

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **239491**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **406739**

(22) Data zgłoszenia: **31.12.2013**

(51) Int.Cl.
C07C 291/10 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)
B01J 23/46 (2006.01)

(54) **Zastosowanie zmiatacza metali do usuwania pozostałości związków lub kompleksów
rutenu i sposób usuwania pozostałości związków lub kompleksów rutenu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
06.07.2015 BUP 14/15

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
06.12.2021 WUP 36/21

(73) Uprawniony z patentu:
**APEIRON SYNTHESIS SPÓŁKA AKCYJNA,
Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:
GRZEGORZ SZCZEPANIAK, Warszawa, PL
STEFAN CZARNOCKI, Szańków, PL
**KRZYSZTOF SKOWERSKI,
Jabłonowo Pomorskie, PL**

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Krzysztof Kiciak

PL 239491 B1

Opis wynalazku

Dziedzina wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest zastosowanie zmiataacza metali do usuwania pozostałości związków lub kompleksów rutenu i sposób usuwania pozostałości związków lub kompleksów rutenu

Tło wynalazku

Katalizatory wielu reakcji organicznych o kluczowym znaczeniu badawczym i przemysłowym, takich jak metateza olefin, sprzęganie Mizoroku-Hecka, Negishi, Sonogashiry i Suzuki, asymetryczne uwodornienie Noyori czy asymetryczna epoksydacja Sharplessa, mają postać kompleksów metali przejściowych. Jednym z największych problemów, jaki wiąże się ze stosowaniem tego typu związków w syntezie, jest konieczność usunięcia pozostałości metali z produktów reakcji. Zagadnienie to jest szczególnie istotne dla przemysłu farmaceutycznego ze względu na restrykcyjne normy dotyczące dopuszczalnej zawartości metali ciężkich w związkach biologicznie czynnych – poniżej 10 ppm (patrz European Medicines Agency, *Specification limits for residues of metal catalysts CHMP/SWP/4446/2000*, 2008). Jak pokazuje wiele przykładów syntez farmaceutyków, jest to bardzo powszechny i uciążliwy problem (patrz J. Magano, J. R. Dunetz Chem. Rev. 2011, 111, 2177–2250). Można go rozwiązać w następujący sposób:

1. za pomocą „klasycznych” techniki oczyszczania, takich jak krystalizacja, ekstrakcja, chromatografia;
2. wykorzystując specjalnie zaprojektowane katalizatory, łatwo usuwalne po zakończonej reakcji tzn. katalizatory samozmiatające (ang. *self-scavenging catalysts*);
3. dodając do mieszanin poreakcyjnych lub produktów reakcji związki dobrze wiążące metale i po związaniu z metalem łatwo usuwalne, tzn. zmiatacze metali przejściowych (ang. *metal scavengers*).

„Klasyczne” techniki oczyszczania nie zawsze umożliwiają uzyskanie czystego produktu z niską zawartością metalu – poniżej 10 ppm. Natomiast katalizatory samozmiatające są trudno dostępne lub kosztowne. Zaletą zmiataaczy metali jest ich uniwersalność. Ten sam związek zmiatający często można stosować w połączeniu z wieloma typami katalizatorów różnych reakcji, dzięki czemu to podejście jest bardziej ogólne. Idealny zmiatacz metali powinien charakteryzować się następującymi właściwościami:

1. szybko, nieodwracalnie i ilościowo wiązać różne formy kompleksów metali przejściowych, na różnych stopniach utlenienia;
2. być skuteczny przy niewielkim nadmiarze względem użytego katalizatora;
3. w formie związanej z metalem przejściowym powinien być łatwy do usunięcia za pomocą ekstrakcji, krystalizacji lub chromatografii;
4. być tani i prosty do otrzymania;
5. być stabilny na powietrzu i wobec wilgoci, nietoksyczny, bezpieczny, bezwonny, wygodny w stosowaniu;
6. być nierozpuszczalny lub bardzo dobrze rozpuszczalny w typowych rozpuszczalnikach organicznych.

W stanie techniki znane są zmiatacze rutenu (przykłady – patrz Tabela 1). Część z nich jest dostępna handlowo, lecz niewiele z nich posiada większość z wyżej wymienionych cech (patrz G. C. Vougioukalakis, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8868–8880). Najważniejsze ich wady to konieczność stosowania dużego nadmiaru zmiataacza względem użytego (pre) katalizatora (50 – 500 równoważników), długi czas wiązania metali przejściowych przez zmiatacze (12 godz.), wysoki poziom zanieczyszczenia produktu ruteniem po oczyszczaniu (powyżej 10 ppm, patrz ostatnia kolumna Tabeli 1), słaba rozpuszczalność w typowych, małopolarnych rozpuszczalnikach organicznych (tj., eter dietylowy, tetrahydrofuran, toluen, dichlorometan), umiarkowana stabilność na powietrzu, wysoka cena.

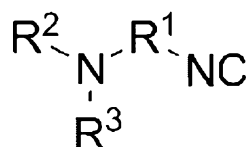
T a b e l a 1

<chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1C(=O)OCC</chem> $\xrightarrow{\begin{array}{l} 1. \text{ Grubbs } 1^{\text{st}} 5\% \text{ mol} \\ 2. \text{ zmiatacz metali} \\ 3. \text{ oczyszczanie} \end{array}}$ <chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1C(=O)OCC</chem>					
lp.	zmiatacz metali	% mol	czas [godz.]	metoda oczyszczania	zanieczyszczenie produktu Ru [ppm]
1 ^a	<chem>HOCH2CH2OH</chem>	430	0,16	ekstrakcja	670
2 ^a	<chem>HOCH2CH2P(O)(OH)CH2CH2OH</chem>	430	0,16	dodanie SiO ₂ , filtracja	206
3 ^b	<chem>CC(=O)S(=O)(C)C</chem>	250	12	chromatografia na SiO ₂	360
4 ^b	<chem>O=P(OC1=CC=CC=C1)(OC2=CC=CC=C2)OC3=CC=CC=C3</chem>	250	12	chromatografia na SiO ₂	240
5 ^c	<chem>KOOC(=O)CC#N</chem>	44	12	chromatografia na SiO ₂	220

^a patrz R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4137-4140, ^b patrz G.I. Georg, *Org. Lett.* 2001, 3, 1411-1413, ^c patrz S.T. Diver, *Org. Lett.* 2007, 9, 1203-1206.

