

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **240154**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **430141**

(51) Int.Cl.

C07D 453/04 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **04.06.2019**

(54) ***N,O*-Dipodstawione związki na bazie chinuklidyny, sposób ich wytwarzania oraz ich zastosowanie jako katalizatorów procesów PTC**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
14.12.2020 BUP 26/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
21.02.2022 WUP 08/22

(73) Uprawniony z patentu:

**INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK, Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**JANUSZ JURCZAK, Warszawa, PL
MACIEJ MAJDECKI, Raszyn, PL
PATRYK NIEDBAŁA, Raszyn, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Krzysztof Dudziński

PL 240154 B1

Opis wynalazku

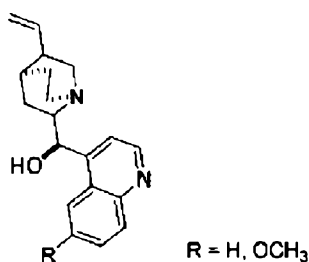
Przedmiotem wynalazku są jednakowo *N,O*-dipodstawione związki na bazie chinuklidyny, sposób ich wytwarzania, a także ich zastosowanie w asymetrycznych reakcjach chemii organicznej. Związki według wynalazku są użyteczne jako katalizatory w reakcjach zachodzących w warunkach przeniesienia fazowego (ang. Phase-Transfer Catalysis, PTC), zarówno w wariacie cieczech-cieczech jak i cieczech-ciałach stałych.

Związki według wynalazku oparte są na szkielecie chinuklidyny. Chinuklidyna stanowi element strukturalny występujący, między innymi, w alkaloidach chinowca, tj. w cynchonidynie, cynchoninie, chininie oraz chinidynie. Jedną z cech wspólnych wymienionych alkaloidów jest obecność podstawnika winylowego (wiązanie podwójne C10-C11) przyłączonego do chinuklidyny.

Jednym z celów niniejszego wynalazku jest opracowanie takich pochodnych alkaloidów chinowca, gdzie wymieniony podstawnik winylowy przekształcony jest w ugrupowanie alkilowe na skutek zredukowania wiązania podwójnego. W efekcie otrzymuje się pochodne alkaloidów chinowca, takie jak hydrocynchonidyna, hydrocynchonina, hydrochinina oraz hydrochinidyna. Związki te, po dalszych funkcjonalizacjach, mogą znaleźć zastosowanie jako katalizatory w reakcjach PTC, w szczególności w reakcjach asymetrycznego PTC.

Pochodne hydrocynchonidyny oraz związków pokrewnych stanowiące katalizatory w reakcjach asymetrycznego PTC jako takie znane są ze stanu techniki. Mimo to, możliwości syntetyczne tkwiące w reakcjach prowadzonych w warunkach przeniesienia fazowego powodują, że nieustannie poszukiwane są nowe katalizatory tego typu. W szczególności, pożądane są katalizatory zawierające w swojej strukturze grupy zmieniające gęstość elektronową w pierścieniu aromatycznym.

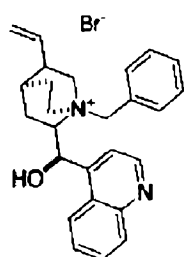
Znacząca liczba chiralnych katalizatorów wykorzystujących strukturę alkaloidów chinowca, takich jak cynchonina, cynchonidyna, chinina lub chinidyna (Wzór A), została zaprezentowana już w latach 80-tych XX wieku (Dolling, U.-H., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 446; Dolling, U.-H., *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 4745).



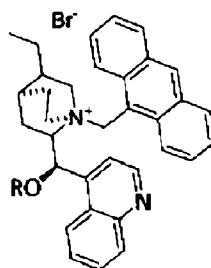
Wzór A

W stanie techniki znane są proste pochodne alkaloidów chinowca, podstawione na atomie azotu, które znalazły zastosowanie w reakcjach PTC (Wzór B). Nie wykazywały one jednak zadowalających aktywności katalitycznych, pomimo stosowania ich nawet w ilości 10% molowych względem substratu reakcji, co objawiało się przede wszystkim niskimi nadmiarami enancjomerycznymi (O'Donnell, Wu, S., Huffman, J.C., *Tetrahedron*, 1994, 50, 4507–4518). Koncepcję tę kontynuowała następnie grupa Lygo (Lygo, B., Wainwright, P.G., *Tetrahedron*, 1998, 55, 6289–6300; Lygo, B., Crosby, J., Peterson, J.A., *Tetrahedron Letters*, 1999, 40, 8671–8674), wykorzystując związki posiadające dodatkowo zabezpieczoną grupę hydroksylową.

Ponadto katalizatory te charakteryzowały się obecnością zredukowanego wiązania C10-C11 (Wzór C).



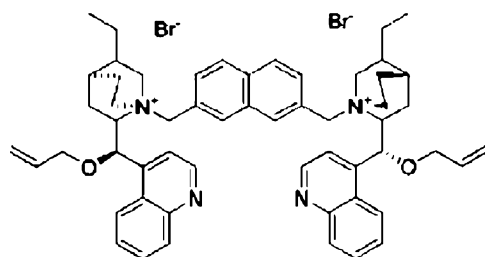
Wzór B



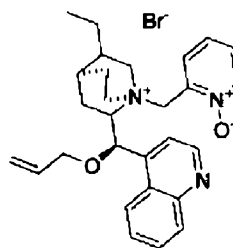
Wzór C

R = H, CH₂Ph

W celu poprawienia enancjoselektywności prowadzonych reakcji zsyntezowano i wykorzystano również klasę katalizatorów dimerycznych (Jew, S.-S., Park, H.-G., *et al*, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 4645) (Wzór D) o wysokiej aktywności katalitycznej. Niemniej jednak, wspomniane pochodne charakteryzują się znaczącą masą cząsteczkową, co przenosi się na ich wyższe zużycie podczas reakcji enancjoselektywnej. W stanie techniki spotkać można ponadto doniesienia dotyczące innych pochodnych hydrocynchonidyny, stosowanych w reakcjach alkilowania, zawierających w swojej strukturze podstawnik aromatyczny na atomie azotu i odpowiednio zabezpieczoną grupę hydroksylową. Pośród nich zaprezentowano katalizatory posiadające dodatkowo grupy wpływające na gęstość elektronową pierścienia przy podstawniku azotowym. (Wzór E) (Yoo, M.-S., Jeong, B.-S., Lee, J.-H., Park, H., Jew, S., *Org. Lett.*, 2005, 7, 1129–1131).



Wzór D



Wzór E

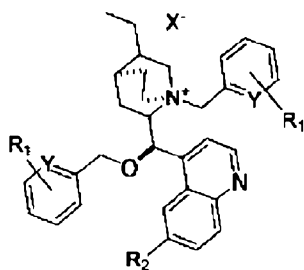
Jednakże, w stanie techniki brak jest jednakowo *N,O*-dipodstawionych pochodnych hydrocynchonidyny oraz pozostałych alkaloidów chinowca zawierających zredukowane wiązanie winylowe przyłączone do pierścienia chinuklidyny. Przez jednakowo *N,O*-dipodstawione pochodne rozumie się takie pochodne, gdzie zarówno podstawnik znajdujący się przy atomie azotu w pierścieniu chinuklidyny, jak i podstawnik znajdujący się przy atomie tlenu są jednakowe.

