

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **217555**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **391757**

(22) Data zgłoszenia: **06.07.2010**

(51) Int.Cl.

C07B 53/00 (2006.01)

C07F 1/02 (2006.01)

C07F 1/04 (2006.01)

C07F 1/06 (2006.01)

C07F 3/02 (2006.01)

C08F 8/32 (2006.01)

C08F 257/02 (2006.01)

B01J 31/06 (2006.01)

B01J 32/00 (2006.01)

(54) **Sposób otrzymywania wolnych od amin metalopochodnych z zastosowaniem immobilizowanego reagenta polimerowego**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
16.01.2012 BUP 02/12

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.07.2014 WUP 07/14

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIwersytet w Białymstoku,
Białystok, PL**

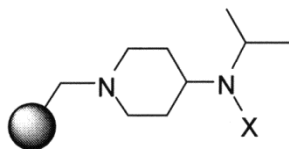
(72) Twórca(y) wynalazku:

**RYSZARD ŁAŻNY, Białystok, PL
KAROL WOŁOSEWICZ, Zabłudów, PL**

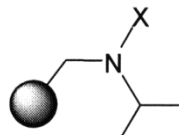
PL 217555 B1

Opis wynalazku


Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania wolnych od amin roztworów reaktywnych metalopochodnych związków organicznych (roztworów metalopochodnych tzw. C-H kwasów) za pomocą polimerowych reagentów takich jak immobilizowane na nośniku polimerycznym amidki metali o wzorze 1, w którym X oznacza Li, Na, K, Mg oraz zastosowanego do tego celu reagenta polimerowego o wzorze 1, w którym X oznacza H.



Wzór 1



Wzór 2

 = kopolimer polistyrenu z diwinylobenzenem X = H, Li, Na, K, Mg lub Mg(*n*-butyl)

Metalopochodne odpowiednich C-H kwasów takich jak ketony, estry, amidy, hydrazony oraz inne odpowiednio kwaśne związki (np. iminy, nityle, nitrozwiazki, związki siarkoorganiczne, fosforoorganiczne) wykorzystywane są bez izolacji (w postaci roztworów) jako reagenty nukleofilowe w laboratoryjnych i technicznych syntezach wielu lekkich chemikaliów i aktywnych składników farmaceutyków. Według wynalazku za pomocą amidku metalu osadzonego na nierozpuszczalnym nośniku polimerowym otrzymuje się wolne od amin metalopochodne. Otrzymane według wynalazku metalopochodne (np. enolany, azaenolany) służą jako reagenty nukleofilowe w reakcjach z wieloma rodzajami reagentów elektrofilowych takich jak; aldehydy, halogenki alkilu, halogenki lub cyjanki acylu itp., dając odpowiednie produkty reakcji aldolowej, alkilowania, acylowania itp., przy czym zastosowane reagenty polimerowe mogą być poddawane recyklingowi.

Organiczne amidki metali, szczególnie litu (np. znane jako LDA, LiTMP, LICA, LiHMDS), a w mniejszym stopniu sodu i potasu (np. znane jako NaHMDS i KHMDS, NDA, KDA), są stosowanymi w syntezie organicznej silnie zasadowymi reagentami służącymi głównie do otrzymywania metalowanych pochodnych słabych C-H kwasów. Majewski, M.; Snieckus, V., *Organometallics, Compounds of Group I (Li...Cs)*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 2006; Vol. 8a, 8b.

e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis [Online] Crich, D., Ed. John Wiley & Sons, 2010.

Mają one zastosowanie w syntezie produktów naturalnych i ich analogów, jak również syntezie w skali technicznej substancji biologicznie aktywnych znajdujących zastosowania w farmacji.

Wu, G.; Huang, M., Organolithium Reagents in Pharmaceutical Asymmetric Processes. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2596-2616.

Najczęstszym zastosowaniem tych amidków metali jest otrzymywanie metalopochodnych (enolanów lub azaenolanów) ketonów, estrów, amidów lub *N,N*-dialkiloahydrazonów oraz innych C-H kwasów, które dalej poddawane są reakcjom z elektrofilami. Powszechnie znane jest w stanie techniki użycie amidków litu w roztworze bezwodnych rozpuszczalników organicznych do otrzymywania roztworów enolanów litu i innych litopochodnych, które to litopochodne bez izolacji i charakteryzacji stosuje się w następnych etapach syntez. Wiadomo, że użycie typowego, rozpuszczalnego w medium reakcyjnym amidku (w odróżnieniu od amidku zakotwiczonego na nierozpuszczalnym nośniku), daje roztwór mieszaniny produktów reakcji litowania (litopochodnych) i utworzonej jako produkt uboczny drugorzędowej aminy, której amidek użyto do reakcji litowania. Metalopochodną w obecności tej aminy poddaje się reakcji z odpowiednim odczynnikiem elektrofilowym. Produkt po reakcji z elektrofilem jest również zanieczyszczony tą aminą. Amina będąca produktem ubocznym zostaje oddzielona od głównego produktu w dalszych operacjach. W przypadku amin o małej masie cząsteczkowej i dużej lotności np., powstałej z LDA, diizopropylaminy nie stanowi to zwykle problemu, gdyż amina oddestylowuje wraz z rozpuszczalnikiem. Inaczej jest w przypadku amin nielotnych, które wymagają usuwania ich metodami np. chromatograficznymi (czyli metodami drogimi i trudnymi do stosowania w skali większej niż laboratoryjna), a w najlepszym przypadku metodą krystalizacji lub ekstrakcji kwasowo-

zasadowej. Dlatego znane są w stanie techniki zastosowania chiralnych i achiralnych amidków litu i magnezu osadzonych na nierozpuszczalnym nośniku polimerycznym.

Majewski, M.; Ulaczyk, A.; Wang, F., Chiral lithium amides on solid support: synthesis and applications in enantioselective deprotonation of cyclic ketones. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8755-8758.

