

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **241225**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **434216**

(22) Data zgłoszenia: **05.06.2020**

(51) Int.Cl.

C07D 451/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 249/04 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(54) **Pochodne (1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu
lub 1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu
oraz sposób ich wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

06.12.2021 BUP 36/21

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

22.08.2022 WUP 34/22

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

ELŻBIETA WOJACZYŃSKA, Wrocław, PL

FRANZ STEPPELER, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 241225 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są pochodne (1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu lub (1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu podstawione w pierścieniu triazolowym w pozycji 4. Związki tego typu mogą znaleźć zastosowanie w terapii przeciwgrzybiczej, przeciwnowotworowej i jako antybiotyki [C. H. Zhou, Y. Wang Curr. Med. Chem. **2012**, 19, 239–280].

Wynalazek dotyczy również sposobu wytwarzania pochodnych (1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu oraz (1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-azabicyklo [3.2.1] oktanu.

Obszerne informacje dotyczące syntezy i zastosowania triazoli można znaleźć w rozdziale poświęconym przeglądowi tej grupy związków (E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, Synthesis and applications of 1,2,3-triazoles, Advances in Organic Synthesis, vol. 11, 2018, str. 156–232).

Związki będące przedmiotem wynalazku oraz sposób ich wytwarzania nie były dotychczas opisane w literaturze naukowej ani patentowej.

Istotę wynalazku stanowią pochodne (1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu lub (1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu o wzorze 1a lub 1b odpowiednio, w którym R oznacza grupy pochodzące od podstawionych pochodnych acetyleny o wzorze ogólnym 2, korzystnie fenylloacetylen, eter benzylopropargilowy, 1-heksyn, akrylan propargilu, alkohol propargilowy, propargiloamina, octan propargilu, fenylsulfid propargilu.

Sposób wytwarzania pochodnych (1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1] oktanu lub (1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu o wzorze 1a lub 1b odpowiednio, w którym R oznacza grupy pochodzące od podstawionych pochodnych acetyleny o wzorze ogólnym 2, korzystnie fenylloacetylen, eter benzylopropargilowy, 1-heksyn, akrylan propargilu, alkohol propargilowy, propargiloamina, octan propargilu, fenylsulfid propargilu, polega na tym, że co najmniej jedną część molową (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu lub (1S,4R,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu poddaje się reakcji z co najmniej jedną częścią molową alkinu w obecności askorbinianu sodu i siarczany miedzi, w temperaturze 290–293 K.

Korzystnie reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku woda: alkohol tert-butyłowy w stosunku objętościowym v/v 2 : 1.

Pochodne (1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu oraz ich epimery, różniące się konfiguracją na czwartym atomie węgla, otrzymuje się w reakcji [1,3]-cykloaddycji Huisgena katalizowanej kompleksem miedzi z podstawioną pochodną acetyleny o wzorze 2 oraz (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu lub jego epimeru, formy endo, w temperaturze 293 K, w rozpuszczalniku woda : alkohol tert-butyłowy w stosunku objętościowym v/v 2 : 1, w obecności związku miedzi(I) powstałego z siarczany(VI) miedzi(II) oraz askorbinianu sodu.

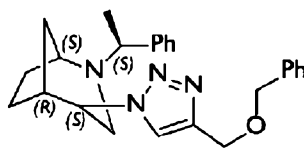
Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładach otrzymywania.

Ogólna procedura z użyciem azydków 2-azabicykloalkanowych.

Do roztworu azydku, (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano dostępnego handlowo monoalkinu 2 (1,0 mmol), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), CuSO₄·5H₂O (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg, 0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH₃ (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mieszaninę poreakcyjną przesączono przez lejek ze spiekami, przemyto 50 ml mieszaniny chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v). Produkty reakcji izomerycznego (1S,4R,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu otrzymywano i izolowano według tych samych metod jak powyżej.

