiksi tislamalla pois nitriiliylimäärä ja osa liuottimesta ja suorittamalla sen jälkeen faasinerotus yhtäältä liuotinjäännöksen, jossa on pienempi määrä nitriiliä, ja toisaalta dendrimeerin välillä, jossa on jonkin verran vettä. Tätä varten tislataan ensiksi nitriiliylimäärä pois lämpötilassa, joka on mieluummin alle 80°C ja jäähdytetään sitten reaktioseos lämpötilaan huoneenlämmön ja 60°C:n välille, jotta saavutettaisiin optimaalinen faasinerotus. Seos jäähdytetään mieluummin lämpötilaan, joka on huoneenlämmön ja 45°C:n välillä. Liuotinkerros, joka ei sisällä dendrimeeriä, sisältää mitä tahansa sivutuotteita ja ei-reagoinutta vinyylisyanidia ja se voidaan käyttää uudelleen seuraavassa Michaelin lisäysreaktiossa.

25

30

35

Keksinnön mukaisen menetelmän mukaan saadun syanidipäätteisen reaktiotuotteen puhtaus osoittautuu korkeampiasteiseksi kuin WO-A-9314147:ssä selostetun menetelmän mukaan saadun tuotteen puhtaus. Keksinnön mukaisessa menetelmässä on mahdollista suorittaa lisäpuhdistusvaihe, kuten esimerkiksi uudelleenki-
5 teyttämisen, mutta se on useimmiten tarpeeton. Keksinnön mukaisessa menetelmässä saadaan syanidipäätteistä reaktiotuotetta useimmiten selektiivisyydellä, joka on yli 99%. Selektiivisyys vinyylisyaniidisyksikön lisäystä kohti on mieluummin
10 suurempi tai yhtä suuri kuin 99,5 %.

Näin saadun syanidipäätteisen reaktiotuotteen syanidiryhmä pelkistetään sitten amiiniryhmäksi hydrausreaktion avulla. Jos liitetty vinyylisyaniidisyksikkö on akryylnitriili, muodostuu täten propyyliamiiniyksikkö (PA).
15

Keksinnön mukaisen menetelmän kanssa osoittautui mahdolliseksi toteuttaa dendrimeereissä olevien nitriiliryhmien olennaisesti täydellinen hydraus useamman kuin 8, erikoisesti useamman kuin 10 nitriiliryhmän kanssa.
20

Keksinnön mukainen menetelmä osoittautuu olevan erikoisen hyvin soveltuva dendriittisissä makromolekyyleissä olevien nitriilien hydraukseen, erikoisesti useamman kuin 10, erikoisesti useamman kuin 15 nitriiliryhmän kanssa.
25

Keksinnön mukaisessa hydrauksessa käytetty liuotin on alkoholi, joka sisältää jonkin määrän ammoniakkia, ja ammoniakin ja syanidiryhmien lukumäärän välinen moolisuhde on suurempi kuin 0,8. On osoittautunut, että hyvän selektiivisyyden aikaansaamiseksi tulisi moolisuhteen ammoniakkimäärän ja syanidiryhmien lukumäärän välillä kasvaa reaktiovaiheen numeron kasvamisen kanssa. Hyvä selektiivisyys hydrausreaktiossa saavutetaan, jos moolisuhde ammoniakin ja syanidiryhmien lukumäärän välillä on pienempi kuin 50, tai pienempi kuin 20.
30
35

Sopivia alkoholeja ovat esimerkiksi alhaalla kiehuvat alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli. Valinnaisesti käytetään eri alkoholien seosta. Alkoholi on mieluummin metanoli. Valinnaisesti käytetään yhden tai useamman

5 alkoholin ja veden seosta. Painosuhte vesi:alkoholi on useimmiten välillä 1:50 ja 2:1. Vesi:alkoholi painosuhte on mieluummin välillä 1:10 ja 1:1.

Yllättäen on huomattu, että keksinnön mukaisen hydrauksen

10 kanssa osoittautuu mahdolliseksi lisätä seuraavan Michaelin lisäysreaktion selektiivisyyttä noin 95 %:sta 99,5 %:iin tai siitä yli.

Hydrausreaktio voidaan suorittaa esimerkiksi antamalla mu-

15 kaanliitettyjen syanidiryhmien reagoida H_2 -kaasun kanssa. Jos halutaan täydellistä pelkistystä, tulisi moolisuhteen $H_2:n$ ja syanidiryhmien välillä olla kyllin suuri. Useimmiten käytetään moolisuhdetta, joka on ainakin 2.