Majewski, M.; Ulaczyk-Lesanko, A.; Wang, F., Chiral lithium amides on polymer support - Synthesis and use in deprotonation of ketones. *Can. J. Chem.* 2006, 84, 257-268.

Ma, L.; Williard, P. G., Synthesis of polymer-supported chiral lithium amide bases and application in asymmetric deprotonation of prochiral cyclic ketones. *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 3021-3029.

Seki, A.; Asami, M., Catalytic enantioselective rearrangement of meso-epoxides mediated by chiral lithium amides in the presence of excess cross-linked polymer-bound lithium amides. *Tetrahedron* 2002, 58, 4655-4663.

Seki, A.; Ishiwata, F.; Takizawa, Y.; Asami, M., Crossed aldol reaction using cross-linked polymer-bound lithium dialkylamide. *Tetrahedron* 2004, 60, 5001-5011.

Seki, A.; Takizawa, Y.; Ishiwata, F.; Asami, M., Crossed aldol reaction using polymer-bound lithium amides. *Chem. Lett.* 2003, 32, 342-343.

Asami, M.; Seki, A., An Intriguing Effect of Polymer-Bound Lithium Amides in Catalytic Enantioselective Rearrangement of meso-Epoxides Mediated by Chiral Lithium Amides. *Chem. Lett* 2002, 31, 160-161.

Henderson, K. W.; Kerr, W. J.; Moir, J. H., Enantioselective deprotonation reactions using polymer-supported chiral magnesium amide bases. *Chem. Commun.* 2001, 1722.

Johansson, A.; Abrahamsson, P.; Davidsson, Ö., Solid-phase supported chiral lithium amides used in deprotonation reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 1261-1266.

Ich praktyczne znaczenie znane jest z patentu japońskiego. Asami, M.; Seki, A. Polymer-immobilized lithium amide. JP2000239281 (A), 2000.

Takie reagenty jak i powstałe produkty uboczne (aminy) mogą być oddzielane od pożądaných produktów reakcji przez odsączenie (operację filtracji) nawet na znaczną skalę preparatywną i techniczną. W założeniu powinno to umożliwiać odzysk reagenta polimerowego i jego regenerację, a w konsekwencji recykling i wielokrotne użycie. W opisanych w stanie techniki metodach oddzielenie zużytego reagenta polimerowego dokonuje się po reakcji z elektrofilem i tzw. zgaszeniu reakcji. Użyte reaktywne odczynniki elektrofilowe (chloromrówczy, reagenty acylujące i alkilujące) reagują w pewnym stopniu z obecną aminą na polimerze, czyniąc recykling nieefektywnym lub niemożliwym. Obecność aminy utworzonej z amidku metalu takiego jak lit w środowisku reakcji litopochodnej z elektrofilem stwarza jednak dodatkowy problem zarówno w reakcjach w roztworze jak i z immobilizowanymi amidkami. Wiadomo, że powstała amina drugorzędowa, a także użyty w nadmiarze amidek tworzą agregaty z litopochodnymi i pozostają w pewnym stopniu związane z utworzonym produktem litowania (np. enolanem w przypadku estru lub ketonu).

Williard, P. G.; Hintze, M. J., Mixed aggregates: crystal structures of a lithium ketone enolate/lithium amide and of a sodium ester enolate/sodium amide. *J Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8602-8604.

Williard, P. G.; Liu, Q. Y.; Lochmann, L., Characterization of complexes between esters and lithium hexamethyldisilazide. *J Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 348-350.

Seebach, D., Structure and Reactivity of Lithium Enolates. From Pinacolone to Selective C-Alkylations of Peptides. Difficulties and Opportunities Afforded by Complex Structures. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1988, 27, 1624-1654.

Gawley, R. E.; Aubè, J., *Principles of asymmetric synthesis. Rozdział 3: Enolate, Azaenolate, and Organolithium Alkylations*, Pergamon: Oxford, U.K., 1996; 75-119.

Rathke, M. W.; Sullivan, D. F., Isolation and characterization of lithio tert-butyl acetate, a stable ester enolate. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 3050-3051.

Trudności w przeprowadzaniu reakcji np. alkilowania i deuterowania różnych enolanów generowanych amidkami litu tłumaczono faktem wiązania się aminy (powstającej z zastosowanego amidku) z tworzącym się enolanem. Fakt ten został potwierdzony badaniami kinetycznymi, rentgenograficznymi i spektroskopowymi.

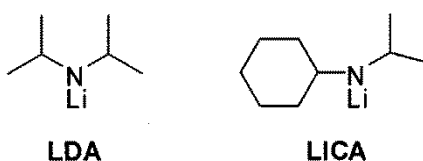
Laube, T.; Dunitz, J. D.; Seebach, D., Über die Wechselwirkung zwischen Lithium-enolaten und sekundären Aminen in Lösung und im Kristall. *Helv. Chim. Acta* 1985, 68, 1373-1393. Konsekwencją praktyczną oddziaływania aminy z litopochodną jest nie tylko zjawisko znane jako „powrót protonu” lub

„wewnętrzny powrót protonu” i obniżanie wydajności oraz czystości produktów przez powstające produkty uboczne reakcji aminy ze stosowanym reagentami elektrofilowymi, ale co bywa ważniejsze także oddziaływanie obecnej aminy nadmiaru amidku tworzącego agregaty z enolanami na stereoselektywność regioselektywność reakcji.

W opublikowanej literaturze odnośnie reakcji aldolowej tropinonu i benzaldehydu z zastosowaniem reagentów polimerowych brak jest wyraźnego podania diastereoselektywności *syn/anti* i opisu izomeru *syn*. Wskazuje się jedynie, że reakcja ta jest diastereoselektywna w roztworze z rozpuszczalnymi amidkami.

W stanie techniki brak jest metod otrzymywania enolanów sodu i potasu za pomocą polimerowych amidków.

Jednym ze stosowanych rozpuszczalnych amidków o szczególnych właściwościach jest cykloheksyloizopropylamid litu (ang. *lithium cyclohexylisopropyl amide*) znany również jako LICA lub LCHIPA. Związek ten jest sterycznie zatłoczonym amidkiem stosowanym do litowania w „trudnych przypadkach”, szczególnie estrów.



