

**Michał P. Sienkiewicz**

***Synteza pochodnych tropanu w roztworze  
i na fazie stałej  
(streszczenie)***

Praca doktorska

Wykonana w Zakładzie Chemii Organicznej  
Instytutu Chemii, Uniwersytetu w Białymstoku

Promotor pracy: dr hab. Ryszard Łażny prof. UwB (UwB)

Recenzenci pracy: prof. dr hab. Jacek W. Morzycki (UwB)

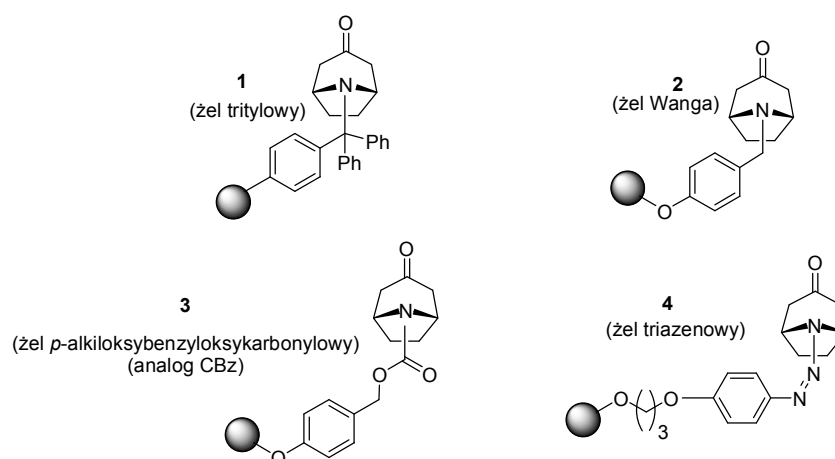
dr hab. Jacek Młynarski (PAN, ICHO, Warszawa)

**Białystok 2008**

Alkaloidy tropanowe są bardzo ciekawą grupą naturalnych związków ze względu na ich właściwości biologiczne. Synteza alkaloidów tropanowych i innych pochodnych tropanu, ze względu na ich potencjalną aktywność biologiczną jest ciągle aktualną i rozwijaną dziedziną badań. Otrzymywanie pochodnych tropanu w obecnie często stosowanej syntezie na fazie stałej wymaga kotwiczenia układu tropanu na nośniku polimerycznym i prowadzenia transformacji na tak unieruchomionym szkieletie (szkielecie) tropanu.

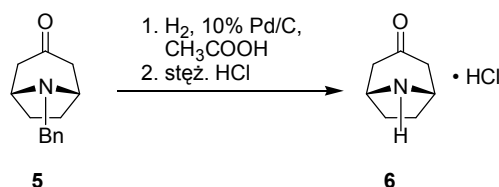
Główny cel pracy stanowiło opracowanie nowych praktycznych metod syntezy wybranych pochodnych tropanu. Metody te mogłyby bazować zarówno na klasycznej syntezie w roztworze albo na mającej określone zalety i ostatnio coraz szerzej stosowanej syntezie na fazie stałej (syntezie na stałym nośniku polimerycznym).

Aby osiągnąć zamierzony cel przetestowano odwracalne kotwiczenie nortropinonu na nośnikach polimerycznych (1-4). Opracowano nowe nośniki oraz nowe metody kotwiczenia substratu i odkotwiczenia immobilizowanego produktu z nośnika polimerycznego.