Hydrausvaihe suoritetaan sopivan katalyytin mukanaollessa.

20 Yleensä käytetään hydrauskatalyyttiä, mieluummin heterogeenistä hydrauskatalyyttiä.

Keksinnön mukaan käytetty katalyytti on alkuaineiden jaksollisen järjestelmän VIII ryhmän metalli, kuten esitetään

25 Handbook of Chemistry and Physics, 58. painos, CRC Press, 1977-1978 kannessa. Tiedetään, että VIII ryhmän metallit ovat aktiivisia nitriilien hydrauksessa. Katso esimerkiksi EP-A-0077911. Hyvin sopivia ovat nikkeli, koboltti, platina,

30 palladium ja rodium. Hyvän katalyyttisen aktiivisuuden vuoksi katalyytillä on mieluummin suuri aktiivinen metallin pinta-ala. Metallia voidaan käyttää sellaisenaan, tai sopivassa kantimessa.

Erikoisen sopivia keksinnön mukaisena katalyyttinä ovat Raney

35 nikkeli tai Raney koboltti. Tällaiset katalyytit ovat hyvin

tunnettuja alalla, ja niitä on selostettu esimerkiksi US-A-1628190:ssä.

5 Raney nikkeli on pääasiassa nikkeliä ja alumiinia, jälkimmäinen on metallisen alumiinin, alumiinioksidien ja/tai alumiinihydroksidien muodossa. Pienempiä määriä muita metalleja, kuten rautaa ja/tai kromia, voidaan lisätä alkuaineen muodossa tai sidotussa muodossa Raney nikkeliin parantamaan aktiivisuutta ja selektiivisyyttä yhdisteiden tiettyjen ryhmien
10 hydrauksessa. On tunnettua, että Raney nikkelikatalyytit raudan ja/tai kromin kanssa katalyyttisesti joudutettuina ovat erityisen sopivia nitriiliryhmiä pelkistämiseen; katso esimerkiksi S.R.Montgomery, Catalysis of Organic Reactions 5, sivut 383-409 (1981).

15 Raney koboltti sisältää myös alumiinia ja sitä voidaan käyttää katalyytin jouduttimien kanssa. On esimerkiksi tunnettua, että Raney koboltti kromilla katalyyttisesti joudutettuna soveltuu nitriilien hydraukseen.

20 Katalyyttiä voidaan valinnanvaraisesti pestä, esimerkiksi hydrausreaktion liuottimen, alkoholin, eri alkoholien seoksen tai veden ja yhden tai useamman alkoholin seoksen kanssa. Sopivia alkoholeja ovat esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli.
25

Maksimimäärä katalyyttiä, mikä voidaan käyttää syanidipäätteen tuotteen hydrausreaktorissa, on riippuvainen käytetyn reaktorin tyypistä. Alaan perehtyneelle on helppoa määrätä
30 mille halutulle reaktorille tahansa sopiva katalyytin määrä.

Yllättäen on havaittu, että keksinnön mukaisessa menetelmässä on mahdollista alentaa huomattavasti katalyytin konsentraatiota ja saavuttaa samalla kertaa huomattava parannus reaktoreiden kapasiteetin käyttötehossa.
35

Nykyisen tekniikan tason mukaisessa menetelmässä käytetään katalyyttien konsentraatioita, jotka ovat välillä 100-400 % käytetyn substraatin painosta.

5 Keksinnön mukaisessa menetelmässä vaadittu katalyytin määrä näyttää nousevan dendrimeerin reaktiovaiheen noustessa. Kek-
sinnön mukaisessa menetelmässä on vaaditun katalyytin (kuiva)
määrän painosuhte dendriittisen makromolekyylin määrään näh-
den useimmiten suurempi kuin 10 %. Vaadittu katalyytin (kui-
10 va) määrä suhteessa syanidipäätteisen dendriittisen makromo-
lekyylin painoon on mieluummin suurempi kuin 12 % ja pienempi
kuin 50 %.

Keksinnön mukaisen menetelmän etuna on se, että syanidipäätte-
15 teisen dendrimeerin määrää, joka voidaan hydrata per tila-
vuusyksikkö, voidaan lisätä ainakin tekijällä 5 verrattuna
WO-A-9314147:ssä selostettuun menetelmään. WO-A-9314147:ssä
selostetussa menetelmässä hydrataan tavallisesti 1,5-4,5 pai-
no-% syanidipäätteistä substraattia. Esillä olevan keksinnön
20 mukaisessa menetelmässä on syanidipäätteisen tuotteen määrä,
joka voidaan hydrata, useimmiten suurempi kuin 10 paino-%.
Usein jopa suurempi kuin 20 paino-% suhteessa reaktioseoksen
kokonaispainoon.