LICA jest zasadą o większym zatłoczeniu przestrzennym, niż np. LDA, którego analogiem immobilizowanym jest amidek o wzorze 2, w którym X oznacza Li. LICA jest stosowany jako zasada w reakcjach arylowania, hydroksylowania i aldolowej. Jest on bardziej selektywny, dzięki czemu został zastosowany w syntezie prostaglandyn i alkaloidów takich jak mesembrina. Jego zastosowanie często zwiększa wydajność i selektywność prowadzonych reakcji. Powstająca jako produkt uboczny amina, której pochodną litową jest LICA jest mało lotna (60-65°C/12 Torr) i stwarza problemy podczas oddzielania od produktów syntezy. Rathke, M. W.; Sullivan, D. F., Isolation and characterization of lithio *tert*-butyl acetate, a stable ester enolate. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3050-3051.

Rathke, M. W.; Lindert, A., Reaction of lithium N-isopropylcyclohexylamide with esters. Method for the formation and alkylation of ester enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2318- 2320.

Trost, B. M.; Salzman, T. N., New synthetic reactions. Sulfenylation-dehydrosulfenylation as a method for introduction of unsaturation. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6840-6842. Kobayashi, Y.; Muruges, M. G.; Nakano, M.; Takahisa, E.; Usmani, S. B.; Ainai, T., A New Method for Installation of Aryl and Alkenyl Groups onto a Cyclopentene Ring and Synthesis of Prostaglandins. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7110-7123.

Stewart, J. D.; Fields, S. C.; Kochhar, K. S.; Pinnick, H. W., α -Arylation of pyrrolidinones. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2110-2113.

Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K., A Ternary Complex Reagent for an Asymmetric Reaction of Lithium Ester Enolates with Imines. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2060-2061.

Generowanie wolnych od amin enolanów jest znane w stanie techniki. Znane jest otrzymywanie enolanów z eterów silylowych enoli za pomocą reakcji z metylolitem i z octanów enoli w reakcji z *t*-butanolanem potasu i bromkiem litu (*t*-BuOK/LiBr). Te znane w stanie techniki podejścia polegające na zastosowaniu np. silylowych eterów enoli ketonów wymagają otrzymywania eterów silylowych w odrębnym etapie syntezy i dodatkowych czynności jak obróbka reakcji i oczyszczanie otrzymanego eteru silylowego, najczęściej na drodze destylacji.

Stork, G.; Hudrlik, P. F., Generation, nuclear magnetic resonance spectra, and alkylation of enolates from trialkylsilyl enol ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4464-4465.

Duhamel, P.; Cahard, D.; Poirier, J.-M., Unprecedented route to enolates from silyl enol ethers and enol acetates: reaction with hard and soft electrophiles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2509.

Cahard, D.; Duhamel, P., Alkoxide-Mediated Preparation of Enolates from Silyl Enol Ethers and Enol Acetates - From Discovery to Synthetic Applications. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 1023-1031.

Stork, G.; Hudrlik, P. F., Isolation of ketone enolates as trialkylsilyl ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4462-4464.

Generowanie za pomocą reagentów (MeLi, t-BuOK itp.) daje w konsekwencji roztwory zawierające inne niż aminy produkty uboczne w najlepszym przypadku mało reaktywne silany i nie przereagowane reagenty. Znanym sposobem otrzymywania wolnego od amin enolanu jest deprotonowanie amidkiem litu, a następnie odparowanie roztworu wraz z powstałą lotną aminą i/lub krystalizację powstałego enolu w warunkach bezwodnych i beztlenowych.

Rathke, M. W.; Sullivan, D. F., Isolation and characterization of lithio tert-butyl acetate, a stable ester enolate. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3050-3051.

Kim, Y. J.; Bernstein, M. P.; Roth, A. S. G.; Romesberg, F. E.; Williard, P. G.; Fuller, D. J.; Harrison, A. T.; Collum, D. B., Structure and reactivity of lithium diisopropylamide (LDA) in hydrocarbon solutions. Formation of unsolvated ketone, ester, and carboxamide enolates. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4435-4439.

Odparowanie jest możliwe tylko w przypadku lotnych amin (jak stosowana diizopropylamina w przypadku LDA), a krystalizacja/wytrącenie jest możliwa tylko w rzadkich przypadkach jak litowanego octanu i-butylu. W najlepszym przypadku, znane metody pociągają za sobą konieczność wykonania wielu technicznie złożonych czynności takich jak odparowanie i krystalizacja w atmosferze gazu obojętnego i w niskich temperaturach.

Okazało się, że problem obecności aminy w mieszaninie reakcyjnej w czasie reakcji litopochodnej i reagenta elektrofilowego (np. aldehydu, halogenku alkilu, reagenta acylującego itp.) może zostać rozwiązany przez zastosowanie aminy związanej kowalencyjnie z nierozpuszczalnym nośnikiem polimerowym i usunięcie takiej osadzonej (immobilizowanej) na polimerze aminy z roztworu w wyniku prostej operacji filtracji przed reakcją z elektrofilem. Operacje filtracji wykonuje się w aparaturze i sposobem typowym dla prowadzenia syntezy na fazie stałej (na nośniku) w atmosferze gazu obojętnego takiego jak czysty i suchy argon lub azot. W efekcie fizyczne odseparowanie roztworu enolanu litu w rozpuszczalniku takim jak THF od powstającej w trakcie jego generowania aminy (osadzonej na nierozpuszczalnym polimerze lub rozpuszczonej) po etapie reakcji C-H kwasu z polimerycznym czynnikiem metalującym niweluje wpływ aminy na następnie przeprowadzane reakcje z elektrofilami. Oddzielona amina nie jest też narażona na reakcje ze stosowanymi elektrofilami, a zatem jej jakość nie jest pogorszona, co pozwala na bezproblemowy recykling. Korzystnym reagentem do otrzymywania wolnych od amin metalopochodnych jest polimerowy reagent o wzorze 1, w którym X oznacza H, i z którego bezpośrednio przed reakcją z C-H kwasem, w naczyniu reakcyjnym powstają reagenty o wzorze 1, w którym X oznacza Li, Na, K, Mg. Sposobem według wynalazku otrzymuje się roztwory enolanów i azaenolanów, które mogą być zanieczyszczone jedynie nie metalowanym substratem.