Ujawnienie wynalazku

Stwierdzono, że zmiatacze metali, zwłaszcza rutenu wzorem (1) przedstawione wzorem (1):

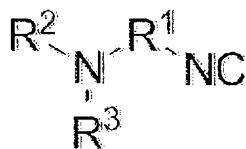


1

posiadające w swojej budowie co najmniej jedną grupę izonitrylową (–NC) i co najmniej jeden trzeciorzędowy atom azotu, wykazują znacząco wyższą skuteczność w usuwaniu pozostałości rutenu z mieszanin poreakcyjnych w porównaniu do znanych w stanie techniki zmiataczy metali. Ponadto nieoczekiwanie stwierdzono, że zmiatacze metali przedstawione wzorem (1) pod działaniem związków, kompleksów lub pozostałości rutenu tworzą związki bardzo dobrze wiążące się z żelazem krzemionkowym, dzięki czemu można je w łatwy sposób ilościowo usuwać za pomocą chromatografii lub filtracji. Nieoczekiwanie także stwierdzono, że zmiatacze metali przedstawione wzorem (1), zawierające w swojej budowie pierścień piperazynowy, charakteryzują się dobrą rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach o szerokim spektrum polarności. Ma to bardzo duże znaczenie praktyczne. Ponadto związki o wzorze (1) są bardzo stabilne w stanie stałym oraz w roztworze, a także są pozbawione bardzo nieprzyjemnego zapachu typowego dla izonitryli organicznych. Ich syntezę przeprowadzić można w wydajny sposób w dwóch etapach z łatwo dostępnych substratów o wzorze R²N (R³) Rd¹NH₂.

Szczegółowy opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest zastosowanie zmiataczy metali o wzorze (1) do usuwania pozostałości związków lub kompleksów rutenu z mieszanin poreakcyjnych metatezy olefin, z produktów reakcji metatezy olefin oraz ze związków organicznych, w których syntezie wykorzystano metatezę olefin, przy czym wspomniana metateza olefin katalizowana jest związkami lub kompleksami rutenu, gdzie we wzorze (1):



1

R^1-NC oznacza podstawioną co najmniej jedną grupą izonitrylową ($-NC$) grupę C_2-C_{25} alkilową,

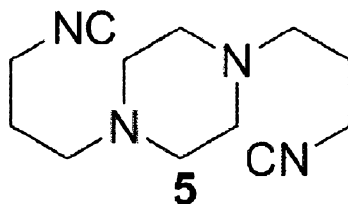
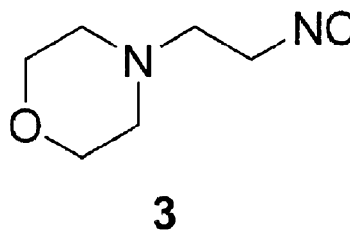
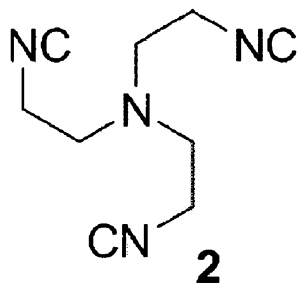
R^2 i R^3 niezależnie oznaczają niepodstawioną lub podstawioną co najmniej jedną grupą izonitrylową ($-NC$) grupę C_2-C_{25} alkilową, przy czym R^2 i R^3 mogą być wzajemnie połączone, tworząc układ heterocykliczny C_4-C_{16} , w którym heteroatomami są co najmniej jeden atom N i ewentualnie atom O, przy czym wspomniany układ heterocykliczny C_4-C_{16} jest niepodstawiony lub podstawiony co najmniej jedną grupą izonitrylową ($-NC$) lub grupą ($-R'NC$), w której R' oznacza grupę C_1-C_{12} alkilową lub C_5-C_{24} arylową.

Korzystnie we wzorze (1)

R^1-NC oznacz podstawioną co najmniej jedną grupą izonitrylową ($-NC$) grupę C_2-C_{25} alkilową

przy czym R^2 i R^3 mogą być wzajemnie połączone, tworząc układ wybrany z grupy obejmującej pirolidynę, piperidynę, piperazynę, morfolinę, azepan, niepodstawiony lub podstawiony grupą ($-NC$) lub grupą ($-R'NC$), w której R' oznacza grupę C_1-C_{12} alkilową.

Korzystnie zmiatacz metali wybiera się spośród następujących wzorów (2), (3) i (5):



Wynalazek dotyczy również zastosowania dwóch lub więcej zmiataczy metali, o wzorze (1), jak określono wyżej, do usuwania pozostałości rutenu, jego związków lub kompleksów, z mieszanin poreakcyjnych metatezy olefin, produktów reakcji metatezy olefin oraz ze związków organicznych, w których syntezie wykorzystano metatezę olefin, przy czym wspomniana metateza olefin katalizowana jest związkami lub kompleksami rutenu.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób usuwania pozostałości związków lub kompleksów rutenu z mieszanin poreakcyjnych metatezy olefin, z produktów reakcji metatezy olefin oraz ze związków organicznych, w których syntezie wykorzystano metatezę olefin, przy czym wspomniana metateza olefin katalizowana jest związkami lub kompleksami rutenu, polegający na tym, że zmiatacz metali o wzorze (1), jak określono wyżej, dodaje się do mieszaniny poreakcyjnej lub do zanieczyszczonego

związku organicznego rozpuszczonego w rozpuszczalniku organicznym; alternatywnie sporządza się roztwór zmiatacza metali o wzorze (1), jak określono wyżej, w rozpuszczalniku organicznym, a następnie dodaje się go do mieszaniny poreakcyjnej lub do zanieczyszczonego związku organicznego rozpuszczonego w rozpuszczalniku organicznym; po czym uzyskaną cieklą mieszaninę kontaktuje się z żel krzemionkowym, a następnie oddziela się od zanieczyszczonego żelu krzemionkowego.

