

mgr Grzegorz Szczepaniak
Wydział Chemii, Uniwersytetu Warszawskiego
Laboratorium Syntezy Metalooorganicznej

Autoreferat rozprawy doktorskiej pt.

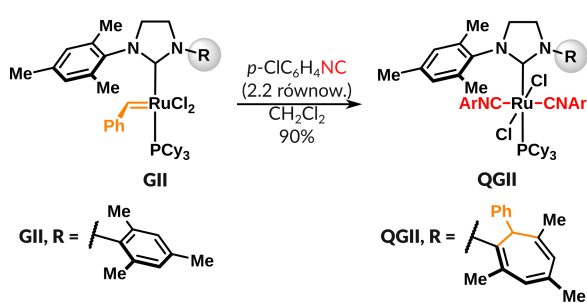
Izocyjanki jako zmiatacze metali

Promotor: prof. dr hab. Karol Grela

Katalizatory wielu reakcji organicznych o kluczowym znaczeniu badawczym i przemysłowym, takich jak metateza olefin (MO), sprzęgania *Mizoroku-Hecka*, *Negishi* 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. Nieusunięcie ich może powodować reakcje uboczne lub obniżyć wydajność kolejnych etapów syntezy. Pozostałości kompleksów metali przejściowych stanowią także bardzo duży problem w chemii medycznej oraz procesowej, gdyż znacznie utrudniają proces oczyszczania związków biologicznie czynnych (API ang. *active pharmaceutical ingredient*). Powodem tego są obowiązujące w przemyśle farmaceutycznym bardzo restrykcyjne normy dotyczące dopuszczalnej zawartości metali ciężkich w API (<10 ppm). Tak niska zawartość metalu jest bardzo trudna do osiągnięcia przy użyciu „klasycznych” metod oczyszczania produktów reakcji, jak ekstrakcja, krystalizacja, destylacja oraz chromatografia kolumnowa. Gdy wspomniane metody zawodzą, pozostaje wybór jednego z dwóch alternatywnych rozwiązań. Pierwsze polega na wykorzystaniu katalizatorów samozmiatających (ang. *self-scavenging catalysts*), drugie na zastosowaniu zmiataczy metali przejściowych (ang. *metal scavengers*).

Katalizatory samozmiatające zawierają element strukturalny umożliwiający efektywne usunięcie zarówno katalizatora, jak i jego pozostałości z mieszaniny reakcyjnej, przeważnie przy użyciu ekstrakcji lub sączenia. Natomiast zmiatacze metali dodawane są po zakończeniu reakcji i wiążą się z kompleksami metali przejściowych, tworząc związki łatwe do usunięcia z mieszaniny poreakcyjnej. Zaletą katalizatorów samozmiatających jest to, że ich usunięcie nie wymaga przeprowadzania dodatkowych operacji, oraz nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia związku docelowego zmiataczem. Z kolei ogromną zaletą zmiataczy jest ich uniwersalność. Ten sam zmiatacz często można stosować w połączeniu z szeroką gamą katalizatorów różnych reakcji. Ponadto rozwiązanie to jest znacznie tańsze od przygotowania katalizatorów samozmiatających „szytych na miarę”.

Celem badań prowadzonych w ramach mojej pracy doktorskiej było opracowanie nowych metod usuwania pozostałości kompleksów metali przejściowych w oparciu o stosowanie zmiataczy metali oraz samozmiatających katalizatorów. Inspiracją dla moich badań była publikacja Divera i wsp. z 2007 roku, w której autorzy opisali nową metodę oczyszczania produktów reakcji MO za pomocą polarnego izocyjanku – $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{K}$.



Schemat 1. Reaktywność izocyjanków wobec katalizatorów Grubbsa drugiej generacji.