Tak, więc **istotą wynalazku jest** zastosowanie immobilizowanego reagenta polimerowego o wzorze 1, w którym X oznacza H do otrzymywania wolnych od amin litowych pochodnych ketonów, estrów, amidów i hydrazonów oraz sodowych, potasowych i magnezowych pochodnych ketonów i sposób otrzymywania wolnych od amin metalopochodnych ketonów, estrów, amidów i hydrazonów za pomocą immobilizowanego reagenta polimerowego, **znamienny tym**, że po czasie reakcji z metalowanym reagentem polimerowym o wzorze 1, w którym X oznacza Li, Na, K, Mg lub Mg(*n*-butyl) generowanym z reagenta polimerowego o wzorze 1, w którym X oznacza H, a przed reakcją z elektrofilem, roztwór utworzonej metalopochodnej zostaje odfiltrowany od reagenta polimerowego.

W odróżnieniu od znanych w stanie techniki zastosowań amidków metali osadzonych na polimerycznym nośniku istotą wynalazku jest fizyczne oddzielenie roztworu powstałego po reakcji C-H kwasu od nierozpuszczalnego reagenta, czyli amidku i aminy przed reakcją z elektrofilem. Dotychczas metoda pozwalająca na odseparowanie amidku i aminy od roztworu reakcyjnego przed reakcją z elektrofilem nie była stosowana i nie jest opisana. Istniało przekonanie wynikające ze znanej skłonności enolanów do agregacji, iż w reakcjach wiązanie amina-enolan jest na tyle silne i potrzebne do stabilizacji enolanów, że nie pozwala na otrzymanie enolanów bez polimerowego reagenta. Najprawdopodobniej, dlatego w opisanych w literaturze przypadkach prowadzono reakcje dodając elektrofila takiego jak aldehyd lub chloromrówczan do mieszaniny reagenta polimerowego i produktu litowania, a reagent polimerowy oddzielano od roztworu dopiero po dodaniu elektrofila i zgaszeniu reakcji podczas obróbki. Niespodziewanie okazało się, że enolany litu, a także inne metalopochodne mogą być oddzielone od generujących je polimerowych amidków i poddawane reakcjom z elektrofilami. Przeprowadzone badania porównawcze wybranej reakcji litopochodnych z elektrofilami w obecności polimeru (obecności aminy) i po oddzieleniu polimeru (brak aminy) wskazały, że stosując enolany przygotowane sposobem według wynalazku otrzymuje się większe wydajności i wyższe czystości produktów reakcji aldolowej, acylowania i otwarcia pierścienia pochodnych tropinonu. Na przykład reakcja aldo-

lowa benzaldehydu z litowym enolanem tropinonu w temp -78°C w obecności generującego go amidku na polimerze (wzór 1, w którym X oznacza Li) daje surowy produkt z wydajnością 84% jako mieszaninę izomerów *egzo,anti* i *egzo,syn* w stosunku ok. 46:54 znacznie zanieczyszczoną innymi produktami. Prowadzona w identycznych warunkach, reakcja benzaldehydu z litowym enolanem tropinonu jedynie wmytym z polimeru daje aldol z wydajnością 69% jako jeden izomer *egzo,anti* (w granicach wykrywalności metodą $^1\text{H-NMR}$ czystość $>98\%$ Tabela 1). Diastereoselektywność reakcji prowadzonej z wmytym enolanem w temperaturze pokojowej zmniejsza się, lecz nadal pozostaje dość wysoka *egzo,anti* do *egzo,syn* 85:15. Diastereoselektywność *syn:anti* innej reakcji aldolowej, reakcji litowego enolanu cykloheksanonu z benzaldehydem zmienia się z 33:67 na 58:32 po zastosowaniu wmycia enolanu litu. Reakcja wmytego enolanu tropinonu z cyjankiem cynamoilu dająca alkaloid chalkostrobaminę lub enolanu granatanonu (pseudopelletieryny) dająca homolog chalkostrobaminy dają produkty z dobrą czystością chemiczną i wydajnością, jeśli zastosowany jest enolan litu wmyty z polimerowego reagenta, a więc wolny od aminy związanej z polimerem. Te same reakcje enolanów w obecności polimerowego reagenta dają złożone mieszaniny produktów. Inne wybrane jako reprezentatywne przykłady reakcje estru, amidu i hydrazonu dowodzą, że oddzielone od polimeru produkty litowania reagują z elektrofilowymi reagentami dając spodziewane produkty (Tabela 2). Reakcja aldolowa enolanów tropinonu innych metali alkalicznych (Tabela 3) pokazuje, że korzystny polimer o wzorze 1, w którym X oznacza H jak i enolany litu, sodu, potasu i magnezu otrzymywane z jego pomocą i sposobem według wynalazku reagują zgodnie z oczekiwaniami dając produkt reakcji aldolowej tropinonu. Godne uwagi jest to, że wszystkie reakcje otrzymanych enolanów metali alkalicznych dały produkt z wysoką diastereoselektywnością. Te same reakcje w obecności reagenta polimerowego dawały złożone mieszaniny produktów w tym mieszaniny izomerów. A zatem otrzymane sposobem według wynalazku enolany wolne od aminy wykazują korzystne właściwości do zastosowania w syntezie organicznej i syntezie stereoselektywnej.

