

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **220407**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **400155**

(22) Data zgłoszenia: **27.07.2012**

(51) Int.Cl.

C08F 8/30 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07K 1/04 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

(54) **Hydrazydowe żele polimerowe o właściwościach katalitycznych
i sposób ich otrzymywania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
03.02.2014 BUP 03/14

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.10.2015 WUP 10/15

(73) Uprawniony z patentu:

UNIwersytet w Białymstoku, Białystok, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

RYSZARD ŁAŻNY, Białystok, PL

KAROL WOŁOSEWICZ, Zabłudów, PL

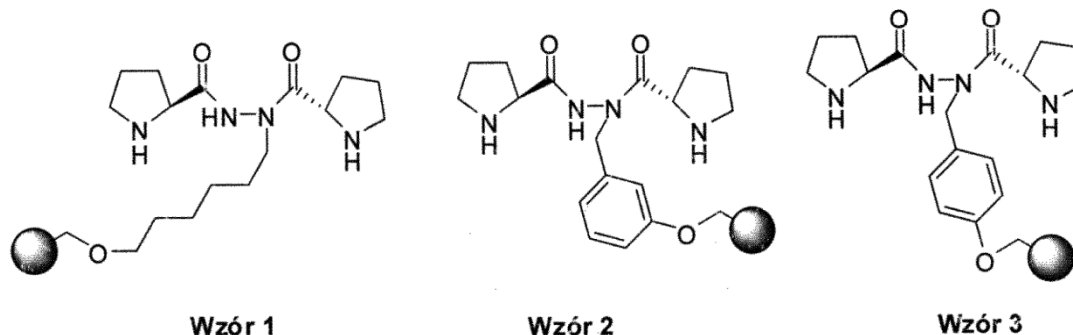
MICHAŁ RZEPKO, Mały Płock, PL

ANNA MYTNIK, Białystok, PL

PL 220407 B1

Opis wynalazku

Przedmiot wynalazku stanowią polimerowe materiały, którymi są immobilizowane na kopolimery styrenu z diwinylobenzenem związki określone wzorami 1, 2 i 3, gdzie matrycą polimerową jest polimer typu Merrifielda oraz sposób ich otrzymywania.



= matryca polimerowa: kopolimer styrenu z diwinylobenzenem.

Hydrazydy proliny mogą być stosowane jako organiczne katalizatory (organokatalizatory) w reakcji aldolowej. Produktami tej reakcji są aldole, które mają szerokie zastosowanie jako intermediały w syntezie organicznej, szczególnie stereoselektywnej. Istotne znaczenie jako intermediały mają aldole piperydonu, które mogą być wykorzystywane w syntezie takich związków naturalnych jak chinina i chinidyna: Sarkar, S. M.; Taira, Y.; Nakano, A.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S., Organocatalytic asymmetric synthesis of quinine and quinidine. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 923–927;

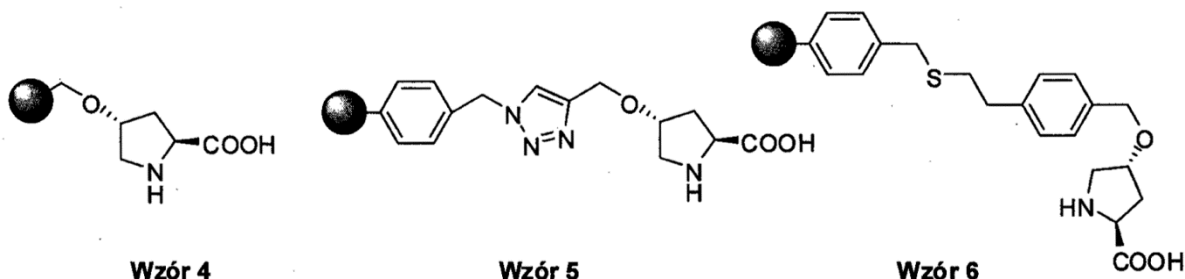
oraz innych związków zawierających strukturę 4-piperydonu, w tym związków o właściwościach biologicznych i potencjalnym zastosowaniu medycznym: Kálai, T. S.; Kuppusamy, M. L.; Balog, M. R.; Selvendiran, K.; Rivera, B. K.; Kuppusamy, P.; Hideg, K. L. N., Synthesis of *N*-substituted 3,5-bis(arylidene)-4-piperidones with high antitumor and antioxidant activity. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5414–5421; o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwrozrostowych: Katsori, A. M.; Chatzopoulou, M.; Dimas, K.; Kontogiorgis, C.; Patsilnakos, A.; Trangas, T.; Hadjipavlou-Litina, D., Curcumin analogues as possible anti-proliferative & anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2722–2735; o potencjalnych właściwościach cytotoksycznych: Dimmock, J. R.; Padmanilayam, M. P.; Puthucode, R. N.; Nazarali, A. J.; Motaganahalli, N. L.; Zello, G. A.; Quail, J. W.; Oloo, E. O.; Kraatz, H.-B.; Prisciak, J. S.; Allen, T. M.; Santos, C. L.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Manavathu, E. K., A conformational and structure-activity relationship study of cytotoxic 3,5-bis(arylidene)-4-piperidones and related *N*-acryloyl analogues. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 586–593; a także uproszczonych analogów znanych z aktywności biologicznej pochodnych tropanu: Kozikowski, A. P.; Araldi, G. L.; Boja, J.; Meil, W. M.; Johnson, K. M.; Flippen-Anderson, J. L.; George, C.; Saiah, E., Chemistry and pharmacology of the piperidine-based analogues of cocaine. Identification of potent DAT inhibitors lacking the tropane skeleton. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1962–1969.

Katalizatory otrzymane według wynalazku pozwalają otrzymać wzbogacone enancjometrycznie aldole z ketonów, w tym z *N*-podstawionych pochodnych 4-piperydonu. Reakcje mogą być prowadzone w rozpuszczalnikach organicznych, korzystnie w wodzie, co jest wskazane (ze względu na zasady „zielonej chemii” takie jak minimalizacja stosowania lotnych związków organicznych, palnych i szkodliwych dla zdrowia rozpuszczalników oraz minimalizacja nakładów energetycznych. Młynarski, J.; Paradowska, J., Catalytic asymmetric aldol reactions in aqueous media. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1502–1511. Zastosowanie immobilizowanych katalizatorów w odróżnieniu od katalizatorów rozpuszczalnych w środowisku reakcji jest korzystne ze względu na łatwość ich izolacji z mieszaniny poreakcyjnej, możliwość regeneracji i ponownego użycia w reakcji.