Korzystnie czas oczyszczania mieszanin poreakcyjnych lub roztworów związków organicznych zanieczyszczonych pozostałościami rutenu, jego związków lub kompleksów, przez zmiatacz metali o wzorze (1) wynosi od 1 minuty do 48 godzin.

Korzystnie proces oczyszczania zmiataczem metali o wzorze (1) przeprowadza się w temperaturze od 0 do 120°C.

Korzystnie czas oczyszczania mieszanin poreakcyjnych lub roztworów związków organicznych zanieczyszczonych pozostałościami rutenu, jego związków lub kompleksów, przez zmiatacz metali o wzorze (1) wynosi od 1 minuty do 48 godzin.

Korzystnie proces oczyszczania zmiataczem metali o wzorze (1) przeprowadza się w temperaturze od 0 do 120°C.

Korzystnie mieszaninę poreakcyjną lub roztwór związku organicznego po dodaniu zmiatacza metali o wzorze (1) filtruje się przez żel krzemionkowy, korzystnie stosując od 20 do 10000% wagowych żelu krzemionkowego względem użytego (pre) katalizatora.

Korzystnie do mieszaniny poreakcyjnej lub roztworu związku organicznego ze zmiataczem metali o wzorze (1) dodaje się żel krzemionkowy (od 20 do 10000% wagowych względem użytego (pre) katalizatora), całość miesza się przez okres od 1 minuty do 48 godzin, a następnie odfiltrowuje się zanieczyszczony żel krzemionkowy.

Określenie „grupa alkilowa” oraz „alkil” odnoszą się do nasyconego, liniowego, lub rozgałęzionego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla. Przykładami liniowego podstawnika alkilowego są metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-heksyl, *n*-heptyl, *n*-oktyl, *n*-nonyl, i *n*-decyl. Reprezentatywne rozgałęzione podstawniki C₃–C₁₀ alkilowe obejmują izopropyl, *sec*-butyl, izobutyl, *tert*-butyl, izopentyl, neopentyl, 1-metylobutyl, 2-metylobutyl, 1,1-dimetylopropyl, 1,2-dimetylopropyl, 1-metylopentyl, 2-metylopentyl, 3-metylopentyl, 4-metylopentyl, 1-etylobutyl, 2-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, 1,3-dimetyloheksyl, 1,2-dimetyloheptyl, 1,3-dimetyloheptyl, 3,3-dimetyloheptyl, i tym podobne.

Określenie „grupa alkoksylowa” lub „alkoksyl” odnosi się do podstawnika alkilowego, jak określono wyżej, przyłączonego przez atom tlenu.

Określenie „grupa alkiloalkoksylowa” lub „alkiloalkoksyl” odnosi się do grupy alkilowej, jak określono wyżej, podstawionej podstawnikiem alkoksylowym, jak określono wyżej.

Określenie „grupa alkiloaminowa” odnosi się do podstawnika alkilowego, jak określono wyżej, przyłączonego przez atom azotu, przy czym wolna wartościowość atomu azotu jest wysycona atomem wodoru.

Określenie „grupa alkenylowa” lub „alkenyl” odnosi się do liniowego lub rozgałęzionego niecyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla i zawierającego co najmniej jedno wiązanie podwójne węgiel-węgiel. Przykładami podstawnika alkenylowego są winyl, allyl, 1-butenyl, 2-butenyl, izobutylenyl, 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.

Określenie „grupa alkinyłowa” lub „alkinył” odnosi się do nasyconego, liniowego, lub rozgałęzionego niecyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla i zawierającego co najmniej jedno wiązanie potrójne węgiel-węgiel. Przykładami podstawnika alkinyłowego są acetylenyl (etynył), propynyl, 1-butylenyl, 2-butylenyl, 1-pentylenyl, 2-pentylenyl, 3-metylo-1-butylenyl, 4-pentylenyl, 1-heksynyl, 2-heksynyl, 5-heksynyl, i tym podobne.

Określenie „grupa cykloalkilowa” lub „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.

Określenie „grupa cykloalkenylowa” lub „cykloalkenyl” odnosi się do nasyconego 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, cyklo-heptenyl, cykloheptadienyl, cykloheptatrienyl, cyklooktenyl, cyklooktadienyl, cyklooktatrienyl, cyklooktatetraenyl, cyklononenyl, cyklononadienyl, cyklodecenyl, cyklodekadienyl, i tym podobne.

Określenie „grupa cykloalkinyłowa” lub „cykloalkinył” odnosi się do nasyconego mono- lub policyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla i zawierającego co najmniej jedno wiązanie potrójne węgiel-węgiel. Przykładami podstawnika cykloalkinyłowego są cyklooktynyl, cyklononynyl, cyklodecynyl, i tym podobne.

Określenie „grupa aryłowa” lub „arył” odnosi się do aromatycznego mono- lub policyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla. Przykładami podstawnika aryłowego są fenyl, toлил, ksylil, naftyl, i tym podobne.

