

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **240155**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **430142**

(51) Int.Cl.
C07D 453/04 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **04.06.2019**

(54) **Pochodne amidowe hydrocynchonidyny, hydrocynchoniny, hydrochininy
oraz hydrochinidyny, 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:
rzec. pat. Krzysztof Dudziński

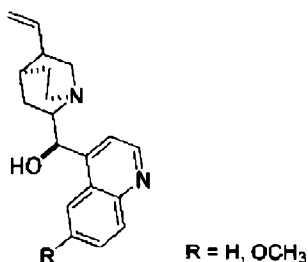
PL 240155 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są pochodne amidowe hydrocynchonidyny, hydrocynchoniny, hydrochininy oraz hydrochinidyny, sposób ich wytwarzania, a także ich zastosowanie w asymetrycznych reakcjach chemii organicznej, szczególnie w reakcjach alkilowania zasad Schiffa. Pochodne amidowe według wynalazku są użyteczne jako katalizatory w reakcjach zachodzących w warunkach przeniesienia fazowego (ang. Phase-Transfer Catalysis, PTC), zarówno w wariacie ciec-ciecz jak i ciec-ciało stałe.

Hydrocynchonidyna, hydrocynchonina, hydrochinina oraz hydrochinidyna to pochodne alkaloidów chinowca, gdzie podstawnik winylowy przyłączony do pierścienia chinuklidyny przekształcony jest w ugrupowanie alkilowe na skutek zredukowania wiązania podwójnego. Pochodne hydrocynchonidyny, 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 związku z tym, zasadnym jest wprowadzenie do struktury katalizatorów ugrupowań, dających możliwość preorganizacji cząsteczki substratu poprzez utworzenie międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Korzystnym wyborem w tym przypadku jest funkcja amidowa, stanowiąca zarówno donor jak i akceptor wspomnianych oddziaływań. W szczególności pożądaną są katalizatory zawierające w swojej strukturze grupy zmieniające gęstość elektronową w pierścieniu aromatycznym sąsiadującym z funkcją zdolną do tworzenia wiązań wodorowych. Grupy takie dają możliwość wpływania na siłę tworzonych wiązań wodorowych, poprzez zmianę kwasowości protonu przyłączonego do heteroatomu.

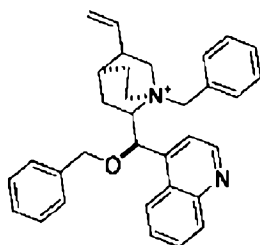
Znacząca liczba chiralnych katalizatorów wykorzystujących strukturę alkaloidów chinowca, takich jak cynchonina, cynchonidyna, chinina lub chinidyna (Wzór A), została zaprezentowana już w latach '80 XX wieku (Dolling, U.-H., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 446; Dolling, U.-H., *et al.*, *J.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



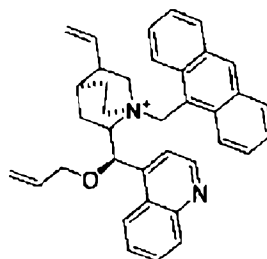
Wzór A

W stanie techniki znane są pochodne alkaloidów chinowca, podstawione na atomach azotu oraz tlenu, które znalazły zastosowanie w reakcjach PTC (Wzór B). Brak jest w nich jednak wspomnianych grup, zdolnych do kierunkowej preorganizacji substratu katalizowanej reakcji (O'Donnell, M. J., Esikova, I., WO 95/06029, 1995).

Corey i wsp. ujawnili kolejne pochodne alkaloidowe, o zróżnicowanym podstawieniu na atomach tlenu oraz azotu, wprowadzając do struktury katalizatora podstawnik 9-metyloantracenyowy (Wzór C) (Corey, E.J., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 13000–13001).



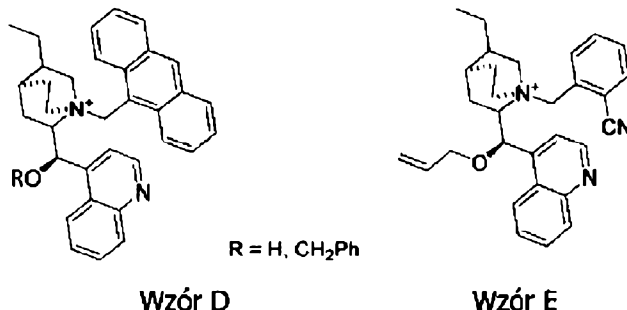
Wzór B



Wzór C

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 zredukowane wiązanie C10-C11 (podstawnik winylowy) (Wzór D) w reakcjach alkilowania oraz epoksydacji. W stanie techniki spotkać można również doniesienia dotyczące oczekiwanych pochodnych, stosowanych w reakcjach alkilowania, posiadających w swojej strukturze podstawnik benzylový na atomie azotu oraz ugrupowanie allilowe na atomie tlenu (Wzór E) (Yoo, M.-S., Jeong, B.-S., Lee, J.-H., Park, H., Jew, S., *Org. Lett.*, 2005, 7, 1129–1131).

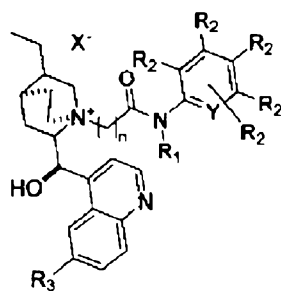


Celem niniejszego wynalazku jest zapewnienie związków chemicznych stanowiących pochodne amidowe hydrocynchonidyny, hydrocynchoniny, hydrochininy oraz hydrochinidyny, nadających się do zastosowania jako katalizatory w asymetrycznej reakcji zachodzącej w warunkach przeniesienia fazowego (PTC). Związki te można łatwo otrzymać z komercyjnie dostępnych, tanich substratów. Ponadto, katalizatory te mogą być używane w niskich stężeniach (8% mol lub mniej).