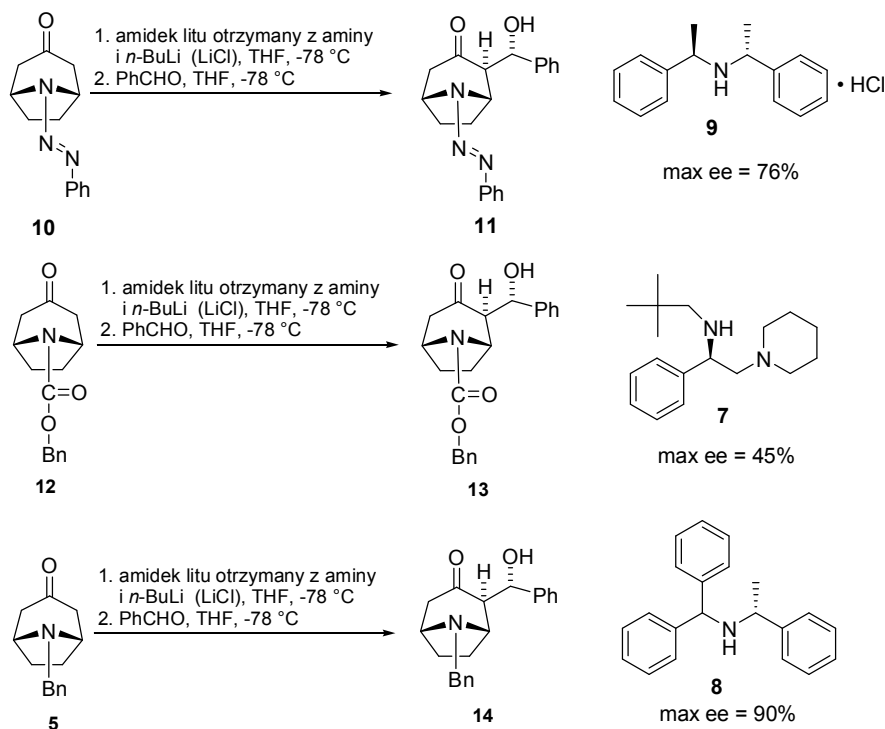


W tej pracy nowo opracowana metoda odkotwiczenia immobilizowanych amin na żelu Wang **2** pozwala na otrzymywanie *N*-metylowych pochodnych. Polega ona na czwartorzędowaniu, a następnie odkotwiczeniu przy użyciu octanu sodu w lodowatym kwasie octowym [1] lub użyciu tiofenolanu sodu w metanolu. Jako, że większość alkaloidów tropanowych to pochodne *N*-metylowe, opisana metoda może być bardzo wartościowa.

Zoptymalizowano metodę otrzymywania nortropinonu, który następnie kotwiczono na opisanych żelach. Nortropinon otrzymano trzema metodami, z których najlepszą była metoda wykorzystująca *N*-benzylonortropinon jako substrat.



Jako kluczową transformację wybrano reakcję deprotonowania ketonów (pochodnych nortropinonu). W celu przeprowadzenia enancjoselektywnego różnicowania grup w układzie tropanu zastosowano trzy aminy chiralne: **7**, **8** oraz **9**. Wszystkie zostały zsyntezowane do celów tej pracy nowymi lub zmodyfikowanymi metodami. Synteza aminy **7** wykorzystywała zmodyfikowaną procedurę opisaną przez Kogę [2]. Opracowano dwie bazujące na reakcji bezrozpuszczalnikowej metody otrzymania aminy **8**. Aminę **9** zsyntezowano wykorzystując acetofenon i (*R*)-1-fenyletyloaminę poprzez iminę [3], którą następnie redukowano przy pomocy wodoru tworzonego *in situ*.

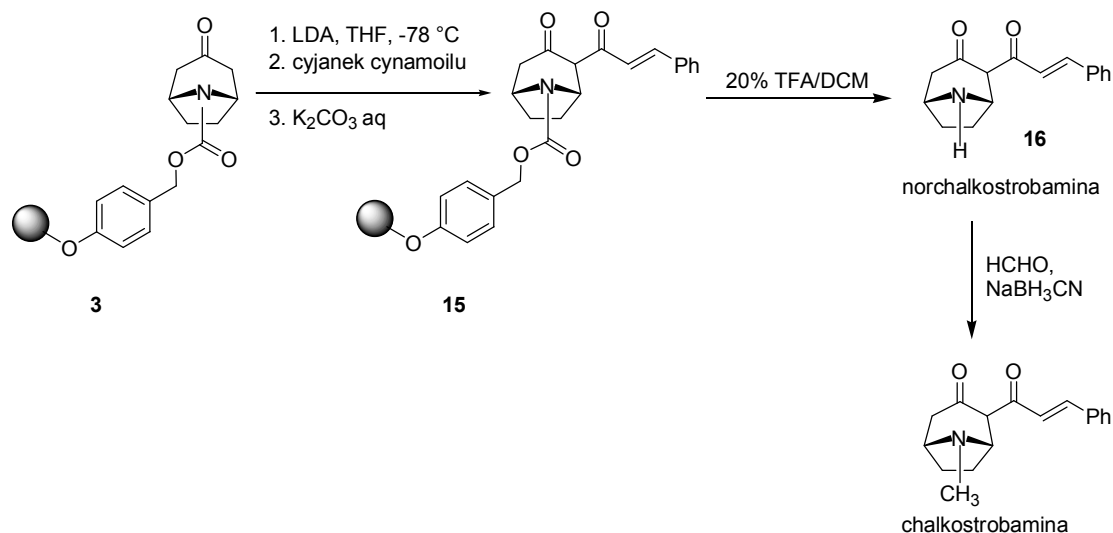


Przeprowadzono enancjoselektywne reakcje aldolowe w roztworze, z wykorzystaniem różnych pochodnych nortropanowych. Najlepsze rezultaty otrzymano z wykorzystaniem *N*-benzylonortropinonu. Aldol **14** uzyskano z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 90%. Porównanie tych wyników dowodzi, że do uzyskania optymalnej enancjoselektywności niezbędna jest obecność aminowego atomu azotu w układzie tropanu.

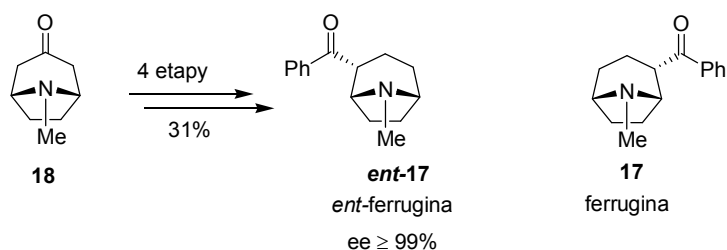
W celu sprawdzenia, czy na fazie stałej otrzymamy takie same wyniki wykonano dwie reakcje z chiralnymi amidkami litu.