Przykład 1

(1S,4S,5R)-4-(4-((benzyloksy)metylo)-1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-((S)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan



Do roztworu (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano eter benzylopropargilowy (146 mg, 1,0 mmol, 1,0 równ.), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg, 0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH_3 (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mieszaninę poreakcyjną przesączono przez lejek ze spiekem, przemyto 50 ml mieszaniny chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v).

Wyd. 79%, $[\alpha]_D^{20} = +89.7$ ($c = 0,48$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.29-1.33 (m, 1H), 1.39 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.47-1.51 (m, 1H), 1.55-1.59 (m, 1H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.56, 2.68 (ABX, 2H, $J_{AB} = 13.7$ Hz, $J_{AX} = 4.7$ Hz), 2.74 (q, 1H, $J = 4.6$ Hz), 3.37 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.76 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz), 4.42 (t, 1H, $J = 4.3$ Hz), 4.61 (s, 2H), 4.70 (AB, 2H, $J = 12.3$ Hz), 7.18-7.20 (m, 1H, ArH), 7.21-7.26 (m, 2H, ArH), 7.29-7.32 (m, 3H, ArH), 7.33-7.41 (m, 4H, ArH), 8.02 (s, 1H) ppm.

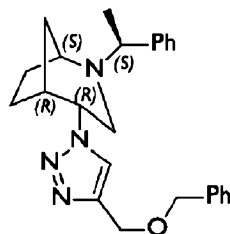
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 21.1, 21.5, 27.2, 33.7, 40.3, 47.8, 56.0, 59.7, 62.9, 63.9, 72.3, 122.7, 127.2, 127.3, 127.7, 127.8, 128.4, 128.6, 138.2, 143.8, 144.8 ppm.

IR (film): 701, 737, 778, 1047, 1075, 1094, 1359, 1453, 1684, 2866, 2953, 3029 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $(\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O})^+$ 403.2498; zmierzono 403.2513.

Przykład 2

(1S,4R,5R)-4-(4-((benzyloksy)metylo)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan



Do roztworu (1S,4R,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano eter benzylopropargilowy (146 mg, 1,0 mmol, 1,0 równ.), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg, 0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH_3 (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mieszaninę poreakcyjną przesączono na lejku ze spiekem, przemyto 50 ml mieszaniną chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v).

Wyd. 56%, $[\alpha]_D^{20} = +25.1$ ($c = 0,47$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05-1.11 (m, 1H), 1.24-1.37 (m, 1H), 1.31 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.47-1.60 (m, 2H), 1.73-1.90 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H, $J = 9.8$, 4.3 Hz), 2.81 (dd, 1H, $J = 13.1$, 4.7 Hz), 3.15 (t, 1H, $J = 4.6$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 3.46 (q, 1H, 6.7 Hz), 4.62 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.22-7.42 (m, 10H), 8.35 (s, 1H) ppm.

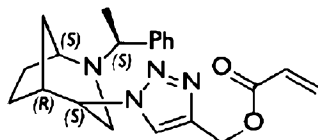
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.8, 21.9, 27.1, 33.5, 40.4, 46.5, 57.5, 59.9, 62.1, 63.9, 72.4, 122.9, 127.2, 127.4, 127.8, 128.0, 128.6, 128.7, 138.1, 144.0, 145.3 ppm.

IR (film): 551, 700, 737, 953, 1046, 1098, 1226, 1343, 1452, 1493, 1600, 1720, 2866, 1968, 3141 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z [M+H]⁺ obliczono dla (C₂₅H₃₁N₄O)⁺ 403.2420; zmierzono 403.2554.

Przykład 3

Akrylan ((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)-1H-1,2,3-triazol-4-ylo)metylu



Do roztworu (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano akrylan prop-2-ynyli (110 mg, 1,0 mmol, 1,0 równ.), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), CuSO₄·5H₂O (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg, 0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH₃ (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mieszaninę poreakcyjną przesączono na lejek ze spiekim, przemyto 50 ml mieszaniną chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v).