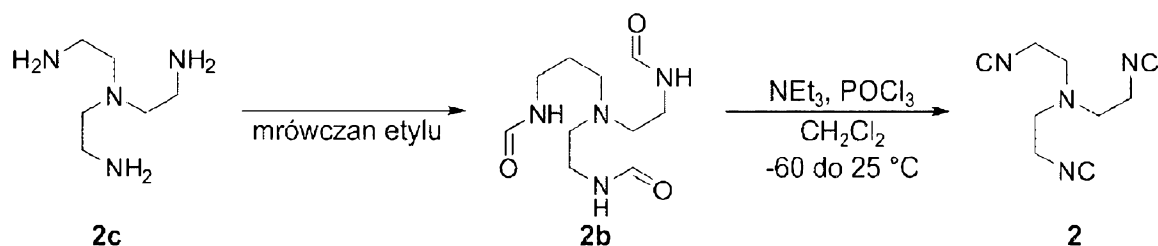
Określenie „heteroaryl” odnosi się do aromatycznego mono- lub policyklicznego podstawnika węglowodorowego o wskazanej liczbie atomów węgla, w którym co najmniej jeden atom węgla został zastąpiony przez heteroatom wybrany spośród O, N i S. Przykładami podstawnika heteroaryłowego są furył, tienyl, imidazolil,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

Określenie „grupa heterocykliczna” odnosi się do nasyconego lub częściowo nienasyconego, mono- lub policyklicznego podstawnika węglowodorowego, o wskazanej liczbie atomów węgla, w którym co najmniej jeden atom węgla został zastąpiony przez heteroatom wybrany spośród O, N i S.

Przykładami podstawnika heterocyklicznego są furył, tiofenyl, pirolil, oksazolil, imidazolil, tiazolil, izoksazolil, pirazolil, izotiazolil, triazynyl, pirolidynonył, pirolidynyl, hydantoinyl, oksiranyl, oksetanyl, tetrahydrofuranil, tetrahydrotiofenyl, chinolinył, izochinolinył, chromonył, kumarynył, indolil, indolizynył, benzo [*b*] furanyl, benzo [*b*] tiofenyl, indazolil, purynył, 4*H*-chinolizynył, izochinolil, chinolil, ftalazynył, naftyrydynyl, karbazolil, β-karbolinył, i tym podobne.

Obecnie wynalazek zostanie zilustrowany następującymi przykładami, które służą do lepszego zrozumienia wynalazku, lecz nie mają w żaden sposób ograniczać jego zakresu.

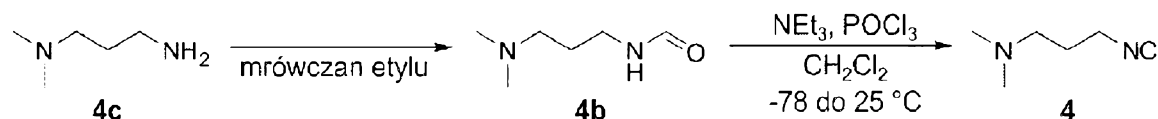
Związki handlowo dostępne (Sigma-Aldrich, Strem Chemicals, Alfa Aesar) wykorzystano do reakcji bez dalszego oczyszczania. Związki (**3**) i CNCH₂CO₂K otrzymano od Sigma-Aldrich. Reakcje w ochronnej atmosferze argonu przeprowadzano w uprzednio wysuszonych naczyniach techniką Schlenka, stosując suche, odtlenione rozpuszczalniki, destylowane w ochronnej atmosferze argonu, znad czynników suszących; toluen znad potasu, dichlorometan znad CaH₂. Reakcje bez stosowania ochronnej atmosfery argonu, na powietrzu, prowadzono stosując dichlorometan i toluen o czystości do HPLC (Sigma-Aldrich). Przebieg reakcji monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC), przy użyciu płytek ze wskaźnikiem fluorescencyjnym (Merck Kieselgel 60 F254). Wizualizacje płytek TLC przeprowadzano w świetle UV 254 nm lub za pomocą wywoływania w wodnym roztworze KMnO₄. Podziały na kolumnie chromatograficznej grawitacyjne lub techniką chromatografii błyskawicznej przeprowadzano z zastosowaniem żelu krzemionkowego (Merck Silica Gel 60, 230–400 mesh). Filtracje przez żel krzemionkowy przeprowadzano z zastosowaniem żelu krzemionkowego (Merck Silica Gel 60, 230–400 mesh). Widma NMR wykonano na spektrometrze Bruker Avance 300 MHz. Przesunięcia chemiczne podano w ppm względem TMS (δ = 0 ppm) jako wzorca wewnętrznego lub względem chloroformu-d₁ (δ = 7,26 ppm). Analizę mieszanin poreakcyjnych wykonano metodą chromatografii gazowej (GC) aparatem Clarus® 580 GC firmy PerkinElmer, na kolumnie InterCap 5MS/Sil o długości 30 m i średnicy 0,25 mm.

Przykład I:Synteza zmiatacza metali (wzór 2)

Związek (**2**) otrzymano według procedury literaturowej (patrz D. G. Rivera, L. A. Wessjohann, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7122).