Wiadomo, że zakotwiczenie amidku na nośniku polimerycznym pozwala na jego wielokrotne użycie. Regeneracja i powtórne użycie osadzonego na nośniku amidku stanowi najbardziej ekonomiczne (recykling materiału i wyższa ekonomia atomowa) z punktu widzenia nakładów pracy (etapów syntezy i liczby operacji), najprostsze i możliwe do zastosowania w dużej skali rozwiązanie problemu otrzymywania roztworów enolanów wolnych od aminy. Używając wielokrotnie np. w reakcji aldolowej regenerowany reagent o wzorze 1 sposobem według wynalazku otrzymuje się produkt z powtarzalną w granicach błędu eksperymentalnego selektywnością, czystością i wydajnością (Tabela 4).

Przedmiotem wynalazku jest również korzystny reagent polimerowy o wzorze 1, w którym X oznacza H, który w wyniku działania odpowiednimi zasadowymi związkami metalującymi daje amidek metalu. Reagent o wzorze 1, w którym X oznacza Li jest polimerowym analogiem znanego w stanie techniki rozpuszczalnego amidku litu LICA zawierającego jednak dodatkowy atom azotu w swojej strukturze. Strukturę reagenta o wzorze 1, w którym X oznacza Li wyróżnia w stosunku do LICA i od znanych w stanie techniki achiralnych amidków immobilizowanych na polimerze występowanie dodatkowego miejsca koordynacji litu w postaci drugiego atomu azotu. Wewnątrzcząsteczkowe miejsce koordynacji litu lub innego metalu daje temu amidkowi metalu możliwość dwukleszczowej struktury analogicznej do opisanej struktury amidków litu w roztworze.

Sato, D.; Kawasaki, H.; Shimada, I.; Arata, Y.; Okamura, K.; Date, T.; Koga, K., Stereoselective reactions. 26. Solution structures of chiral bidentate lithium amide in relation to the solvent-dependent enantioselectivities in deprotonation reaction. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7191-7200.

Sato, D.; Kawasaki, H.; Shimada, I.; Arata, Y.; Okamura, K.; Date, T.; Koga, K., Crystallographic and lithium-6 and nitrogen-15 NMR studies of a chiral bidentate lithium amide. An effect of aggregation states on an enantioselective deprotonation reaction. *J Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 761-763.

Aoki, K.; Tomioka, K.; Noguchi, H.; Koga, K., Stereoselective reactions. 28. Effects of the alkyl group at the amide nitrogen of chiral bidentate lithium amides on enantioselective deprotonation reaction. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13641-13656.

Zastosowanie znanego prostego monokleszczowego amidku litu o wzorze 2, w którym X oznacza Li w procedurze według wynalazku daje gorsze wyniki w reakcji aldolowej jak pokazuje przykład reakcji tropinonu z benzaldehydem (Tabela 5).

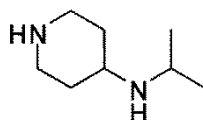
Będący przedmiotem wynalazku reagent polimerowy otrzymuje się przez kowalencyjne zakotwiczenia na kopolimerze polistyrenu z diwinylobenzenem znanej A-(N-izopropylamino)piperidyny (wzór 3). Dokonuje się tego przez działanie aminą o wzorze 3 na chlorometylowany kopolimer styrenu z diwinylobenzenem (np. żel typu Merrifielda) w roztworze dimetyloformamidu (DMF) w obecności

katalizatora takiego jak jodek sodu, jodek potasu lub jodki amoniowe. Aminę o wzorze 3 otrzymuje się ogólnie znanymi metodami takimi jak redukcyjne aminowanie benzylopiperydonu izopropylaminą z użyciem cyjanoborowodoru sodu, triacetoksyborowodoru sodu lub wodoru, a następnie wodorolizę wiązania benzyloвого.

Romero, L. D., *et al* Targeting Delavirdine/Ateviridine Resistant HIV-1: Identification of (Alkylamino)piperidine-Containing Bis(heteroaryl)piperazines as Broad Spectrum HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3769-3789.

Romero, L. D., *et al* Patent US5866589 (A1) 1999.

Przed zastosowaniem do otrzymywania metalopochodnych C-H kwasów reagent polimerowy jest metalowany (aktywowany) z pomocą odpowiednio silnie zasadowego związku metalu. W zależności od rodzaju metalu związkami metalującymi mogą być reagenty takie jak *n*-butylolit (*n*-BuLi), *t*-butylolit (*t*-BuLi), heksametylodisilazydek sodu (NaHMDS), heksametylodisilazydek potasu (KHMDS), dibutylo magnez (Bu_2Mg) etc. W przypadku metalowania dibutylo magnezem ze względu na dwowartościowość magnezu struktura powstającego amidku magnezu wzór 1-2, w którym X oznacza Mg może zawierać też połączenia typu wzór 1-2, w którym X oznacza Mg-Bu. Nie ma to jednak praktycznego znaczenia dla zastosowania i działania reagentów metalujących.



Wzór 3

Reakcje z metalopochodnymi amin na polimerze prowadzi się w temperaturze od 0°C do -78°C w naczyniach do reakcji na fazie stałej umożliwiających odfiltrowanie w atmosferze ochronnej roztworu poreakcyjnego od użytego polimeru przy użyciu nadciśnienia suchego azotu lub argonu.

Zastosowanie polimeru o wzorze 1, w którym X oznacza H i sposób otrzymywania enolanów metali alkalicznych będący przedmiotem wynalazku, można zastosować do otrzymywania enolanów w celu ich badania lub wykorzystania w szeregu reakcji z elektrofilami prowadzonymi w skali laboratoryjnej i technicznej. Wyniki przykładowych zastosowań zestawiono w Tabeli 1 i Tabeli 2. W szczególności użycie enolanów tropinonu otrzymanych w sposób według wynalazku pozwala na wydajniejsze otrzymywanie produktu otwarcia pierścienia w reakcji enolanu tropinonu z chloromrówczanem trichloroetylu będącego intermedialem do otrzymywania pochodnych tropanu i na otrzymywanie produktu naturalnego chalkostrobaminy i jej analogu w reakcji z cyjankiem cynamoilu przy jednoczesnym recyklingu reagenta metalującego. Zastosowanie cyjanków i chloromrówczanów sposobem znanym w stanie techniki, czyli w obecności aminowych reagentów polimerowych prowadzi do ich częściowego przereagowania i uniemożliwia recykling zastosowanych reagentów polimerowych.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady wykonania:

Przykład 1. Otrzymywanie reagenta polimerowego o wzorze 1, w którym X oznacza H.