Dalszym celem jest zapewnienie pochodnych amidowych hydrocynchonidyny, hydrocynchoniny, hydrochininy oraz hydrochinidyny według wynalazku mających zastosowanie jako katalizatory w reakcjach zachodzących w warunkach przeniesienia fazowego w wariantach ciecz-ciecz lub ciecz-ciało stałe, szczególnie w asymetrycznej reakcji alkilowania zasad Schiffa z udziałem pochodnych iminowych estrów α -aminokwasów jako substratów, co prowadzi do uzyskania wysokiego nadmiaru enancjomeicznego oraz wysokiej wydajności reakcji.

Dalszym celem jest zapewnienie sposobu wytwarzania pochodnych amidowych hydrocynchonidyny, hydrocynchoniny, hydrochininy oraz hydrochinidyny.

Przedmiotem wynalazku jest związek o ogólnym Wzorze 1:



Wzór 1

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 5;

R₁ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₅ lub aryl C₅-C₁₆;

R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN), alkoksylową -OC₁-C₁₂;

R₃ oznacza niezależnie atom wodoru lub grupę metoksyową (-OCH₃);

X⁻ oznacza dowolny anion nieorganiczny;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza związku o ogólnym Wzorze 1, przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

R₁ oznacza atom wodoru lub alkil C₁-C₅;

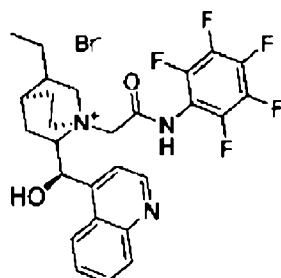
R₂ oznacza atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;

R₃ oznacza atom wodoru;

X^- oznacza Br;

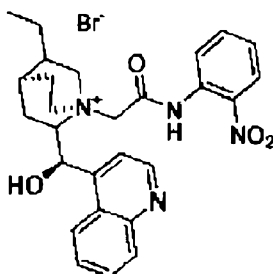
Y oznacza grupę CH.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza związku o Wzorze 1b:



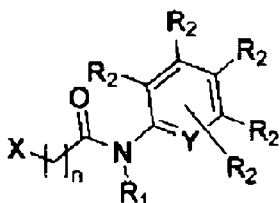
Wzór 1b

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza związku o Wzorze 1c:



Wzór 1c

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania związku według wynalazku o ogólnym Wzorze 1 charakteryzującego się tym, że obejmuje on poddanie reakcji nie więcej niż dwóch równoważników molowych związku o ogólnym Wzorze 2:



Wzór 2

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 5

R_1 oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C_1-C_5 lub aryl C_5-C_{16} ;

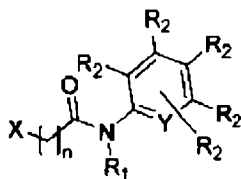
R_2 oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C_1-C_{12} , aryl C_5-C_{16} , rozgałęziony alkil C_1-C_5 , grupę nitrową ($-NO_2$), trifluorometylową ($-CF_3$), nitylową ($-CN$) alkoksylową $-OC_1-C_{12}$;

X oznacza atom Cl lub Br;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy albo hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotowym, w temperaturze wrzenia.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza związku według wynalazku o ogólnym Wzorze 1 charakteryzującego się tym, że obejmuje on poddanie reakcji nie więcej niż dwóch równoważników molowych związku o ogólnym Wzorze 2:



Wzór 2

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

R₁ oznacza niezależnie atom wodoru lub alkil C₁-C₅;

R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;

X oznacza Br;

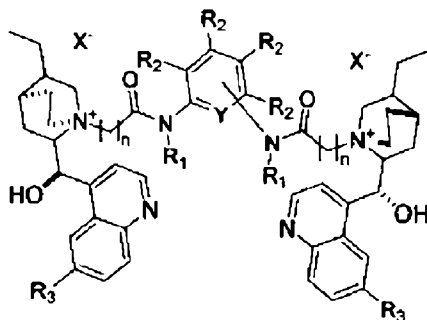
Y oznacza grupę CH;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy albo hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotynowym, w temperaturze wrzenia.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania związku według wynalazku o ogólnym Wzorze 1 charakteryzującego się tym, że rozpuszczalnik aprotynowy stanowi THF albo dichlorometan.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania związku według wynalazku o ogólnym Wzorze 1 charakteryzującego się tym, że reakcję prowadzi się w obecności 1 równoważnika molowego związku o ogólnym Wzorze 2.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza związku o ogólnym Wzorze 3:



Wzór 3

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 5;

R₁ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₅ lub aryl C₅-C₁₆;

R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitrylową (-CN), alkoksylową -OC₁-C₁₂;

R₃ oznacza niezależnie atom wodoru lub grupę metoksyową (-OCH₃);

X⁺ oznacza dowolny anion nieorganiczny;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza związku o ogólnym Wzorze 3, przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

R₁ oznacza atom wodoru lub alkil C₁-C₅;