Okazało się, że na żelu triazenowym **4** otrzymano gorszy wynik 48% ee wobec 70% ee w roztworze. Natomiast wykorzystując żel *p*-alkiloksybenzyloksykarbonylowy **3**, otrzymano zbliżony wynik do uzyskanego w reakcji modelowej w roztworze.

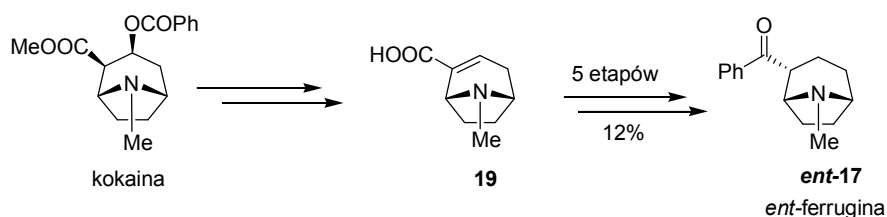
Wykorzystując żel *p*-alkiloksybenzyloksykarbonylowy udało się otrzymać norchalkostrobaminę, którą można przekształcić w alkaloid tropanowy – chalkostrobaminę. Otrzymano chalkostrobaminę z wydajnością 51% [4].



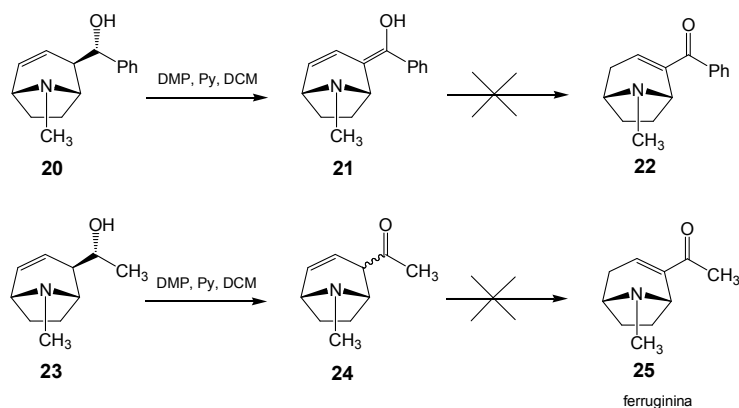
Opracowano prostą 4-etapową syntezę ferruginy (**17**) w roztworze w formie racemicznej jak i enancjomerycznie czystej. Zaproponowana droga jest bardziej wydajna oraz zawiera mniej etapów, niż synteza opisana w literaturze [5]. Ponadto zastosowano tę samą drogę do otrzymania metylowego analogu ferruginy.



*ent*-Ferruginę (**ent-17**) zsyntezowano z wydajnością 31% po 4 etapach, natomiast metylowy analog z wydajnością 23%. Do tej pory w literaturze opublikowano jedną syntezę ferruginy (**17**). Bick i wsp. [5] w 1979 r. wychodząc z anhydroekgoniny (otrzymanej z kokainy) po 5 etapach otrzymano *ent*-ferruginę (**ent-17**) z wydajnością 12%. Metoda Bicka ze względu na wykorzystanie jako materiału wyjściowego naturalnej kokainy łatwo dostępnej tylko w jednej formie enancjomerycznej, nie pozwala na otrzymanie drugiego, naturalnego enancjomeru, ani racematu.



Próby otrzymania ferrugininy (**25**) i jej fenyłowego analogu nie powiodły się, otrzymano za to związek **21**, który okazał się bardzo trwałą formą enolową.



Sukcesem zakończyło się opracowanie nowych warunków tworzenia tosylohydrazonów z aldoli tropanonu, jak i ich późniejsza redukcja do grupy metylenowej, albo eliminacja do wiązania podwójnego.

Opracowane metody syntezy ferrugininy (**17**) i jej analogów oraz podejścia do syntezy ferrugininy (**25**) pozwalają na otrzymanie dotychczas nieznanych pochodnych tropanu w obu formach enancjomerycznych. Pochodne te będą mogły być dalej badane pod względem aktywności biologicznej. Zastosowane transformacje nie wymagają heterogenicznych reakcji i dlatego potencjalnie mogą zostać wykorzystane w syntezie na fazie stałej, co może w przyszłości pozwolić na otrzymanie różnorodnych pochodnych tropanu i tym samym jeszcze bardziej zwiększa wartość opracowanych syntez.

1. Basen, W. R.; Hauser, C. R. *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 585.
2. Shirai, R.; Aoki, K.; Sato, D.; Kim, H.-D.; Murakata, M.; Yasukata, T.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 690.
3. Periasamy, M.; Devasagayaraj, A.; Satyanarayana, N.; Narayana, C. *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 565.
4. Lazny, R.; Nodzewska, A.; Sienkiewicz, M. *Pol. J. Chem.*, **2006**, 80, 659.
5. Bick, I. R. C.; Gillard, J. W.; Leow, H.-M. *Aust. J. Chem.*, **1979**, 32, 2537.