Z literatury wiadomo, że osadzenie katalizatorów na nośniku polimerowym umożliwia łatwy odzysk, a po regeneracji, wielokrotne użycie tej samej porcji katalizatora, co jest korzystne ze względów ekonomicznych, gdyż zmniejszone zostają koszty stosowania katalizatora. Zmniejszona zostaje również ilość odpadów powstających podczas procesów z udziałem katalizatora. Znane jest wykorzystanie tej samej porcji immobilizowanego na nośniku katalizatora w 22 cyklach reakcyjnych bez znaczące-

go zmniejszenia wydajności i selektywności, z jaką otrzymywany jest produkt: Gruttadauria, M.; Salvo, A. M. P.; Giacalone, F.; Agrigento, P.; Noto, R., Enhanced activity and stereoselectivity of polystyrene-supported proline-based organic catalysts for direct asymmetric aldol reaction in water. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5437–5444.

W stanie techniki znane jest osadzenie na nośniku hydroksyproliny (**Wzory 4–6**) i wykorzystanie takich katalizatorów w reakcji aldolowej:



Font, D.; Sayalero, S.; Bastero, A.; Jimeno, C.; Pericas, M. A., Toward an artificial aldolase. *Org. Lett.* **2008**, 10, 337–340; Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Marculescu, A. M.; Noto, R., Polystyrene-supported proline and prolinamide. Versatile heterogeneous organocatalysts both for asymmetric aldol reaction in water and α -selenenylation of aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 255–259.

Znane są również immobilizowane amidy proliny, które były wykorzystywane jako katalizatory w reakcji aldolowej: Kehat, T.; Goren, K.; Portnoy, M., Effects of dendritic interface on enantioselective catalysis by polymer-bound prolines. *New J. Chem.* **2012**, 36, 394–401; Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R., Supported proline and proline-derivatives as recyclable organocatalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1666–1688.

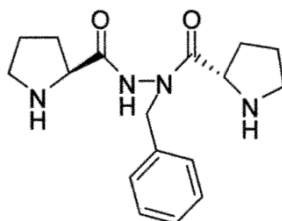
Immobilizacja katalizatorów jest również przedmiotem udzielonych patentów:

- US2006111590 (A1) – Polymer-immobilized formamides, catalyst containing the same and allylation process.
- CN101905174 (A) – Mesoporous material immobilized 6'-hydroxy cinchona alkaloid catalyst and preparation method thereof.
- WO2009087177 (A1) – Polymer organocatalyst and preparation process.
- WO2007062316 (A2) – *trans*-3,5-Disubstitutedpyrrolidine: organocatalyst for anti-Mannich reactions.

Nie są jednak znane immobilizowane na polimerze hydrazydy proliny, które mogłyby zostać wykorzystane jako katalizatory w reakcji aldolowej.

Najłatwiejszym sposobem osadzenia na fazie stałej pochodnych proliny jest połączenie z nośnikiem poprzez atom azotu pierścienia pirolidynowego lub grupę karboksylową. Wyniki badań wskazują jednak, że połączenie z nośnikiem przez atom azotu pierścienia pirolidynowego proliny blokuje możliwość powstawania enamin, które są kluczowymi intermediatami podczas reakcji z zastosowaniem katalizatorów – pochodnych proliny. Ten sposób osadzenia na nośniku pochodnych proliny powoduje zanik ich właściwości katalitycznych. Połączenie proliny z nośnikiem przebiegające z utworzeniem grupy estrowej z grupy karboksylowej niweluje możliwość utworzenia wiązania wodorowego, co powoduje zanik stereoselektywności prowadzonych reakcji: Pihko, P.; Majander, I.; Erkkilä, A., Enamine Catalysis. In *Top. Curr. Chem.*, Springer Berlin/Heidelberg: 2010; Vol. 291, str. 29–75; Font, D.; Sayalero, S.; Bastero, A.; Jimeno, C.; Pericas, M. A., Toward an Artificial Aldolase. *Org. Lett.* **2008**, 10, 337–340.

Znane jest zastosowanie hydrazydów proliny jako efektywnych katalizatorów reakcji aldolowej (katalizator **o wzorze 7**): Cheng, C.; Sun, J.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wei, S.; Jiang, F.; Wu, Y., Protonated *N*'-benzyl-*N*'-prolyl proline hydrazide as highly enantioselective catalyst for direct asymmetric aldol reaction. *Chem. Commun.* **2006**, 215–217.



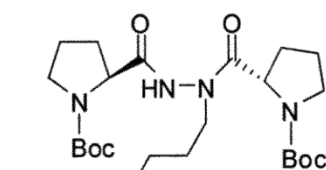
Wzór 7

Opracowywanie metod immobilizowania (osadzania) na nośniku katalizatorów będących pochodnymi proliny, a w szczególności amidami lub hydrazydami proliny, które posiadałyby wolną grupę aminową i wolne amidowe lub hydrazydowe ugrupowanie NH jest wysoce pożądane.

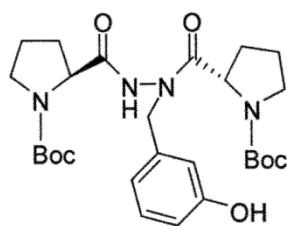
Przedmiotem wynalazku są nowe osadzone na nośniku polimerowym hydrazydy proliny określone **wzorami 1, 2 i 3**, które mogą być traktowane jako osadzone na polimerze Merrifielda rozwinięcia znanego rozpuszczalnego katalizatora o **wzorze 7**, którego skuteczność i stereoselektywność w reakcji aldolowej została opisana.