Celem niniejszego wynalazku jest zapewnienie związków chemicznych stanowiących jednakowo *N,O*-dipodstawione pochodne hydrocynchonidyny oraz pozostałych alkaloidów chinowca zawierających zredukowane wiązanie podwójne C10-C11 przyłączone do pierścienia chinuklidyny. Podejście takie prowadzi do zabezpieczenia grup aktywnych, np. hydroksylowej, aminowej, jak również nienasyconego wiązania podwójnego C10-C11 w cząsteczce alkaloidu. Otrzymane związki można z powodzeniem wykorzystać jako katalizatory w asymetrycznych reakcjach PTC. Pochodne te otrzymuje się z komercyjnie dostępnych i zarazem tanich substratów. Jednocześnie *N,O*-alkilowane pochodne hydrocynchonidyny oraz jej analogów (tj. pozostałych alkaloidów chinowca zawierających zredukowane wiązanie podwójne C10-C11 przyłączone do pierścienia chinuklidyny) charakteryzują się bardzo dobrą rozpuszczalnością w układach organicznych. Umożliwia to prowadzenie reakcji z wykorzystaniem szerokiego spektrum rozpuszczalników. Ponadto właściwości takie pozwalają na zastosowanie tego typu katalizatorów w reakcjach prowadzonych w warunkach przepływowych.

Cechą wyróżniającą ich bardzo wydajną syntezę jest możliwość zastosowania techniki „one-pot” lub generowania *in situ*, bez konieczności wydzielenia katalizatora z mieszaniny reakcyjnej. Zaprezentowane właściwości stawiają związki według wynalazku ponad dotychczas stosowanymi katalizatorami, co zdecydowanie poszerza ich możliwości aplikacyjne czy technologiczne. Zarówno synteza katalizatora, jak i następcza reakcja prowadzona w warunkach PTC mogą być prowadzone

w przepływie ciągłym. Nie mniej istotnym czynnikiem jest możliwość prowadzenia reakcji z zastosowaniem niskiego stężenia katalizatora (3% mol lub mniej). Dalszym celem jest zapewnienie jednakowo *N,O*-dipodstawionych pochodnych hydrocynchonidyny oraz jej analogów według wynalazku mających zastosowanie jako katalizatory w reakcjach zachodzących w warunkach przeniesienia fazowego w wariantach ciecz-ciecz lub ciecz-ciało stałe, co prowadzi do uzyskania wysokiej wydajności reakcji oraz wysokiego nadmiaru enancjomerycznego.

Dalszym celem jest zapewnienie sposobu wytwarzania jednakowo *N,O*-dipodstawionych pochodnych hydrocynchonidyny oraz jej analogów według wynalazku, co zostało rozwiązane przy użyciu nowych pochodnych hydrocynchonidyny oraz jej analogów o ogólnym Wzorze 1, posiadających ugrupowania zmieniające gęstość elektronową w pierścieniach aromatycznych. Przedmiotem wynalazku jest *N,O*-dipodstawiony związek na bazie chinuklidyny o ogólnym Wzorze 1:



Wzór 1

przy czym:

R₁ oznacza atom wodoru lub halogenu (-F, -Cl, -Br lub -I), grupę trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN) lub nitrową (-NO₂);

R₂ oznacza atom wodoru, lub grupę metoksyłową (-OCH₃);

Y oznacza dowolny heteroatom;

X⁻ oznacza dowolny anion nieorganiczny,

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza *N,O*-dipodstawionego związku na bazie chinuklidyny o ogólnym Wzorze 1, przy czym:

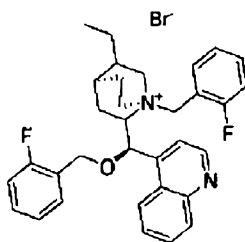
R₁ oznacza atom fluoru lub grupę nitylową (-CN);

R₂ oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową (-OCH₃);

Y oznacza atom węgla lub azotu;

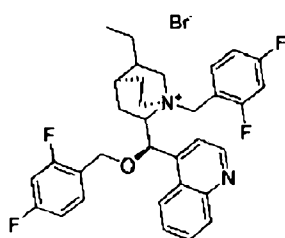
X⁻ oznacza Br⁻.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza *N,O*-dipodstawionego związku na bazie chinuklidyny o Wzorze 1a:



Wzór 1a

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza *N,O*-dipodstawionego związku na bazie chinuklidyny o Wzorze 1e:



Wzór 1e

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania *N,O*-dipodstawionego związku na bazie chinuklidyny o ogólnym Wzorze 1 według wynalazku charakteryzującego się tym, że obejmuje poddanie reakcji dwóch równoważników molowych związku o Wzorze 2:



Wzór 2

przy czym:

R₁ oznacza atom halogenu (-F, -Cl, -Br lub -I), grupę trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN) lub nitrową (-NO₂);

Y oznacza dowolny heteroatom;

X oznacza atom Cl lub Br;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy lub hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w temperaturze pokojowej, w układzie dwufazowym, z wykorzystaniem dichlorometanu jako rozpuszczalnika a protonowego.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania *N,O*-dipodstawionego związku na bazie chinuklidyny o ogólnym Wzorze 1 według wynalazku charakteryzującego się tym, że obejmuje poddanie reakcji dwóch równoważników molowych związku o Wzorze 2:



Wzór 2

przy czym:

R₁ atom fluoru lub grupę nitylową (-CN);

Y oznacza atom węgla lub azotu;

X oznacza Br;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy albo hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w temperaturze pokojowej, w układzie dwufazowym, z wykorzystaniem dichlorometanu jako rozpuszczalnika a protonowego.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza zastosowania *N,O*-dipodstawionego związku na bazie chinuklidyny według wynalazku jako katalizatora w asymetrycznej reakcji zachodzącej w warunkach przeniesienia fazowego (PTC). Korzystnie, wymienioną asymetryczną reakcją jest asymetryczna reakcja alkilowania zasad Schiffa, asymetryczna reakcja epoksydacji lub asymetryczna addycja Michaela. Bardziej korzystnie, reakcją asymetrycznej addycji Michaela jest asymetryczna reakcja cyjanowania. Bardziej korzystnie, asymetryczną reakcją alkilowania zasad Schiffa jest reakcja z udziałem pochodnych iminowych estrów α -aminokwasów jako substratów. Korzystnie, reakcja przebiega w warunkach przeniesienia fazowego ciecz-ciecz albo ciecz-ciało stałe. Korzystnie, reakcja prowadzona jest w warunkach przepływowych. Korzystnie, katalizator generowany jest *in situ* lub katalizowana reakcja prowadzona jest z wykorzystaniem techniki one-pot.

Przedmiot wynalazku uwidoczniiony jest na rysunku, na którym:

Fig. 1 przedstawia wizualizację układu dla reakcji prowadzonej w przepływie,

Fig. 2 przedstawia chromatogram HPLC mieszaniny poreakcyjnej bez oczyszczania.

Wszystkie techniczne i naukowe terminy stosowane w niniejszym dokumencie mają znaczenie jak powszechnie rozumiane przez osobę biegłą w dziedzinie.

Związki ujawnione w niniejszym dokumencie mają węglowe centra stereogeniczne. Takie związki obejmują mieszaniny racemiczne wszystkich stereoizomerów, w tym enancjomerów, diastereoizomerów i atropoizomerów. Zarówno mieszaniny racemiczne jak i diastereomeryczne oraz wszystkie poszczególne izomery optyczne wyodrębnione oraz zsyntezowane, zasadniczo czyste optycznie, są objęte zakresem niniejszego wynalazku.

Wynalazek obejmuje wszystkie dowolne formy stereochemiczne, w tym enancjomeryczne lub diastereomeryczne, oraz izomery geometryczne związków ujawnionych w niniejszym dokumencie, lub ich mieszaniny.

Sole związków według wynalazku stosowane w niniejszym dokumencie obejmują sole z dowolnym anionem nieorganicznym. Aniony nieorganiczne stanowią typowe aniony stosowane w dziedzinie i są znane specjalistom w dziedzinie. Korzystnymi anionami nieorganicznymi są halogenki, tj. anion fluorkowy, chlorkowy, bromkowy lub jodkowy.