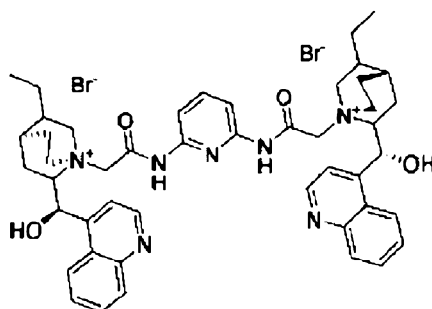
R₂ oznacza atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;

R₃ oznacza atom wodoru;

X⁺ oznacza Br;

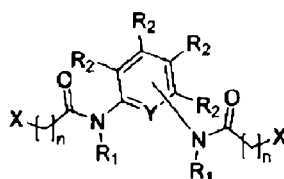
Y oznacza grupę CH.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza związku o Wzorze 3a:



Wzór 3a

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania związku według wynalazku o ogólnym Wzorze 3, charakteryzującego się tym, że obejmuje poddanie reakcji nie więcej niż jednego równoważnika molowego związku o ogólnym Wzorze 4:



Wzór 4

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 5;

R₁ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₅ lub aryl C₅-C₁₆;

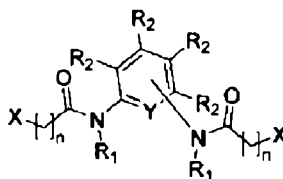
R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitrylową (-CN) alkoksylową -OC₁-C₁₂;

X oznacza atom Cl lub Br;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy albo hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotowym, w temperaturze wrzenia.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania związku według wynalazku o ogólnym Wzorze 3 charakteryzującego się tym, że obejmuje poddanie reakcji nie więcej niż jednego równoważnika molowego związku o ogólnym Wzorze 4:



Wzór 4

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

R₁ oznacza niezależnie atom wodoru lub alkil C₁-C₅;

R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;

X oznacza Br;

Y oznacza grupę CH;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy albo hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotowym, w temperaturze wrzenia.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania związku według wynalazku o ogólnym Wzorze 3 charakteryzującego się tym, że rozpuszczalnik aprotynowy stanowi THF albo dichlorometan.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania związku według wynalazku o ogólnym Wzorze 3 charakteryzującego się tym, że reakcję prowadzi się w obecności 0,5 równoważnika molowego związku o ogólnym Wzorze 2.

W dalszym aspekcie wynalazek dostarcza zastosowania związku według wynalazku jako katalizatora w asymetrycznej reakcji zachodzącej w warunkach przeniesienia fazowego (PTC). Korzystnie, wymienioną reakcją jest asymetryczna reakcja alkilowania zasad Schiffe z udziałem pochodnych iminowych estrów α -aminokwasów jako substratów. Bardziej korzystnie, reakcja przebiega w warunkach przeniesienia fazowego ciecz-ciecz albo ciecz-ciało stałe.

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.

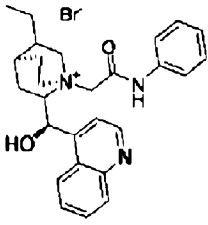
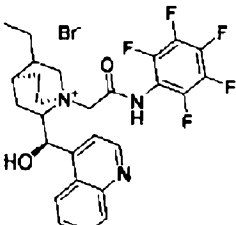
Rozpuszczalnik aprotynowy stosowany w sposobie wytwarzania związków według wynalazku stanowi rozpuszczalnik aprotynowy. Korzystnie rozpuszczalnik wybrany jest spośród grupy obejmującej tetrahydrofuran (THF) i/lub dichlorometan.

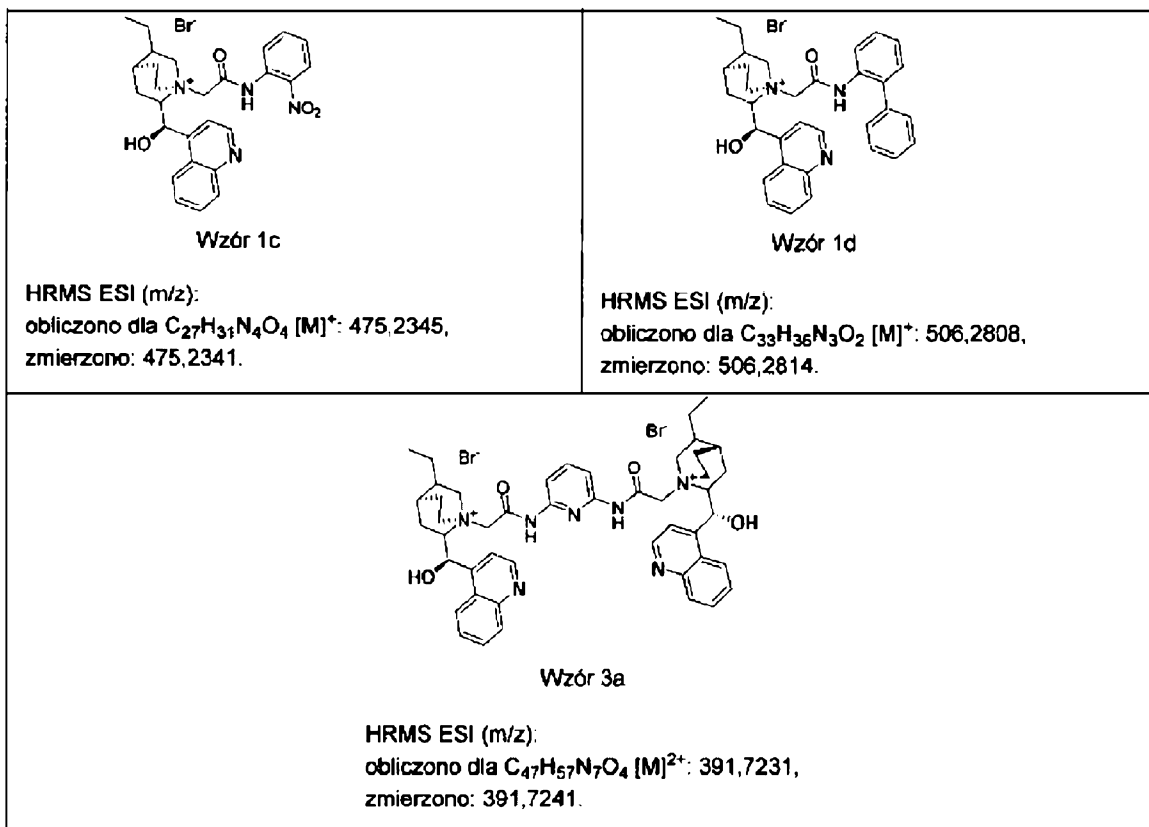
Związki według wynalazku mogą być stosowane jako katalizatory reakcji przy zastosowaniu ich niskich stężeń (np. 1–8% mol). W szczególności, związki według wynalazku stosuje się jako katalizatory w ilości 8% mol. Korzystnie, związki według wynalazku stosuje się w ilości 8% mol lub mniej, np. 1% mol, 2% mol, 3% mol, 4% mol, 5% mol, 6% mol, 7% mol.

