

**Uniwersytet w Białymstoku**  
**Wydział Biologiczno – Chemiczny**

**OTRZYMYWANIE IMMOBILIZOWANYCH  
AMIN I HYDRAZYN ORAZ ICH ZASTOSOWANIE  
W SYNTEZIE ORGANICZNEJ**

**(streszczenie)**

**Aneta Nodzewska**

**Praca doktorska wykonana w Zakładzie Chemii Organicznej  
Instytutu Chemii Uniwersytetu w Białymstoku**

**Promotor pracy: dr hab. Ryszard Łażny, prof. UwB**

**Recenzenci pracy:**

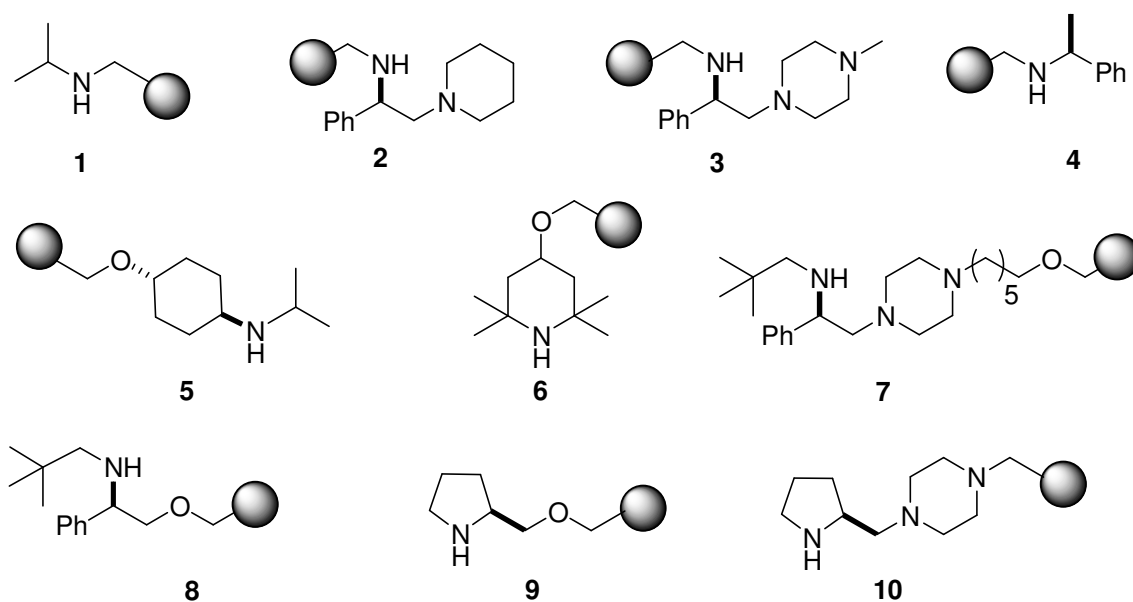
**dr hab. Stanisław Witkowski, prof. UwB (Uniwersytet w Białymstoku)**  
**prof. dr hab. Wojciech T. Markiewicz (Instytut Chemii Bioorganicznej PAN, Poznań)**

**Białystok 2011**

Synteza na fazie stałej (ang. *Solid-Phase Organic Synthesis*, SPOS) jest jedną z ważniejszych obecnie stosowanych technik syntetycznych w chemii. Narzędzia stosowane w SPOS pozwalają na zastosowanie korzystnych metod prowadzenia reakcji, np. w reaktorach przepływowych. Ponadto zastosowanie unieruchomionych na nośniku substratów i reagentów ma na celu uproszczenie całego procesu syntezy, ułatwienie otrzymywania i oczyszczania produktów, a także łatwiejszą regenerację immobilizowanych reagentów.

Głównym celem niniejszej pracy było opracowanie efektywnych metod otrzymywania nowych immobilizowanych reagentów aminowych i *N,N*-dialkilohydrazynowych oraz zbadanie możliwości zastosowania ich w wybranych reakcjach pozwalających na rozbudowę łańcucha węglowego.

