

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **241663**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **436391**

(22) Data zgłoszenia: **17.12.2020**

(51) Int.Cl.  
**C07C 67/30 (2006.01)**  
**B01J 23/46 (2006.01)**  
**C07H 15/04 (2006.01)**  
**C07C 59/70 (2006.01)**

(54)

**Sposób prowadzenia metatezy zamykania pierścienia**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**20.06.2022 BUP 25/22**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**14.11.2022 WUP 46/22**

(73) Uprawniony z patentu:

**POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ANNA CHROBOK, Zbrostawice, PL**

**NATALIA BARTECZKO, Rybnik, PL**

**MIROSŁAWA GRYMEL, Nieborowice, PL**

**KAROL ERFURT, Przegędza, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Katarzyna Borkowy**

**PL 241663 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób prowadzenia metatezy zamykania pierścienia o schemacie ogólnym 1, gdzie R i R' oznaczają podstawnik -H, -CH<sub>3</sub>, a współczynnik n oznacza liczbę powtarzających się fragmentów struktury -CH<sub>2</sub>-, gdzie n = 1–2, mający zastosowanie w chemii organicznej, szczególnie w zakresie syntezy nienasyconych pierścieni m.in. węglowodanowych i heterocyklicznych występujących w różnych bioaktywnych produktach naturalnych.

Metateza zamykania pierścienia jest obecnie najbardziej rozpowszechnioną przemianą wśród reakcji metatezy, wykorzystywaną najczęściej do konstruowania małych, średnich i dużych pierścieni. Produkty reakcji znajdują zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym, medycznym, tworzyw sztucznych i rolnictwie. Istotny wpływ na przebieg metatezy zamykania pierścienia mają warunki prowadzenia reakcji, takie jak stężenie, czas, temperatura, ilość użytego katalizatora, a także rodzaj rozpuszczalnika. Rozpuszczalnikami stosowanymi w metatezie zamykania pierścienia są rozpuszczalniki organiczne, wśród których wyróżniamy chlorowcowane alkanoy, rozpuszczalniki aromatyczne, etery, węglowodory, węglany, estry, a także alifatyczne rozpuszczalniki fluorowane, nadkrytyczny dwutlenek węgla oraz cieczy jonowe. Reakcja metatezy zamykania pierścienia może być prowadzona bez dodatku rozpuszczalnika, natomiast nie jest to praktykowane ze względu na zachodzące konkurencyjne procesy oligomeryzacji. Zagadnienia te zostały przedstawione m.in. w publikacjach X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. Dixneuf, *ChemSusChem*, 2008, 1, 813; B. Schaffner, F. Schaffner, S. P. Verevkin, A. Borner, *Chem. Rev.*, 2010, 110, 4554; R. C. da Costa, J. A. Gładysz, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, 349, 243; A. Fürstner, L. Ackermann, K. Beck, H. Hori, D. Koch, K. Langemann, M. Liebl, C. Six, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 9000; P. Śledź, M. Mauduit, K. Grela, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, 37, 2433.

Z amerykańskiego opisu patentowego US7482501B2 znany jest sposób prowadzenia metatezy z zamknięciem pierścienia (RCM), gdzie sprężony ditlenek węgla w postaci gazowej, ciekłej lub nadkrytycznej stosuje się jako rozpuszczalnik dla ciekłego lub stałego reagenta, natomiast dodatkowo wprowadzana jest jedna lub kilka cieczy jonowych jako druga faza, w której homogeniczne katalizatory metatezy olefin są immobilizowane.

Z innego europejskiego opisu patentowego EP1035093B1 znany jest sposób, w którym związki cykliczne i/lub polimerowe wytwarza się przez metatezę produktów zawierających co najmniej dwie grupy funkcyjne w postaci podstawionych jednostek alkenowych lub alkinowych w obecności jednego lub kilku heterogenicznych katalizatorów i cieczy jonowych, przy czym jako katalizatory stosuje się karbeny metali przejściowych lub związki metali przejściowych, tworzących karbeny w stosowanych warunkach, lub sole metali przejściowych w połączeniu ze środkiem alkilującym.

Innym sposobem prowadzenia metatezy zamykania pierścienia jest reakcja prowadzona w wodzie jako medium reakcyjnym. Woda jest tania, nietoksyczna, niepalna i łatwo dostępna.

W literaturze opisanych jest kilka skutecznych rozwiązań pozwalających na wydajne przeprowadzenie reakcji metatezy w roztworach wodnych (najczęściej to roztwory wodno-alkoholowe) oraz w czystej wodzie, do których zaliczamy zastosowanie rozpuszczalnych w wodzie kompleksów rutenu, zastosowanie surfaktantów, które tworzą wodno-organiczne emulsje oraz synteza (pre)katalizatorów, które jednocześnie są surfaktantami. Rozwiązania te zostały opisane m.in. w pracach przeglądowych J. Tomasek, J. Schatz, *Green Chem.*, 2013, 15, 2317; D. Burtscher, K. Grela, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 442.