Przykłady

Przedmiot wynalazku w poniższych przykładach uwidoczono w Tabeli 1, w której przedstawiono reprezentatywne struktury związków według wynalazku wraz z charakterystyką spektralną (spektrometria mas). Przedstawione poniżej związki według wynalazku 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 $C_{27}H_{32}N_3O_2$ $[M]^+$: 430,2495, zmierzono: 430,2476.</p>	 <p style="text-align: center;">Wzór 1b</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{27}H_{27}F_5N_3O_2$ $[M]^+$: 520,2023, zmierzono: 520,2001.</p>
--	--

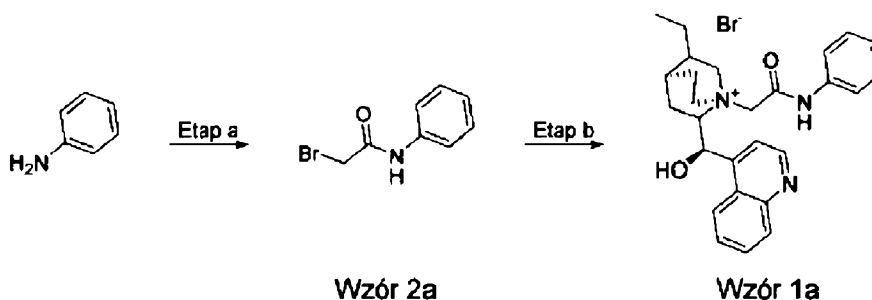


Przedmiot wynalazku w poniższych wariantach wykonania uwidocznił w Przykładach 1–5, w których przedstawiono sposób wytwarzania związków według wynalazku.

Przedmiot wynalazku w poniższych przykładach wykonania uwidocznił w Tabeli 2 i 3 oraz w Przykładach 6 i 7, w których przedstawiono wartości wydajności oraz nadmiarów enancjometrycznych dla reakcji alkilowania zasad Schiffa, prowadzonych w obecności związków według wynalazku jako katalizatorów.

Przykład 1

Dwuetałowa synteza związku o Wzorce 1a: bromek *N*-(*N'*-fenyloacetamido)hydrocynchoniłny.



Etał a

Anilinę (1,0 g, 10,7 mmol) rozpuszczono w 15 ml chlorku metylenu, a następnie dodano roztwór K_2CO_3 (2,23 g, 16,1 mmol) w wodzie (20 ml). Mieszaninę reakcyjną schłodził do 0°C i wkroplono powoli roztwór bromku bromoacetylenu (3,24 g, 16,1 mmol, 1,4 ml) w chlorku metylenu (3,6 ml). Reakcję prowadzono pod kontrolą TLC przez około 1 godzinę, po czym fazy rozdzielono, a wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 20 ml). Połączone fazy organiczne wysuszyło nad bezwodnym Na_2SO_4 , a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt 2,1 g (92%) w postaci bezbarwnego ciała stałego o (tt 132–133°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,04 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 164,7, 138,6, 128,8, 123,8, 119,2, 30,4.

Etap b

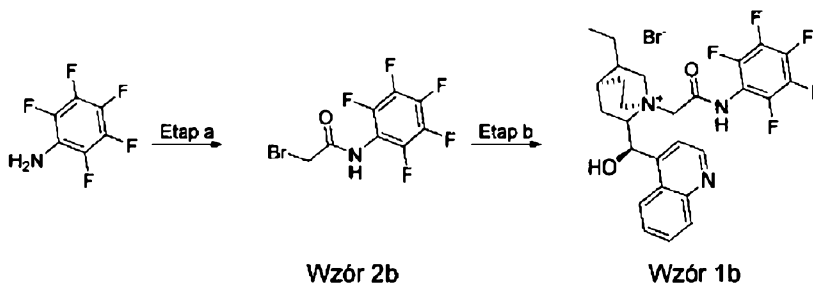
Do roztworu hydrocynchonidyny (1,0 g, 3,4 mmol) w tetrahydrofuranie (30 ml) dodano amid **2a** (0,73 g, 3,4 mmol). Mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia przez około 1,5 godziny pod kontrolą TLC. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a suchą pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu (2 ml). Tak przygotowany roztwór katalizatora wkraplano powoli do eteru dietylowego (15 ml). Otrzymany osad odsączono, przemyto eterem dietylowym, a następnie wysuszono, otrzymując produkt 1,6 g (93%) w postaci bezbarwnego osadu (tt 153–154°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,07 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,82–7,75 (m, 4H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,20 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,18 (bs, 1H), 4,88 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 11,3, 7,0$ Hz, 1H), 2,16–1,86 (m, 5H), 1,34–1,13 (m, 3H), 0,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 162,5, 150,1, 147,6, 144,9, 137,7, 129,9, 129,3, 129,0, 127,0, 124,6, 124,3, 123,0, 120,2, 119,7, 65,1, 64,9, 63,8, 59,5, 55,5, 35,5, 25,7, 25,4, 23,4, 20,2, 11,3.