Zastosowanie hydrazidu proliny pozwala na tworzenie wiązań wodorowych w istotnym dla aktywności katalitycznej intermedacie enaminowym. Warunkuje to stereoselektywność reakcji katalizowanych tymi związkami. Opracowane katalizatory są połączone z nośnikiem przez hydrazydowy atom azotu, dzięki czemu nie jest blokowana drugorzędowa grupa aminowa pierścienia pirolidynowego, co jest kluczowe dla aktywności katalitycznej stosowanych związków.

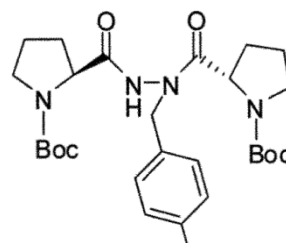
Przedmiotem wynalazku jest też sposób otrzymywania immobilizowanych hydrazydów proliny o **wzorach 1, 2 i 3** charakteryzujący się tym, że *N*-alkilohydazydy proliny z grupami aminowymi pierścieni pirolidynowych zabezpieczonymi grupami *tert*-butoksykarbonyłowymi o **wzorach 8, 9** lub **10** kotwiczy się na polimerze Merrifielda, a zabezpieczone *N*-alkilohydazydy proliny o **wzorach 8, 9 i 10** dokotwiczone na nośniku otrzymywane są przez sprzężanie *N*-alkilohydrazyn z *tert*-butoksykarbonyloproliną.



Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10

Jednym z etapów opisanej w literaturze syntezy związku o **wzorze 7** jest alkilowanie hydrazidu przebiegające, ze względu na zawadę przestrzenną substratu, z niską wydajnością. Cheng, C.; Sun, J.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wei, S.; Jiang, F.; Wu, Y., Protonated *N*¹-benzyl-*N*¹-prolyl proline hydrazide as highly enantioselective catalyst for direct asymmetric aldol reaction. *Chem. Commun.* **2006**, 215–217.

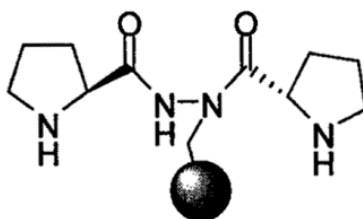
Etap alkilowania hydrazidu znacznie utrudnia również wprowadzenie grup funkcyjnych umożliwiających łatwe osadzenie związku na nośniku polimerowym. Proces bezpośredniego wprowadzania fragmentów z grupami takimi jak hydroksylowa w warunkach reakcji alkilowania jest komplikowany przez tworzenie produktów ubocznych, szczególnie produktów polimeryzacji. Sposób według wynalazku polega na sprzężaniu podstawionych hydrazyn z proliną z zabezpieczoną grupą aminową. Pozwala to na wprowadzenie grup funkcyjnych takich jak alkoholowa lub fenolowa do hydrazidu, które w następnym etapie syntezy umożliwiają osadzenie związku na nośniku polimerowym. Prowadząc syntezę w ten sposób, wyeliminowana zostaje reakcja alkilowania hydrazidu proliny, podczas której mogą zachodzić reakcje uboczne. Otrzymanie alkilowanej hydrazyny w pierwszym etapie syntezy pozwala również na zastąpienie syntezy liniowej, czyli otrzymywania związku w wyniku kilku kolejnych etapów, korzystną syntezą zbieżną czyli otrzymywaniem fragmentów cząsteczki w odrębnych syntezach, po których następuje ich połączenie w produkt końcowy. Alkilohydazydy są następnie, sposobem wg wynalazku, sprzężane metodą mieszanych bezwodników z użyciem chloromrówczanu etylu lub metodą karbodiimidową.

Sposób według wynalazku umożliwia przeprowadzenie reakcji z użyciem substratów zawierających grupy funkcyjne, które pozwolą na osadzenie otrzymanych hydrazydów na nośniku. Przyłączanie otrzymanych w ten sposób alkilowanych hydrazydów do nośnika odbywa się w reakcji prowadzonej w rozpuszczalnikach aprotonowych, korzystnie w dimetyloformamidzie z dodatkiem węgla potasu i jodku potasu dla związków o **wzorze 2** i **3** lub, korzystnie w tetrahydrofuranie z dodatkiem *tert*-butanolanu potasu dla związku o **wzorze 1**. Immobilizowanie związków sposobem według wynalazku zachodzi z wydajnością od 50 do 83%. Otrzymanie immobilizowanego katalizatora inną metodą, jak na przykład poprzez bezpośrednie osadzanie hydrazydów *N*-Boc-proliny, ze względu na dużą zawadę przestrzenną jest nieefektywne i ponadto nie daje możliwości wprowadzenia wysięgnika (spejsera), który zwykle poprawia dostęp reagentów do osadzonego związku, a przez to poprawia właściwości katalizatorów.

Katalizatory według wynalazku, w odróżnieniu od innych znanych w stanie techniki immobilizowanych katalizatorów organicznych, są hydrazydami proliny połączonymi z nośnikiem poprzez hydrazydowy atom azotu. Sposób według wynalazku umożliwia otrzymywanie immobilizowanych katalizatorów, w których związek immobilizowany jest połączony z nośnikiem za pośrednictwem alkilowego bądź arylowego wysięgnika. W stanie techniki nie są znane metody otrzymywania immobilizowanych hydrazydów proliny, zarówno z wysięgnikiem, jak też bez wysięgnika.

Immobilizowany katalizator będący przedmiotem wynalazku umożliwia przeprowadzenie stereoselektywnej reakcji aldolowej wybranych ketonów, a w szczególności pochodnych piperydonu z zastosowaniem wody lub toluenu jako medium reakcyjnego. Zastosowanie immobilizowanych katalizatorów otrzymanych sposobem według wynalazku pozwala na łatwe oddzielenie produktu reakcji od pozostałości katalizatora i ułatwia również recykling katalizatora.

Sposobem według wynalazku możliwe jest syntezywanie hydrazydów immobilizowanych na nośniku polimerowym o właściwościach katalitycznych do zastosowania w reakcjach prowadzonych w wodzie. Sposób według wynalazku pozwala otrzymać katalizatory połączone z nośnikiem poprzez alkilowy lub arylowy wysięgnik. Wprowadzenie wysięgnika wpływa korzystnie na efektywność katalityczną, co wykazano w modelowej reakcji aldolowej cykloheksanonu z *p*-nitrobenzaldehydem prowadzonej w wodzie. Zastosowanie katalizatora o **wzorze 2** powoduje zwiększenie wydajności reakcji od 88% z 6% uzyskanych za pomocą katalizatora bez wysięgnika o **wzorze 11**.