Rozpuszczalnik aprotowy stosowany w sposobie wytwarzania *N,O*-dipodstawionych pochodnych hydrocynchidoniny oraz jej analogów według wynalazku korzystnie stanowi dichlorometan.

Związki według wynalazku można wytworzyć za pomocą techniki „one-pot”. Oznacza to takie podejście syntetyczne, w którym reagent poddawany jest kolejnym reakcjom chemicznym następczo w jednym reaktorze. Pozwala to uniknąć procesu oczyszczania pośrednich związków chemicznych, przy jednoczesnym zwiększeniu wydajności. Przykładowo, technika „one-pot” w rozumieniu niniejszego wynalazku polega na dodaniu do roztworu hydrocynchidoniny lub jej analogu odpowiedniego halogenku benzylu oraz roztworu zasady. Po upływie odpowiedniego czasu, do tak wytworzonego układu katalitycznego dodaje się odpowiednie reagenty (w zależności od katalizowanej reakcji) oraz, na przykład, 50% roztwór KOH.

Związki według wynalazku można także wytworzyć *in situ*, bez konieczności wydzielania katalizatora z mieszaniny reakcyjnej i w takiej postaci zastosować następnie jako katalizator w reakcji. Przykładowo, po wygenerowaniu katalizatora, jego roztwór stosowany jest w następczej wybranej reakcji asymetrycznej.

Związki według wynalazku znajdują zastosowanie jako katalizatory w reakcjach prowadzonych w warunkach przepływowych. Przykładowo, przez warunki przepływowe w rozumieniu niniejszego wynalazku rozumie się syntezę katalizatora na drodze zmieszania roztworu hydrocynchidoniny lub jej analogu w odpowiednim rozpuszczalniku oraz odpowiedniego halogenku benzylu i 10% roztworu zasady, stosując przepływ fazy organicznej oraz wodnej ze stałą prędkością. Po upływie odpowiedniego czasu, do takiego układu katalitycznego wprowadza się w przepływie ciągłym mieszaninę roztworu substratu i odpowiedniego czynnika alkilującego w rozpuszczalniku organicznym oraz, na przykład, 50% roztwór KOH.

Zarówno synteza związków według wynalazku, jak i zastosowanie ich w następczej reakcji prowadzonej w warunkach PTC mogą być prowadzone w przepływie ciągłym.

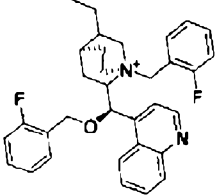
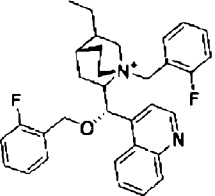
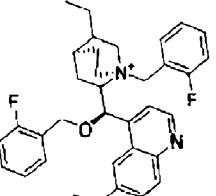
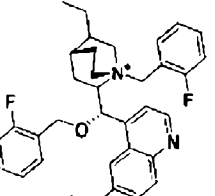
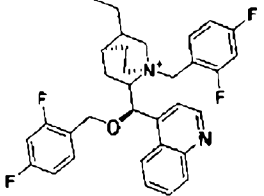
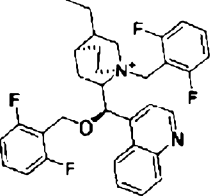
Związki według wynalazku znajdują zastosowanie jako katalizatory w asymetrycznych reakcjach zachodzących w warunkach PTC. W szczególności, wymienioną reakcją może być asymetryczna reakcja alkilowania zasad Schiffa, asymetryczna reakcja epoksydacji oraz asymetryczna addycja Michaela. Korzystnie, asymetryczną addycją Michaela jest reakcja cyjanowania.

Związki według wynalazku mogą być stosowane jako katalizatory reakcji przy zastosowaniu ich niskich stężeń. W szczególności, związki według wynalazku stosuje się jako katalizatory w ilości 10% lub mniej, korzystnie 5% mol lub mniej, korzystnie 3% mol lub mniej.

Przykłady

Przedmiot wynalazku w poniższych przykładach uwidoczniono w Tabeli 1, w której przedstawiono reprezentatywne struktury związków według wynalazku wraz z charakterystyką spektralną (spektrometria mas). Przedstawione poniżej jednakowo *N,O*-dipodstawione pochodne hydrocynchidoniny oraz jej analogów nie ograniczają zakresu wynalazku, który określony został w zastrzeżeniach patentowych, stanowią zaś jedynie reprezentatywne warianty wykonania niniejszego wynalazku.

Tabela 1

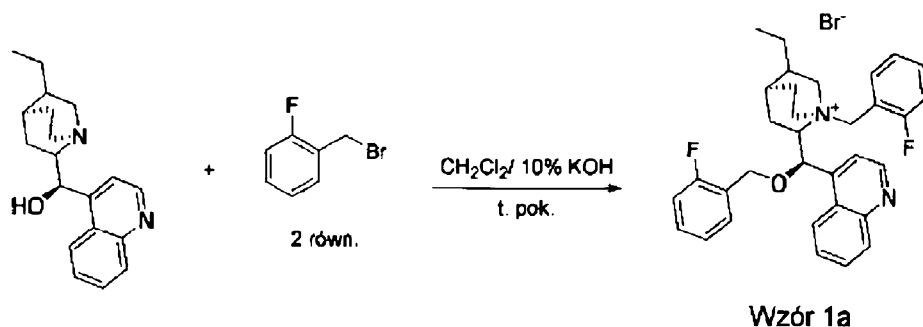
 <p style="text-align: center;">Wzór 1a</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{33}H_{35}F_2N_2O$ $[M]^+$: 513,2717, zmierzone: 513,2710.</p>	 <p style="text-align: center;">Wzór 1b</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{33}H_{35}F_2N_2O$ $[M]^+$: 513,2717, zmierzone: 513,2706.</p>
 <p style="text-align: center;">Wzór 1c</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{34}H_{37}F_2N_2O_2$ $[M]^+$: 543,2823, zmierzone: 543,2803.</p>	 <p style="text-align: center;">Wzór 1d</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{34}H_{37}F_2N_2O_2$ $[M]^+$: 543,2823, zmierzone: 543,2811.</p>
 <p style="text-align: center;">Wzór 1e</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{33}H_{33}F_4N_2O$ $[M]^+$: 549,2529, zmierzone: 549,2535.</p>	 <p style="text-align: center;">Wzór 1f</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{33}H_{33}F_4N_2O$ $[M]^+$: 549,2529, zmierzone: 549,2527.</p>

Przedmiot wynalazku w poniższych wariantach wykonania uwidocznił w Przykładach 1–6, w których przedstawiono sposób wytwarzania pochodnych hydrocynchonidyny i jej analogów według wynalazku.

Przedmiot wynalazku w poniższych przykładach wykonania uwidocznił w Tabeli 2 i 3 oraz w Przykładach 7-14, w których przedstawiono wartości wydajności oraz nadmiarów enancjomerycznych dla reakcji alkilowania zasad Schiffa, reakcji epoksydacji enonów, addycji Michaela (reakcja cyjanowania), prowadzonych w obecności związków według wynalazku jako katalizatorów.

Przykład 1

Synteza związku o Wzorze 1a: bromek *N*-(2-fluorobenzyl)-*O*-(2-fluorobenzyl)hydrocynchidoniny



Do roztworu hydrocynchidoniny (200 mg, 0,67 mmol) i bromku 2-fluorobenzylu (165 μ l, 1,37 mmol) w dichlorometanie (3 ml) dodano w temperaturze pokojowej 10% roztwór KOH (2 ml).