25 Hydrausreaktio voidaan suorittaa esimerkiksi suljetussa
reaktorissa H₂-atmosfäärissä. Reaktorissa vallitseva koko-
naispaine aiheutuu pääasiassa määrättyssä lämpötilassa mu-
kanaolevasta vedystä ja ammoniakista ja se on useimmiten
välillä 1-500 baaria, mieluummin välillä 10-200 baaria,
30 kaikkein mieluummin välillä 10-100 baaria. Reaktorissa val-
litseva vedyn paine on useimmiten korkeampi kuin 1, mieluum-
min korkeampi kuin 10 baaria.

Reaktiolämpötila ei ole ratkaisevan tärkeä ja se on useimmi-
35 ten välillä 0-200°C, mieluummin välillä 10-150°C, vielä mie-
luummin välillä 50-110°C. Hydrausreaktion jälkeen saadaan
tuotetta, joka sisältää amiiniryhmiä ketjun päissä.

Keksinnön mukainen hydrausreaktio tarjoaa sen edun, että vaahtoaminen voidaan välttää hydrausreaktion aikana, reaktoria avattaessa ja hydrausreaktion päätyttyä.

5 Kun hydrausreaktio on saatettu loppuun, katalyytti voidaan poistaa reaktioseoksesta. Tämä voidaan suorittaa esimerkiksi jäädyttämällä reaktoria H_2 -atmosfäärissä ja sen jälkeen kun H_2 on tyhjennetty, puhdistamalla reaktori puhaltamalla inertin kaasun avulla ja suodattamalla reaktorin sisältö. Suodos
10 sisältää dendrimeerit liuoksessa.

On myös mahdollista asentaa ns. "suodatinkynttilä" (sintrastusta metallista tehty suodatin) reaktoriin. Suodos poistetaan sitten reaktorista suodattimen sisätilan kautta, kun
15 taas katalyytti jää reaktorissa olevan suodattimen ulokopuolelle. Tämän menetelmän etuna on se, että reaktori voidaan pitää paineen alaisena, minkä ansiosta voidaan suorittaa useita peräkkäisiä hydrausreaktioita välttämällä tällöin katalyytin vetyvaja-
20 us.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä on myöskin mahdollista käyttää regeneroituja katalyyttejä. Käytetty katalyytti voidaan esimerkiksi regeneroida käsittelemällä sitä useita tunteja emäksisessä liuoksessa, esimerkiksi vesipitoisessa
25 NaOH-liuoksessa, lämpötilavälillä $50-70^{\circ}C$. Suodatuksen jälkeen katalyytti pestään sitten deionoidulla vedellä kunnes pesuveden pH on lähes neutraali. Katalyyttiä varastoidaan veden alla.

30 Saadun dendriittisen makromolekyylin molekyylipaino on useimmiten yli 800, erikoisesti yli 1500; se on useimmiten alle 100 000, erikoisesti alle 50 000.

Saatu dendriittinen makromolekyyli voidaan valinnanvaraisesti
35 muunnella kokonaan tai osittain useilla erilaisilla funktio-naalisilla ryhmillä. Tämä voidaan suorittaa esimerkiksi antamalla käytettävissä olevien amiini- tai nitriiliryhmien,

valinnaisesti sopivan katalyytin mukanaollessa, reagoida kokonaan tai osittain sopivien reagenttien kanssa. Esimerkkejä sellaisista reagenteista ovat α,β -tyydyttämättömät yhdisteet, joissa on substituentteina elektroneja puoleensa vetäviä ryhmiä, tyydyttämättömät alifaattiset esterit ja amidit, 5 kuten esimerkiksi akryyliesteri, metakryyliesteri, krotyyliesteri ja akryyliamidi, polyamidit kuten nailon 4,6, nailon 6, nailon 6,10, nailon 8, epoksidit, kuten etyleenioksidi ja propyleenioksidi, happohalogenidit, kuten esimerkiksi hap- 10 pokloridit, akrylyylikloridi, alkyylihalidit, kuten esimerkiksi epikloorihydriini, etyylibromiasetaatti ja allylibromidi, aryylihalidit, kuten esimerkiksi bensyylikloridi, tosyylihalidit, kuten esimerkiksi tosyylidikloridi, anhydridit, kuten esimerkiksi ftaalihapon anhydridi, dikarboksyylihapot, 15 kuten esimerkiksi tereftaalihappo ja adipiidihappo, diolit, (a)sykliset aldehydit, kuten formaldehydi, asetaldehydi, heksanaali, bensaldehydi, pyridiinialdehydit, p.formyyli-fenyylietikkahappo ja 1,4,5,8-naftaleenitetra-asetaldehydi, ketonit, kuten esimerkiksi derivoidut sykloheksanonit (esi- 20 merkiksi HALS yhdisteet), laktidi, laktonit, kuten esimerkiksi kaprolaktoni, fosfaattiesterit, joita on selostettu esimerkiksi US-A-3,855,364:ssä, molekyylit, joissa on kiraalinen keskus. Tämä luettelo ei ole täydellinen, eikä sen vuoksi rajoittava.