Wzór 11

Immobilizowanie katalizatorów według wynalazku pozwala na ich łatwe oddzielenie od produktów reakcji, a po recyklingu polegającym na kilkakrotnym przemyciu rozpuszczalnikami, na użycie tej samej porcji immobilizowanego katalizatora w co najmniej pięciu kolejnych cyklach reakcyjnych (reakcji modelowej cykloheksanonu z *p*-nitrobenzaldehydem) bez istotnego spadku wydajności (z 60% otrzymanej przy pierwszym cyklu do 57% przy piątym cyklu) oraz diastereoselektywności (stosunek izomeru *syn* do izomeru *anti* zmalał: z 1 : 10 przy pierwszym cyklu, do 1 : 9 przy piątym cyklu) i enancjoselektywności (nadmiar enancjomeryczny izomeru *anti* zmalał z 81% przy pierwszym cyklu do 78% przy piątym cyklu, a izomeru *syn* zmalał z 36% przy pierwszym cyklu do 32% przy piątym cyklu).

Immobilizowane katalizatory – hydrazydy proliny pełnią rolę chiralnego katalizatora w asymetrycznej reakcji aldolowej ketonów, w tym również pochodnych 4-piperydonu. Katalizatory będące przedmiotem wynalazku umożliwiają otrzymanie aldolu z nadmiarem enancjomerycznym sięgającym 81% w modelowej reakcji cykloheksanolu z *p*-nitrobenzaldehydem i 70% w reakcji *N*-Cbz-4-piperydonu z *p*-nitrobenzaldehydem. Stereoselektywne reakcje prowadzone są w wodzie, co jest szczególnie korzystne, ponieważ minimalizuje ilość szkodliwych i trudnych do utylizacji odpadów organicznych. Katalizator będący przedmiotem wynalazku umożliwił po raz pierwszy otrzymanie nieznanego w stanie techniki aldolu *N*-Cbz-4-piperydonu i *p*-nitrobenzaldehydem.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady wykonania:

P r z y k ł a d 1. Otrzymywanie (2*S*,2'*S*)-*N*-(4-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny (**wzór 10**).

Do roztworu (*S*)-*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)proliny (1.000 g, 5.0 mmol) w bezwodnym tetrahydrofuranie (20 mL) dodano trietyloaminę (2.1 mL, 15 mmol). Mieszaninę ochłodzono do 0°C, a następnie wkropiono chloromrówczan etylu (0.60 mL, 5.0 mmol). Po 30 minutach dodano *p*-hydroksybenzylohydrazynę (0.222 g, 1.6 mmol) i kontynuowano mieszanie w temperaturze pokojowej. Po 20 godzinach otrzymaną zawiesinę przesączono przez Celite 545, przemywając osad tetrahydrofuranem (2 x 20 mL). Z otrzymanego przesączu odparowano rozpuszczalnik pod próżnią za pomocą wyparki obrotowej, a pozostały brunatny olej rozpuszczono w dichlorometanie (20 mL) i przemywano 20%-owym wodnym roztworem K₂CO₃ (3 x 20 mL). Warstwę organiczną osuszono (Na₂SO₄), a rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią za pomocą wyparki obrotowej, otrzymując olej, który oczyszczano przez chromatografię DFC (0–2% metanol/dichlorometan), otrzymując (2*S*,2'*S*)-*N*-(4-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazynę w postaci białego oleju (0.682 g, 80%).

$[\alpha]_D^{20} = -26.1$ ($c = 1.00$, CHCl₃);

R_f: 0.7 (10% metanol/dichlorometan);

¹H NMR: (δ , 400 MHz, CDCl₃) 10.00 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.27–6.96 (m, 4H), 5.32 (dd, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.32–4.29 (m, 2H), 3.54–3.35 (m, 4H), 1.94–1.91 (m, 8H), 1.46–1.29 (m, 18H);

¹³C NMR: (δ , 100 MHz, CDCl₃) 171.4, 162.5, 155.1, 130.0, 115.0, 80.5, 80.0, 51.9, 50.4, 47.1, 46.5, 46.3, 37.3, 36.4, 31.4, 28.3, 28.2, 28.1, 28.0;

IR: (CDCl₃) 3281, 1675, 1516, 1368 cm⁻¹;

HRMS: (ESI, m/z) (M⁺+Na) 555.2788, obliczono dla wzoru C₂₇H₄₀N₄O₇Na: 555.2795.

P r z y k ł a d 2. Otrzymywanie (2*S*,2'*S*)-*N*-(4-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda.

Do roztworu (2*S*,2'*S*)-*N*-(4-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny (2.864 g, 5.4 mmol) w bezwodnym dimetyloformamidzie (20 mL) dodano bezwodny K₂CO₃ (1.400 g, 10.1 mmol), a następnie żel Merrifielda (NOVABIOCHEM, 1.2 mmol/g, 1.412 g, 1.69 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze 70°C w atmosferze argonu. Po 3 dobach roztwór odfiltrowano, otrzymany żel przemyto kolejno: mieszaniną dimetyloformamidu i wody w stosunku objętościowym 1 : 1 (3 x 30 mL), wodą (2 x 30 mL), dimetyloformamidem (2 x 30 mL), 3 x [dichlorometan (3 x 20 mL), metanol (3 x 20 mL)], rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a otrzymany żel suszono w wysokiej próżni, otrzymując 1.962 g (2*S*,2'*S*)-*N*-(4-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda (przyrost masy równy 0.550 g, co stanowi 65% teoretycznego przyrostu masy w stosunku do żelu Merrifielda).

IR: (KBr) 3429, 1606, 1410 cm⁻¹.

P r z y k ł a d 3. Otrzymywanie (2*S*,2'*S*)-*N*-(4-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis(pirolidyn-2-ylkarbonylo)hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda (**wzór 3**).