Spośród możliwych ścieżek prowadzenia reakcji metatezy zamykania pierścienia w wodzie, najbardziej obiecującą jest ścieżka z zastosowaniem surfaktantów. Dzięki temu rozwiązaniu można wykorzystać komercyjnie dostępne katalizatory, które nie wymagają kosztownych i skomplikowanych modyfikacji jak w przypadku zastosowania rozpuszczalnych w wodzie kompleksów rutenu lub (pre)katalizatorów, które pełnią również funkcję surfaktantów. Dodatek surfaktantów do reakcji pozwala na skuteczne przeprowadzenie procesu metatezy w wodzie nawet dla hydrofobowych olefin. Jednakże, opisane dotychczas przykłady wykorzystujące surfaktanty takie jak m.in. SDS (dodecylosulfonian sodu) i jego pochodne (SDSO<sub>3</sub>Na), DTAB (bromek dodecylotrimetyloamoniowy), PTS (sebacynian polioksyetanylo- $\alpha$ -tokoferylu), Triton X-100 (4-(2,4,4-trimetylopentan-2-yl)fenoksylietoksyetanol), PEG (glikol polietylenowy), Tween 40 (monopalmitynian polioksyetylenosorbitanu) czy HDAPS (N-heksadecylo-N,N-dimetylo-3-sulfonian amonio-1-propanu) nie umożliwiają uzyskania zadowalającego stopnia konwersji (60–98%), a także nie mogą zostać użyte ponownie w reakcji. Zagadnienia te zostały opisane m.in. w B. J. J. Timmer, O. Kravchenko, O. Ramström,

*Chemistry-Select*, 2020, 5, 7254; K, J. Davis, D. Sinou, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2002, 177, 173; B. H. Lipschutz, S. Ghorai and G. T. Aguinaldo, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, 350, 953.

Niedogodnością powyższych rozwiązań jest brak osiągnięcia wysokiej wydajności reakcji, zanieczyszczenie produktu związkami rutenu lub zawrót katalizatora do kolejnego cyklu reakcyjnego podczas prowadzenia metatezy zamykania pierścienia.

Dotychczas znane są cieczce jonowe na bazie surowców odnawialnych takich jak cukry proste. Chiralne cukrowe cieczce jonowe otrzymywane są w wyniku transformacji wybranych surowców biodegradowalnych takich jak D-glukoza, D-mannoza, D-ksyloza i ich pochodne. Synteza polega na modyfikacji jednostki cukrowej w taki sposób, aby możliwe było użycie jej jako czynnika czwartorzędowego dla szeregu niesymetrycznych amin. Otrzymane czwartorzędowe sole amoniowe poddawane są reakcji wymiany jonowej. Cukrowe cieczce jonowe znajdują zastosowanie m.in. jako katalizatory, rozpuszczalniki, herbicydy oraz elektrolity. Przedstawione zagadnienia zostały opisane m.in. w K. Erfurt, I. Wandzik, K. Walczak, K. Matuszek, A. Chrobok, *Green Chem.* 2014, 16, 3508; B. Dmochowska, J. Piosik, A. Woziwodzka, K. Sikora, A. Wiśniewski, G. Węgrzyn, *J. Hazard. Mat.* 2011, 193, 27; J. Pemak, K. Czerniak, A. Biedziak, K. Marcinkowska, T. Praczyk, K. Erfurt, A. Chrobok, *RSC Adv.*, 2016, 6, 52781, w pracy przeglądowej B. Gaida, A. Brzęczek-Szafran, *Molecules*, 2020, 25, 3285 oraz w literaturze patentowej PL228038, PL227335,

Zagadnieniem technicznym wymagającym rozwiązania jest opracowanie sposobu prowadzenia metatezy zamykania pierścienia w wodzie, który umożliwi przeprowadzenie reakcji z wysoką wydajnością i selektywnością, a także zmniejszy zanieczyszczenie produktu rutenem.