Wyd. 78%, [α]_D²⁰ = +120,0 (c = 0,36, CH₂Cl₂),

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.30-1.33 (m, 1H), 1.38 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 2.55, 2.69 (ABX, 2H, J_{AB} = 13.7 Hz, J_{AX} = 4.7 Hz), 2.70 (q, 1H, J = 5.4 Hz), 3.34 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 3.77 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 4.42 (t, 1H, J = 4.3 Hz), 5.26, 5.36 (AB, 2H, J = 12.7 Hz), 5.88 (dd, 1H, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 10.5 Hz), 6.15-6.21 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 17.4 Hz), 7.19-7.21 (m, 1H, ArH), 7.31-7.32 (m, 4H, ArH), 8.12 (s, 1H) ppm.

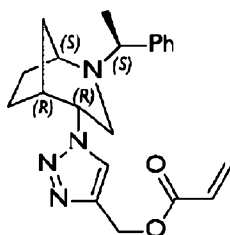
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.1, 21.4, 27.1, 33.7, 40.2, 47.8, 56.0, 57.9, 59.8, 62.9, 123.9, 127.3, 127.3, 128.3, 127.7, 131.3, 141.5, 144.7, 165.9 ppm.

IR (film): 708, 773, 815, 982, 1049, 1172, 1182, 1413, 1453, 1629, 1726, 2830, 2866, 2934, 2959, 3148 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): M/z = 367.2131 ([M+H]⁺); wyliczone dla (C₂₁H₂₇N₄O₂)⁺ M/z = 367.2134.

Przykład 4

Akrylan((1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)-1H-1,2,3-triazol-4-ylo)metylu



Do roztworu (1S,4R,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano akrylan prop-2-ynyli (110 mg, 1,0 mmol, 1,0 równ.), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), CuSO₄·5H₂O (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg, 0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH₃ (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mie-

szaninę poreakcyjną przesączono na leju ze spiekim, przemyto 50 ml mieszaniną chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v).

Wyd. 62%, $[\alpha]_D^{20} = +12.1$ ($c = 0.52$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05-1.10 (m, 1H), 1.31 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.46-1.67 (m, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H, $J = 9.8, 4.3$ Hz), 2.82 (dd, 1H, $J = 13.2, 4.6$ Hz), 3.15 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz), 3.25 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 3.47 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz), 4.61 (t, 1H, 4.1 Hz), 5.36 (d, 2H, 1.8 Hz), 5.86 (dd, 1H, $J = 10.4, 1.4$ Hz), 6.17 (dd, 1H, $J = 17.3, 10.4$ Hz), 6.47 (dd, 1H, $J = 17.3, 1.4$ Hz), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 4H), 8.42 (s, 1H) ppm.

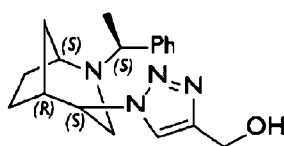
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.7, 21.9, 27.1, 33.4, 40.3, 46.4, 57.5, 58.1, 59.9, 62.1, 124.0, 127.2, 127.4, 128.3, 128.7, 131.4, 141.7, 145.2, 166.1 ppm.

IR (KBr): 550, 702, 770, 954, 1047, 1183, 1268, 1407, 1452, 1492, 1634, 1726, 2869, 2964, 3148 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $(\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2)^+$ 367.2134; zmierzono 367.2125.

Przykład 5

((1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)-1H-1,2,3-triazol-4-ylo)metanol



Do roztworu (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano alkohol propargiowy (56 mg, 1,0 mmol, 1,0 równ.), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg, 0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH_3 (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mieszaninę poreakcyjną przesączono na leju ze spiekim, przemyto 50 ml mieszaniną chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v).

Wyd. 86%, $[\alpha]_D^{20} = +108.8$ ($c = 0.68$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 1.31-1.35 (m, 1H), 1.42 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 1.49-1.54 (m, 1H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.10 (br, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 4H), 8.02 (s, 1H) ppm.

