

UNIwersYTET W BIAŁYMSTOKU
WYDZIAŁ BIOLOGICZNO-CHEMICZNY

**Synteza i wykorzystanie immobilizowanych amin
jako katalizatorów i reagentów**
(streszczenie)

Karol Wołosewicz

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

Promotor pracy:

dr hab. Ryszard Łażny, prof. UwB (Uniwersytet w Białymstoku)

Recenzenci pracy:

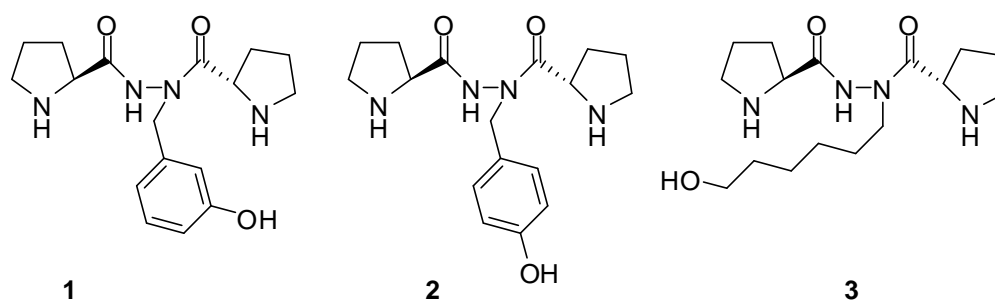
prof. dr hab. Jacek Skarzewski (Politechnika Wrocławska)

prof. dr hab. Jacek W. Morzycki (Uniwersytet w Białymstoku)

Białystok 2012

Celem niniejszej pracy było otrzymanie szeregu immobilizowanych amin, które zastosowano jako chiralne katalizatory reakcji aldolowej oraz do otrzymywania immobilizowanych reagentów - amidków litu.

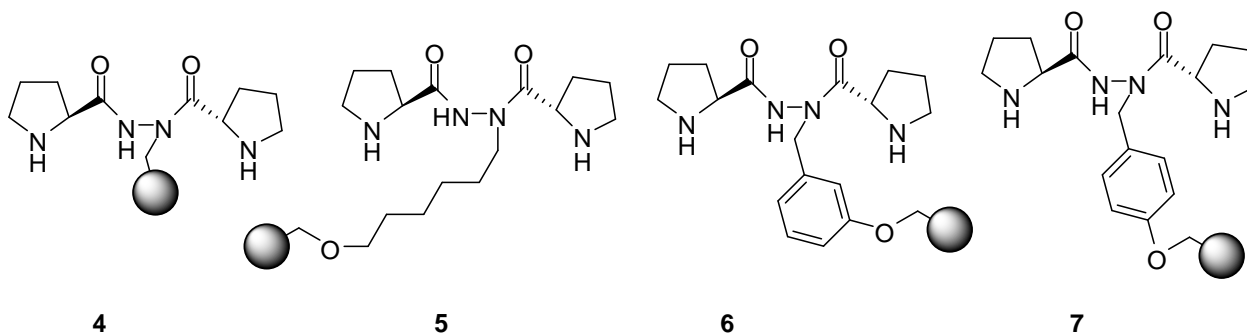
W celu otrzymania immobilizowanych katalizatorów przeprowadzono syntezę ich prekursorów. Związki te zostały otrzymane nowym sposobem polegającym na sprzęganiu *N*-Boc-*L*-proliny i podstawionych hydrazyn. Po odblokowaniu grupy aminowej niepołączonych z nośnikiem prekursorów otrzymano 3 nowe katalizatory (**1**, **2** i **3**) będące hydrazydami proliny (**Schemat 1**).