Przykład 2

Dwuetałowa synteza związku o Wzórze **1b**: bromek *N*-(*N'*-perfluoro-fenylacetamido)hydrocynchonidyny.



Dwuetałową syntezę związku o Wzórze **1b** prowadzono jak w Przykładzie 1. Amid **2b** 3,1 g (94%) otrzymano w postaci bezbarwnego ciała stałego (tt 201–202°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,52 (s, 1H), 4,14 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,5, 28,2.

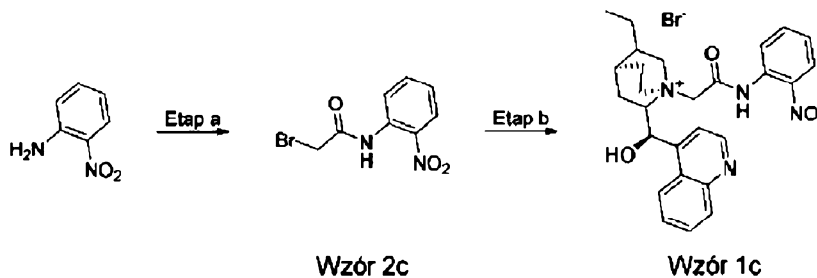
Związek o wzórze **1b** 1,9 g (94%) otrzymano w postaci bezbarwnego ciała stałego (tt 188–190°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,30 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,10 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,84–7,76 (m, 2H), 7,58 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,13 (bs, 1H), 4,98 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,79–3,70 (m, 2H), 2,15–1,85 (m, 5H), 1,30–1,11 (m, 3H), 0,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163,7, 150,2, 147,6, 144,7, 129,9, 129,5, 127,0, 124,3, 123,0, 120,2, 65,4, 65,0, 63,4, 58,6, 55,5, 35,5, 25,7, 25,3, 23,4, 20,4, 11,2.

Przykład 3

Dwuetałowa synteza związku o Wzórze **1c**: bromek *N*-(*N'*-2-nitro-acetamido)hydrocynchonidyny.



Dwuetapową syntezę związku o Wzorze **1c** prowadzono jak w Przykładzie 1. Amid **2c** 2,7 g (97%) otrzymano w postaci kremowego ciała stałego (tt 62–63°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,67 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,76–7,69 (m, 2H), 7,41 (ddd, J = 8,5, 6,5, 2,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,1, 142,2, 134,1, 130,6, 125,8, 125,2, 125,0, 29,4.

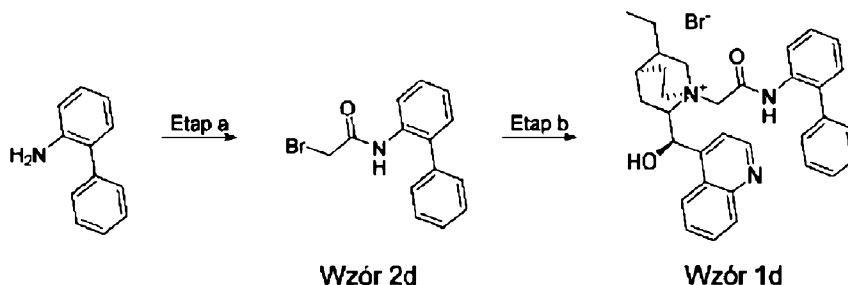
Związek o Wzorze **1c** 1,7 g (92%) otrzymano w postaci kremowego ciała stałego (tt 146–148°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 11,38 (s, 1H), 8,98 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,82–7,76 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,18 (bs, 1H), 4,88 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,75–3,62 (m, 2H), 2,13–1,88 (m, 5H), 1,27–1,08 (m, 3H), 0,72 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163,2, 150,1, 149,5, 147,6, 144,9, 143,4, 134,3, 129,8, 129,4, 129,1, 127,0, 126,3, 125,2, 124,4, 123,2, 120,1, 65,4, 65,1, 63,5, 59,3, 55,6, 35,5, 25,7, 23,4, 20,4, 19,8, 11,2.

Przykład 4

Dwuetapowa synteza związku o Wzorze **1d**: bromek *N*-(*N*'-2-fenilo-fenylacetamido)hydrocynchonidyny.



Dwuetapową syntezę związku o Wzorze **1d** prowadzono jak w Przykładzie 1. Amid **2d** 2,9 g (92%) otrzymano w postaci bezbarwnego ciała stałego (tt 86–87°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,64 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48–7,43 (m, 2H), 7,41–7,30 (m, 6H), 3,95 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,1, 138,3, 136,3, 134,0, 130,3, 128,8, 128,4, 127,8, 127,4, 126,5, 126,3, 29,6.