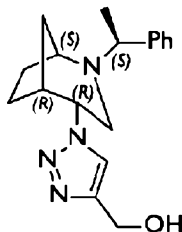
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 21.0, 21.6, 27.2, 33.7, 40.3, 47.7, 56.2, 56.5, 59.7, 63.0, 121.9, 127.3, 127.4, 128.6, 146.4 ppm.

IR (KBr): 549, 704, 779, 1058, 1212, 1347, 1453, 1492, 1600, 1667, 2868, 2925, 3061, 3435 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $(\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2)^+$ 313.2029; zmierzono 313.2023.

Przykład 6

((1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)-1H-1,2,3-triazol-4-ylo)metanol



Do roztworu azydku (1S,4R,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano alkohol propargiowy (56 mg, 1,0 mmol, 1,0 równ.), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg,

0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH_3 (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mieszaninę poreakcyjną przesączono na lejku ze spiekem, przemyto 50 ml mieszaniną chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v).

Wyd. 58%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.6$ ($c = 0,21$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05-1.11 (m, 1H), 1.31 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.42-1.90 (m, 5H), 2.65 (dd, 1H, $J = 9.7, 4.3$ Hz), 2.77 (br, 1H), 2.81 (dd, 1H, $J = 13.2, 4.7$ Hz), 3.15 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz), 3.26 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 3.46 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz), 4.61 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz), 4.85 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H), 8.32 (s, 1H) ppm.

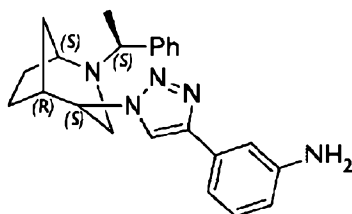
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.7, 21.8, 27.1, 33.4, 40.4, 46.5, 56.7, 57.4, 59.9, 62.1, 122.0, 127.2, 127.4, 128.7, 145.2, 146.5 ppm.

IR (KBr): 550, 702, 766, 953, 1019, 1054, 1119, 1224, 1343, 1452, 1492, 1722, 2868, 2968, 3144 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $(\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O})^+$ 313.2029; zmierzono 313.2021.

Przykład 7

(1-((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)-1H-1,2,3-triazol-ylo)anilina



Do roztworu (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano 3-etynyloanilinę (117 mg, 1,0 mmol, 1,0 równ.), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg, 0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH_3 (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mieszaninę poreakcyjną przesączono na lejku ze spiekem, przemyto 50 ml mieszaniną chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v).

Wyd. 78%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +247.5$ ($c = 0,56$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.29-1.34 (m, 1H), 1.40 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.63 (d, 2H, $J = 12.0$ Hz), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.60 (dd, 1H, $J = 4.6, 13.7$ Hz), 2.72 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 2.78 (dd, 1H, $J = 4.5, 9.7$ Hz), 3.36 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.78 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 4.43 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz), 6.65 (ddd, 1H, $J = 1.0, 2.4, 7.9$ Hz), 7.12 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 4H), 8.17 (s, 1H) ppm.

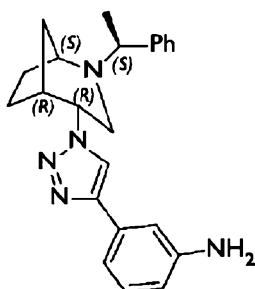
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 21.2, 21.7, 27.3, 33.8, 40.4, 48.1, 56.1, 59.7, 63.0, 112.3, 114.7, 116.0, 120.3, 127.4, 127.6, 128.7, 129.8, 132.3, 146.6, 147.0, 150.0 ppm.

IR (KBr): 548, 703, 780, 874, 956, 1057, 1132, 1225, 1280, 1349, 1363, 1452, 1491, 1590, 1613, 2820, 2934, 3142, 3223, 3351 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $(\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5)^+$ 374.2345; zmierzono 374.2344.