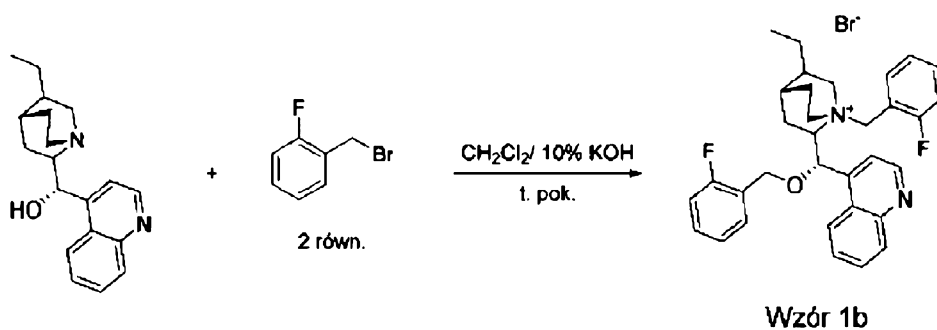
Reakcję prowadzono przez 3 godziny (pod kontrolę TLC). Następnie układ rozcieńczono wodą (2 ml) i przeprowadzono ekstrakcję warstwy organicznej chlorkiem metylenu (3 x 5 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , odsączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie (1 ml) i wkroplono powoli do eteru (10 ml) w temperaturze 0°C. Powstały osad odsączono, otrzymując produkt 374 mg (94%) w postaci bezbarwnego osadu (tt 133–134°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,85–7,76 (m, 3H), 7,72–7,61 (m, 2H), 7,51–7,40 (m, 3H), 7,30 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,28 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 16,9, 11,9 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,53–3,44 (m, 1H), 3,37 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 10,6, 5,7 Hz, 1H), 2,28–2,20 (m, 1H), 1,96–1,88 (m, 2H), 1,83–1,75 (m, 1H), 1,73–1,64 (m, 1H), 1,46 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,29–1,12 (m, 2H), 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 162,94, 161,8, 160,5, 150,2, 148,1, 140,8, 135,9, 133,3, 133,2, 131,1 (x2), 130,8, 130,7, 129,9, 129,6, 127,4, 125,1, 125,1, 124,8, 124,7, 123,8, 123,8, 123,6, 119,7, 116,4, 116,2, 115,6, 115,4, 115,2, 115,1, 67,5, 64,4, 61,4, 57,1, 50,9, 34,9, 25,1, 24,7, 23,5, 20,6, 11,1.

Przykład 2

Synteza związku o Wzorze 1b: bromek *N*-(2-fluorobenzyl)-*O*-(2-fluorobenzyl)hydrocynchoniny



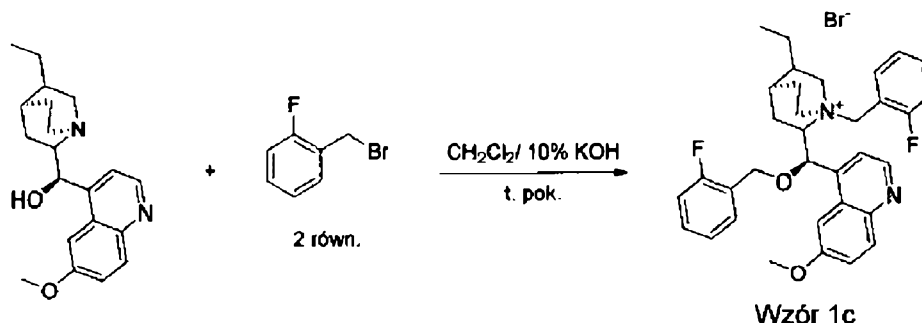
Syntezę związku o Wzorze **1b** prowadzono jak w Przykładzie 1. Produkt 378 mg (95%) otrzymano w postaci bezbarwnego osadu (tt 134–135°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84–7,77 (m, 3H), 7,72–7,59 (m, 2H), 7,51–7,41 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 15,6, 8,0 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,78–3,69 (m, 1H), 3,25 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 19,3, 10,4 Hz, 1H), 2,34 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,84–1,66 (m, 4H), 1,37–1,26 (m, 2H), 1,23–1,14 (m, 1H), 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 150,2, 140,1, 135,7, 135,3, 133,3, 131,2, 131, 2, 130,9, 130,8, 129,8, 129,6, 127,4, 125,1, 124,6, 123,9, 116,3, 115,6, 115,4, 115,2, 109,5, 67,0, 64,4, 56,4, 34,3, 24,2, 23,9, 23,3, 20,7, 10,8.

Przykład 3

Synteza związku o Wzorze 1c: bromek *N*-(2-fluorobenzyl)-*O*-(2-fluorobenzyl)hydrochininy



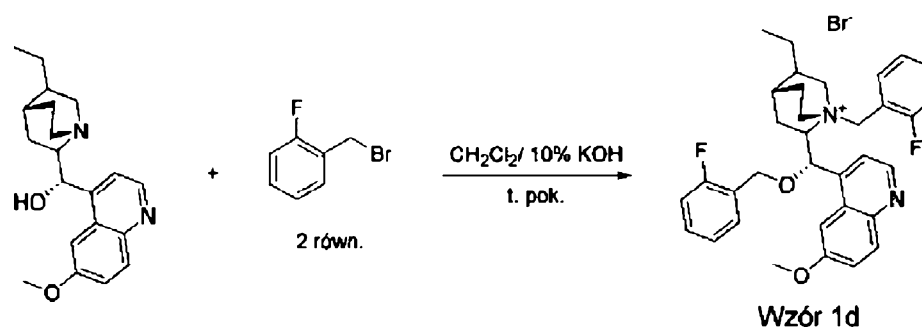
Syntezę związku o Wzorze 1c prowadzono jak w Przykładzie 1. Produkt 372 mg (89%) otrzymano w postaci kremowego osadu (tt 138–139°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,87 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,74–7,65 (m, 3H), 7,55–7,42 (m, 5H), 7,30 (dd, $J = 12,8, 5,0$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,63 (d, 3–10,2 Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,13–4,05 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,50–3,43 (m, 1H), 3,39–3,36 (m, 1H), 3,27–3,17 (m, 1H), 2,29 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,91 (d, $J = 17,9$ Hz, 2H), 1,84–1,76 (m, 1H), 1,71 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,53 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,30–1,15 (m, 2H), 0,70 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 161,7, 160,4, 159,3, 157,4, 147,5, 144,1, 139,4, 135,8, 133,3, 131,4, 131,0, 130,6, 125,2, 124,8, 124,7, 124,0, 123,8, 121,9, 116,5, 115,5, 115,3, 115,2, 115,1, 102,2, 67,9, 64,4, 61,1, 57,4, 55,4, 34,8, 25,0, 24,7, 23,6, 11,1.

Przykład 4

Synteza związku o Wzorze 1d: bromek *N*-(2-fluorobenzyl)-*O*-(2-fluorobenzyl)hydrochinidyny



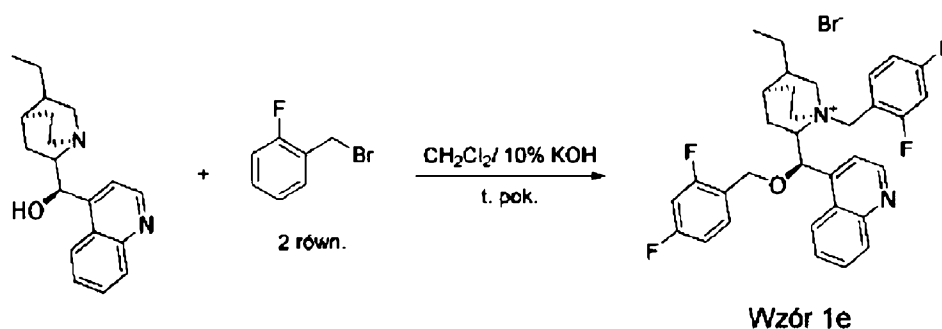
Syntezę związku o Wzorze 1d prowadzono jak w Przykładzie 1. Produkt 380 mg (91%) otrzymano w postaci kremowego osadu (tt 137–138°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 12,8, 5,9$ Hz, 2H), 7,73–7,63 (m, 2H), 7,56–7,42 (m, 5H), 7,32 (dd, $J = 15,1, 8,0$ Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,05 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99 (dd, $J = 20,3, 9,6$ Hz, 2H), 3,79–3,69 (m, 1H), 3,39–3,33 (m, 1H), 3,03 (dd, $J = 19,3, 10,5$ Hz, 1H), 2,47–2,38 (m, 1H), 1,86–1,65 (m, 4H), 1,37–1,28 (m, 2H), 1,26–1,17 (m, 1H), 0,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 157,6, 147,5, 138,6, 135,6, 131,4, 131,2, 131,2, 125,3, 125,2, 124,6, 123,9, 121,8, 115,6, 115,3, 109,5, 102,3, 67,9, 64,4, 61,6, 56,2, 55,5, 34,4, 24,3, 24,0, 23,5, 10,8.