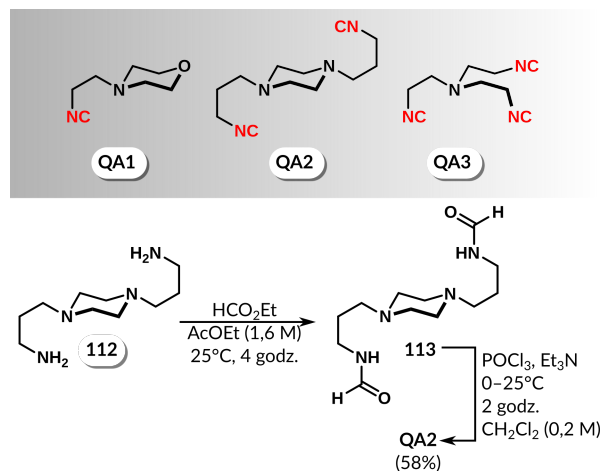
amiatyczny liganda NHC w reakcji Buchnera (Schemat 1). Produktem tej reakcji jest kompleks rutenu, który nie katalizuje reakcji MO. Obecność grupy $-\text{CO}_2\text{K}$ powoduje, że po przyłączeniu zmiatacza do katalizatora powstaje polarny produkt, który może być stosunkowo łatwo usunięty z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą chromatografii kolumnowej.

Zmiatacz izocyjankowy zaproponowany przez Divera i wsp. charakteryzuje się bardzo szybkim czasem działania. Reakcje z jego udziałem przebiegają w łagodnych warunkach. Wystarczy jego niewielki nadmiar względem użytego katalizatora Ru. Może być on stosowany z różnymi Ru-katalizatorami MO. Niestety, ze względu na jonową budowę jest dobrze rozpuszczalny tylko w polarnych rozpuszczalnikach, takich jak woda i alkohole alifatyczne. Umożliwia on otrzymanie produktów MO z zawartością rutenu na poziomie 120–2200 ppm. Niestety te wartości znacznie przekraczają obowiązujące normy (<10 ppm).

W ramach doktoratu zaproponowałem użycie izocyjanków **QA1–3** jako zmiataczy metali (Schemat 2). Związki te ze względu na obecność trzeciorzędowego atomu azotu silnie wiążą się z żelazem krzemionkowym, wykazując przy tym bardzo dobrą rozpuszczalność w typowych rozpuszczalnikach organicznych o różnej polarności. Zarówno **QA1–3**, jak i związki pośrednio występujące w ich syntezie są pozbawione bardzo nieprzyjemnego zapachu typowego dla małowyczkowych izocyjanków. Związek **QA2** jest bezbarwnym, bezwonnym, krystalicznym ciałem stałym, stabilnym na powietrzu i wobec wilgoci. Izocyjanki **QA1–3** można w łatwy sposób otrzymać w dwóch etapach z tanich odczynników. Ma to ogromne znaczenie w przypadku komercyjnego zastosowania, gdzie jednym z najważniejszych kryteriów wyboru odpowiedniego zmiatacza jest jego cena.

W trakcie swoich badań wykazałem, że izocyjanki **QA1–3** są bardzo skuteczne w usuwaniu pozostałości kompleksów Ru. W połączeniu z prostą filtracją przez niewielką ilość żelazem krzemionkowego, nowe zmiatacze w wielu przypadkach umożliwiły obniżenie zawartości Ru w produktach MO poniżej 10 ppm. Związek posiadający dwie grupy izocyjankowe znacznie przewyższał skutecznością znane w literaturze zmiatacze rutenu. Ponadto w połączeniu z zastosowaniem

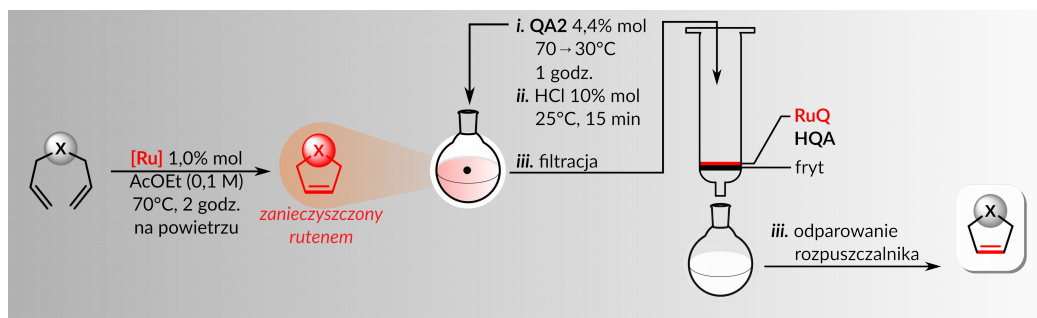
Ligandy izocyjankowe mają silne właściwości σ -donorowe i słabe π -akceptorowe, przez co powszechnie są wykorzystywane w syntezie związków metaloorganicznych. Podobnie jak *N*-heterocykliczne karbeny, izocyjanki bardzo dobrze wiążą się z kompleksami metali przejściowych. W przypadku katalizatorów MO drugiej generacji, koordynacja izocyjanków do atomu rutenu powoduje insercję fragmentu karbenowego w pierścień aromatyczny liganda NHC w reakcji Buchnera (Schemat 1). Produktem tej reakcji jest kompleks rutenu, który nie katalizuje reakcji MO. Obecność grupy $-\text{CO}_2\text{K}$ powoduje, że po przyłączeniu zmiatacza do katalizatora powstaje polarny produkt, który może być stosunkowo łatwo usunięty z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą chromatografii kolumnowej.