Przykład 8

(1-((1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)-1H-1,2,3-triazol-ylo)anilina



Do roztworu azydku (1S,4R,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano 3-etynyloanilinę (117 mg, 1,0 mmol, 1,0 równ.), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), CuSO₄·5H₂O (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg, 0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH₃ (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mieszaninę poreakcyjną przesączono na lejku ze spiekim, przemyto 50 ml mieszaniną chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v).

Wyd. 76%, $[\alpha]_D^{20} = +102.4$ (c = 0,42, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.06-1.14 (m, 1H), 1.35 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.76-1.93 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H, J = 9.5, 4.3 Hz), 2.86 (dd, 1H, J = 13.2, 4.5 Hz), 3.2 (t, 1H, J = 4.7 Hz), 3.29 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.53 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 4.64 (t, 1H, J = 3.8 Hz), 6.67 (ddd, 1H, J = 7.7, 2.4, 1.3 Hz), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.66 (tt, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.50 (s, 1H), 8.61 (s, 1H) ppm.

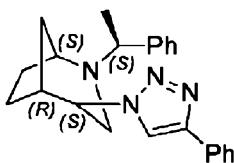
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.4, 22.1, 27.2, 33.5, 40.4, 46.3, 57.8, 59.8, 62.2, 112.4, 114.8, 116.2, 120.0, 127.2, 127.4, 128.7, 129.8, 132.2, 136.0, 147.0, 149.9 ppm.

IR (KBr): 547, 702, 791, 874, 1055, 1138, 1224, 1281, 1351, 1447, 1484, 1591, 1610, 2822, 2958, 3138, 3222, 3351 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): m/z [M+H]⁺ obliczone dla (C₂₃H₂₈N₅)⁺ 374.2345; zmierzone 374.2343.

Przykład 9

(1S,4R,5R)-4-(4-fenilo-1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan



Do roztworu (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano feniloacetylen (102 mg, 1,0 mmol, 1,0 równ.), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), CuSO₄·5H₂O (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg, 0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH₃ (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mieszaninę poreakcyjną przesączono na lejku ze spiekim, przemyto 50 ml mieszaniną chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v).

Wyd. 85%, $[\alpha]_D^{20} = +22.4$ (c = 0,38, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.33-1.35 (m, 1H), 1.42 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.88-1.90 (m, 2H), 2.64, 2.74 (dd, 2H, J = 13.8 Hz, 0,9 Hz), 2.80 (1H, J = 5.2 Hz), 3.37 (1H,

$J = 6.7$ Hz), 3.81 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz), 4.45 (t, 1H, $J = 4.3$ Hz), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.22 (s, 1H) ppm.

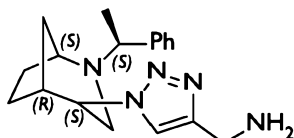
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 21.6, 27.2, 33.7, 40.3, 48.0, 55.9, 59.6, 62.9, 120.1, 125.6, 127.3, 127.5, 127.8, 128.6, 128.8, 131.3, 145.1, 146.4 ppm.

IR (film): 692, 704, 763, 1059, 1072, 1129, 1228, 1339, 1452, 2810, 2938, 2959, 3150 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $(\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4)^+$ 359.2236; zmierzono 359.2221.

Przykład 10

((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenyletoetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyloamina



Do roztworu (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletoetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol) w 3 ml mieszaniny rozpuszczalników tert-butanol/woda (2 : 1 v/v) dodano propargiloaminę (55 mg, 1,0 mmol, 1,0 równ.), następnie pirydynę (2 ml, 0,25 mmol, 0,25 równ.), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (51 mg, 0,2 mmol, 0,2 równ.), askorbinian sodu (100 mg, 0,5 mmol, 0,5 równ.) i węglan potasu (112 mg, 0,8 mmol, 0,8 równ.). Barwa zmieniała się z niebieskiej poprzez żółtą aż do osiągnięcia koloru brązowego. Mieszanie kontynuowano przez 12 godzin, następnie dodano dichlorometan (5 ml) i wodny 25% roztwór NH_3 (0,5 ml). Mieszanie kontynuowano kolejne 12 godzin i następnie dodano dziewięciowodny siarczek sodu (nasycony roztwór wodny, 0,2 ml) w celu usunięcia pozostałości związków miedzi. Mieszanie reakcyjne przesączono na lejku ze spiekim, przemyto 50 ml mieszaniną chloroformu i metanolu (10 : 1 v/v), następnie rozpuszczalniki odparowano. Surowy produkt oczyszczano chromatograficznie, z użyciem jako eluentu mieszaniny chloroformu i metanolu (20 : 1 v/v).