Do roztworu 4-(*N*-izopropylamino)piperydyny (0,866 g, 6,1 mmola) w bezwodnym DMF (20 mL), dodano polimer Merrifielda (NOVABIOCHEM, 1,2 mmol/g, 2,068 g, 2,482 mmola) i bezwodny jodek sodu (0,925 g, 6,17 mmola). Mieszaninę ogrzewano do 70°C w atmosferze argonu przez 24 godziny sporadycznie mieszając. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, roztwór odsączono stosując sączenie próżniowe przez spiek szklany, a pozostały polimer przemyto kolejno: DMF (3x10 mL), DMF+H₂O (1:1, v/v; 3x10 mL), MeOH (3x10 mL), DMF+H₂O (1:1, v/v; 3x10 mL), MeOH (3x10 mL), DCM+Et₃N (9:1, v/v; 2x10 mL), DCM (3x10 mL), MeOH (3x10 mL), DCM (3x10 mL), MeOH (3x10 mL), a następnie suszono w eksykatorze próżniowym w temperaturze pokojowej nad KOH do stałej masy (16 godzin). Otrzymano 2,297 g polimeru (98% teoretycznego przyrostu masy).

DMF = dimetyloformamid, DCM = dichlorometan, THF = tetrahydrofuran

Łaładowanie polimeru na podstawie masy Et₃N·HCl otrzymanego z przemycia Et₃N dichlorowodoru polimeru: 0,891 mmol/g (łaładowanie teoretyczne 1,065 g/ mmol)

¹³C NMR: 62,9, 52,7, 51,8, 44,6, 33,3, 23,5.

IR (KBr): 3378 (N-H), 1082 (N-C) cm⁻¹.

Analiza CHN: 88,% H 8,87% N 3,05%

obliczone dla C_{83,15}H_{95,15}N_{2,4}: C 88,57% H 8,445% N 2,982%

P r z y k ł a d 2. Otrzymywanie immobilizowanego na polimerze amidku litu o wzorze 1, w którym X oznacza Li z aminy osadzonej na polimerze.

Wysuszony w wysokiej próżni polimer otrzymany jak w przykładzie 1 (0,500 g, 0,445 mmola) przepłukano w atmosferze argonu bezwodnym THF (3x5 mL) po czym dodano 3 mL bezwodnego THF i ochłodzono do temperatury 0°C. Następnie dodano roztwór *n*-butylolitu w heksanie (2,5 M, 0,6 mL, 1,5 mmola, 3,4 ekwiwalenta) i mieszano przez wstrząsanie w temperaturze 0°C. Po godzinie odsączono roztwór, pozostały polimer przepłukano bezwodnym THF (3x5 mL), a następnie dodano 3 mL bezwodnego THF.

P r z y k ł a d 3. Otrzymywanie immobilizowanego na polimerze amidku sodu o wzorze 1, w którym X oznacza Na z aminy osadzonej na polimerze.

Wysuszony w wysokiej próżni polimer otrzymany jak w przykładzie 1 (0,500 g, 0,445 mmola) przepłukano w atmosferze argonu bezwodnym THF (3x5 mL) po czym dodano 3 mL bezwodnego THF i ochłodzono do temperatury 0°C. Następnie dodano roztwór NaHMDS w toluenie (0,6 M, 3,0 mL, 1,8 mmola, 4,0 ekwiwalenta) i mieszano przez wstrząsanie w temperaturze 0°C. Po 3 godzinach odsączono roztwór, pozostały polimer przepłukano bezwodnym THF (3x5 mL), a następnie dodano 3 mL bezwodnego THF.

P r z y k ł a d 4. Otrzymywanie immobilizowanego na polimerze amidku potasu o wzorze 1, w którym X oznacza K z aminy osadzonej na polimerze.

Wysuszony w wysokiej próżni polimer otrzymany jak w przykładzie 1 (0,500 g, 0,445 mmola) przepłukano w atmosferze argonu bezwodnym THF (3x5 mL) po czym dodano 3 mL bezwodnego THF i ochłodzono do temperatury 0°C. Następnie dodano roztwór KHMDS w toluenie (0,5 M, 3,0 mL, 1,5 mmola, 3,4 ekwiwalenta) i mieszano przez wstrząsanie w temperaturze 0°C. Po 2 godzinach odsączono roztwór, pozostały polimer przepłukano bezwodnym THF (3x5 mL), a następnie dodano 3 mL bezwodnego THF.

P r z y k ł a d 5. Otrzymywanie immobilizowanego na polimerze amidku magnezu o wzorze 1, w którym X oznacza Mg lub MgBn z aminy osadzonej na polimerze.

Wysuszony w wysokiej próżni polimer otrzymany jak w przykładzie 1 (0,500 g, 0,445 mmola) przepłukano w atmosferze argonu bezwodnym THF (3x5 mL), po czym dodano 3 mL bezwodnego THF. Następnie dodano roztwór *n*-butylomagnezu w heptanie (1,0 M, 2,0 mL, 2,0 mmola, 4,5 ekwiwalenta) i mieszano przez wstrząsanie w temperaturze 25°C. Po 3 godzinach odsączono roztwór, pozostały polimer przepłukano bezwodnym THF (3x5 mL), a następnie dodano 3 mL bezwodnego THF. W analogiczny sposób otrzymywane są metalopochodne amin o wzorze 2, w którym X oznacza Li, Na, K, Mg. Sposób otrzymywania enolanów i azaenolanów metalu wolnych od amin polegający na oddzieleniu roztworu metalopochodnej od użytego do otrzymywania metalopochodnej polimeru (amidku osadzonego na nierozpuszczalnym polimerze) i dalsze zastosowanie otrzymanej metalopochodnej w reakcji z wybranymi elektrofilami ilustrują następujące przykłady wykonania:

P r z y k ł a d 7. Otrzymywanie enolanów tropinonu za pomocą osadzonych na polimerze amidków metalu o wzorze 1, w którym X oznacza Li, Na, K, Mg lub MgBu i ich zastosowanie w reakcji aldolowej dającej 2-(1'-hydroksybenzylo)tropinon.