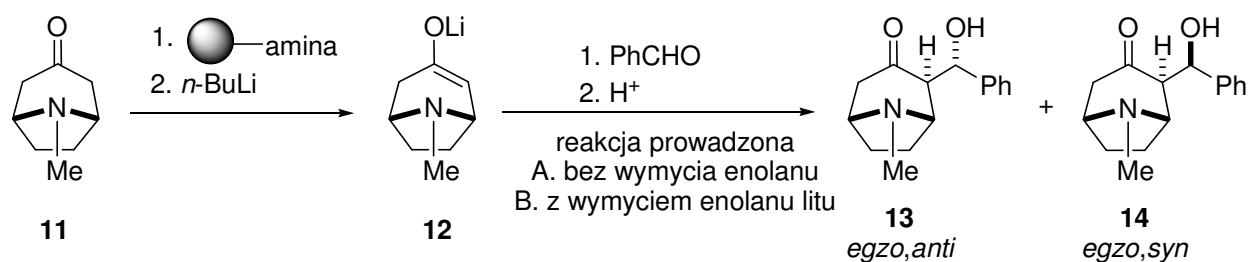
Aby osiągnąć zamierzony cel otrzymano szereg amin unieruchomionych na nośniku, w tym sześć nowych immobilizowanych amin (**5-10**, Schemat 1). W pierwszej kolejności zsyntezowano odpowiednie prekursory w roztworze, a następnie osadzono je na żelu polimerowym. Unieruchomienie amin na nośniku przeprowadzono w na dwa sposoby: poprzez grupę aminową, jako grupę kotwiczącą albo poprzez ugrupowanie hydroksylowe aminoalkoholi.



**Schemat 1**

Immobilizowane aminy przekształcono w amidki litu działając *n*-butylolitem i wykorzystano jako reagenty w reakcjach deprotonowania tropinonu i dalej w reakcjach aldolowych. Zastosowano dwie procedury prowadzenia reakcji aldolowej: bez wymycia i z wymyciem otrzymanego z tropinonu enolanu litu (Schemat 2). Metoda z wymyciem enolanu

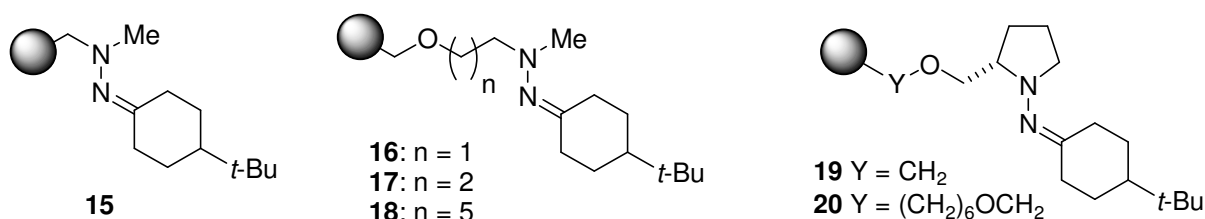
litu tropinonu jest nowatorska<sup>1</sup> i polega na odmyciu (filtracji) enolanu litu z żelu aminowego. Otrzymany w ten sposób enolan wolny od aminy poddano reakcji z benzaldehydem.



