Szczecin, 12.02.2018 r.

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Reduktywne aminowanie kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich pochodnych. Zastosowanie procesu w syntezie związków heterocyklicznych.

mgr inż. Agata Melania Goszczyńska

W pracy opisano badania, których głównym celem było opracowanie praktycznej metody syntezy 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów alkilowych jako związków potencjalnie aktywnych biologicznie oraz będących prekursorami heterocyklicznego układu 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu. Badano proces reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych z aniliną i 4-metoksyaniliną poprzez odpowiednie zasady Schiffa. Przeprowadzono próby zastosowania otrzymanych aminoestrów w syntezie *N*-podstawionych 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów. Badano syntezę 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów poprzez azyny, które otrzymano w wyniku reakcji 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych z hydrazyną.

Potrzebne do badań 2-(2-formylofenoksy)alkaniany alkilowe otrzymano w wyniku *O*-alkilowania 2-hydroksy-5-nitro- i 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehydu 2-bromo-butanianem, -pentanianem i -heksanianem metylu oraz chlorooctanem etylu. Reakcje prowadzono w *N*,*N*-dimetyloformamidzie w obecności bezwodnego węglanu potasu jako zasady. Otrzymano jedenaście formyloestrów z wydajnością 66–98%. Dodatkowo, w wyniku hydrolizy 2-(2-formylofenoksy)butanianu oraz 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu otrzymano odpowiednie kwasy z wydajnością 85 i 80%.

Badano jedno- i dwuetapowy proces reduktywnego aminowania formyloestrów stosując jako reduktory triacetoksyborowodorek sodu, wodór oraz pył cynkowy. Przeprowadzono optymalizację jednoetapowego reduktywnego aminowania modelowego układu 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu i aniliny z użyciem triacetoksy-borowodorku sodu. Ustalono, że najwyższą wydajność produktu można osiągnąć, gdy proces prowadzony jest w temperaturze pokojowej w 1,2-dichloroetanie z dodatkiem kwasu octowego przez cztery godziny. W takich warunkach otrzymano 2-{2-[(fenyloamino)metylo)]fenoksy}-butanian, -pentanian i -heksanian metylu, a także ich nitro i metoksy analogi (w sumie siedem aminoestrów) z wydajnością 71–86%. W wyniku

badań ustalono też łagodne warunki jednoetapowego reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu i jego metoksy analogu z aniliną, stosując jako reduktor zarówno wodór, jak i pył cynkowy. W przypadku redukcji wodorem otrzymano odpowiednie aminoestry z wydajnością 92–96%. Zastosowanie cynku prowadziło do syntezy aminoestrów z wydajnością 70–73%.

Przeprowadzono porównawcze próby jednoetapowego reduktywnego aminowania kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego stosując jako reduktor triacetoksyborowodorek sodu oraz wodór. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej, a produkt, kwas 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowy otrzymano z wydajnością 80% w wyniku 24 godzinnego procesu z udziałem triacetoksyborowodorku sodu i 92% po 6 godzinnym procesie z zastosowaniem wodoru.

Dwustopniowy proces syntezy aminoestrów prowadzono wykorzystując zasady Schiffa otrzymane w reakcji 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu, -pentanianu, -heksanianu metylu i ich metoksy analogów, 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu i jego metoksy analogu oraz 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)octanu etylu z aniliną i 4-metoksyaniliną. Syntezę zasad Schiffa prowadzono w metanolu w temperaturze pokojowej przy zastosowaniu równomolowej ilości substratów z dodatkiem kwasu octowego. Otrzymano piętnaście nowych zasad Schiffa z wydajnością 71–95%.