Schemat 1. Hydrazydy proliny wykorzystywane jako katalizatory reakcji aldolowej

Aktywność otrzymanych związków została potwierdzona przez przeprowadzenie modelowej reakcji aldolowej cykloheksanonu z *p*-nitrobenzaldehydem. W trakcie prac stwierdzono interesujący efekt wzrostu enancjoselektywności reakcji prowadzonej w roztworach wodnych ze wzrostem ilości dodanego kwasu (dla kwasu octowego nadmiar enancjomeryczny uzyskany dla izomeru *anti* wzrastał od 30% przy zastosowaniu 1 ekwiwalentu kwasu do prawie 92% przy zastosowaniu 10 ekwiwalentów kwasu względem użytego katalizatora). Wzrostowi enancjoselektywności towarzyszył niestety spadek wydajności, z jaką otrzymywano aldol (wydajność zmalała z 90% przy zastosowaniu 1 ekwiwalentu kwasu do 13% przy zastosowaniu 10 ekwiwalentów kwasu octowego). Dodatek chiralnego kwasu (kwas *S*-(-)-2-hydrokso-2-metylobursztynowy) nie wpływał na poprawę enancjoselektywności prowadzonych reakcji, a zastosowanie drugiego enancjomerycznego kwasu 2-hydrokso-2-metylobursztynowego nie zmieniło konfiguracji otrzymanego produktu.

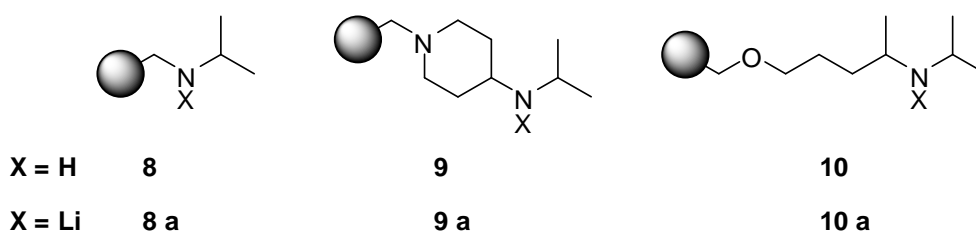
Otrzymane prekursory z zabezpieczoną grupą aminową, otrzymane podczas syntezy w roztworze, zostały następnie zakotwiczone na nośniku polimerycznym. Po odblokowaniu grupy aminowej immobilizowanych związków otrzymano 4 nowe immobilizowane na polimerze Merrifielda organokatalizatory, które były połączone z nośnikiem bezpośrednio (katalizator **4**) lub poprzez linker (katalizatory **5**, **6** i **7**, **Schemat 2**).



Schemat 2. Immobilizowane hydrazydy proliny wykorzystywane jako katalizatory reakcji aldolowej