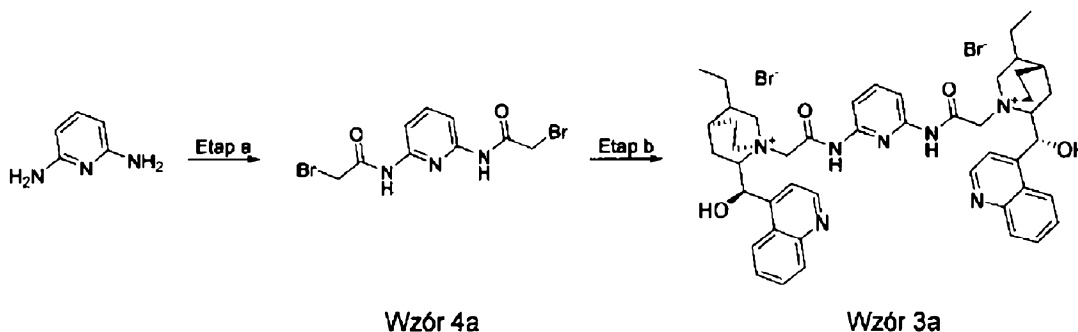
Związek o Wzorze **1d** 1,8 g (92%) otrzymano w postaci bezbarwnego ciała stałego (tt 152–153°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,44 (s, 1H), 8,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 19,6, 8,4 Hz, 2H), 7,82–7,74 (m, 2H), 7,60–7,54 (m, 2H), 7,49–7,35 (m, 7H), 7,27 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,00 (bs, 1H), 4,67 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,70–3,55 (m, 2H), 3,44 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,10–1,79 (m, 5H), 1,20–1,04 (m, 3H), 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 162,9, 150,1, 147,6, 145,0, 138,7, 137,8, 133,0, 130,6, 129,8, 129,4, 128,7, 128,5, 128,1, 127,4, 127,2, 127,1, 127,0, 124,3, 123,3, 120,0, 65,3, 65,1, 63,2, 59,2, 55,1, 35,5, 25,6, 25,3, 23,2, 16,0, 11,3.

Przykład 5

Dwuetapowa synteza związku o Wzorze **3a**: dibromek *N,N'*-(pirydyn-2,6-diylo)bis(2-hydrocynchonidynoacetamidu).



Etap a

2,6-diaminopirydynę (1,0 g, 9,2 mmol) rozpuszczono w 20 ml chlorku metylenu, a następnie dodano roztwór K_2CO_3 (3,83 g, 27,7 mmol) w wodzie (25 ml). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do 0°C i wkroplono powoli roztwór bromku bromoacetylu (5,6 g, 27,7 mmol, 2,4 ml) w chlorku metylenu (2,6 ml). Reakcję prowadzono pod kontrolą TLC przez około 1 godzinę, po czym powstały osad odsączono, przemyto wodą destylowaną oraz eterem dietylowym, a następnie wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt 2,87 g (89%) otrzymano w postaci kremowego ciała stałego o (tt 140–141°C (rozkład)).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 2H), 7,85–7,69 (m, 3H), 4,17 (s, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,7, 149,8, 140,5, 109,6, 30,2.

Etap b

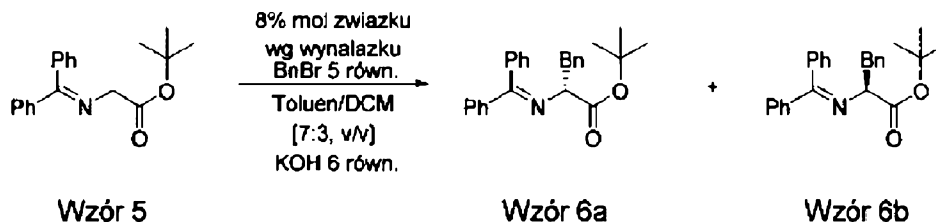
Do roztworu hydrocynchonidyny (1,0 g, 3,4 mmol) w tetrahydrofuranie (50 ml) dodano diamid **4a** (0,60 g, 1,7 mmol). Mieszaninę utrzymywano w temperaturze wrzenia przez około 3 godziny pod kontrolą TLC. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, zawieszono w mieszaninie aceton/eter dietylowy [1 : 1, v/v] i na 5 minut pozostawiono w łaźni ultradźwiękowej. Powstały osad odsączono, przemyto eterem dietylowym i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt 1,4 g (87%), otrzymano w postaci jasnopomarańczowego osadu (tt 205–206°C (rozkład)).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,11 (s, 2H), 8,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 8,18–8,01 (m, 7H), 7,84–7,74 (m, 5H), 7,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,72 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 4,99 (d, $J = 15,7$ Hz, 2H), 4,83 (d, $J = 15,6$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J = 10,9$ Hz, 2H), 4,25 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 3,87–3,73 (m, 3H), 2,18–1,86 (m, 10H), 1,35–1,13 (m, 6H), 0,72 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163,9, 150,2, 149,3, 149,2, 147,6, 145,9, 144,9, 130,0, 129,4, 127,0, 124,3, 122,9, 120,3, 65,3, 64,9, 62,7, 59,5, 55,4, 35,5, 25,7, 25,4, 23,4, 20,2, 11,3.

Przykład 6

Zastosowanie związków według wynalazku o Wzór 1a, 1b, 1c, 1d, 3a jako katalizatorów reakcji asymetrycznego alkilowania zasad Schiffa z udziałem pochodnych iminowych estrów α -aminokwasów jako substratów.