5 ml (50 mmol) tri (2-aminoetylo)aminy dodano do 100 ml mrówczanu etylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 20 godzin. Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując ilościowo produkt (**2b**) w postaci żółtego oleju. Związek (**2b**) bez dalszego oczyszczania użyto w kolejnym etapie. Stosując ochronną atmosferę argonu, w naczyniu Schlenka umieszczono triformamid (**2b**), dodano 60 ml suchej trietyloaminy i 60 ml suchego dichlorometanu. Zawiesinę w naczyniu Schlenka schłodzono do temperatury -60°C. Następnie powoli dodawano (przez 30 minut) mieszaninę

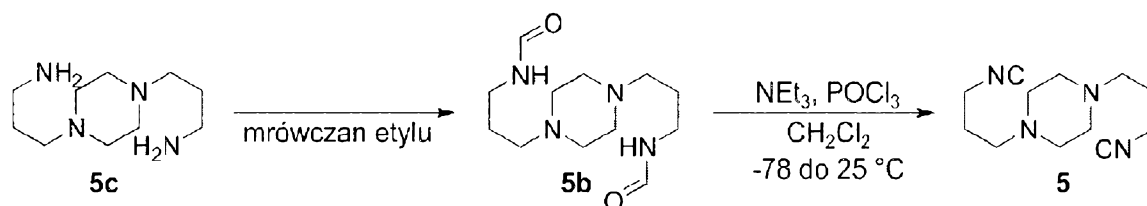
POCl₃ (13,8 ml, 150 mmol) w suchym dichlorometanie (40 ml). Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Od tego momentu wszystkie następne operacje wykonywano bez stosowania ochronnej atmosfery argonu. Mieszaninę reakcyjną wiano do schłodzonej lodem wody (200 ml). Surowy produkt ekstrahowano dichlorometanem (2x100 ml). Fazy organiczne połączono, następnie przemyto nasyconym wodnym roztworem NaHC₃ i suszono nad bezwodnym Na₂SCO₄. Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt (**2**) chromatografowano na żelu krzemionkowym stosując jako eluent 1% trietyloaminy w dichlorometanie, otrzymując związek (**2**) z wydajnością 69% (5,83 g) w postaci jasnożółtego oleju. Widma ¹H NMR i ¹³C zgodne z literaturowymi.

Przykład II (porównawczy):Synteza zmiatacza metali (wzór 4)

5 ml N,N-dimetylo-1,3-propadioaminy dodano do 20 ml mrówcznu etylu, Zawartość kolby mieszano przez 24 godzinny Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując ilościowo produkt (**4b**) w postaci bezbarwnego oleju. Związek (**4b**) bez dalszego oczyszczania zastosowano w kolejnym etapie. Stosując ochronną atmosferę argonu w naczyniu Schlenka umieszczono formamid (**4b**) dodano 20 ml suchej dichlorometanu. Zawiesinę w naczyniu Schlenka schłodzono do -78°C temperatury przy pomocy łaźni chłodzącej (aceton/suchy lód). Następnie powoli dodawano 7,5 (równoważniki) PLCl₃ Po 15 minutach usunięto łaźnię chłodzącą. Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Od tego momentu wszystkie następne operacje wykonywano bez stosowania ochronnej atmosfery argonu. Mieszaninę reakcyjną wiano do schłodzonego lodem wodnego roztworu K₂CO₃ (100 ml, 1,0 g/ml). Uzyskany roztwór intensywnie mieszano przez 30 min. Następnie dodano 100 ml dichlorometanu i przeprowadzono ekstrakcję. Fazę wodną przemyto dichlorometanem (50 ml). Fazy organiczne połączono i suszono bezwodnym MgSC₄. Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt (**4**) chromatografowano na żelu krzemionkowym stosując jako eluent 1% trietyloaminy w dichlorometanie, otrzymując związek (**4**) z wydajnością 48% (2,1 g) w postaci bezbarwnego oleju. Dane fizykochemiczne zgodne z literaturowymi (P. A. S. Smith, N. W. Kalanda, *J. Org. Chem.*, **1958**, 1599–1603).

Przykład III: (wzór 5)

Synteza zmiatacza metali (wzór 5)



10 ml (47,6 mmol) 1,4-di(3-aminopropyl)piperazyny powoli dodano do 30 ml (8 równoważników) mrówczanu etylu. Zawartość kolby mieszano intensywnie przez 1 godzinę. W miarę postępu reakcji produkt wypadał z mieszaniny reakcyjnej. Dodano 50 ml octanu etylu, całość mieszano przez 30 minut. Wytrącony produkt odsączono na lejku Büchnera, przemyto octanem etylu i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując ilościowo związek (**5b**) w postaci białego ciała stałego. Związek (**5b**) bez dalszego oczyszczania użyto w kolejnym etapie. Stosując ochronną atmosferę argonu, w naczyniu Schlenka umieszczono 1,76 g (6,87 mmol) związku B, dodano, 8,4 ml suchej, trietyloaminy i 30 ml suchego dichlorometanu. Zawiesinę w naczyniu Schlenka schłodzono do temperatury -78°C przy pomocy łaźni chłodzącej (aceton/suchy lód). Następnie powoli dodawano 3,16 ml (3 równoważniki) POCl_3 . Po 15 minutach usunięto łaźnię chłodzącą. Reakcję mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Od tego momentu wszystkie następne operacje wykonywano bez stosowania ochronnej atmosfery argonu. Mieszaninę reakcyjną wiano do schłodzonego lodem wodnego roztworu K_2CO_3 (50 ml, 1,42 g/ml). Uzyskany roztwór intensywnie mieszano przez 30 min. Następnie dodano 70 ml dichlorometanu i przeprowadzono ekstrakcję. Fazę wodną przemyto dichlorometanem (50 ml). Fazy organiczne połączono i suszono bezwodnym MgSO_4 . Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do surowego produktu dodano 1 ml trietyloaminy, 5 ml dichlorometanu oraz 2,0 g żelu krzemionkowego. Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym, ciśnieniem. Całość naniesiono na kolumnę z żelem krzemionkowym (5,0 g). Przeprowadzono chromatografię stosując jako eluent 2% trietyloaminy w dichlorometanie (50 ml). Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, następnie produkt krystalizowano z cykloheksanu (50 ml), otrzymując związek (**5**) w postaci białych kryształów z wydajnością 79% (1,19 g).

^3H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3, 53–3,37 (m, 4H), 2,55–2,35 (m, 12H), 1,91–1,72 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156,0 (t), 54,5, 53,2, 39,6 (t), 26,6.