Schemat 2. Izocyjanki **QA1–3**, synteza **QA2**.

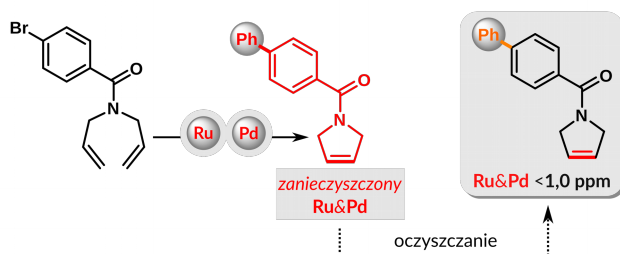
Ru-katalizatorów samozmiatających ze znacznikiem jonowym w ligandzie NHC, izocyjanek **QA2** pozwalał w łatwy sposób oczyścić polarne produkty MO do poziomu poniżej 5 ppm Ru.

Jako rozwinięcie tej części badań opracowałem nową, praktyczną metodę oczyszczania produktów MO, która nie wymagała stosowania żelu krzemionkowego. Polegała ona na użyciu samozmiatającego katalizatora, zmiatacza **QA2** oraz kwasu solnego lub cytrynowego i filtracji mieszaniny poreakcyjnej (Schemat 3).



Schemat 3. Oczyszczanie produktów MO za pomocą zmiatacza **QA2** bez stosowania chromatografii kolumnowej.

Następnie wykazałem, że zmiatacz **QA2** można zastosować do równoczesnego usuwania pozostałości kompleksu Ru oraz Pd. W tym celu przeprowadziłem sekwencję reakcji metatezy olefin-sprzęgania *Suzuki-Miyaura* bez bezpośredniej izolacji produktu MO (Schemat 4). Zgodnie z moją najlepszą wiedzą jest to pierwszy przykład teleskopowej sekwencji MO/*Suzuki-Miyaura* oraz pierwszy przykład jednoczesnego usuwania pozostałości kompleksu Ru i Pd za pomocą izocyjanekowego zmiatacza metali.



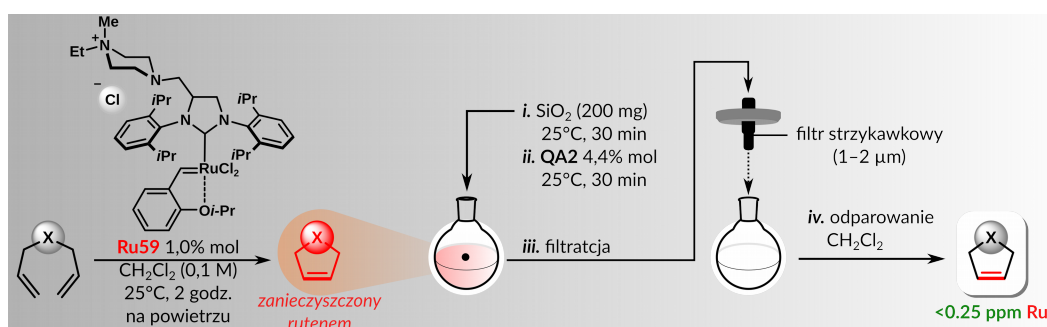
Schemat 4. Teleskopowa sekwencja reakcji MO/*Suzuki-Miyaura*.