Do (2*S*,2'*S*)-*N*-(4-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda (1.479 g) dodano roztwór kwasu trifluorooctowego w dichlorometanie (20% v/v, 20 mL, 52 mmole kwasu) i wytrząsano przez 30 minut. Następnie roztwór odfiltrowano, a żel przemyto dichlorometanem (2 x 10 mL). Procedurę powtórzono dwukrotnie, a następnie żel przemyto kolejno: 2 x [dichlorometanem (3 x 15 mL), metanolem (3 x 15 mL)]. Otrzymany w powyższy sposób żel przemyto trzykrotnie roztworem trietyloaminy w dichlorometanie (10%, v/v), a następnie przemyto kolejno: 2 x [dichlorometanem (3 x), metanolem (3 x)], stosując ilości rozpuszczalnika pozwalające na całkowite pokrycie żelu. Załadowanie żelu zbadano na masę wymytego chlorowodoru trietyloaminy przemywając kolejno: roztworem kwasu solnego w tetrahydrofuranie (10%, v/v, 3 x, 3 x 5 min), 2 x [tetrahydrofuranem (3 x), metanolem (3 x)]. Zebrane przesącze odrzucono. Następnie żel przemyto roztworem trietyloaminy w dichlorometanie (10%, v/v, 3 x, 3 x 5 min), 2 x [dichlorometanem (3 x), metanolem (3 x)], zbierając przesącz do kolby o znanej masie. Z połączonych roztworów uzyskanych z przemyć oddestylowano rozpuszczalnik pod próżnią na wyparce obrotowej, a otrzymane białe ciało stałe suszono w wysokiej próżni do stałej masy, otrzymując chlorowodorek trietyloaminy, którego masa posłużyła do określenia stopnia załadowania otrzymanego żelu.

Otrzymano w ten sposób 1.780 g żelu – (2*S*,2'*S*)-*N*-(4-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis(pirolidyn-2-ylkarbonylo)hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda, którego stopień załadowania zbadany na masę wymytego chlorowodoru trietyloaminy wynosi: 0.586 mmol/g żelu co stanowi 66% załadowania teoretycznego (teoretyczny stopień załadowania tego żelu: 0.885 mmol/g żelu).

¹³C NMR: (δ , 100 MHz, CDCl₃ – widoczne sygnały) 175.4, 160.3, 145.1, 127.9, 126.0, 66.6, 59.8, 53.4, 47.1, 40.4, 30.3, 27.3, 26.0, 25.5;

IR: (KBr) 2925, 1732, 1455 cm⁻¹.

P r z y k ł a d 4. Otrzymywanie (2*S*,2'*S*)-*N*-(3-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny (**wzór 9**).

Do roztworu *m*-hydroksybenzylohydrazyny (3.625 g, 26.2 mmol) w dichlorometanie (150 mL) dodano (*S*)-*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)prolinę (12.588 g, 58.5 mmol, 2.2 ekwiwalenta), 1-hydroksybenzotriazol (8.954 g, 66.3 mmol, 1.1 ekwiwalentu), a następnie dodano trietyloaminę (10 mL, 72 mmol, 2.8 ekwiwalenta) i intensywnie mieszano. Po 15 minutach dodano *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid (12.065 g, 58.5 mmol, 2.2 ekwiwalenta) i kontynuowano mieszanie w temperaturze 20°C. Po 19 godzinach do powstałej zawiesiny dodano wodę (25 mL) oraz octan etylu (100 mL). Po godzinie odfiltrowano roztwór, przemywając osad octanem etylu (2 x 70 mL). Przesącze oddestylowano pod próżnią na wyparce obrotowej. Otrzymaną pozostałość ponownie rozpuszczono w octanie etylu (200 mL) i przemywano kolejno 20%-owym roztworem K₂CO₃ w wodzie (2 x 150 mL), nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ (2 x 150 mL), a następnie nasyconym wodnym roztworem NaCl (1 x 150 mL). Fazę organiczną osuszono (Na₂SO₄), a rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią na wyparce obrotowej, otrzymując biały osad, który oczyszczano przez chromatografię DFC (w układzie 0–2% metanol/dichlorometan), otrzymując (2*S*,2'*S*)-*N*-(3-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazynę w postaci białego oleju (10.760 g, 77%).

$[\alpha]_D^{20} = -20.8$ ($c = 1.00$, CHCl₃);

R_f: 0.59 (10% metanol/dichlorometan);

¹H NMR: (δ , 400 MHz, CDCl₃) 9.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.65–6.63 (m, 4H), 5.38–5.12 (m, 2H), 4.28–4.10 (m, 2H), 3.53–3.39 (m, 4H), 2.18–1.89 (m, 8H), 1.48–1.26 (m, 18H);

¹³C NMR: (δ , 100 MHz, CDCl₃) 171.5, 171.4, 154.9, 154.4, 153.7, 150.6, 138.7, 129.4, 126.2, 121.6, 121.3, 120.2, 119.9, 59.1, 59.0, 55.2, 46.9, 46.5, 46.3, 30.1, 29.9, 28.3, 28.2;

IR: (CHCl₃) 3307, 1686, 1602, 1369 cm⁻¹

HRMS: (ESI, *m/z*) ($M^+ + Na$) 555.2802, obliczono dla wzoru C₂₇H₄₀N₄O₇Na: 555.2795.

P r z y k ł a d 5. Otrzymywanie (2*S*,2'*S*)-*N*-(3-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda. Do roztworu (2*S*,2'*S*)-*N*-(3-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny (2.864 g, 5.4 mmol) w bezwodnym dimetyloformamidzie (20 mL) dodano bezwodny K₂CO₃, a następnie polimer Merrifielda (NOVABIOCHEM, 1.2 mmol/g, 1.141 g, 1.37 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze 70°C w atmosferze argonu. Po 3 dobach roztwór odfiltrowano, otrzymany żel przemyto kolejno: mieszaniną dimetyloformamidu i wody w stosunku objętościowym 1:1 (3 x 30 mL), a następnie: wodą (2 x 30 mL), dimetyloformamidem (2 x 30 mL), 3 x [dichlorometanem (3 x 20 mL), metanolem (3 x 20 mL)], rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a otrzymany żel suszono w wysokiej próżni otrzymując 1.484 g (2*S*,2'*S*)-*N*-(3-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda (przyrost masy równy 0.343 g, co stanowi 50% teoretycznego przyrostu masy).