25

Keksintö koskee myös menetelmää amiinipäätteisten dendrimeerien puhdistamista varten, jotka sisältävät epäpuhtauksia, esimerkiksi yhtä tai useampaa metallia ja/tai metalli-iona, esimerkiksi kobolttia tai nikkeliä. Useimmiten nämä metallit 30 ja/tai metalli-ionit ovat lähtöisin katalyytistä. Koboltin mukanaololla näyttää esimerkiksi olevan ei ainoastaan negatiivinen vaikutus dendriittisen makromolekyylin väriin, vaan myös dendriittisen makromolekyylin termiseen stabiliteettiin.

35

Keksinnön mukaan metalleja ja/tai metalli-ioneja voidaan poistaa dendrimeeristä pesemällä dendrimeeri suolaa muodostavan hapon liuoksella. Tämän menetelmän mukaan dendrimeeri

pysyy liuoksessa, kun taas metallisuola saostuu. Esimerkkinä sopivasta liuoksesta on hiilidioksidia sisältävä vesi. Mikäli on tarpeen, seosta voidaan kuumentaa ja tällöin pidetään lämpötila tavallisesti alle 150°C:ssa. Seosta kuumennetaan
5 mielummin lämpötilassa alle 100°C, edullisemmin välillä 50-70°C. Siinä tapauksessa, että käytetään hiilidioksidia sisältävää vettä, koboltti-ionit saostuvat esimerkiksi kobolttikarbonaattina. Kobolttikarbonaatti voidaan erottaa dendri-meerin liuoksesta esimerkiksi suodattamalla.

10

Keksinnön mukaan voidaan metalli-ionit poistaa myös suorittamalla amiinipäätteistä metallia sisältävälle dendrimeerille toinen käsittely vedyn avulla. Tämä menetelmä on erikoisen sopiva metallien ja/tai metalli-ionien poistamiseen korkeam-
15 pien reaktiovaiheiden dendrimeereistä, kuten 4. tai 5. tai korkeamman reaktiovaiheen dendrimeereistä. Tavallisesti liuotetaan metallia sisältävät dendrimeerit sopivaan liuottimeen. Dendrimeeriliuokselle suoritetaan toinen käsittely vedyn kanssa kohdistamalla vetyaine, kuten edellä on selostettu, miedossa lämpötilassa. Tavallisesti pidetään lämpötila
20 alle 200°C:ssa, mielummin alle 150°C:ssa, vielä mielummin alle 100°C:ssa. Mikäli on vielä tarpeen dendrimeerin metallien ja/tai metalli-ionien pitoisuuden alentamiseksi lisää, vetykäsittely voidaan toistaa kolmannen kerran. Kobolttia
25 sisältävien dendrimeerin tapauksessa koboltti-ionit saostuvat esimerkiksi metallisena kobolttina, joka voidaan poistaa suodattamalla.

30

Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi alhaalla kiehuvat alkoholit, kuten esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropanoli ja näiden alkoholien seokset. Mieluummin käytetään metanolia.

Keksintöä havainnollistetaan vielä seuraavien esimerkkien avulla, mutta sitä ei rajoiteta niihin.

35

Esimerkki I

1200 ml vettä ja 150 g (1,7 mol) 1,4-diaminobutaania (DAB, substraatti) lisättiin kolmikaulaiseen, 2 l vetoiseen pulloon, joka oli varustettu sekoittajalla. 400 g puhdasta akryylinitriiliä (ACN) lisättiin yhdellä kertaa tähän seokseen. Tuloksena olevaa reaktioseosta kuumennettiin 80°C:ssa 1 h ajan.

Seuraavaksi sekä vesi että akryylinitriilin ylimäärä haihdutettiin alennetussa paineessa lämpötilassa 50°C. Tuloksena olevan jäännöksen HPLC analyysi osoitti, että oli saatu >99 % puhdasta tuotetta ilman, että mainittu jäännös olisi lisäksi uudelleenkiteytetty. Jäännöksen uudelleenkiteytys metanolissa ei parantanut tuotteen puhtausastetta.