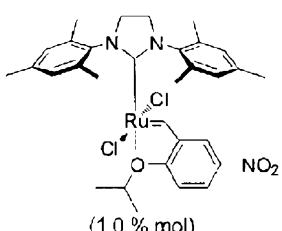
Przykład IV:

Ogólna procedura usuwania pozostałości rutenu z mieszanin poreakcyjnych przez zmiatacze metali za pomocą filtracji przez żel krzemionkowy

Stosując ochronną atmosferę argonu, w naczyniu Schlenka umieszczono 1,25 mmol odpowiednio diallilomalonianu dietylu albo [1-(alliloksy)prop-2-yno-1,1-diylo]dibenzenu, oraz suchy, odtleniony rozpuszczalnik (25 ml; odpowiednio CH_2Cl_2 albo toluen). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do ustalonej temperatury, następnie dodano 0,0125 mmol (1,0% mol) (pre) katalizatora. Uzyskany roztwór mieszano w ustalonej temperaturze przez 1 godzinę. Od tego momentu wszystkie następne operacje wykonywano bez stosowania ochronnej atmosfery argonu. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano odpowiednią ilość zmiatacza metali (0,00438 mmol (0,35% mol) – 0,11 mmol (8,8% mol) w 1 ml rozpuszczalnika użytego do reakcji, a w przypadku zmiatacza $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{K}$ w 1 ml metanolu. Uzyskany roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Mieszaninę reakcyjną przefiltrowano grawitacyjnie przez krótką kolumnę wypełnioną żelem krzemionkowym (200% wagowych SiO_2 względem użytego (pre) katalizatora, średnica kolumny 1, 6 cm). Następnie przez kolumnę przepuszczono dodatkową porcję rozpuszczalnika użytego do reakcji (20 ml). Rozpuszczalniki zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując produkt w postaci oleju. Konwersję reakcji wyznaczono za pomocą chromatografii gazowej. Zawartość rutenu w produkcie wyznaczono za pomocą pomiarów ICP-MS. Wyniki testów usuwania pozostałości rutenu przedstawiono w Tabelach 2–4. Ostatnia kolumna Tabeli podaje poziom zanieczyszczenia produktu rutenem po oczyszczeniu.

Tabela 2

1.



(1,0 % mol)

EtO₂C-CO₂Et

60 min

2. zmiatacz metali, 30 min
3. filtracja przez SiO₂ (200 % wag.)

EtO₂C-CO₂Et

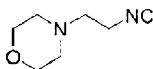
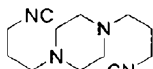
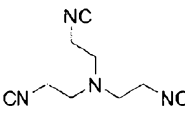
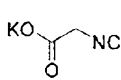
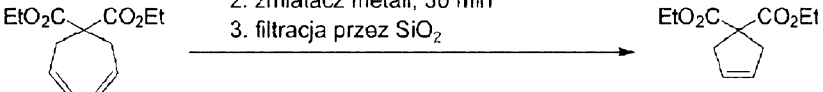
lp.	zmiatacz metali	% mol	temp [°C]	rozpuszczalnik	konwersja reakcji [%]	zanieczyszczenie produktu Ru [ppm]
1	brak	4,4	22	CH ₂ Cl ₂	99	334
2		4,4	22	CH ₂ Cl ₂	99	17
3		8,8	22	CH ₂ Cl ₂	96	11
4		1,1	22	CH ₂ Cl ₂	99	22
5		2,2	22	CH ₂ Cl ₂	97	18
6		2,2	70	toluen	99	11
7		4,4	22	CH ₂ Cl ₂	96	1,6
8		4,4	70	toluen	96	<0,0015
9		4,4	22	toluen	98	<0,0015
10		0,35	22	CH ₂ Cl ₂	98	143
11		0,7	22	CH ₂ Cl ₂	99	<0,0015
12		1,5	22	CH ₂ Cl ₂	99	6,4
13		2,9	22	CH ₂ Cl ₂	99	7,1
14		0,7	70	toluen	94	<0,0015
15		2,2	22	CH ₂ Cl ₂	99	299
16		4,4	22	CH ₂ Cl ₂	99	138
17		8,8	22	CH ₂ Cl ₂	99	91
18		8,8	70	toluen	99	247

Tabela 3

1. pre(katalizator) 1,0 % mol, 60 min
toluen, 70 °C
2. zmiatacz metali, 30 min
3. filtracja przez SiO₂



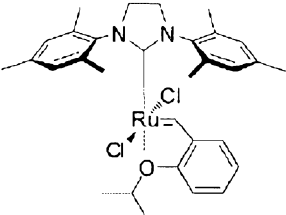
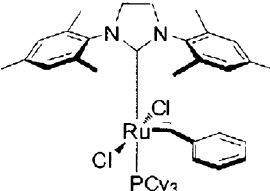
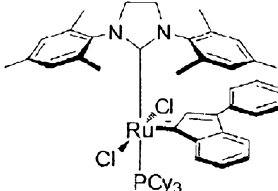
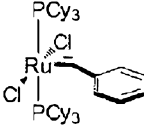
lp.	(pre)katalizator	zmiatacz metali (% mol)	konwersja reakcji [%]	zanieczyszczenie produktu Ru [ppm]
1		5 (4,4)	98	2,4
2		3 (0,7)	98	<0,0015
3		CNCH ₂ CO ₂ K (8,8)	96	142
4		5 (4,4)	99	1,2
5		3 (0,7)	99	1,2
6		CNCH ₂ CO ₂ K (8,8)	98	251
7		5 (4,4)	94	14
8		3 (0,7)	98	23
9		CNCH ₂ CO ₂ K (8,8)	99	159
10		5 (4,4)	93	14
11		3 (4,4)	95	16
12		CNCH ₂ CO ₂ K (8,8)	92	370

Tabela 4

1. (1,0 % mol)

60 min

2. zmiatacz metali, 30 min

3. filtracja przez SiO₂ (200 % wag.)