Związek według wynalazku (0,016 mmol) oraz ester *tert*-butylowy *N*-(difenylometyleno)-glicyny **5** (59 mg, 0,2 mmol) rozpuszczono w mieszaninie toluen/chloroform [7 : 3, v/v] (0,8 ml). Następnie dodano bromek benzylu (1,0 mmol, 120 μ), a następnie 50% roztworu KOH (0,2 ml). Reakcję prowadzono w temperaturze -20°C przez 6–12 godzin (kontrola TLC). Po zakończonej reakcji rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a suchą 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 2.

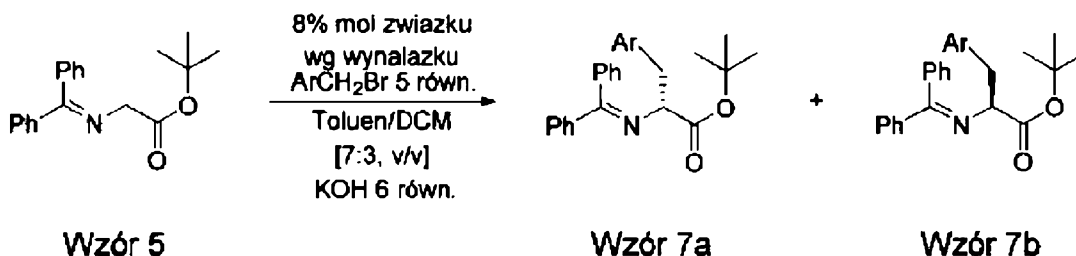
Tabela 2. Zestawienie wyników uzyskanych dla reakcji asymetrycznego alkilowania zasad Schiffa z udziałem związku **5** jako substratu oraz odpowiedniego związku według wynalazku jako katalizatora.

L.p.	Związek według wynalazku, Wzór nr	Konfiguracja na węglu C ₉ związku o wzorze	Stereochemia głównego enancjomeru	Ee [%]	Wydajność reakcji [%]
1	1a	<i>R</i>	<i>S</i>	62	89
2	1b	<i>R</i>	<i>S</i>	91	90
3	1b ^a	<i>R</i>	<i>S</i>	80	95
4	1c	<i>R</i>	<i>S</i>	92	90
5	1d	<i>R</i>	<i>S</i>	60	88
6	3a	<i>R</i>	<i>S</i>	90	93

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. Czasy retencji: 17,6 min (R) oraz 28,6 min (S). Reakcja prowadzona w temperaturze pokojowej.

Przykład 7

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



Dla związku według wynalazku o Wzorze 1b reakcję przeprowadzono zgodnie z procedurą z Przykładu 6, przy zastosowaniu szeregu podstawionych bromków benzylu jako czynników alkilujących. Wyniki nadmiaru enancjomerycznego oraz wydajności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Zestawienie wyników uzyskanych dla reakcji asymetrycznego alkilowania zasad Schiffa z udziałem związku 5 jako substratu, szeregu czynników alkilujących oraz związku według wynalazku o Wzorze 1b jako katalizatora.

L.p.	Czynnik alkilujący	Główny enancjomer	Ee [%]	Wydajność reakcji [%]	Czas retencji [min]	
					R (Wzór 7a)	S (Wzór 7b)
1	BnBr	S	91	90	17,6	28,6
2	2-F-PhCH ₂ Br	S	91	92	12,0	13,0
3	3-F-PhCH ₂ Br	S	83	90	15,5	19,7
4	4-F-PhCH ₂ Br	S	86	94	13,4	18,9
5	2-Cl-PhCH ₂ Br	S	91	91	19,0	20,6
6	4-Me-PhCH ₂ Br	S	87	95	14,2	16,0
7	4- <i>t</i> -Bu-PhCH ₂ Br	S	81	96	11,1	13,1

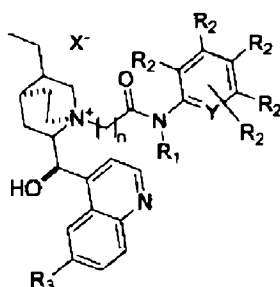
Nadmiar enancjomeryczny oznaczono za pomocą chiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), z zastosowaniem kolumny Daicel Chiralcel OD-H, jako eluent stosując mieszaninę heksan/izopropanol [99,3 : 0,7, v/v], przepływ = 0,5 ml/min, z detekcją (UV-DAD) przy $\lambda = 254$ nm.

Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że nowo opracowane i nowo otrzymane związki według wynalazku mogą być stosowane jako efektywne katalizatory w asymetrycznych reakcjach zachodzących w warunkach przeniesienia fazowego PTC (Tabela 2), w szczególności wykazując szeroką użyteczność w odniesieniu do zastosowanych substratów reakcji (Tabela 3).

Związki według wynalazku znajdują zastosowanie jako katalizatory PTC zarówno w warunkach ciecz-ciecz jak i ciecz-ciało stałe.