15

Eristetty tuote analysoitiin ^1H NMR:n ja ^{13}C NMR:n ja massaspektrometrin avulla, mitkä ilmaisivat, että saatu tuote oli $\text{DAB}(\text{ACN})_4$.

20

^{13}C NMR (50 MHz D_2O): 119 ppm, CN; 53,1 ppm, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$; 49,4 ppm, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$; 24,9 ppm, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$; 16,9 ppm CH_2CN .
 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 2,85 ppm, t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$; 2,55 ppm, m, 1H, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$; 2,48 ppm, t, 2H, CH_2CN ; 1,55 ppm, m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$.

25

Esimerkki II

5,6 g Raney koboltti katalyyttiä (kostea) (tyyppiä Grace 2724, valmistaja Grace); valmistajan tekniset tiedot: 78 - 96 paino-% Co, 0,5-5 paino-% Cr, 0,5-5 paino-% Ni, 3-12 paino-% Al), pestiin yhden kerran 25 ml:n kanssa etanolia lämpötilassa 20°C. Sitten katalyytti pantiin sisään autoklaaviin ja metanolia lisättiin kokonaispainoon 52,71 g metanolia. Lopuksi lisättiin noin 22,7 g $\text{DAB}(\text{ACN})_4$ (7 paino-% vettä) jauheen muodossa. Lisättiin 12,3 paino-% kuivaa katalyyttiä suhteessa $\text{DAB}(\text{ACN})_4$:n painoon.

35

Kun autoklaavi oli suljettu, aloitettiin seoksen sekoittaminen ja autoklaavia tyhjennettiin kolme kertaa N_2 kaasulla ja kolme kertaa H_2 kaasulla. Kun paine oli laskettu pois, autoklaaviin lisättiin noin 6,3 g nestemäistä ammoniakkia. Moolisuhde ammoniakin ja $DAB(ACN)_4$:n välillä oli noin 4,9. Seuraavaksi autoklaavia kuumennettiin sekoittaen $65^\circ C$:ssa H_2 paineen ollessa 80 baaria.

Reaktio pysäytettiin 20 min kuluttua ja autoklaavi jäädytettiin H_2 :n paineessa huoneenlämpöön. Kun H_2 oli poistettu, autoklaavi puhdistettiin kolme kertaa N_2 kaasulla ja avattiin, minkä jälkeen sen sisältö suodatettiin välittömästi pois.

Eristetty tuote analysoitiin ^{13}C NMR spektroskopian avulla, mikä ilmaisi että saatu tuote oli 1,4-diaminobutaani- N,N' -tetra-1-propyyliamiinia, $DAB(PA)_4$. Konversio oli olennaisen täydellinen.

^{13}C NMR (50 MHz D_2O): 53,4 ppm, $NCH_2CH_2CH_2$ (2 x); 51,1 ppm, $NCH_2CH_2CH_2NH_2$ (4 x); 39,5 ppm, CH_2NH_2 (4 x); 28,8 ppm, $CH_2CH_2NH_2$ (4 x), 23,9 ppm, $NCH_2CH_2CH_2CH_2N$ (2 x).

Esimerkki III

Toistettiin esimerkki I käyttäen 5,0 g $DAB(PA)_4$ substraattina 1,4-diaminobutaanin asemesta. Tähän seokseen lisättiin 20,67 g ACN yhdellä kertaa. Näin saatua reaktioseosta kuumennettiin $80^\circ C$:ssa 2 h ajan.

Eristetty tuote analysoitiin ^{13}C NMR spektroskopian avulla, mikä ilmaisi että saatu tuote oli $DAB(PA)_4(ACN)_6$. Saalis oli >99,7 %.

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): 118,9 ppm, CN (8 x); 53,9 ppm, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$ (2 x); 51,5 ja 51,4 ppm, $NCH_2CH_2CH_2N$ (8 x); 49,6 ppm, NCH_2CH_2CN (8 x); 25,0 ja 24,9 ppm, $NCH_2CH_2CH_2CH_2$ ja $NCH_2CH_2CH_2N$ (6 x); 16,9 ppm, CH_2CN (8 x).