**Schemat 2**

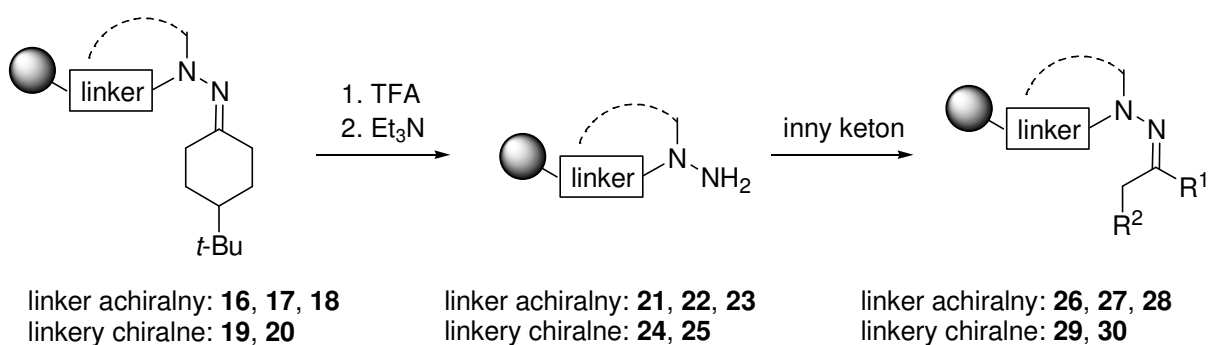
Stwierdzono, że w zależności od zastosowanego osadzonego na żelu Merrifielda amidku litu oraz temperatury reakcji, można w sposób selektywny uzyskać aldol o konfiguracji *egzo,anti* (**13**) lub *egzo,syn* (**14**). Najwyższą selektywność *syn* reakcji otrzymano stosując amidek **Li-1** oraz **Li-6** (*anti* : *syn* = 5 : 95) w temperaturze pokojowej, a selektywność *anti* dla amidku **Li-1** oraz **Li-9** (*anti* : *syn* = 98 : 2) w temperaturze  $-78$  °C. Udowodniono także, że reakcję aldolową z wykorzystaniem immobilizowanych amidków litu można prowadzić w sposób enancjoselektywny, przy użyciu procedury z wymyciem enolanu. Jednak prowadząc badania w ramach pracy doktorskiej, uzyskano niewielki nadmiar enancjomeryczny aldolu o konfiguracji *egzo,anti*, sięgający 27% dla amidku **Li-9**. Mimo to, stosując procedurę odmycia enolanu litu z żelu możliwy jest recykling i ponowne wykorzystanie tej samej porcji żelu aminowego w innych reakcjach deprotonowania. Jest to szczególnie ważne z ekonomicznego punktu widzenia i zasad racjonalnego prowadzenia syntezy w świetle zasad Zielonej Chemii (*Green Chemistry*).

Otrzymano szereg nowych hydrazonów na fazie stałej, uzyskanych poprzez osadzenie ketonów lub aldehydów na immobilizowanych hydrazynach (Schemat 3). Zsyntezowane w ten sposób achiralne linkery hydrazonowe to pochodne prostych *N*-metyloaminoalkoholi **16-18** (poddanych nitrozowaniu, a następnie redukcji) lub *N*-metylohydrazyny **15**. Chiralne linkery hydrazonowe otrzymano z (*S*)-prolinolu (**19**) lub (*S*)-prolinolu zmodyfikowanego poprzez wprowadzenie sześciowęglowego wyścięgnika (**20**).



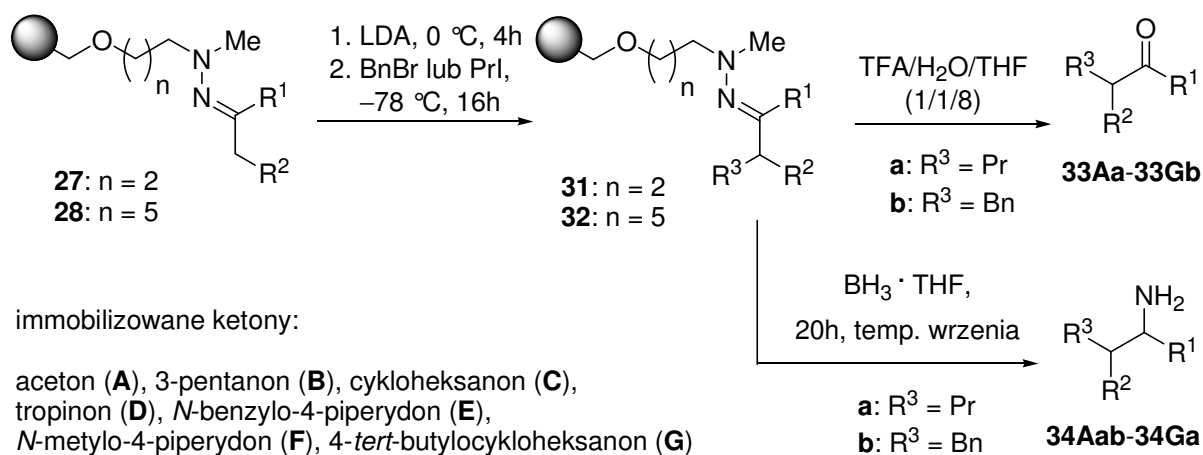
**Schemat 3**

Osadzone na żelu hydrazony pod wpływem kwasu trifluorooctowego uwalniają grupę hydrazynową i mogą być użyte do unieruchomienia innych ketonów (Schemat 4).