IR: (KBr) 3422, 1601, 1406 cm⁻¹.

P r z y k ł a d 6. Otrzymywanie (2*S*,2'*S*)-*N*-(3-hydroksybenzylo)-*N,N'*-(bis(pirolidyn-2-ylkarbonylo)hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda (**wzór 2**).

Do (2*S*,2'*S*)-*N*-(3-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda (1.479 g) dodano roztwór kwasu trifluorooctowego w dichlorometanie (20% v/v, 20 mL, 52 mmol kwasu) i wytrząsano przez 30 minut. Następnie roztwór odfiltrowano, a żel przemyto dichlorometanem (2 x 10 mL). Procedurę powtórzono dwukrotnie, a następnie żel przemyto kolejno: 2 x [dichlorometanem (3 x 15 mL), metanolem (3 x 15 mL)]. Do tak otrzymanego żelu dodano następnie roztwór trietyloaminy w dichlorometanie (10%, v/v, 3 x), przemyto kolejno: 2 x [dichlorometanem (3 x), metanolem (3 x)], następnie przemywano roztworem trietyloaminy w dichlorometanie (10%, v/v, 3 x), a następnie przemyto dwukrotnie kolejno: [dichlorometanem (3 x), metanolem (3 x)] ilościami rozpuszczalnika pozwalającymi na całkowite pokrycie żelu. Załadowanie żelu zbadano na masę wymytego chlorowodoru trietyloaminy, przemywając kolejno: roztworem kwasu solnego w tetrahydrofuranie (10%, v/v, 3 x, 3 x 5 min), 2 x [tetrahydrofuranem (3 x) metanolem (3 x)]. Zebrane przesącze odrzucono. Następnie żel przemyto roztworem Et₃N w dichlorometanie (10%, v/v, 3 x, 3 x 5 min), 2 x [dichlorometanem (3 x) metanolem (3 x)], zbierając przesącz do kolby o znanej masie. Z połączonych roztworów uzyskanych z przemyć oddestylowano pod próżnią rozpuszczalnik

na wyparce obrotowej, a otrzymane białe ciało stałe suszono w wysokiej próżni do stałej masy, otrzymując chlorowodorek trietyloaminy, którego masa posłużyła do określenia stopnia załadowania otrzymanego żelu.

Otrzymano w ten sposób 1.307 g żelu – (2*S*,2'*S*)-*N*-(3-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis-(pirolidyn-2-ylkarbonylo)hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda, którego stopień załadowania zbadany na masę wymytego chlorowodoru trietyloaminy wynosi: 0.422 mmol/g żelu co stanowi 48% załadowania teoretycznego (teoretyczny stopień załadowania tego żelu: 0.885 mmol/g żelu).

¹³C NMR: (δ, 100 MHz, CDCl₃ – widoczne sygnały) 176.2, 175.1, 128.1, 66.6, 59.7, 53.4, 46.9, 40.4, 30.2, 28.4, 26.8, 25.5;

IR: (KBr) 2923, 1735, 1452 cm⁻¹

P r z y k ł a d 7. Otrzymywanie (2*S*,2'*S*)-*N*-(6-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny (**wzór 8**).

Do roztworu (*S*)-*N*-(*tert*-butoksykarbonylo)proliny (6.460 g, 30 mmol) w tetrahydrofuranie (20 mL) dodano trietyloaminy (15 mL, 107 mmol). Mieszaninę ochłodzono do 0°C, a następnie powoli wkroplono chloromrówczan etylu (3.6 mL, 30 mmol). Po 30 minutach wkroplono roztwór 6-hydroksyheksylohydrazyny (1.289 g, 9.75 mmola) w bezwodnym dimetyloformamidzie (15 mL) i kontynuowano mieszanie w temperaturze 20°C. Po 20 godzinach otrzymaną zawiesinę przesączono przez Celite 545, przemywając osad tetrahydrofuranem (2 x 20 mL). Z otrzymanego przesącza odparowano pod próżnią rozpuszczalnik za pomocą wyparki obrotowej, a pozostały brunatny olej rozpuszczono w dichlorometanie (20 mL) i przemywano 20%-owym wodnym roztworem K₂CO₃ (3 x 20 mL). Warstwę organiczną osuszono (Na₂SO₄), a rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią za pomocą wyparki obrotowej. Otrzymany olej oczyszczano przez chromatografię DFC (0–10% metanol/dichlorometan), otrzymując (2*S*,2'*S*)-*N*-(6-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazynę w postaci białego oleju (3.740 g, 73%).

R_f: 0.35 (5% metanol/dichlorometan);

¹H NMR: (δ, 400 MHz, CDCl₃) 9.86 (s, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.48–3.37 (m, 2H), 2.16–2.13 (m, 5H), 1.96–1.70 (m, 16H), 1.49–1.42 (m, 18H);

¹³C NMR: (δ, 100 MHz, CDCl₃) 175.3, 173.7, 162.6, 154.7, 79.7, 79.4, 62.3, 62.2, 59.2, 58.8, 55.0, 47.1, 46.8, 46.4, 32.3, 31.5, 30.7, 29.6, 29.4, 26.8, 25.9, 25.5;

IR: (CHCl₃) 3670, 1674 cm⁻¹, 1368 cm⁻¹;

HRMS: (ESI, *m/z*) (M⁺+Na) 545.3255, obliczono dla wzoru C₂₆H₄₆N₄O₇Na: 545.3264;

P r z y k ł a d 8. Otrzymywanie (2*S*,2'*S*)-*N*-(6-hydroksybenzylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda. Do roztworu (2*S*,2'*S*)-*N*-(6-hydroksyheksylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny (3.180 g, 6.0 mmol) w bezwodnym tetrahydrofuranie (15 mL) dodano *tert*-butanolan potasu (0.673 g, 6.0 mmol) i mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano żel Merrifielda (NOVABIOCHEM, 1.010 g, 1.2 mmol/g, 1.2 mmol) i ogrzewano do wrzenia w atmosferze argonu. Po 48 godzinach mieszaninę reakcyjną ochłodzono, dodano wodę (5 mL) i odfiltrowano roztwór. Następnie żel przemyto do kolejno: mieszaniną dimetyloformamidu i H₂O w stosunku objętościowym 1:1 (3 x 30 mL, tetrahydrofuranem (2 x 8 mL), metanolem (2 x 4 mL), tetrahydrofuranem (2 x 8 mL), metanolem (2 x 4 mL), dichlorometanem (2 x 8 mL), metanolem (2 x 4 mL), dichlorometanem (2 x 8 mL), MeOH (2 x 4 mL), rozpuszczalnik oddestylowano pod próżnią, a otrzymany żel suszono w wysokiej próżni, otrzymując 1.520 g (2*S*,2'*S*)-*N*-(6-hydroksyheksylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda (przyrost masy równy 0.471 g, co stanowi 80% teoretycznego przyrostu masy).