Przykład 5

Synteza związku o Wzorze 1e: bromek *N*-(2,4-difluorobenzyl)-*O*-(2,4-difluorobenzyl)hydrocynchonidyny



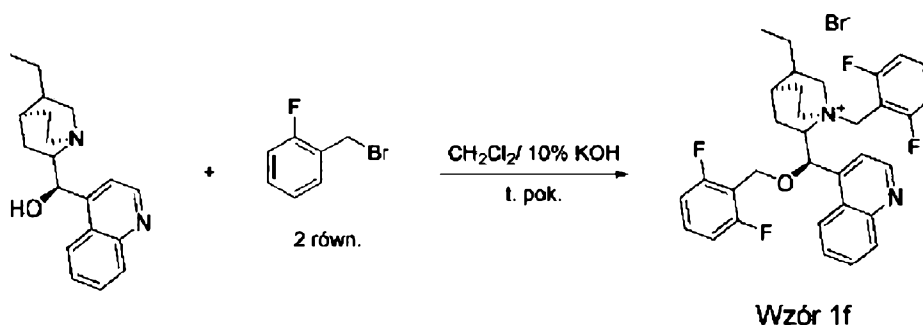
Syntezę związku o Wzorze **1e** prowadzono jak w Przykładzie 1, przy czym reakcję prowadzono przez 5 godzin. Produkt 388 mg (92%) otrzymano w postaci bezbarwnego osadu (tt 134–135°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,95–7,86 (m, 2H), 7,83–7,66 (m, 3H), 7,53 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 20,4, 9,2$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,89 (t, $J = 12,2$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,13–4,04 (m, 1H), 3,92 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,46–3,38 (m, 2H), 3,19 (dd, $J = 12,2, 8,9$ Hz, 1H), 2,23 (dd, $J = 11,1, 6,5$ Hz, 1H), 1,97–1,88 (m, 2H), 1,78 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 1,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,46 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 1,26–1,12 (m, 2H), 0,69 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 150,1, 148,0, 140,8, 137,3, 132,5, 129,9, 129,7, 127,5, 125,1, 123,7, 119,8, 112,4, 111,9, 111,7, 104,9, 104,6, 104,4, 104,1, 103,8, 67,5, 63,8, 61,2, 56,5, 50,7, 35,0, 25,1, 24,7, 23,5, 11,1.

Przykład 6

Synteza związku o Wzorze 1f: bromek *N*-(2,6-difluorobenzyl)-*O*-(2,6-difluorobenzyl)hydrocynchonidyny



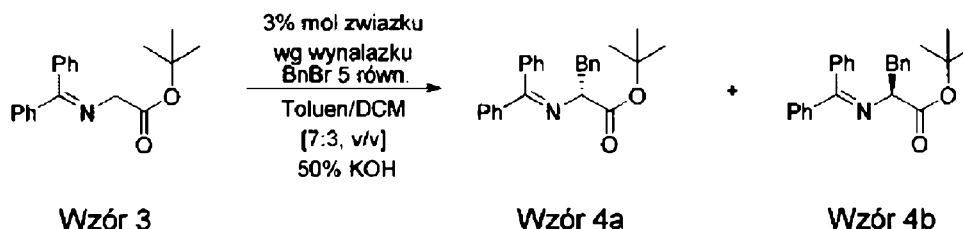
Syntezę związku o Wzorze **1f** prowadzono jak w Przykładzie 1, przy czym reakcję prowadzono przez 5 godzin. Produkt 380 mg (90%) otrzymano w postaci bezbarwnego osadu (tt 134–135°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,83–7,73 (m, 3H), 7,61–7,50 (m, 1H), 7,41 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,22 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,35 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,31–4,23 (m, 1H), 3,92 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,45 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,30–3,20 (m, 2H), 2,20 (dd, $J = 11,0, 4,2$ Hz, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,68 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 1,47 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,30–1,13 (m, 2H), 0,68 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 160,0, 150,0, 148,1, 140,6, 134,4, 131,9, 129,8, 129,7, 127,3, 125,2, 124,0, 119,7, 114,1, 112,7, 112,5, 112,1, 112,0, 111,7, 104,8, 67,7, 64,9, 57,7, 52,3, 50,6, 34,9, 24,8, 24,8, 23,3, 20,3, 11,1.

Przykład 7

Zastosowanie związków według wynalazku o Wzorce 1a–f jako katalizatorów reakcji asymetrycznego alkirowania zasad Schiffa z udziałem pochodnych iminowych estrów α -amino-kwasów jako substratów.



Związek według wynalazku (0,01 mmol) oraz ester tert-butylowy *N*-(difenylometyleno)-glicyny **3** (59 mg, 0,2 mmol) rozpuszczono w mieszaninie toluen/chloroform [7:3, v/v] (1,0 ml).

Następnie dodano bromek benzylu (1,0 mmol, 120 μ l), a następnie 50% roztworu KOH (0,3 ml). Reakcję prowadzono w temperaturze 0°C przez 2–12 godzin (kontrola TLC). Po zakończonej reakcji układ rozcieńczono wodą (2 ml) i przeprowadzono ekstrakcję warstwy organicznej chlorkiem metylenu (3 x 2 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono i odparowano. Otrzymaną pozostałość oczyszczono chromatograficznie w układzie elucyjnym heksan/octan etylu [99:1 → 95:5, v/v], otrzymując produkt w postaci bezbarwnego oleju. Wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2

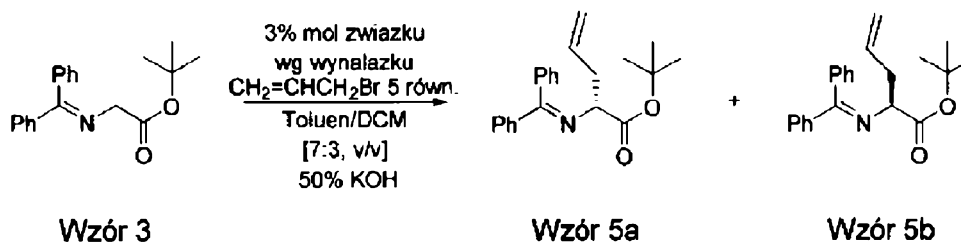
Zestawienie wyników uzyskanych dla reakcji asymetrycznego alkirowania zasad Schiffa z udziałem związku **3** jako substratu oraz związku według wynalazku jako katalizatora.