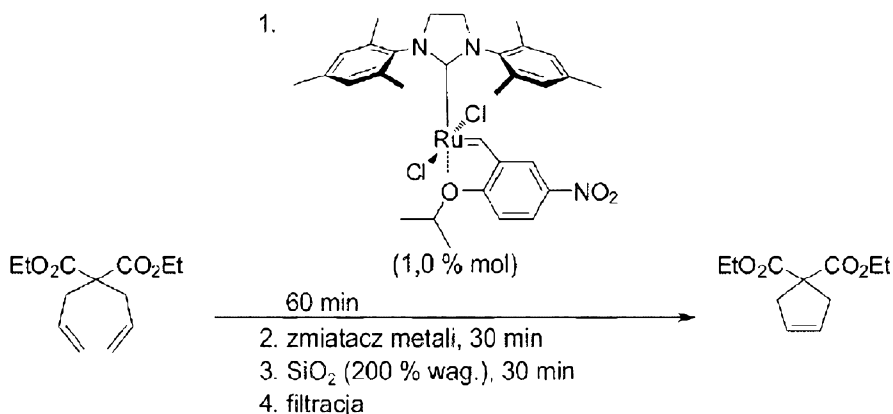
lp.	zmiatacz metali	% mol	temp [°C]	rozpuszczalnik	konwersja reakcji [%]	zanieczyszczenie produktu Ru [ppm]
1	5	4,4	70	toluen	99	1,9
2	3	0,7	70	toluen	99	<0,0015
3	CNCH ₂ CO ₂ K	8,8	70	toluen	99	189

Przykład V:

Ogólna procedura usuwania pozostałości rutenu z mieszanin poreakcyjnych przez zmiatacz metali (5) z dodatkiem żelu krzemionkowego za pomocą filtracji

Stosując ochronną atmosferę argonu, w naczyniu Schlenka umieszczono 300 mg (1,25 mmol) diallilomalonianu dietylu, suchy, odtleniony rozpuszczalnik (25 ml; CH₂Cl₂ albo toluen). Mieszaninę reakcyjną ogrzano do, ustalonej temperatury (wskazanej w Tabeli 5), następnie dodano 0,0125 mmol (1,0% mol) (pre) katalizatora. Uzyskany roztwór mieszano w ustalonej temperaturze przez 1 godzinę. Od tego momentu wszystkie następne operacje wykonywano bez stosowania ochronnej 15 atmosfery argonu. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano 0,55 mmol (4,4% mol) zmiatacza metali (5) w 1 ml rozpuszczalnika użytego do reakcji. Uzyskany roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 200% 20 wagowych SiCl₄ względem użytego (pre) katalizatora. Uzyskaną zawiesinę mieszano przez 30 minut. Żel krzemionkowy odfiltrowano na wacie bawełnianej. Rozpuszczalniki zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując produkt w postaci oleju. Konwersję reakcji wyznaczono za pomocą chromatografii gazowej. Zawartość rutenu w produkcie wyznaczono za pomocą pomiarów ICP-MS. Wyniki testów usuwania pozostałości rutenu przedstawiono w Tabeli 5. Ostatnia kolumna Tabeli 5 podaje poziom zanieczyszczenia produktu rutenem po oczyszczeniu.

Tabela 5



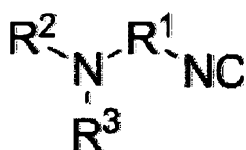
lp.	zmiatacz metali	% mol	temp [°C]	rozpuszczalnik	konwersja reakcji [%]	zanieczyszczenie produktu Ru [ppm]
1	5	4,4	22	CH ₂ Cl ₂	99	11
2	5	4,4	22	toluen	99	6,6
3	5	4,4	70	toluen	99	0,85

Podsumowanie

Przykłady te demonstrują, że zmiatacze metali według wynalazku mogą być z powodzeniem stosowane do usuwania pozostałości związków lub kompleksów rutenu z mieszanin poreakcyjnych metatezy olefin, produktów reakcji metatezy olefin oraz ze związków organicznych, w których syntezie wykorzystano metatezę olefin. Na podstawie przedstawionych wyżej przykładów wykonania można stwierdzić, że w porównaniu z zmiataczami metali znanymi ze stanu techniki, związki o wzorze (1) według wynalazku, przy niewielkim nadmiarze względem użytego (pre) katalizatora (0,7 – 8,8 równoważnika) oraz w krótkim czasie (30 minut) wykazują znacząco wyższą skuteczność w usuwaniu pozostałości rutenu z mieszanin poreakcyjnych. Znany w stanie techniki zmiatacz CNCH₂CO₂K zawierający grupę izonitrylową daje znacznie gorsze rezultaty w usuwaniu rutenu. Produkty oczyszczane za pomocą zmiatacza CNCH₂CO₂K są zanieczyszczone rutenem na poziomie od jednego do dwóch rzędów wielkości większym niż w przypadku produktów oczyszczanych za pomocą zmiataczy według wynalazku. Związki o wzorze (1) według wynalazku są bardzo stabilne w stanie stałym oraz w roztworze, a także są pozbawione bardzo nieprzyjemnego zapachu typowego dla izonitryli organicznych, co czyni je łatwymi w użyciu. Ponadto zmiatacze metali według wynalazku, zawierające w swojej budowie pierścień piperazynowy, charakteryzują się dobrą rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach o szerokim spektrum polarności. Związek (5) jest dobrze rozpuszczalny w rozpuszczalnikach takich jak woda, alkohole, etery, estry oraz w rozpuszczalnikach aromatycznych i chlorowcopochodnych (dla porównania związek CNCH₂CO₂K jest dobrze rozpuszczalny tylko w bardzo polarnych rozpuszczalnikach takich jak woda i alkohole). Dzięki dobrej rozpuszczalności związek (5) może być z powodzeniem wykorzystywany do oczyszczania różnych rodzajów mieszanin poreakcyjnych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Zastosowanie zmiatacza metali o wzorze (1) do usuwania pozostałości związków lub kompleksów rutenu z mieszanin poreakcyjnych metatezy olefin, z produktów reakcji metatezy olefin oraz ze związków organicznych, w których syntezie wykorzystano metatezę olefin, przy czym wspomniana metateza olefin katalizowana jest związkami lub kompleksami rutenu, gdzie we wzorze (1):