Stosując triacetoksyborowodorek sodu jako reduktor opracowano następnie warunki selektywnej redukcji grupy azometinowej zasad Schiffa zawierających także grupę nitrową. Prowadząc reakcje w temperaturze pokojowej w 1,2-dichloroetanie z dodatkiem kwasu octowego i półtoramolowym nadmiarze reduktora po czterogodzinnym procesie otrzymano produkty, w których redukcji uległa jedynie grupa azometinowa. W ten sposób otrzymano 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian, -pentanian i -heksanian metylu, 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian, -pentanian, -heksanian metylu i -octan etylu, a także 2-{2-[(4-metoksyfenyloamino)metylo]-4-nitrofenoksy}butanian oraz -pentanian metylu wraz z jego 6-metoksy analogiem z wydajnością 55–99%. Redukcja wodorem w obecności katalizatora palladowego doprowadziła do otrzymania następujących pięciu diamin oraz dwóch amin: 2-{4-amino-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu i -heksanianu metylu oraz 2-{4-amino-2-metoksy-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}-butanianu, -pentanianu i -heksanianu metylu oraz 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}-butanianu metylu i jego metoksy analogu, z wydajnością 71–87%. Redukcja zasad Schiffa formyloestrów niezawierających grup nitrowych pyłem cynkowym w środowisku kwasu

octowego prowadziła do otrzymania 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu i jego metoksy analogu z wydajnością 63% i 68%.

Badano dwustopniowy proces syntezy pierwszorzędowych aminoestrów poprzez azyny. W wyniku reakcji 2-(2-formylofenoksy)butanianu, -pentanianu i -heksanianu oraz 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)butanianu metylu z hydrazyną otrzymano cztery azyny z wydajnością 83–90%. Redukcję azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych prowadzono w etanolu stosując jako reduktor amalgamat glinu w obecności wody amoniakalnej. Tworzące się w reakcji pośrednie pierwszorzędowe aminoestry spontanicznie ulegały cyklizacji do układu 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu z wydajnością 40–47%.

W kolejnym etapie badań przeprowadzono próby syntezy 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]-oksazepin-3(2*H*)-onów z wykorzystaniem aminoestrów jako prekursorów. W wyniku badań stwierdzono, że 2-[2-(aminometylo)fenoksy]butanian, -pentanian i -heksanian metylu zawierające pierwszorzędową grupę aminową łatwo ulegały wewnątrzcząsteczkowej aminolizie prowadząc do otrzymania odpowiednich 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]-oksazepin-3(2*H*)-onów. Cyklizacja drugorzędowego aminoestru, 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu była możliwa dopiero po zastosowaniu temperatury ok. 200°C. Natomiast 4-fenylo-4,5-dihydro-7-nitro-2-propylobenzo[*f*][1,4]-oksazepin-3(2*H*)-on, jego 2-butylowy homolog oraz 4-fenylo-4,5-dihydro-9-metoksy-7-nitro-2-propylo-benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-on otrzymano stosując w procesie cyklizacji wspomaganie mikrofalami. Otrzymano ponadto 2-etylo-4-fenylo-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[*f*][1,4]-oksazepin-3(2*H*)-on oraz jego 2-butylo i 2-propylo homologi z wydajnością 58–66% w wyniku cyklizacji aminokwasów tworzących się podczas zasadowej hydrolizy odpowiednich aminoestrów.

W wyniku przeprowadzonych w ramach pracy badań otrzymano szereg nowych związków; ich struktury ustalono za pomocą metod spektroskopowych: ^{1}H i ^{13}C NMR, IR oraz MS.

Jedenaście zasad Schiffa, sześć aminoestrów oraz ich sole testowano wobec wyselekcjonowanych czterech szczepów bakterii Gram-dodatnich i trzech Gram-ujemnych. Stwierdzono, że zasady Schiffa takie jak: 2-{4-nitro-2-[(*E*/*Z*)-(fenyloimino)metylo]-fenoksy}butanian i -heksanian metylu oraz 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(*E*/*Z*)-(fenyloimino)-metylo]fenoksy}butanian, -pentanian i -heksanian metylu, a także chlorowodorki 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu, -pentanianu, -heksanianu metylu oraz

2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanianu i -hekanianu metylu były aktywne wobec bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus* oraz *Streptococcus mutans*).

Testowane związki w zakresie działania grzybobójczego wykazywały słabe i średnie działanie wobec siedmiu patogenów roślinnych: *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium culmorum*, *Phytophthora cactorum*, *Rhizoctonia solani*, *Phoma betae* oraz *Blumeria graminis*. Działanie owadobójcze wobec muchy domowej (*Musca domestica L.*), karaczana wschodniego (*Blatta orientalis L.*) oraz przędziorka chmielowca (*Tetranychus urticae*) wykazał jedynie 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu.

Agata Gorczyńska
12.02.2018