Sposób prowadzenia metatezy zamykania pierścienia polega na tym, że mieszaninę zawierającą dien będący terminalnym alkenem o wzorze ogólnym 3, gdzie R i R' oznaczają podstawnik -H, -CH<sub>3</sub>, a współczynnik n oznacza liczbę powtarzających się fragmentów struktury -CH<sub>2</sub>-, dla n = 1–2, katalizator o udziale 0,01–10% mol w stosunku do dienu, korzystnie od 0,1% do 2% mol/l mmol dienu, 0,1–10 ml/l mmol dienu roztworu cukrowej cieczy jonowej o wzorze ogólnym 1 lub wzorze ogólnym 2, gdzie R oznacza podstawnik alkilowy o długości łańcucha węglowego od 8 do 16 atomów węgla C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> n = 8–16, X = Cl, Br, o stężeniu od 0,01 do 99,99%, korzystnie do 20%, gdzie funkcję rozpuszczalnika pełni woda, miesza się w temperaturze od 20°C do 80°C, korzystnie do 55°C, w czasie od 10 min do 24 godzin, korzystnie do 5 godzin, otrzymaną fazę wodną zawierającą cukrową ciecz jonową, oddziela się od fazy hydrofobowej i ponownie zawraca do kolejnego cyklu reakcji.

Korzystnie w sposobie prowadzenia metatezy według wynalazku jako katalizator stosuje się katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji, katalizator Grubbsa I generacji, katalizator Grubbsa II generacji, katalizator Hoveydy I generacji, katalizator Hoveydy II generacji.

Korzystnie w sposobie prowadzenia metatezy według wynalazku jako rozpuszczalnik stosuje się wodę, metanol, etanol, izopropanol, aceton, octan etylu lub ich mieszaniny.

Badania przeprowadzone przez twórców wynalazku dowiodły, że możliwe jest osiągnięcie większości założonych celów poprzez zastosowanie cukrowych cieczy jonowych jako surfaktantów w metatezie zamykania pierścienia. Dodatek cukrowych cieczy jonowych umożliwi przeprowadzenie reakcji w łagodnych warunkach (temperatura otoczenia, ciśnienie atmosferyczne), z zachowaniem wysokiego stopnia konwersji (m.in. 95%) w relatywnie krótkim czasie oraz przy wysokiej selektywności (>99%). Zastosowany układ reakcyjny dodatkowo ułatwia separację produktów z mieszaniny reakcyjnej poprzez rozdział faz, zawrót cieczy jonowej do kolejnego cyklu, a także pozwala na uzyskanie produktu o dużo mniejszym zanieczyszczeniu rutenem.

Zaletą rozwiązania według wynalazku jest wykorzystanie cukrowych cieczy jonowych jako surfaktantów, które umożliwiają przeprowadzenie metatezy zamykania pierścienia w wodzie z wysoką wydajnością i selektywnością. Dodatkową korzyścią rozwiązania jest możliwość separacji produktów z mieszaniny reakcyjnej poprzez rozdział faz, zawrót cukrowej cieczy jonowej do kolejnego cyklu, a także otrzymanie produktu o dużo mniejszym zanieczyszczeniu rutenem.

Sposób według wynalazku przedstawiono w poniższych przykładach wykonania.

#### Przykład 1

Do kolby wprowadza się 0,2 g diallilomaleonianu dietylu, 0,2% mol katalizatora HG2 (Hoveydy-Grubbsa II generacji) w stosunku do dienu oraz 1 ml wodnego roztworu bromku N-[2-(D-glukopiranozylo)etylo]-N,N,N-dodecyldimetyloamoniowego o stężeniu 4,8%. Mieszaninę miesza się przez 3h w temperaturze 20°C, uzyskując produkt z wydajnością 90%.

#### Przykład 2

Do kolby wprowadza się 0,2 g diallilomaleonianu dietylu, 0,2% mol katalizatora HG2 (Hoveydy-Grubbsa II generacji) w stosunku do dienu oraz 1,5 ml wodnego roztworu bromku N-[2-(2,3,4,6-tetra-O-acetylo-β-D-glukopiranozyloksy)etylo]-N,N,N-dodecyldimetyloamoniowego o stężeniu 5,5%. Mieszaninę miesza się przez 3 h w temperaturze 20°C, uzyskując produkt z wydajnością 95%.

#### Przykład 3

Do kolby wprowadza się 0,2 g allilo-3-butenylomaleonianu dietylu, 2% mol katalizatora G2 (Grubbs II generacji) w stosunku do dienu oraz 1 ml wodnego roztworu bromku N-[2-(D-glukopiranozylo)etylo]-N,N,N-dodecyldimetyloamoniowego o stężeniu 9,8%. Mieszaninę miesza się przez 5 h w temperaturze 45°C, uzyskując produkt z wydajnością 99%.