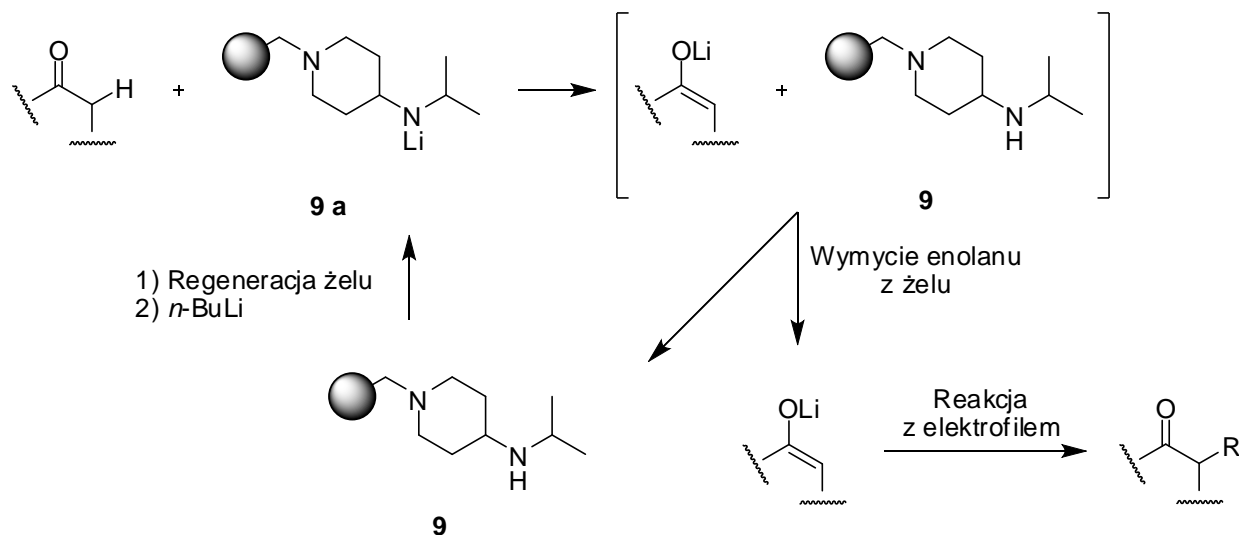
Aktywność katalityczną wszystkich otrzymanych immobilizowanych związków również potwierdzono, przeprowadzając modelową reakcję aldolową cykloheksanonu z *p*-nitrobenzaldehydem. Warto podkreślić jest fakt uzyskania znacznej aktywności (wydajność reakcji równa 92%) i selektywności (dla izomeru *anti* uzyskano $ee = 66\%$) reakcji prowadzonej w wodzie z użyciem hydrofobowego katalizatora **6**. Przydatność syntetyczna jednego z katalizatorów (związek **6**) została sprawdzona w aldolowej reakcji *N*-zabezpieczonych piperidonów przeprowadzonej w wodzie i toluenie z dodatkiem kwasu octowego. W reakcjach tych otrzymano aldole z nadmiarem enancjomerycznym do 70%. Należy przypuszczać, iż dalsze badania nad zastosowaniem otrzymanych katalizatorów pozwoliłyby poprawić diastereo- i enancjoselektywność prowadzonych reakcji. Można również przypuszczać, iż otrzymane katalizatory wykażą większą selektywność w innych reakcjach takich jak reakcja Michaela lub Mannicha, jednak sprawdzenie działania otrzymanych katalizatorów w reakcjach innych niż aldolowa, nie było założeniem autora.

Innym celem niniejszej pracy było również zbadanie możliwości użycia immobilizowanych amin jako reagentów - prekursorów immobilizowanych amidów litu. Opracowano syntezę dwóch nowych immobilizowanych na polimerze Merrifielda amin (**9** i **10**) i przeprowadzono syntezę znanej immobilizowanej aminy (**8**).



Schemat 3. Otrzymane immobilizowane aminy i generowane z nich amidki litu

Otrzymane immobilizowane aminy po przeprowadzeniu działaniem *n*-butylolitu w immobilizowane amidki litu (związki **8a**, **9a** i **10a**, Schemat 3.) zostały wykorzystane do otrzymania wolnych od amin enolanów litu (Schemat 4.)



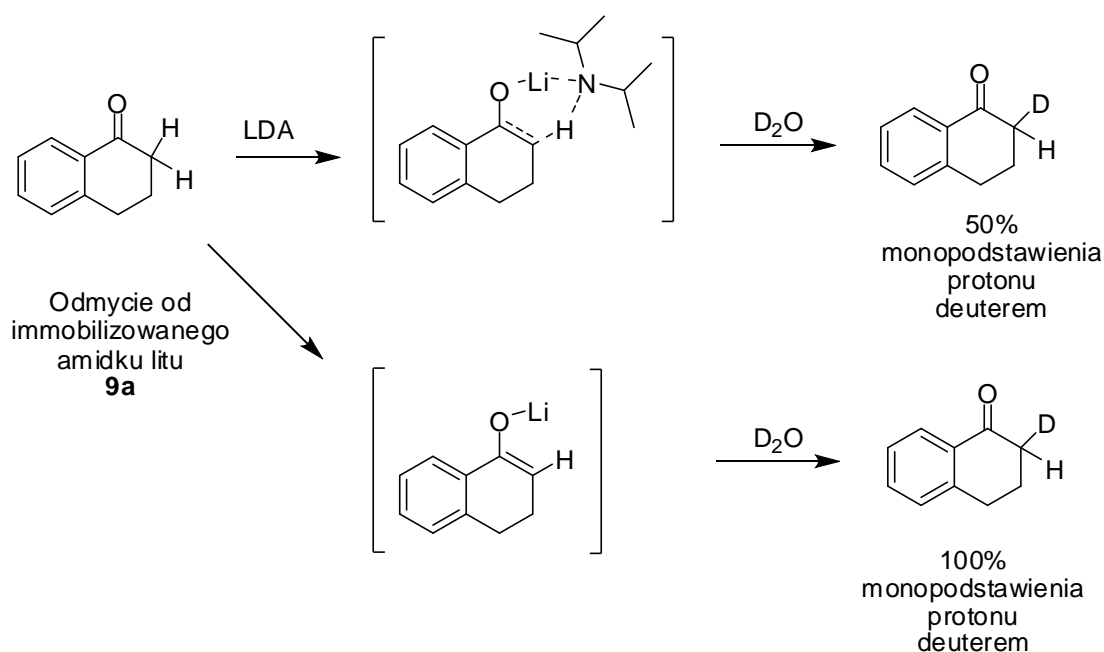
Schemat 4. Otrzymywanie enolanów litu poprzez ich wymycie z żelu