Wyd. 39%, $[\alpha]_{\text{D}^{20}} = +128,0$ ($c = 0,25$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25-1.31 (m, 1H), 1.37 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.40-1.56 (m, 2H), 1.61 (d, 1H, $J = 12.2$), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.44 (br., 2H), 2.55 (dd, 1H, $J = 13.7, 4.7$ Hz), 2.65 (d, 2H, $J = 14.2$ Hz), 3.33 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.74 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz), 3.99 (m, 2H), 4.38 (t, 1H, $J = 4.3$ Hz), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 4H), 7.91 (s, 1H) ppm.

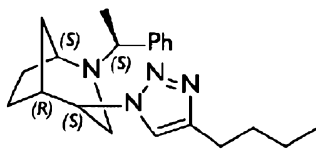
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 21.6, 25.4, 27.2, 33.8, 40.4, 47.9, 56.2, 59.7, 63.0, 121.0, 127.4, 127.4, 128.6, 128.7, 144.8 ppm.

IR (film): 549, 704, 779, 956, 1046, 1133, 1212, 1346, 1452, 1492, 1658, 2824, 2868, 2933, 3148 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $(\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5)^+$ 312.2188; zmierzono 312.2190.

Przykład 11

((1S,4S,5R)-4-(4-butylo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-((S)-1-fenyletoetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan



Do (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletoetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol), wprowadza się jako rozpuszczalnik mieszaninę 2 ml wody i 2 ml tert-butanolu. Całość miesza się na mieszadło magnetyczne, następnie wkrapla się w ciągu 5 minut heks-1-yn (0,11 ml, 1,0 mmol), po czym dodaje się kolejno wodny roztwór askorbinianu sodu (1 M, 300 μl) oraz wodny roztwór CuSO_4 (0,3 M, 100 μl). Mieszaninę pozostawia się na 24 godziny. Po ustalonym czasie do mieszaniny dodaje się 10 ml wody, następnie ekstrahuje się trzema porcjami po 20 ml eteru dietylowego. Frakcje organiczne suszy się przy pomocy Na_2SO_4 (40 g). Rozpuszczalnik oddestylowuje się na wyparce rotacyjnej przy ciśnieniu 20 hPa. Surową mieszaninę oczyszcza się na kolumnie wypełnionej żelą krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę chloroformu z dodatkiem 5% metanolu. Połączone frakcje produktu oddestylowuje się na wyparce rotacyjnej przy ciśnieniu 20 hPa. Produkt ma postać żółtego oleju. Obecność pożądanego produktu potwierdzono przy użyciu widma NMR.

Wyd. 51%, $[\alpha]_{\text{D}^{20}} = +68,0$ (0,50, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.29-1.31 (m, 1H), 1.39 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 5H), 1.85-1.88 (m, 2H), 2.54-2.72 (m, 2H), 2.69-2.72 (m, 3H), 3.36 (q, 1H,

$J = 6.7$ Hz), 3.77 (t, 1H, $J = 5$ Hz), 4.38 (bs, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 4H), 7.75 (bs, 1H) ppm.

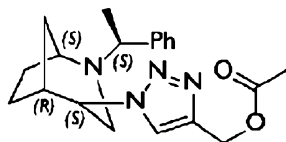
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13.9, 21.1, 21.5, 22.3, 25.4, 27.2, 31.5, 33.8, 40.3, 48.0, 55.9, 59.5, 62.9, 120.8, 127.3, 127.3, 128.6, 145.0, 147.0 ppm.