Esimerkki IV

Toistettiin esimerkki II käyttäen 11,23 g Raney koboltti katalyyttiä (märkä), joka oli pesty kerran noin 25 ml kanssa metanolia lämpötilassa 20°C ja pantiin sitten autoklaavin sisään, minkä jälkeen lisättiin metanolia kokonaispainoon 46,87 g metanolia saakka. Lopuksi lisättiin noin 28,2 g DAB(PA)₄(ACN)₈ (joka sisälsi 20 paino-% vettä). Noin 24,9 % katalyyttiä suhteessa DAB(PA)₄(ACN)₈:aan lisättiin. Noin 4,5 g nestemäistä ammoniakkia lisättiin autoklaaviin. Moolisuhde ammoniakin ja DAB(PA)₄(ACN)₈:n välillä oli noin 8,7. DAB(PA)₄(ACN)₈ pelkistettiin DAB(PA)₄(PA)₈:ksi 200 minuutissa 46°C:ssa ja H₂-paineessa 80 baaria.

Eristetty tuote analysoitiin ¹³C NMR spektroskopian avulla, mikä ilmaisi että tuote oli DAB(PA)₄(PA)₈.

¹³C NMR (50 MHz, D₂O) : 53,6 ppm, NCH₂CH₂CH₂CH₂ (2 x); 51,7 ppm, NCH₂CH₂CH₂N, (8 x); 51,2 ppm, NCH₂CH₂CH₂NH₂ (8 x); 39,6 ppm CH₂NH₂ (8 x); 28,9 ppm, CH₂CH₂NCH₂ (8 x); 24,1 ppm, NCH₂CH₂CH₂CH₂N (2 x); 22,3 ppm, NCH₂CH₂CH₂N (4 x).

Esimerkki V

Toistettiin esimerkki I, mutta nyt käytettiin 17,71 g DAB(PA)₄(PA)₈ substraattina DAB:n asemesta. Tähän seokseen lisättiin 41,34 g ACN yhdellä kertaa. Näin saatua reaktioseosta kuumennettiin 80°C:ssa 3 h ajan.

Eristetty tuote analysoitiin ¹³C NMR spektroskopian avulla, mikä ilmaisi että saatu tuote oli DAB(PA)₄(PA)₈(ACN)₁₆.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) : 119,0 ppm, CN (16 x); 54,1 ppm, NCH₂CH₂CH₂CH₂ (2 x); 52,2 ppm, NCH₂CH₂CH₂ (8 x); 51,5 - 51,4 ppm, NCH₂CH₂CH₂ (16 x); 49,5 ppm, NCH₂CH₂CN (16 x); 25,0 - 24,9 ppm NCH₂CH₂CH₂CH₂ ja NCH₂CH₂CH₂N (10 x); 24,3 ppm, NCH₂CH₂CH₂N (4 x); 16,9 ppm, CH₂CN (16 x).

Esimerkki VI

Toistettiin esimerkki II, 20,86 g $\text{DAB}(\text{PA})_4(\text{ACN})_{16}$ (joka sisäl-
 si 18,3 paino-% vettä) pelkistettiin 80°C :ssa 240 min ajan
 5 siten, että mukana oli 17,63 g Raney koboltti katalyyttiä
 (märkä), 54,1 g metanolia ja 27,3 g ammoniakkia). Lisättiin
 noin 51,8 % katalyyttiä (kuiva) suhteessa
 $\text{DAB}(\text{PA})_4(\text{PA})_8(\text{ACN})_{16}$:een. Ammoniakkia lisättiin moolisuhteessa
 152,6 $\text{DAB}(\text{PA})_4(\text{PA})_8(\text{ACN})_{16}$:een nähden. Eristetty tuote analy-
 soitiin ^{13}C NMR spektroskopian avulla, mikä ilmaisi että saatu
 10 tuote oli $\text{DAB}(\text{PA})_4(\text{PA})_8(\text{PA})_{16}$.

^{13}C NMR (50 MHz, D_2O): 53,6 ppm, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (2 x); 51,7 ppm,
 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (24 x); 51,2 ppm, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (16 x); 39,6 ppm,
 CH_2NH_2 (16 x); 28,9 ppm, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (16 x); 24,1 ppm,
 15 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (2x); 22,3 ppm, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (12 x).

Esimerkki VII

Toistettiin esimerkki I, mutta nyt käytettiin 38,7 g
 $\text{DAB}(\text{PA})_4(\text{PA})_8(\text{PA})_{16}$ substraattina DAB:n asemesta. Tähän seok-
 20 seen lisättiin 83 g ACN yhdellä kertaa. Näin saatua reak-
 tioseosta kuumennettiin 80°C :ssa 4 h ajan.