IR: (KBr) 3448, 1685, 1366 cm⁻¹

P r z y k ł a d 9. Otrzymywanie (2*S*,2'*S*)-*N*-(6-hydroksyheksylo)-*N,N'*-bis(pirolidyn-2-ylkarbonylo)hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda (**wzór 1**).

Do (2*S*,2'*S*)-*N*-(6-hydroksyheksylo)-*N,N'*-bis[1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyn-2-ylkarbonylo]hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda (1.479 g) dodano roztwór kwasu trifluoroctowego w dichlorometanie (20% v/v, 20 mL, 52 mmol kwasu) i wytrząsano przez 30 minut. Następnie roztwór odfiltrowano, a żel przemyto dichlorometanem (2 x 10 mL). Procedurę powtórzono dwukrotnie, a następnie żel przemyto kolejno: 2 x [dichlorometanem (3 x 15 mL), metanolem (3 x 15 mL)]. Otrzymany w powyższy sposób żel przemyto trzykrotnie roztworem Et₃N w dichlorometanie (10%, v/v, 3 x) a następnie kolejno: 2 x [dichlorometanem (3 x), metanolem (3 x)] stosując ilości rozpuszczalnika pozwalające na całkowite pokrycie żelu. Załadowanie żelu zbadano na masę wymytego chlorowodoru trietyloaminy przemywając kolejno: roztworem kwasu solnego w tetrahydrofuranie (10%, v/v, 3 x, 3 x

5 min), 2 x [tetrahydrofuranem (3 x), metanolem (3 x)]. Zebrane przesącze odrzucono. Następnie żel przemyto roztworem trietyloaminy w dichlorometanie (10%, v/v, 3 x, 3 x 5 min), 2 x [dichlorometanem (3 x), metanolem (3 x)], zbierając przesącz do kolby o znanej masie. Z połączonych roztworów uzyskanych z przemyć oddestylowano rozpuszczalnik pod próżnią na wyparce obrotowej, a otrzymane białe ciało stałe suszono w wysokiej próżni do stałej masy, otrzymując chlorowoderek trietyloaminy, którego masa posłużyła do określenia stopnia załadowania otrzymanego żelu.

Otrzymano w ten sposób 1.190 g żelu – (2S',2'S)-N-(6-Hydroksoheksylo)-N,N'-bis(pirolidyn-2-ylkarbonylo)hydrazyny osadzonej na polimerze Merrifielda, którego stopień załadowania zbadany na masę wymytego chlorowodoru trietyloaminy wynosi: 0.680 mmol/g żelu, co stanowi 76% załadowania teoretycznego (teoretyczny stopień załadowania tego żelu: 0.889 mmol/g żelu).

IR: (KBr) 3448, 1685, 1376 cm^{-1} .

^{13}C NMR: (δ , 100 MHz, CDCl_3) 175.5, 175.5, 62.7, 60.5, 58.9, 47.8, 47.1, 33.4, 31.9, 31.1, 30.5, 27.7, 27.7, 27.6, 26.8, 26.5;

P r z y k ł a d 10. Typowa procedura reakcji aldolowej cykloheksanonu i *p*-nitrobenzaldehydu katalizowana hydrazidami proliny immobilizowanymi na polimerze Merrifielda o **wzorach 1, 2**, lub **3**.

Do katalizatora o **wzorze 2** (0.42 mmol/g żelu, 0.102 g, 0.04 mmol) dodano 1.6 mL roztworu kwasu octowego w wodzie o stężeniu 0.025M, a następnie dodano cykloheksanon (0.1 mL, 1.0 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Następnie dodano *p*-nitrobenzaldehyd (0.030 g, 0.2 mmola) i mieszano mechanicznie na wytrząsarce. Po 24 godzinach odsączono roztwór, a żel przemyto dichlorometanem (3 x 10 mL). Ekstrakty połączono, a rozpuszczalnik odparowano pod próżnią na wyparce obrotowej. Z otrzymanego w ten sposób związku wykonano widmo ^1H NMR w celu ustalenia konwersji reakcji i stosunku izomerów *syn* : *anti*, (stosunek izomeru *syn* do izomeru *anti* wynosił: 1 : 10), a następnie produkt oczyszczano przez chromatografię DFC (w układzie dichlorometan/eter dietylowy), otrzymując aldol w postaci żółtego ciała stałego (0.043 g, 88% nadmiaru enancjomeryczny izomeru *syn*: 36%, izomeru *anti*: 81%).

R_f: (dwa diastereoizomery) 0.50, 0.29 (30% octan etylu/heksan);

^1H NMR: (δ , 400 MHz, CDCl_3 , mieszanina izomerów *syn* i *anti*) 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H izomer *syn*), 4.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H izomer *anti*), 4.02 (brs, 1H izomer *anti*), 3.12 (br s, 1H izomer *syn*), 2.54–2.63 (m, 1H), 2.33–2.50 (m, 1H), 2.21–2.31 (m, 1H), 2.06–2.14 (m, 1H), 1.79–1.83 (m, 1H), 1.52–1.73 (m, 3H), 1.28–1.49 (m, 1H); **HPLC**: izomer *syn* 11.11 min, 11.86 min; izomer *anti* 12.83, 16.40 min; (heksan/propan-2-ol, v/v, 80/20; V = 1.0 mL/min; Kolumna Chiralpack AD–H 0.46 x 25 cm, λ = 254 nm).