L.p.	Związek według wynalazku, Wzór nr	Konfiguracja na węglu C ₂ związku według wynalazku	Stereochemia głównego enancjomeru	Rozpuszczalnik	Temperatura [°C]	Ee [%]	Wydajność reakcji [%]
1	1a	<i>R</i>	<i>S</i>	CHCl ₃ /Toluen	-20	96	97
2	1a	<i>R</i>	<i>S</i>	CH ₂ Cl ₂ /Toluen	-20	95	95
3	1b	<i>S</i>	<i>R</i>	CHCl ₃ /Toluen	-20	91	90
4	1c	<i>R</i>	<i>S</i>	CHCl ₃ /Toluen	-20	83	92
5	1d	<i>S</i>	<i>R</i>	CHCl ₃ /Toluen	-20	63	91
6	1a	<i>R</i>	<i>S</i>	CH ₂ Cl ₂ /Toluen	-10	94	96
7	1a	<i>R</i>	<i>S</i>	CHCl ₃ /Toluen	-40	98	95

Nadmiar enancjomeryczny oznaczono za pomocą chiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), z zastosowaniem kolumny Daicel Chiralcel OD-H, jako eluent stosując mieszaninę heksan/izopropanol [99,3:0,7, v/v], przepływ = 0,5 ml/min, z detekcją (UV-DAD) przy λ = 254 nm. Czasy retencji: 17,6 min (*R*) oraz 28,6 min (*S*).

Przykład 8

Zastosowanie związku według wynalazku o Wzorce 1a jako katalizatora reakcji asymetrycznego alkirowania z udziałem bromku allilu.



Dla związku według wynalazku o Wzorze 1a reakcję przeprowadzono zgodnie z procedurą z Przykładu 7, przy zastosowaniu bromku allilu jako czynnika alkilującego. Wyniki nadmiaru enancjomerycznego oraz wydajności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3

Zestawienie wyników uzyskanych dla reakcji asymetrycznego alkilowania zasad Schiffa z udziałem związku 3 jako substratu, bromku allilu oraz związku według wynalazku o Wzorze 1a jako katalizatora.

L.p.	Pochodna według wynalazku, Wzór nr	Konfiguracja na węglu C ₂ związku o wzorze	Stereochemia głównego enancjomeru	Rozpuszczalnik	Temperatura [°C]	Ee [%]	Wydajność reakcji [%]
1	1a	R	S	CHCl ₃ /Toluen	-20	96	97
2	1a ^a	R	S	CH ₂ Cl ₂ /Toluen	-15	94	96
3	1a ^b	R	S	CH ₂ Cl ₂ /Toluen	-15	94	98

Nadmiar enancjomeryczny oznaczono za pomocą chiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), z zastosowaniem kolumny Daicel Chiralcel OD-H, jako eluent stosując mieszaninę heksan/izopropanol [99,3:0,7, 20 v/v], przepływ = 0,5 ml/min, z detekcją (UV-DAD) przy $\lambda = 254$ nm. Czasy retencji: 10,1 min (R) oraz 11,1 min (S). ^a Reakcja prowadzona przy użyciu katalizatora generowanego *in situ*. ^b Reakcja prowadzona w warunkach przepływowych z jednoczesnym generowaniem katalizatora *in situ*.

Przykład 9

Synteza związku według wynalazku o Wzorze 1a oraz następcza reakcja asymetrycznego alkilowania z udziałem bromku allilu.

Syntezę katalizatora o Wzorze 1a prowadzono techniką przepływową na drodze zmieszania 0,0105 M roztworu hydrocynchonidyny oraz 2 równoważników molowych bromku 2-fluorobenzylu w chlorku metylenu z 10% wodnym roztworem KOH. Reakcję prowadzono z przepływem fazy organicznej oraz wodnej o wartości 10 μ l/min każda. Objętość pętli reakcyjnej dobrano tak, aby reakcja biegła 4 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie, do tak generowanego *in situ* katalizatora dodano mieszaninę 0,35 M roztworu związku 3 jako substratu oraz 5 równoważników molowych bromku allilu w toluenie, a także 50% wodny roztwór KOH. Szybkość przepływu zarówno substratu, jak i roztworu KOH ustalono na 23 μ l/min każdy, ustalając stałe stężenie katalizatora 1a o wartości 3% molowych. Pętlę reakcyjną umieszczono w łaźni ultradźwiękowej, a jej objętość dobrano tak, aby reakcja biegła 2 godziny w -15°C. Układ przedstawiono na Fig. 1. W celu wyznaczenia wydajności oraz nadmiaru enancjomerycznego przeprowadzono analizę HPLC. Fig. 2 przedstawia uzyskany chromatogram. Wyniki przedstawiono w Tabeli 3.

Przykład 10

Synteza związku według wynalazku o Wzorze 1a techniką „one-pot” oraz następcza reakcja asymetrycznego alkilowania z udziałem bromku allilu.

Do roztworu hydrocynchonidyny (0,015 g, 0,05 mmol) w dichlorometanie (8 ml) dodano 2 równoważniki molowe bromku 2-fluorobenzylu (12 μ l, 0,1 mmol) oraz 10% roztwór KOH (5 ml). Tak otrzymany układ mieszało w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Po tym czasie do surowej mieszaniny reakcyjnej dodano roztwór związku 3 (0,5 g, 1,7 mmol) w toluenie (18,5 ml), 5 równoważników molowych bromku allilu (0,74 ml, 8,5 mmol), a także 50% roztwór KOH (5,8 ml). Reakcję prowadzono w -15°C przez 3 godziny. Po zakończonej reakcji układ rozcieńczono wodą (10 ml) i przeprowadzono ekstrakcję warstwy organicznej chlorkiem metylenu (3 x 10 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszone nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączone i odparowano. Otrzymaną pozostałość oczyszczono chromatograficznie w układzie elucyjnym heksan/octan etylu (99:1 \rightarrow 95:5, v/v), otrzymując produkt w postaci bezbarwnego oleju. Wyniki przedstawiono w Tabeli 3.

Przykład 11

Zastosowanie związku według wynalazku o Wzorze 1a jako katalizatora reakcji asymetrycznego alkilowania z udziałem podstawionych bromków benzylu.

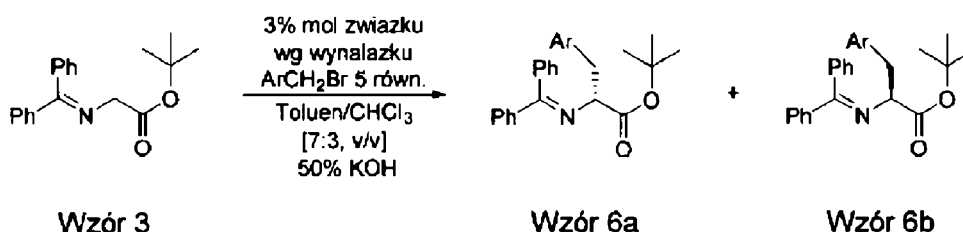


Tabela 4

Zestawienie wyników uzyskanych dla reakcji asymetrycznego alkilowania zasad Schiffa z udziałem związku 3 jako substratu, podstawionych bromków benzylu oraz związku według wynalazku o Wzorce 1a jako katalizatora.