Heterogeniczne zmiatacze metali można w łatwy sposób usunąć z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą prostej filtracji. Tego typu układy idealnie nadają się do zastosowań w procesach prowadzonych w ciągłym przepływie. Jednak większość heterogenicznych zmiataczy rutenu opisanych w literaturze musi być stosowana w dużym nadmiarze względem użytego katalizatora (>10 równow.). Spowodowane jest to niekorzystnym sterycznym oddziaływaniem zmiatacza metali z podłożem stałym oraz utrudnioną dyfuzją kompleksów Ru do centrów wiążących metale. Ponadto tego typu zmiatacze często charakteryzują się długim czasem wiązania kompleksów rutenu (>1 godz.), wysoką ceną oraz wysokim poziomem zanieczyszczenia produktu rutenem po oczyszczeniu (>10 ppm).

Dobłą alternatywą jest immobilizacja zmiataczy metali na podłożu stałym poprzez oddziaływanie niekowalencyjne, takie jak wiązania jonowe lub wodorowe. Podejście to charakteryzuje

się dużą prostotą, gdyż tego typu zmiatacze można otrzymać przez zmieszanie homogenicznego zmiatacza ze stałym niezmodyfikowanym nośnikiem. Wadą tej strategii jest natomiast ryzyko zanieczyszczenia produktu zmiataczem metali.

W ramach swoich badań postanowiłem wykorzystać tę strategię do usuwania pozostałości kompleksów Ru z produktów MO za pomocą izocyjankowego zmiatacza metali **QA2** oraz zwykłego żelu krzemionkowego stosowanego w chromatografii kolumnowej. Syntezę heterogenicznego zmiatacza metali **QA2@SiO₂** przeprowadziłem *in situ*, co znacznie uprościło procedurę oczyszczania (Schemat 5). Metoda ta okazała się uniwersalna wobec różnych powszechnie stosowanych katalizatorów MO. Tak oczyszczane produkty MO charakteryzowały się niskim zanieczyszczeniem Ru. Ponadto w połączeniu z użyciem samozmiatających katalizatorów MO metoda ta umożliwia w wielu przypadkach osiągnięcie zawartości rutenu poniżej 0,25 ppm, również dla polarnych produktów MO, które są bardzo trudne do oczyszczenia za pomocą innych znanych zmiataczy rutenu.



Schemat 5. Oczyszczanie produktów MO za pomocą zmiatacza **QA2@SiO₂**.

Wygaszacze (ang. *quenching agents*) to związki, które całkowicie i nieodwracalnie przerywają określone reakcje chemiczne. Odgrywają one bardzo istotną rolę w badaniach mechanizmów reakcji organicznych oraz określaniu aktywności katalizatorów. Chromatografia gazowa (GC) w połączeniu z użyciem wygaszacza jest metodą „*off-line*”, która jest uzupełnieniem technik badania postępu reakcji w czasie rzeczywistym za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) oraz spektroskopii w podczerwieni (IR).

Podczas swoich badań wykazałem również, że użycie izocyjanku **QA2** powoduje natychmiastowe i nieodwracalne przerywanie reakcji MO, dzięki czemu **QA2** może być stosowany do wyznaczenia precyzyjnych profili reakcyjnych dla MO za pomocą chromatografii gazowej.

W literaturze opisanych jest wiele przykładów reakcji izocyjanków z różnymi kompleksami metali przejściowych. Dlatego jestem przekonany, że opracowane przeze mnie izocyjankowe zmiatacze metali oraz oparte o nie nowe metodologie oczyszczania mogą znaleźć zastosowanie nie tylko w usuwaniu pozostałości Ru oraz Pd, ale także innych istotnych dla katalizy metali przejściowych bloku d, takich jak Cu, Au, Ni, Rh oraz Ir.

Wyniki rozprawy doktorskiej zostały opublikowane w trzech czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *Organic Process Research & Development*, *Green Chemistry* oraz *ChemSusChem*, a także zostały ujęte międzynarodowy patentem. Izocyjankowy zmiatacz metali **QA2** pod nazwą handlową *SnatchCat™* jest obecnie oferowany przez firmę *Apeiron Synthesis*, *Sigma Aldrich* oraz *STREM Chemicals*.