Eristetty tuote analysoitiin ^{13}C NMR spektroskopian avulla,
 mikä ilmaisi että saatu tuote oli $\text{DAB}(\text{PA})_4(\text{PA})_8(\text{PA})_{16}(\text{ACN})_{32}$.
 25

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): 119,0 ppm, CN (32 x); 54,2 ppm,
 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (2 x); 52,2 ppm, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (24 x); 51,4 ppm,
 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (32 x); 49,4 ppm, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ (32 x); 24,9 ppm
 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ja $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (18 x); 24,4 ppm, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$
 30 (12 x); 16,8 ppm, CH_2CN (32 x).

Esimerkki VIII

Toistettiin esimerkki II ja pelkistettiin 14,2 g
 $\text{DAB}(\text{PA})_4(\text{PA})_8(\text{PA})_{16}(\text{ACN})_{32}$ (joka sisälsi 14,1 paino-% vettä)
 35 80°C :ssa 360 min ajan ja mukana oli 11,39 g Raney koboltti
 katalyyttiä (märkä), 34,9 g ammoniakkia ja 1,03 g vettä.
 Lisättiin noin 46,9 % katalyyttiä (kuiva) suhteessa

DAB(PA)₄(PA)₈(PA)₁₆(ACN)₃₂:een. Ammoniakkia lisättiin moolisuh-
teessa 568,9 DAB(PA)₄(PA)₈(PA)₁₆(ACN)₃₂:een. Eristetty tuote
analysoitiin ¹³C NMR spektroskopian avulla, mikä ilmaisi että
saatu tuote oli DAB(PA)₄(PA)₈(PA)₁₆(PA)₃₂.

5

¹³C NMR (50 MHz, D₂O): 51,7 ppm, NCH₂CH₂CH₂N (56 x); 51,2 ppm,
NCH₂CH₂CH₂NH₂ (32 x); 39,6 ppm, CH₂NH₂ (32 x); 28,8 ppm,
CH₂CH₂NH₂ (32 x); 22,3 ppm, NCH₂CH₂CH₂N (28 x).

10 Esimerkki IX Regeneroitu katalyytti

Toistettiin esimerkki II, mutta tuoreen katalyytin asemesta
käytettiin sama määrä regeneroitua katalyyttiä NaOH:n kanssa.
Noin 24 g Raney kobolttia, jota oli käytetty kerran syanidi-
päätteisen tuotteen hydruukseen, suspendoitiin kolmikaulapul-
loon, joka sisälsi 175 ml 5 % NaOH-liuosta. Kun oli sekoitet-
tu 2 h ajan 60°C:ssa ja sen jälkeen jäähdytetty huoneen läm-
pötilaan, katalyytti suodatettiin erilleen ja pestiin de-
ionoidulla vedellä, kunnes pesuveden pH oli noin 7. Seuraa-
vaksi käytettiin regeneroitua katalyyttiä DAB(ACN)_n:n hyd-
rauksessa, kuten on selostettu esimerkissä II. Saavutettiin
täydellinen konversio.

15

20

Esimerkki X-XII

3.,4. ja 5. reaktiovaiheen dendrimeerien puhdistaminen

100 g DAB(PA)_n:n 25 % liuosta panostettiin reaktoriin, jonka
vetoisuus oli 160 ml. Kun reaktori oli tyhjennetty kolme
kertaa typen avulla ja kolme kertaa vedyn avulla kaasusta,
vedyn paine nostettiin 800 psi:een (50 baaria). Reaktorin
lämpötilaa nostettiin 100°C:een sekoittaen. Sen jälkeen ve-
dyn paine nostetaan 1200 psi:een (80 baaria) taulukossa 1
ilmoitetuiksi ajoiksi.

25

30

Reaktori jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan ja tyhjen-
nettiin sen jälkeen kaasusta typen avulla kolme kertaa. Kun
reaktori oli avattu, lisättiin muutama gramma Celite 521^R ja
liuos suodatettiin ulos. Suodos, joka sisälsi dendrimeerin,
haihdutettiin pyörivässä haihduttimessa. Dendrimeerien

35

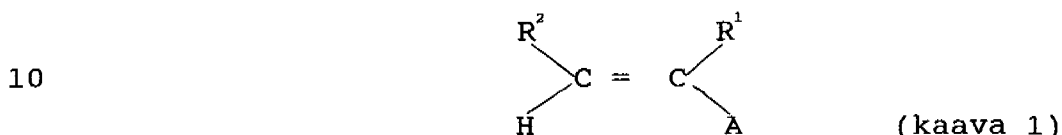
kobolttipitoisuus määrättiin fluoroivan röntgensädespektroskopian avulla. Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