**1**

R¹-NC oznacza podstawioną co najmniej jedną grupą izonitrylową (-NC) grupę C₂-C₂₅ alkilową,

R₂ i R₃ niezależnie oznaczają niepodstawioną lub podstawioną co najmniej jedną grupą izonitrylową (-NC) grupę C₂-C₂₅ alkilową, przy czym R² i R³ mogą być wzajemnie połączone, tworząc układ heterocykliczny C₄-C₁₆, w którym heteroatomami są co najmniej jeden atom N i ewentualnie atom O,

przy czym wspomniany układ heterocykliczny C₄-C₁₆ jest niepodstawiony lub podstawiony co najmniej jedną grupą izonitrylową (-NC) lub grupą (-R'NC), w której R' oznacza grupę C₁-C₁₂ alkilową lub C₅C₂₄ arylową.

2. Zastosowanie zmiatacza metali według zastrz. 1,

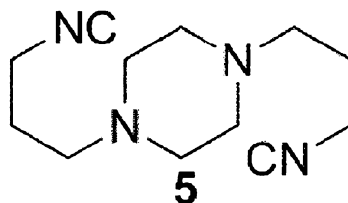
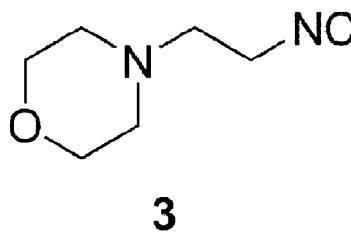
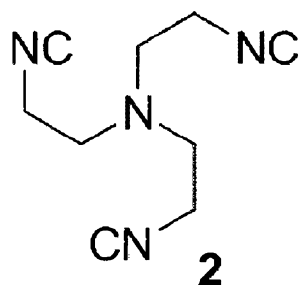
znamiennie tym, że

R₃-NC oznacza podstawioną co najmniej jedną grupą izonitrylową (-NC) grupę C₂-C₂₅ alkilową;

R₂ i R₃ niezależnie oznaczają niepodstawioną lub podstawioną co najmniej jedną grupą izonitrylową (-NC) grupę C₂-C₂₅ alkilową,

przy czym R₂ i R₃ mogą być wzajemnie połączone, tworząc układ wybrany z grupy obejmującej piperolidynę, piperidynę, piperazynę, morfolinę, azepan, niepodstawiony lub podstawiony grupą izonitrylową (-NC) lub grupą (-R'-NC), w której R' oznacza grupę C₁C₁₂ alkilową.

3. Zastosowanie według zastrz. 1, zmiatacza metali o wzorze strukturalnym wybranym spośród następujących wzorów (2), (3) i (5):



4. Zastosowanie dwóch lub więcej zmiataczy metali o wzorze (1), jak określono w którymkolwiek z zastrz. 1 do 3, do usuwania pozostałości rutenu, jego związków lub kompleksów, z mieszanin poreakcyjnych metatezy olefin, produktów reakcji metatezy olefin oraz ze związków organicznych, w których syntezie wykorzystano metatezę olefin, przy czym wspomniana metateza olefin katalizowana jest związkami lub kompleksami rutenu.
5. Sposób usuwania pozostałości związków lub kompleksów rutenu z mieszanin poreakcyjnych metatezy olefin, z produktów reakcji metatezy olefin oraz ze związków organicznych, w których

syntezie wykorzystano metatezę olefin, przy czym wspomniana metateza olefin katalizowana jest związkami lub kompleksami rutenu, **znamienny tym**, że zmiatacz metali o wzorze (1), jak określono w zastrz. 1, dodaje się do mieszaniny poreakcyjnej lub do zanieczyszczonego związku organicznego rozpuszczonego w rozpuszczalniku organicznym; alternatywnie sporządza się roztwór zmiatacza metali o wzorze (1), jak określono w zastrz. 1, w rozpuszczalniku organicznym, a następnie dodaje się go do mieszaniny poreakcyjnej lub do zanieczyszczonego związku organicznego rozpuszczonego w rozpuszczalniku organicznym; po czym uzyskaną ciektą mieszaninę kontaktuje się z żelazem krzemionkowym, a następnie oddziela się od zanieczyszczonego żelaz krzemionkowego.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że czas oczyszczania mieszanin poreakcyjnych lub roztworów związków organicznych zanieczyszczonych pozostałościami rutenu, jego związków lub kompleksów, przez zmiatacz metali o wzorze (1) wynosi od 1 minuty do 48 godzin.
7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że proces oczyszczania zmiataczem metali o wzorze (1) przeprowadza się w temperaturze od 0 do 120°C.
8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że mieszaninę poreakcyjną lub roztwór związku organicznego po dodaniu zmiatacza metali o wzorze (1) filtruje się przez żel krzemionkowy, korzystnie stosując od 20 do 10000% wagowych żelaz krzemionkowego względem użytego (pre) katalizatora.
9. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że do mieszaniny poreakcyjnej lub roztworu związku organicznego ze zmiataczem metali o wzorze (1) dodaje się żel krzemionkowy (od 20 do 10000% wagowych względem użytego (pre) katalizatora), całość miesza się przez okres od 1 minuty do 48 godzin, a następnie odfiltrowuje się zanieczyszczony żel krzemionkowy.