IR (film): 702, 777, 1045, 1133, 1453, 1686, 2098, 2870, 2933, 2956, 3028 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $(\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4)^+$ 339.2549; zmierzono 339.2539.

Przykład 12

Octan((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-ylometylu



Do (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol, 1,0 równ.), wprowadza się jako rozpuszczalnik mieszaninę 2 ml wody i 2 ml tert-butanolu. Całość miesza się na mieszadle magnetycznym, następnie wkrapla się w ciągu 5 minut octan prop-2-ynylo (0,14 ml, 1,0 mmol, 1,0 równ.), po czym dodaje się kolejno wodny roztwór askorbinianu sodu (1 M, 300 μl) oraz wodny roztwór CuSO_4 (0,3 M, 100 μl). Mieszaninę pozostawia się na 24 godziny. Po ustalonym czasie do mieszaniny dodaje się 10 ml wody, następnie ekstrahuje się trzema porcjami po 20 ml eteru dietylowego. Frakcje organiczne suszy się przy pomocy Na_2SO_4 (40 g). Rozpuszczalnik oddestylowuje się na wyparce rotacyjnej przy ciśnieniu 20 hPa. Surową mieszaninę oczyszcza się na kolumnie wypełnionej żelalem krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę chloroformu z dodatkiem 5% metanolu. Połączone frakcje produktu oddestylowuje się na wyparce rotacyjnej przy ciśnieniu 20 hPa. Produkt ma postać żółtego oleju. Obecność pożądanego produktu potwierdzono przy użyciu widma NMR.

Wyd. 98%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +89.4$ ($c = 0,36$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.30-1.35 (m, 1H), 1.37 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.48-1.50 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.56, 2.66 (dd, 2H, $J = 13.8$ Hz, 4.7 Hz), 2.71 (q, 1H, $J = 5.3$ Hz), 3.35 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz), 3.77 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz), 4.42 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz), 5.16, 5.26 (d, 2H, $J = 12.6$ Hz), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 4H), 8.09 (s, 1H) ppm.

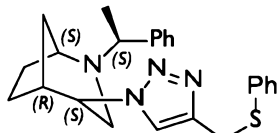
^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20.9, 21.1, 21.4, 27.2, 33.7, 40.3, 47.8, 56.0, 57.9, 59.8, 62.9, 123.9, 127.3, 127.3, 128.7, 141.5, 144.8, 170.8 ppm.

IR (film): 704, 779, 1047, 1132, 1231, 1366, 1453, 1492, 1742, 2822, 2869, 2958, 3027, 3060, 3152 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $(\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2)^+$ 355.2134; zmierzono 355.2126.

Przykład 13

(1S,4S,5R)-4-(4-((fenylotio)metylo)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan



Do (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu (0,26 g, 1,0 mmol), wprowadza się jako rozpuszczalnik mieszaninę 2 ml wody i 2 ml tert-butanolu. Całość miesza się na mieszadle magnetycznym, następnie wkrapla się w ciągu 5 minut sulfid fenylpropargilowy (0,14 ml, 1,0 mmol, 1,0 równ.), po czym dodaje się kolejno wodny roztwór askorbinianu sodu (1 M, 300 μl) oraz wodny roztwór CuSO_4 (0,3 M, 100 μl). Mieszaninę pozostawia się na 24 godziny. Po ustalonym czasie do mieszaniny dodaje się 10 ml wody, następnie ekstrahuje się trzema porcjami po 20 ml eteru dietylowego. Frakcje organiczne suszy się przy pomocy Na_2SO_4 (40 g). Rozpuszczalnik oddestylowuje się na wyparce rotacyjnej przy ciśnieniu 20 hPa. Surową mieszaninę oczyszcza się na kolumnie wypełnionej żelalem krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę chloroformu z dodatkiem 5% metanolu. Połączone frakcje produktu oddestylowuje się na wyparce rotacyjnej przy ciśnieniu 20 hPa. Produkt ma postać żółtego oleju. Obecność pożądanego produktu potwierdzono przy użyciu widma NMR.