**Schemat 4**

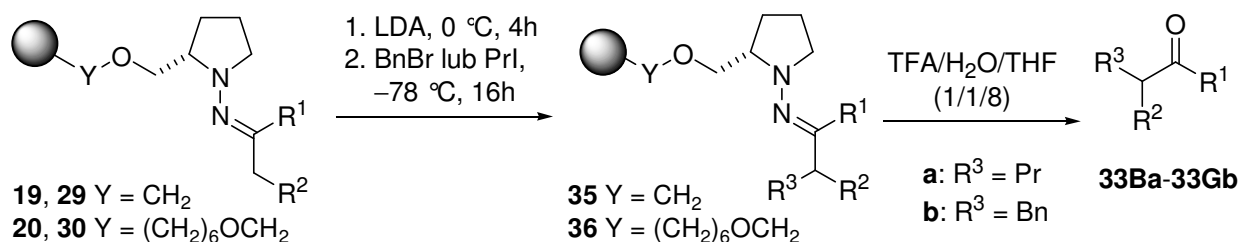
Zbadano możliwość alkirowania ketonów immobilizowanych za pomocą otrzymanych linkerów hydrazonowych. Wykazano, że możliwe jest selektywne  $\alpha$ -alkilowanie, a także iteratywne  $\alpha,\alpha$ -dialkirowanie ketonów np. acetonu. Opracowano efektywne metody rozszczepiania linkerów hydrazonowych dające różne produkty, np.  $\alpha$ -alkilowane ketony oraz  $\beta$ -alkilowane aminy (Schemat 5).



**Schemat 5**

Ponadto przeprowadzono enancjoselektywne alkirowanie ketonów poprzez diastereoselektywne alkirowanie osadzonych na nośniku chiralnych hydrazonów **19, 20, 29** i **30** (Schemat 6). Na przykładzie immobilizowanego poprzez linker hydrazynowy cykloheksanonu udowodniono, że dodanie chiralnej aminy („aminy Kogi”)<sup>2</sup> nie wpływa zasadniczo na enancjoselektywność reakcji, a za enancjoróżnicowanie odpowiada chiralny linker hydrazonowy pełniący rolę chiralnego pomocnika. Produkty alkirowania uzyskano z nadmiarem enancjomerycznym sięgającym 73%. Inaczej jest w przypadku alkirowania

immobilizowanego poprzez ten linker hydrazonowy C<sub>s</sub> symetrycznego ketonu takiego jak: 4-*tert*-butylocykloheksanon. Uzyskano tutaj efekt chiralnego amidku i wzrost nadmiaru enancjomerycznego produktów o 46%.



immobilizowane ketony:

3-pentanon (**B**), cykloheksanon (**C**), 4-*tert*-butylocykloheksanon (**G**)

### Schemat 6

Przedstawione wyniki i badania wykonane w ramach pracy doktorskiej dowodzą, że zastosowanie immobilizowanych reagentów w syntezie jest interesującym przedsięwzięciem. Badania dotyczące linkerów hydrazonowych zostały już zawarte w 4 publikacjach naukowych. Wyniki dotyczące immobilizowanych amin i ich zastosowania jako amidków litu, po uzupełnieniu i dokończeniu badań dotyczących m.in. wpływu wymycia enolanu na enancjoselektywność reakcji aldolowej, także będą stanowić podstawę publikacji.

Ponadto w części literaturowej pracy przedstawiono przegląd literatury na temat wybranych zastosowań immobilizowanych achiralnych i chiralnych amin oraz *N,N*-dialkylhydrazyn w syntezie organicznej opublikowanych do czerwca 2010 roku. Przedstawia on w zwięzły sposób dotychczasowe osiągnięcia w tej dziedzinie syntezy, celem wprowadzenia czytelnika w tematykę pracy oraz pokazania kontekstu podjętych badań.

<sup>1</sup> Wołosewicz, K.; Łażny, R., zgłoszenie patentowe P391757, Uniwersytet w Białymstoku, 2010.

<sup>2</sup> Shirai, R.; Aoki, K.; Sato, D.; Kim, H.-D.; Murakata, M.; T., Y.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 690-693.