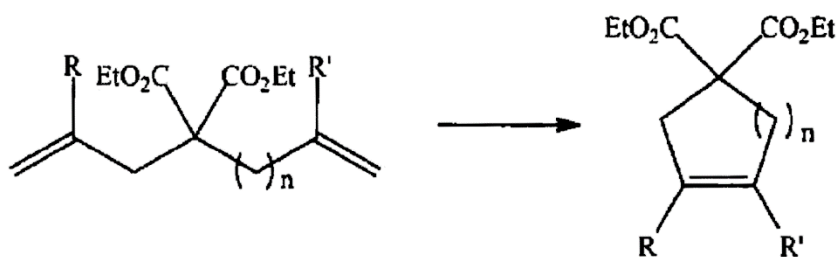
#### Przykład 4

Do kolby wprowadza się 0,2 g diallilomaleonianu dietylu, 1% mol katalizatora HG2 (Hoveyda-Grubbs II generacji) w stosunku do dienu oraz 2 ml wodno-metanolowego roztworu chlorku N-[2-(D-glukopiranozylo)etylo]-N,N,N-dodecyldimetyloamoniowego o stężeniu 4,8%. Mieszaninę miesza się przez 4h w temperaturze 25°C, uzyskując produkt z wydajnością 86%.

### Zastrzeżenia patentowe

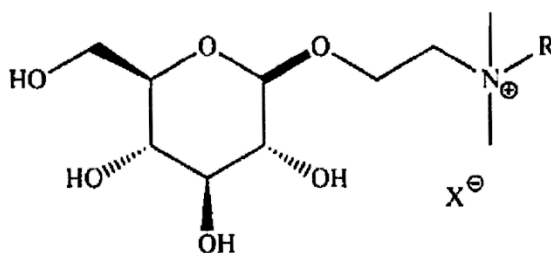
1. Sposób prowadzenia metatezy zamykania pierścienia o schemacie ogólnym 1, gdzie R i R' oznaczają podstawnik -H, -CH<sub>3</sub>, a współczynnik n oznacza liczbę powtarzających się fragmentów struktury -CH<sub>2</sub>-, gdzie n = 1–2, **znamienny tym**, że mieszaninę zawierającą dien będący terminalnym alkenem o wzorze ogólnym 3, gdzie R i R' oznaczają podstawnik -H, -CH<sub>3</sub>, a współczynnik n oznacza liczbę powtarzających się fragmentów struktury -CH<sub>2</sub>-, dla n = 1–2, katalizator o udziale 0,01–10% mol w stosunku do dienu, korzystnie od 0,1% do 2% mol/l mmol dienu, 0,1–10 ml/l mmol dienu roztworu cukrowej cieczy jonowej o wzorze ogólnym 1 lub wzorze ogólnym 2, gdzie R oznacza podstawnik alkilowy o długości łańcucha węglowego od 8 do 16 atomów węgla C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> n = 8–16, X = Cl, Br, o stężeniu od 0,01 do 99,99%, korzystnie do 20%, gdzie funkcję rozpuszczalnika pełni woda, miesza się w temperaturze od 20°C do 80°C, korzystnie do 55°C, w czasie od 10 min do 24 godzin, korzystnie do 5 godzin, otrzymaną fazę wodną zawierającą cukrową ciecz jonową, oddziela się od fazy hydrofobowej i ponownie zawraca do kolejnego cyklu reakcji.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji, katalizator Grubbsa I generacji, katalizator Grubbsa II generacji, katalizator Hoveydy I generacji, katalizator Hoveydy II generacji.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się wodę, metanol, etanol, izopropanol, aceton, octan etylu lub ich mieszaniny.

## Rysunki



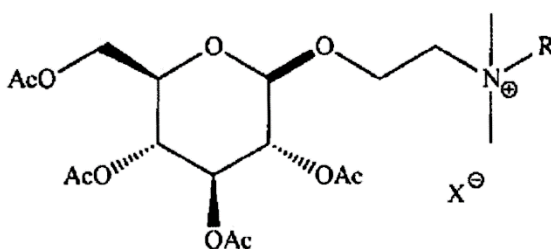
Schemat 1

gdzie: R i R' to podstawnik -H, -CH<sub>3</sub>; n oznacza liczbę powtarzających się fragmentów struktury -CH<sub>2</sub>, gdzie n = 1-2



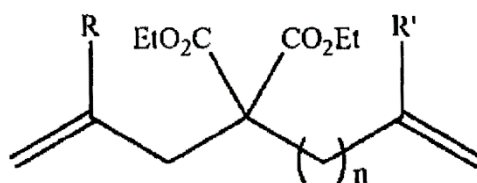
Wzór 1

gdzie: R oznacza podstawnik alkilowy o długości łańcucha węglowego od 8 do 16 atomów węgla C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, gdzie n = 8-16; X = Cl, Br



Wzór 2

gdzie: R oznacza podstawnik alkilowy o długości łańcucha węglowego od 8 do 16 atomów węgla C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, gdzie n = 8-16; X = Cl, Br

**Wzór 3**

gdzie: R i R' oznaczają podstawnik -H, -CH<sub>3</sub>, współczynnik n oznacza liczbę powtarzających się fragmentów struktury -CH<sub>2</sub>-, gdzie n = 1-2.