Do ochłodzonej w atmosferze argonu do temperatury -78°C zawiesiny polimeru, otrzymanej zgodnie z przykładem 2, 3, 4 lub 5, dodano roztwór tropinonu (54 mg, 0,38 mmola) w bezwodnym THF (3 mL). Po 4 godzinach roztwór odsączono, a pozostały polimer przemyto bezwodnym THF (3x5 mL). Do połączonych przesączy dodano benzaldehyd (0,060 mL, 0,59 mmola) i mieszano w temperaturze -78°C przez 15 minut. Następnie dodano 20 mL wody, ogrzano do temperatury pokojowej i ekstrahowano dichlorometanem (3x20 mL). Połączone fazy organiczne osuszono siarczanem magnezu i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymany produkt suszono następnie do stałej masy pod wysoką próżnią otrzymując czysty 2-(1'-hydroksybenzylo)tropinon (51-71% względem tropinonu - Tabela 3). W analogiczny sposób otrzymywane są enolany tropinonu za pomocą amidków o wzorze 2, w którym X oznacza Li, Na, K, Mg i stosowane w reakcji aldolowej.

P r z y k ł a d 8. Otrzymywanie azaenolanu *N,N*-dimetylohydrazonu cykloheksanolu za pomocą osadzonego na polimerze amidku litu o wzorze 1, w którym X oznacza Li i jego alkilowanie bromkiem benzylu.

Do amidku litu osadzonego na polimerze otrzymanego zgodnie z przykładem 2 dodano w temperaturze 0°C roztwór *N,N*-dimetylohydrazonu cykloheksanolu (62 mg, 0,44 mmola) w bezwodnym THF (3 mL). Po 4 godzinach roztwór odsączono, a polimer przemyto bezwodnym THF (3x5 mL). Do połączonych przesączy w temperaturze 0°C dodano bromek benzylu (0,06 mL, 0,504 mmola)

i mieszając ogrzano wolno do temperatury pokojowej przez 17 godzin. Następnie dodano wodę (20 mL) i ekstrahowano dichlorometanem (3x20 mL). Połączone fazy organiczne osuszono siarczanem magnezu i odparowano rozpuszczalnik otrzymując 2-benzylocykloheksanon (0,085 g, 65% względem tropinonu czystość ok. 90% Wg GC).

P r z y k ł a d 9. Ogólny sposób otrzymywania litopochodnych, organicznych C-H kwasów takich jak ketony, estry, amidy, *N,N*-dialkilohydrazony za pomocą osadzonych na polimerze amidków metalu o wzorze 1, w którym X oznacza Li i użycia tych litopochodnych w reakcji z elektrofilami.

Suchy reagent polimerowy o wzorze 1, w którym X oznacza H (0,500 g, 0,445 mmola) przepłukano w atmosferze argonu bezwodnym THF (3x5 mL), po czym dodano 3 mL bezwodnego THF i ochłodzono do temperatury 0°C. Następnie dodano roztwór reagenta metalującego w heksanie (1,6 mmola, 3,6 ekwiwalenta) i mieszano przez wstrząsanie w temperaturze 0°C. Po 1 do 4 godzin odsączono roztwór, pozostały polimer przepłukano bezwodnym THF (3x5 mL), a następnie ochłodzono do 0°C lub -78°C i dodano roztwór metalowanego C-H kwasu (0,38 mmola) w bezwodnym THF (3 mL). Po ok. 4 godzinach roztwór odsączono, a pozostały polimer przemyto bezwodnym THF (3x5 mL). Do połączonych przesączy w temperaturze -78°C dodano elektrofil (0,45 mmola czysty lub rozpuszczony w 1 mL THF) i całość mieszano przez od 15 minut do 12 godzin. Następnie dodano 20 mL wody, ogrzano do temperatury pokojowej i ekstrahowano dichlorometanem (3x20 mL). Połączone fazy organiczne osuszono siarczanem magnezu i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymany produkt suszono w wysokiej próżni lub oczyszczano chromatograficznie zależnie od potrzeby i typu związku otrzymując spodziewany produkt (Tabela 1 i 2).

P r z y k ł a d 10. Recykling reagenta polimerowego o wzorze 1, w którym X oznacza H: Żel polimerowy po reakcji przemyto kolejno: H₂O (3x5 mL), MeOH (3x5 mL), DMF (3x5 mL), DMF+H₂O (1:1, v/v; 3x5 mL), MeOH (3x5 mL), MeOH (3x5 mL), DCM (3x5 mL), MeOH (3x5 mL), DCM (3x5 mL), MeOH (3x5 mL), a następnie suszono w eksykatorze próżniowym nad stałym KOH przez 16 godzin.