P r z y k ł a d 11. Typowa procedura reakcji aldolowej 1-benzoksykarbonylo-4-piperydonu i *p*-nitrobenzaldehydu katalizowanej hydrazidami proliny immobilizowanymi na polimerze Merrifielda o **wzorach 1, 2**, lub **3**.

Do katalizatora o **wzorze 2** (0.42 mmol/g żelu, 0.102 g, 0.04 mmol) dodano 1.6 mL roztworu kwasu octowego w wodzie o stężeniu 0.1M, a następnie dodano 1-benzoksykarbonylo-4-piperydon (0.231 g, 1.0 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Następnie dodano *p*-nitrobenzaldehyd (0.032 g, 0.2 mmola) i mieszano mechanicznie na wytrząsarce. Po 24 godzinach odsączono roztwór, a żel przemyto dichlorometanem (3 x 10 mL). Ekstrakty połączono, a rozpuszczalnik odparowano pod próżnią na wyparce obrotowej. Z otrzymanego w ten sposób związku wykonano widmo ^1H NMR w celu ustalenia konwersji reakcji i stosunku izomerów *syn* : *anti*, a następnie produkt oczyszczano przez chromatografię DFC (w układzie heksan/octan etylu), otrzymując 3-[hydroksyl(4-nitrofenylo)metyleno]-1-benzoksykarbonylopiperyd-4-on (0.072 g, 89% nadmiaru enancjomerycznego izomeru *syn* 53%, izomeru *anti* 70%).

R_f: 0.31 (50% octan etylu/heksan);

^1H NMR: (δ , 400 MHz, CDCl_3 , mieszanina izomerów) 8.16 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.60–7.20 (m, 7H), 5.48 (s, 1H), 5.2–4.9 (m, 3H), 4.40–4.20 (m, 1H), 4.00–3.75 (m, 1H), 3.45–3.20 (m, 1H), 3.15–2.95 (m, 1H), 2.85–2.70 (m, 1H), 2.65–2.45 (m, 2H);

^{13}C NMR: (δ , 100 MHz, CDCl_3 , mieszanina izomerów *syn* i *anti*) 210.9, 209.2, 154.8, 154.2, 148.5, 148.3, 148.1, 147.9, 136.8, 136.5, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 121.5, 120.4, 71.7, 69.2, 56.4, 43.2, 40.8, 40.4, 38.5, 37.9;

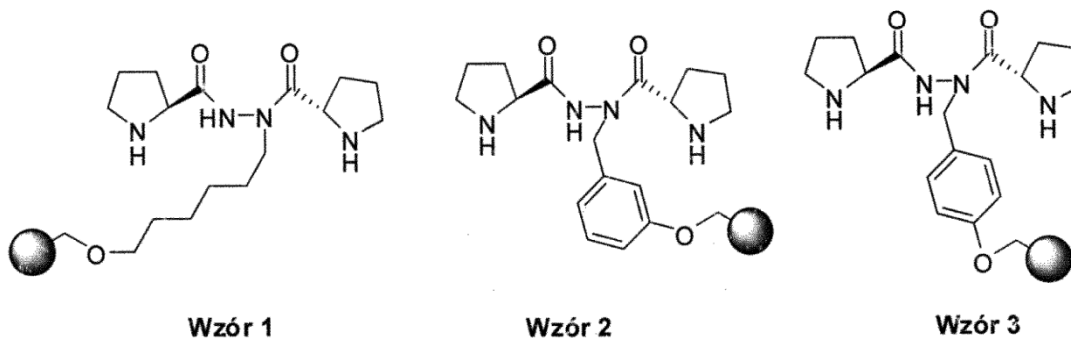
IR: (CHCl_3) 3300, 3080, 1698, 1607, 1525, 1349 cm^{-1} ;

HPLC: izomer *anti*: 17.14 min, 20.41 min; izomer *syn*: 21.93 min, 23.78 min; (heksan/propan-2-ol, v/v, 80/20; V = 0.7 mL/min; Kolumna Chiralpack AD–H: 0.46 x 25 cm, λ = 207 nm).

HRMS: (ESI, m/z) ($M^+ + Na$) 407.1224, obliczono dla wzoru $C_{20}H_{20}N_2O_6Na$: 407.1219.

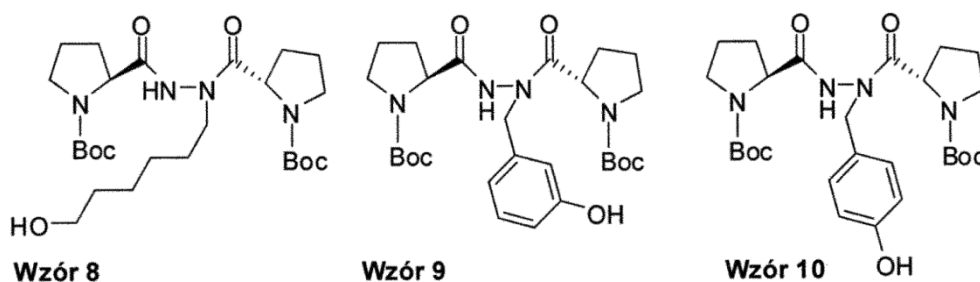
Zastrzeżenia patentowe

1. Nowe osadzone na nośniku polimerowym hydrazydy proliny o **wzorach 1, 2 i 3**:



= matryca polimerowa: kopolimer styrenu z diwinylobenzenem.

2. Sposób otrzymywania immobilizowanych hydrazydów proliny o **wzorach 1, 2 i 3** określonych w zastr. 1, **znamienny tym**, że *N*-alkilohydrazydy proliny z grupami aminowymi pierścieni piroolidynowych zabezpieczonymi grupami *tert*-butoksykarbonyłowymi o **wzorach 8, 9 lub 10**:



kotwiczy się na polimerze Merrifielda.

3. Sposób według zastr. 2, **znamienny tym**, że zabezpieczone *N*-alkilohydrazydy proliny o **wzorach 8, 9 i 10** dokotwiczone na nośniku otrzymywane są przez sprzężanie *N*-alkilohydrazyn z *N*-*tert*-butoksykarbonyloproliną.