5 Tyyppi	Lämpötila (°C)	aika (h)	Co-pitoi- suus alussa (ppm)	Co-pitoi- suus hyd- rauksen jälkeen (ppm)
DAB(PA) ₁₆	100	3	40	5
DAB(PA) ₃₂	100	3	256	5
10 DAB(PA) ₆₄	100	3	650	15

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa dendriittinen makromolekyyli, t u n n e t t u siitä, että jokin määrä ydinmolekyyliä joka sisältää ainakin yhden funktionaalisen ryhmän, liuotetaan liuottimeen, minkä jälkeen suoritetaan vuorotellen lisäysreaktio ja hydrausreaktio, ja lisäysreaktion aikana kaavan 1 mukainen yhdiste:



jossa

15 $R^1 =$ -H tai $-CH_3$;
 $R^2 =$ -H, $-CH_3$, tai hiilivety-yhdiste, jossa on 2-18 hiiliatomia ja joka sisältää ainakin yhden kaksoissidoksen konjugoituneena kaavan 1 mukaisen kaksoissidoksen kanssa;

20 $A =$ $-C\equiv N$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-N-R^3 \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-O-R^3 \end{array}$ tai $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R \end{array}$
 $R^3 =$ hiilivety-yhdiste, jossa on 1-18 hiiliatomia ja sisältää 1-5 syanidiryhmää.

25 lisätään liuokseen, joka reagoi funktionaalisten ryhmien kanssa siten, että muodostuu syanidipäätteinen dendriittinen makromolekyyli, ja hydrausreaktion aikana syanidiryhmät pelkistetään liuoksessa vedyn ja sopivan katalyytin avulla siten, että muodostuu funktionaalisia amiiniryhmiä, ja menetelmä on tunnettu siitä, että liuotin jossa hydrausreaktio tapahtuu, on alkoholi joka sisältää jonkin määrän ammoniakkia, ja moolisuhde ammoniakkimäärän ja syanidiryhmien lukumäärän välillä on suurempi kuin 0,8.

30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että moolisuhde ammoniakkimäärän ja syanidiryhmien lukumäärän välillä on pienempi kuin 50.

35

3. Kumman tahansa patenttivaatimuksista 1-2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkoholi on metanoli.

5 4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että alkoholi sisältää vettä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että painosuhte alkoholi : vesi on välillä 1:50 ja 2:1.

10

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydrausreaktion katalyytti on Raney nikkeli tai Raney koboltti.

15

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että katalyytti regeneroidaan pesemällä emäksisellä liuoksella.

20

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että painosuhte katalyytin määrän ja syanidipäätteisen dendrimeerin määrän välillä hydrausreaktiossa on pienempi kuin 50 %.

25

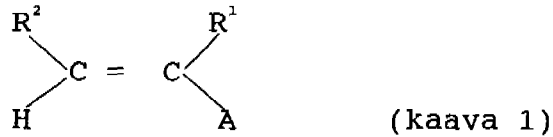
9. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ydinmolekyyli on polymetyleenidiamiini.

30

10. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että ydinmolekyyli on dendriittinen makromolekyyli.

11. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan 1 mukainen yhdiste:

35



5

jossa

R¹ = -H tai -CH₃;

R² = -H, -CH₃, tai hiilivety-yhdiste, jossa on 2-18 hiiliatomia ja joka sisältää ainakin yhden kaksoissidoksen konjugoituneena kaavan 1 mukaisen kaksoissidoksen kanssa;

10

15 A = $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{R}^3$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}^3$ tai $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$
 R³ = hiilivety-yhdiste, jossa on 1-18 hiiliatomia ja sisältää 1-5 syanidiryhmää;
 on akrylinitriili.

20

12. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Michaelin lisäys suoritetaan siten, että vesi on liuottimena.

25

13. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Michaelin lisäys suoritetaan lämpötilassa välillä 60-100°C.

30

14. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-13 mukaisen menetelmän avulla saadun syanidipäätteisen tuotteen eristysmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktioseos jäädytetään lämpötilaan, joka on huoneenlämmön ja 60°C:n välillä, minkä jälkeen syanidipäätteinen tuote eristetään faasinerotuksen kautta.

35

15. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-14 mukaisen menetelmän avulla saadun dendriittisen makromolekylin

puhdistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että amiinipäätteiselle dendrimeerille suoritetaan käsittely vedyn kanssa.

5 16. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-14 mukaisen menetelmän avulla saadun dendriittisen makromolekyylin puhdistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että amiinipäätteinen dendrimeeri pestään hiilidioksidia sisältävällä vedellä.