Fakt otrzymania wymytych z immobilizowanych amin enolanów został potwierdzony poprzez porównanie z widmami ^1H NMR otrzymanymi dla enolanów oczyszczonych przez odparowanie aminy powstającej z użytego LDA oraz widmami enolanów litu opisanymi w literaturze. Analiza widm surowych mieszanin poreakcyjnych wykazała co najmniej 94%-ową konwersję użytych związków karbonylowych w enolany litu. Syntetyczną przydatność otrzymanych poprzez odmycie z immobilizowanych amidków litu enolanów, potwierdzono poprzez ich wykorzystanie w reakcji aldolowej, acylowania, deuterowania, alkilowania i otwarcia pierścienia tropinonu.

We wszystkich reakcjach przeprowadzonych na enolanach wymytych z immobilizowanej aminy otrzymywano czyste produkty, które nie wymagały dodatkowego oczyszczania. Jest to niewątpliwą zaletą, gdyż w reakcjach przeprowadzonych poprzez dodanie elektrofila do mieszaniny enolanu litu i immobilizowanej aminy powstawały zwykle produkty wymagające dodatkowego oczyszczania.

Wykazano, że reakcja ciężkiej wody z enolanem litu wymyтым z immobilizowanego reagenta jest efektywną metodą α -deuterowania związków karbonylowych (zaobserwowano ilościową wymianę protu na deuter). Podczas przeprowadzania tej samej reakcji

na mieszaninie enolanu litu i diizopropylaminy podstawienie protu deuterem zachodziło jedynie w około 50% (**Schemat 5.**).



Schemat 5. Zastosowanie immobilizowanego amidku litu i LDA w reakcji podstawienia protonu deuterem w α -tetralonie

Poza enolanami litu osadzone na nośniku amidki wykorzystano także do otrzymywania azaenolanów litu z *N,N*-dimetylohydrazonu tropinonu. Po reakcji z immobilizowanym amidkiem litu otrzymane związki wymywano i poddawano reakcji alkilowania. Wydajność, z jaką otrzymywano w ten sposób alkilowane hydrazony, które nie wymagały dodatkowego oczyszczania, wahała się w granicach od 63 do 91%. Należy uznać, że jest to bardzo dobry wynik reakcji z zastosowaniem immobilizowanych zasad. Podczas prowadzenia tych samych reakcji z użyciem LDA uzyskano wydajności wynoszące od 63 do 94%, można więc stwierdzić, że zastosowanie amidków immobilizowanych na polimerze Merrifielda nie zmniejszyło wydajności prowadzonych reakcji. Wymycie enolanu zapobiega ponadto zniszczeniu immobilizowanej aminy wskutek reakcji z użytymi elektrofilami takimi jak halogenki alkilu.

Odfiltrowanie od immobilizowanego amidku litu pozwala na łatwe uzyskanie enolanów litu niepołączonych z drugorzędową aminą. Opracowana metoda jest obiecująca i powinna być dalej badana, szczególnie w reakcjach bezpośredniego alkilowania i deuterowania ketonów i innych związków karbonylowych.