Wyd. 48%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +80,0$ ($c = 0,22$, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.22-1.26 (m, 2H), 1.34 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.43-1.49 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.58-1.65 (s, 1H), 1.80-1.86 (m, 2H), 2.51, 2.58 (dd, 2H, $J = 13.7$ Hz, 4.6 Hz), 2.68 (q, 1H,

$J = 4.5 \text{ Hz}$), 3.30 (q, 1H, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.71 (t, 1H, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 4.23 (q, 2H, $J = 14.8 \text{ Hz}$), 4.35 (t, 1H, $J = 4.3 \text{ Hz}$) 7.12-7.38 (m, 10H), 7.85 (s, 1H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.0, 21.5, 27.1, 29.2, 33.6, 40.3, 47.7, 55.9, 59.6, 62.8, 122.5, 126.4, 127.2, 127.3, 128.7, 128.9, 129.6, 135.9, 143.5, 144.7 ppm.

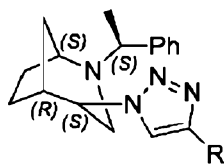
IR (film): 691, 703, 739, 1045, 1132, 1266, 1349, 1452, 1481, 1583, 1684, 2823, 2868, 2954, 3026, 3058, 3146 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $(\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{S})^+$ 405.2113; zmierzono 405.2111.

Zastrzeżenia patentowe

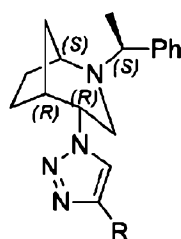
1. Pochodne (1S,4S,5R)-2-((S)-1-feniloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan lub (1S,4R,5R)-2-((S)-1-feniloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan o wzorze ogólnym 1a lub 1b odpowiednio, w którym R oznacza grupy pochodzące od podstawionych pochodnych acetyleny o wzorze ogólnym 2.
2. Pochodne (1S,4S,5R)-2-((S)-1-feniloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan lub (1S,4R,5R)-2-((S)-1-feniloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan o wzorze ogólnym 1a lub 1b odpowiednio, **znamiennie tym**, że R oznacza feniloacetylen, eter benzylopropargilowy, 1-heksyn, akrylan propargilu, alkohol propargilowy, propargiloamina, octan propargilu, fenilosulfid propargilu.
3. Sposób wytwarzania pochodnych (1S,4S,5R)-2-((S)-1-feniloetylo)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu lub (1S,4R,5R)-2-((S)-1-feniloetylo)-4-(1H-triazol-1-ylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu wzorze ogólnym 1a lub 1b odpowiednio, **znamiennie tym**, że co najmniej jedną część molową (1S,4S,5R)-4-azydo-2-((S)-1-feniloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu lub (1S,4R,5R)-4-azydo-2-((S)-1-feniloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanu poddaje się reakcji z co najmniej jedną częścią molową alkinu w obecności askorbinianu sodu i siarczynu miedzi, w temperaturze 290–293 K.
4. Sposób według zastrz. 3, **znamiennie tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku woda : alkohol tert-butylový w stosunku objętościowym v/v 2 : 1.

Rysunki



R = C₆H₅, C₄H₉, CH₂OC₆H₅, CH₂OOCCHCH₂, CH₂OOCCH₂, CH₂SC₆H₅, CH₂OH, CH₂NH₂, 3-Amino-C₆H₄.

Wzór 1a



R = CH₂OCH₂C₆H₅, CH₂OOCCHCH₂, CH₂OH, 3-Amino-C₆H₄.

Wzór 1b



R = C₆H₅, C₄H₉, CH₂OC₆H₅, CH₂OOCCHCH₂, CH₂OOCCH₂, CH₂SC₆H₅, CH₂OH, CH₂NH₂, 3-Amino-C₆H₄.

Wzór 2