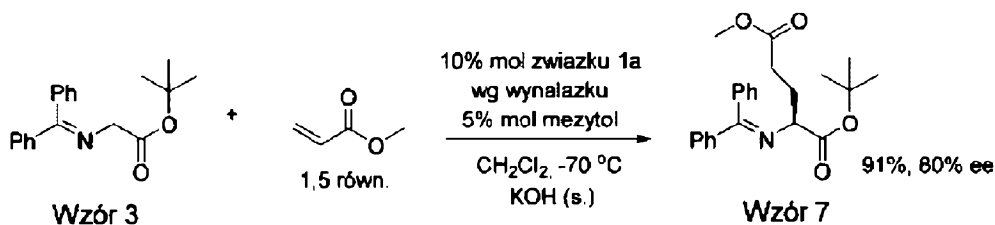
L.p.	Czynnik alkilujący	Główny enancjomer	Ee [%]	Wydajność reakcji [%]	Czas retencji [min]	
					R (Wzór 6a)	S (Wzór 6b)
1	PhCH ₂ Br	S	96	97	17,6	28,6
2	2-F-PhCH ₂ Br	S	96	98	14,7	15,8
3	3-F-PhCH ₂ Br	S	96	97	15,2	19,2
4	4-F-PhCH ₂ Br	S	97	98	12,6	17,6
5	2-Me-PhCH ₂ Br	S	97	98	20,2	31,8
6	3-Me-PhCH ₂ Br	S	97	97	17,3	22,2
7	4-Me-PhCH ₂ Br	S	97	98	12,7	14,4
8	4- <i>t</i> -Bu-PhCH ₂ Br	S	97	99	10,3	12,0

Nadmiar enancjomeryczny oznaczono za pomocą chiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), z zastosowaniem kolumny Daicel Chiralcel OD-H, jako eluent stosując mieszaninę heksan/izopropanol [99,3:0,7, v/v], przepływ = 0,5 ml/min, z detekcją (UV-DAD) przy $\lambda = 254$ nm.

Pochodne hydrocynchonidyny i jej analogów według wynalazku zastosowane zostały również w innych przykładowych reakcjach PTC, prowadzonych w warunkach znanych ze stanu techniki. Użyte wyniki zostały przedstawione w kolejnych Przykładach 12–14.

Przykład 12

Zastosowanie związku według wynalazku o Wzorce 1a jako katalizatora w reakcji asymetrycznej addycji Michaela do estru *tert*-butyloвого *N*-(difenylometyleno)-glicyny

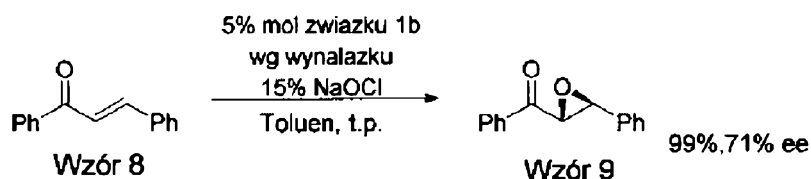


Związek według wynalazku 1a (8,7 mg, 0,02 mmol) oraz mezytol (1,15 mg, 5% mol) rozpuszczono w dichlorometanie (0,5 ml) w 0°C i dodano KOH (19 mg, 0,34 mmol). Mieszanie kontynuowano przez 30 min. Następnie mieszaninę ochłodzono do temperatury -70°C i dodano roztwór estru *tert*-butylowego *N*-(difenylometyleno)-glicyny 3 (50 mg, 0,01 mmol) oraz akrylan metylu (23 μ l, 0,26 mmol) w dichlorometanie (0,5 ml). Reakcję prowadzono w tej temperaturze przez 2 godz. (kontrola TLC). Po zakończonej reakcji rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a suchą pozostałość oczyszczono chromatograficznie w układzie elucyjnym heksan/octan etylu [9:1, v/v], otrzymując produkt 7 (59 mg, 0,18 mmol) w postaci bezbarwnego oleju (80% ee, W = 91%).

Nadmiar enancjomeryczny oznaczono za pomocą chiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), stosując warunki zgodne z Lygo, B., Beynon, G, Lumley, C, McLeod, M.C., Wade, C.E., *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 3363–3365.

Przykład 13

Zastosowanie związku według wynalazku o Wzórze 1b jako katalizatora w reakcji asymetrycznego epoksydowania *trans*-chalkonu

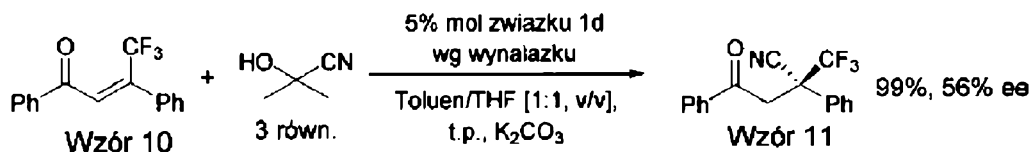


Do roztworu enonu o wzorze 8 (20,8 mg, 0,1 mmol) oraz związku według wynalazku 1b (4,3 mg, 0,005 mmol) w toluenie (0,5 ml) dodano 15% NaOCl (0,8 ml). Powstały układ dwufazowy intensywnie mieszano (1000 rpm). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 7 godzin (kontrola TLC). Po zakończonej reakcji mieszaninę rozcieńczono wodą (2 ml) i przeprowadzono ekstrakcję warstwy organicznej chlorkiem metylenu (3 x 2 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, odsączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość oczyszczono chromatograficznie w układzie elucyjnym heksan/octan etylu [9:1, v/v], otrzymując produkt 9 w postaci bezbarwnego ciała stałego (71% ee, W = 99%).

Nadmiar enancjomeryczny oznaczono za pomocą chiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), stosując warunki zgodne z literaturą: [Lygo, B., Gardiner, S.T., McLeod, M.C., To, D.C, *Org. Biomol Chem.*, 2007, 5, 2283–2290]

Przykład 14

Zastosowanie związku według wynalazku o Wzórze 1a jako katalizatora w reakcji asymetrycznego cyjanowania β-fenilo-β-trifluorometylo enonu



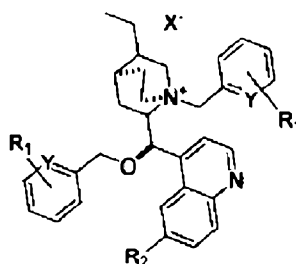
Do roztworu enonu 10 (28 mg, 0,1 mmol) oraz związku według wynalazku 1d (3,1 mg, 0,005 mmol) w mieszaninie rozpuszczalników THF/toluen [1:1, v/v] dodano K₂CO₃ (42 mg, 0,3 mmol), a następnie cyjanohydrynę acetonu (28 μl, 0,3 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 8 godzin (kontrola TLC). Po zakończonej reakcji rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a suchą pozostałość oczyszczono chromatograficznie w układzie elucyjnym heksan/octan etylu [9:1, v/v], otrzymując produkt 11 (30 mg, 0,099 mmol) w postaci bezbarwnego ciała stałego (56% ee, W = 99%).

Nadmiar enancjomeryczny oznaczono za pomocą chiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), stosując warunki zgodne z Kawai, H., Okusu, S., Takunaga, E., Sato, H., Shiro, M., Shibata, N., *Angew. Chem. Int Ed.*, 2012, 51, 4959–4962.

Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że nowo opracowane i nowo otrzymane *N,O*-dipodstawione pochodne hydrocynchonidyny i jej analogów według wynalazku mogą być stosowane jako efektywne katalizatory w asymetrycznych reakcjach zachodzących w warunkach przeniesienia fazowego PTC (Tabela 2–4 oraz Przykłady 12–14), w szczególności wykazując szeroką użyteczność w odniesieniu do zastosowanych substratów reakcji (Tabela 3). *N,O*-Dipodstawione pochodne hydrocynchonidyny i jej analogów według wynalazku znajdują zastosowanie jako katalizatory PTC zarówno w warunkach ciecz-ciecz jak i ciecz-ciało stałe, co zostało przedstawione w innych reakcjach (Przykłady 12–14). Wartość dodaną tych katalizatorów stanowi fakt, iż mogą być generowane *in situ* w przepływie bez wydzielania ich z mieszaniny reakcyjnej.