Tabela 1

Przykładowe wyniki zastosowania w reakcji typu aldolowego enolanów otrzymywanych przy użyciu amidku litu o wzorze 1, w którym X oznacza Li i sposobem według wynalazku

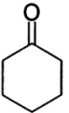
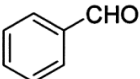
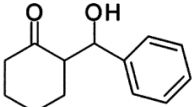
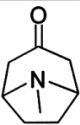
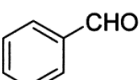
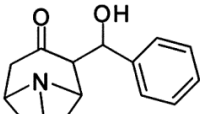
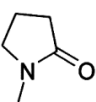
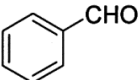
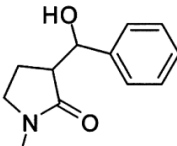
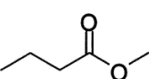
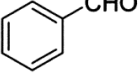
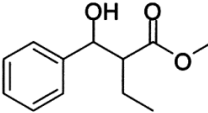
Metalowany C-H kwas	Elektrofil	Produkt	Wydajność reakcji	Selektywność reakcji
			75%	<i>syn</i> : <i>anti</i> 58 : 32
			69%	≥98% <i>egzo,anti</i>
			60%	<i>syn</i> : <i>anti</i> 47 : 53
			31%	<i>syn</i> : <i>anti</i> 65 : 35

Tabela 2

Przykładowe wyniki zastosowania w reakcji acylowania i alkilowania enolanów i azaenolanu otrzymanywanych przy użyciu amidku litu o wzorze 1, w którym X oznacza Li i sposobem według wynalazku

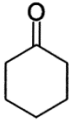
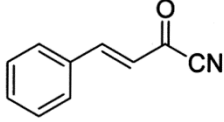
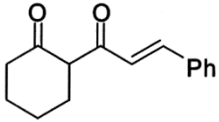
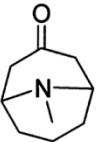
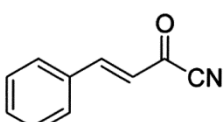
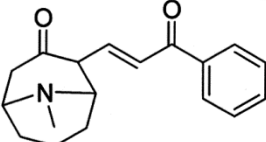
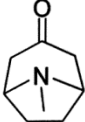
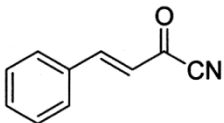
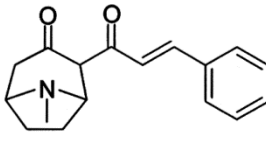
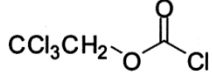
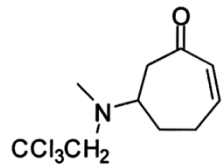
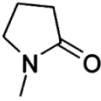
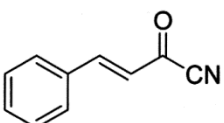
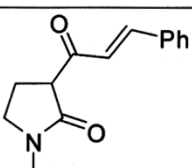
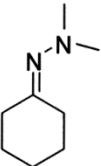

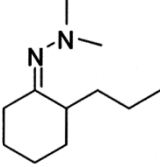
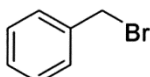
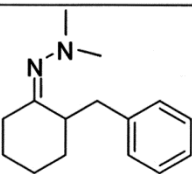
Metalowany C-H kwas	Elektrofil	Produkt	Wydajność reakcji	Czystość produktu
			62%	85%
			80%	86%
			84%	84%
			79%	71%
			57%	70 %
			74%	92%
			65%	88%

Tabela 3
Wpływ użytego amidku metalu o wzorze 1 na wydajność i selektywność reakcji aldolowej tropinonu z benzaldehydem

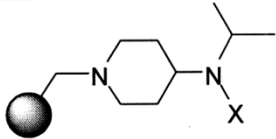
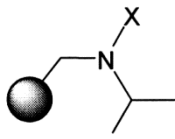
Użyty amidek metalu	Wydajność reakcji	Diastereoselektywność reakcji <i>egzo,anti</i> : <i>egzo,syn</i>
Wzór 1, W którym X oznacza Li	72%	98 : 2
Wzór 1, W którym X oznacza Na	41%	86 : 14
Wzór 1, W którym X oznacza K	32%	94 : 6
Wzór 1, W którym X oznacza Mg	45%	95 : 5

Tabela 4
Wydajność reakcji aldolowej tropinonu i benzaldehydu przy wielokrotnym recyklingu i użyciu polimeru o wzorze 1

Żel użyty po raz:	Selektywność reakcji	Wydajność
Pierwszy	>98% <i>egzo,anti</i>	69%
Drugi	>98% <i>egzo,anti</i>	69%
Trzeci	>98% <i>egzo,anti</i>	71%
Czwarty	>98% <i>egzo,anti</i>	55%
Piąty	>98% <i>egzo,anti</i>	65%

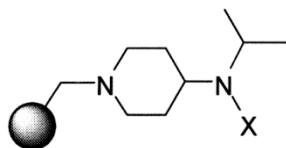
Tabela 5

Porównanie wydajność i diastereoselektywności reakcji aldolowej benzaldehydu z enolanem tropinonu otrzymywanym wg wynalazku za pomocą amidków o wzorze 1 i wzorze 2

Użyty amidek metalu	 wzór 1		 wzór 2	
	Wydajność reakcji	Selektywność reakcji <i>egzo,anti</i> : <i>egzo,syn</i>	Wydajność reakcji	Selektywność reakcji <i>egzo,anti</i> : <i>egzo,syn</i>
X oznacza Li	72 %	98 : 2	65%	96 : 4
X oznacza Na	41 %	86 : 14	7%	70 : 30
X oznacza K	32 %	94 : 6	17%	95 : 5
X oznacza Mg	45 %	95 : 5	22%	76 : 24

Zastrzeżenia patentowe

1. Zastosowanie immobilizowanego reagenta polimerowego o wzorze 1, w którym X oznacza H do otrzymywania wolnych od amin litowych pochodnych ketonów, estrów, amidów i hydrazonów oraz sodowych, potasowych i magnezowych pochodnych ketonów.



Wzór 1

 = kopolimer polistyrenu z diwinylobenzenem

2. Sposób otrzymywania wolnych od amin metalopochodnych ketonów, estrów, amidów i hydrazonów za pomocą immobilizowanego reagenta polimerowego, **znamienny tym**, że po czasie reakcji z metalowanym reagentem polimerowym o wzorze 1, w którym X oznacza Li, Na, K, Mg lub Mg(*n*-butyl) generowanym z reagenta polimerowego o wzorze 1, w którym X oznacza H, a przed reakcją z elektrofilem, roztwór utworzonej metalopochodnej zostaje odfiltrowany od reagenta polimerowego.