Zastrzeżenia patentowe

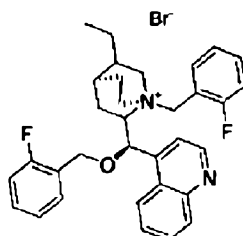
1. *N,O*-Dipodstawiony związek na bazie chinuklidyny o ogólnym Wzorze 1:



Wzór 1

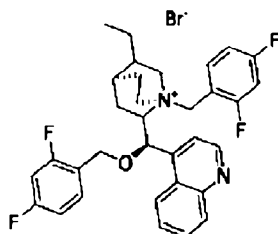
przy czym:

- R₁** oznacza atom wodoru lub halogenu (-F, -Cl, -Br lub -I), grupę trifluorometylową (-CF₃), nitrylową (-CN) lub nitrową (-NO₂);
R₂ oznacza atom wodoru lub grupę metoksyową (-OCH₃);
Y oznacza atom węgla lub dowolny heteroatom;
X⁻ oznacza dowolny anion nieorganiczny.
2. *N,O*-Dipodstawiony związek na bazie chinuklidyny według zastrz. 1, przy czym:
R₁ oznacza atom fluoru lub grupę nitrylową (-CN);
R₂ oznacza atom wodoru lub grupę metoksyową (-OCH₃);
Y oznacza atom węgla lub azotu;
X⁻ oznacza Br⁻.
3. *N,O*-Dipodstawiony związek na bazie chinuklidyny według zastrz. 1, przy czym związek jest określony poniższym Wzorem 1a:



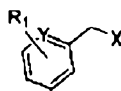
Wzór 1a

4. *N,O*-Dipodstawiony związek na bazie chinuklidyny według zastrz. 1, przy czym związek jest określony poniższym Wzorem 1e:



Wzór 1e

5. Sposób wytwarzania *N,O*-dipodstawionego związku na bazie chinuklidyny określonego w dowolnym z zastrzeżeń 1 do 4, **znamienny tym**, że obejmuje poddanie reakcji dwóch równoważników molowych związku o Wzorze 2:



Wzór 2

przy czym:

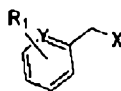
R₁ oznacza atom halogenu (-F, -Cl, -Br lub -I), grupę trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN) lub nitrową (-NO₂);

Y oznacza atom węgla lub dowolny heteroatom;

X oznacza atom Cl lub Br;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy lub hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w temperaturze pokojowej, w układzie dwufazowym, z wykorzystaniem dichlorometanu jako rozpuszczalnika aprotynowego.

6. Sposób wytwarzania według zastrz. 5, **znamienny tym**, że obejmuje poddanie reakcji dwóch równoważników molowych związku o Wzorce 2:



Wzór 2

przy czym:

R₁ oznacza atom fluoru lub grupę nitylową (-CN);

Y oznacza atom węgla lub azotu;

X oznacza Br;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy lub hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w temperaturze pokojowej, w układzie dwufazowym, z wykorzystaniem dichlorometanu jako rozpuszczalnika aprotynowego.

7. Zastosowanie *N,O*-dipodstawionego związku na bazie chinuklidyny określonego w dowolnym z zastrzeżeń 1 do 4 jako katalizatora w asymetrycznej reakcji zachodzącej w warunkach przeniesienia fazowego (PTC).
8. Zastosowanie według zastrz. 7, przy czym wymienioną asymetryczną reakcją jest asymetryczna reakcja alkilowania zasad Schiffa, asymetryczna reakcja epoksydacji lub asymetryczna addycja Michaela.
9. Zastosowanie według zastrz. 8, przy czym wymienioną reakcją asymetrycznej addycji Michaela jest asymetryczna reakcja cyjanowania.
10. Zastosowanie według zastrz. 8, przy czym wymienioną asymetryczną reakcją jest asymetryczna reakcja alkilowania zasad Schiffa z udziałem pochodnych iminowych estrów α -aminokwasów jako substratów.
11. Zastosowanie według dowolnego z zastrzeżeń 8 do 10, przy czym reakcja przebiega w warunkach przeniesienia fazowego ciecz-ciecz albo ciecz-ciało stałe.
12. Zastosowanie według dowolnego z zastrzeżeń 8 do 11, przy czym reakcja prowadzona jest w warunkach przepływowych.
13. Zastosowanie według dowolnego z zastrzeżeń 8 do 12, przy czym katalizator generowany jest *in situ* lub katalizowana reakcja prowadzona jest z wykorzystaniem techniki one-pot.

Rysunki

Fig. 1.

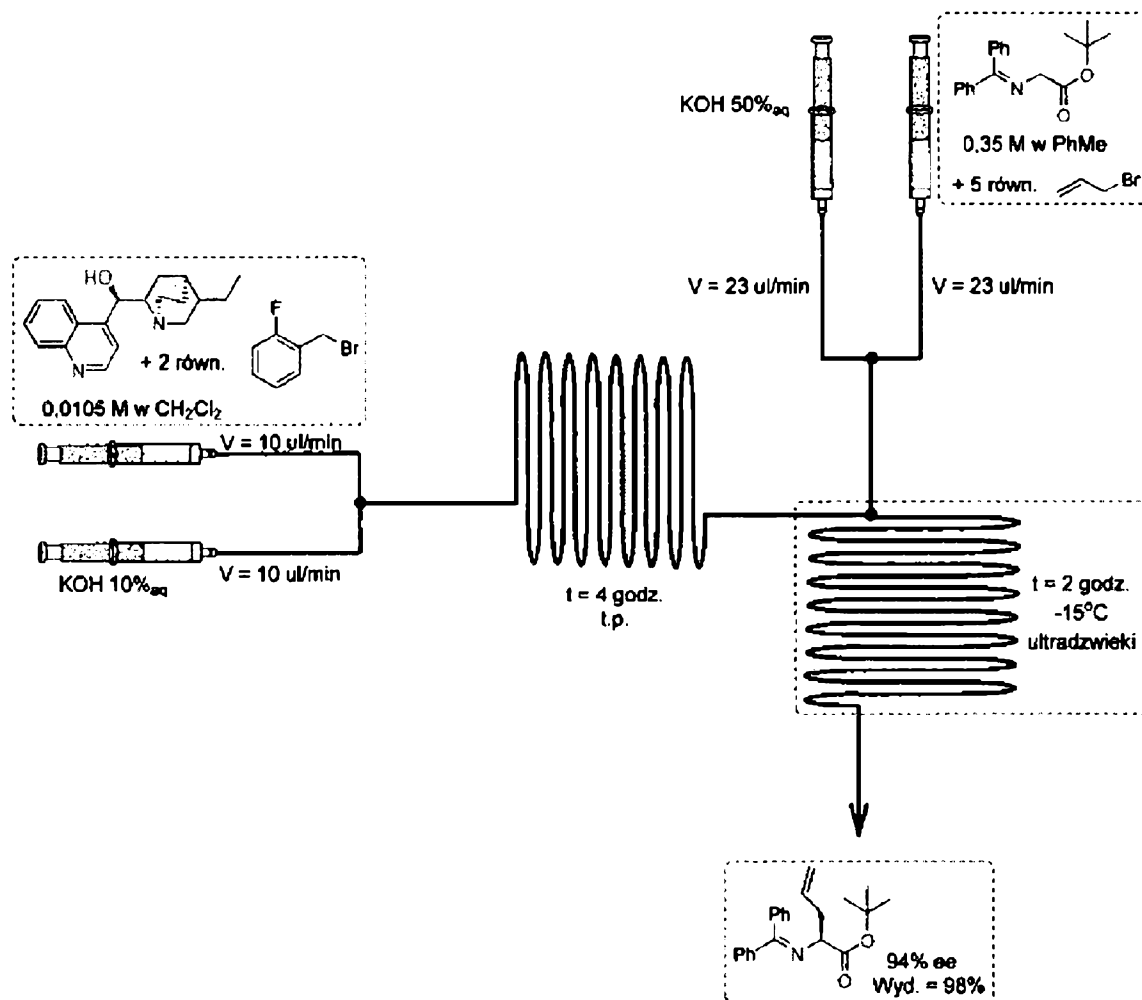


Fig. 2