Zastrzeżenia patentowe

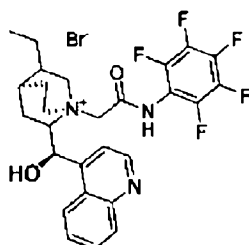
1. Związek o ogólnym Wzorze 1:



Wzór 1

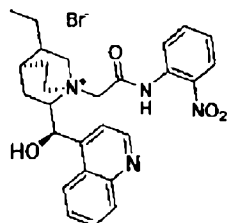
przy czym:

- n** oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 5;
R₁ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₅ lub aryl C₅-C₁₆;
R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN), alkoksylową -OC₁-C₁₂;
R₃ oznacza niezależnie atom wodoru lub grupę metoksyową (-OCH₃);
X⁻ oznacza dowolny anion nieorganiczny;
Y oznacza atom azotu lub grupę CH.
2. Związek według zastrz. 1, przy czym:
n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;
R₁ oznacza atom wodoru lub alkil C₁-C₅;
R₂ oznacza atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;
R₃ oznacza atom wodoru;
X⁻ oznacza Br;
Y oznacza grupę CH.
3. Związek według zastrz. 1, przy czym związek jest określony poniższym Wzorem 1b:



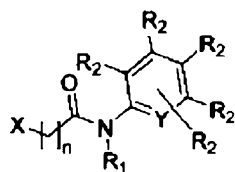
Wzór 1b

4. Związek według zastrz. 1, przy czym związek jest określony poniższym Wzorem 1c:



Wzór 1c

5. Sposób wytwarzania związku określonego w dowolnym z zastrzeżeń 1 do 4, **znamienny tym**, że obejmuje poddanie reakcji nie więcej niż dwóch równoważników molowych związku o ogólnym Wzorze 2:



Wzór 2

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 5

R₁ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₅ lub aryl C₅-C₁₆;

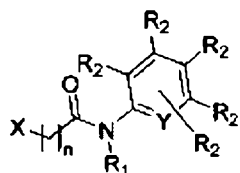
R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN) alkoksylową -OC₁-C₁₂;

X oznacza atom Cl lub Br;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy albo hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotowym, w temperaturze wrzenia.

6. Sposób wytwarzania według zastrz. 5, **znamienny tym**, że obejmuje poddanie reakcji nie więcej niż dwóch równoważników molowych związku o ogólnym Wzorze 2:



Wzór 2

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

R₁ oznacza niezależnie atom wodoru lub alkil C₁-C₅;

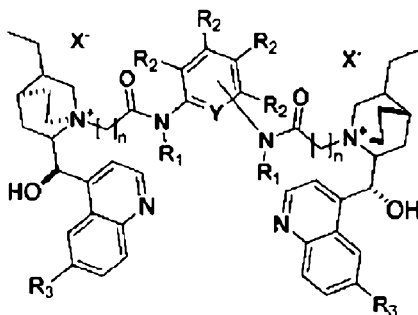
R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;

X oznacza Br;

Y oznacza grupę CH;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy albo hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotowym, w temperaturze wrzenia.

7. Sposób wytwarzania według zastrz. 5 albo 6, **znamienny tym**, że rozpuszczalnik aprotowy stanowi THF albo dichlorometan.
8. Sposób wytwarzania według dowolnego z zastrzeżeń 5 do 7, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności 1 równoważnika molowego związku o Wzorze 2.
9. Związek o ogólnym Wzorze 3:



Wzór 3

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 5;

R₁ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₅ lub aryl C₅-C₁₆;

R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN), alkoksylową -OC₁-C₁₂;

R₃ oznacza niezależnie atom wodoru lub grupę metoksylową (-OCH₃);

X⁻ oznacza dowolny anion nieorganiczny;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH.

10. Związek według zastrz. 9, przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

R₁ oznacza atom wodoru lub alkil C₁-C₅;

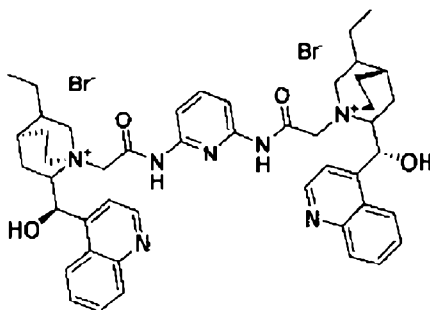
R₂ oznacza atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;

R₃ oznacza atom wodoru;

X⁻ oznacza Br;

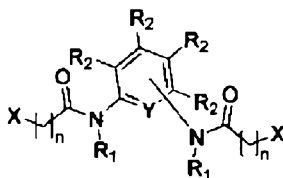
Y oznacza grupę CH.

11. Związek według zastrz. 9, przy czym związek jest określony poniższym Wzorem 3a:



Wzór 3a

12. Sposób wytwarzania związku określonego w dowolnym z zastrzeżeń 9 do 11, **znamienny tym**, że obejmuje poddanie reakcji nie więcej niż jednego równoważnika molowego związku o ogólnym Wzorze 4:



Wzór 4

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 5;

R₁ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₅ lub aryl C₅-C₁₆;

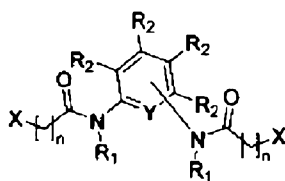
R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN), alkoksylową -OC₁-C₁₂;

X oznacza atom Cl lub Br;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy albo hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotynowym, w temperaturze wrzenia.

13. Sposób wytwarzania według zastrz. 12, **znamienny tym**, że obejmuje poddanie reakcji nie więcej niż jednego równoważnika molowego związku o ogólnym Wzorze 4:



Wzór 4

przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

R₁ oznacza niezależnie atom wodoru lub alkil C₁-C₅;

R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;

X oznacza Br;

Y oznacza grupę CH;

ze związkiem wybranym z grupy spośród hydrocynchoniny, hydrocynchonidyny, hydrochininy albo hydrochinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotynowym, w temperaturze wrzenia.

14. Sposób wytwarzania według dowolnego z zastrzeżeń 12 albo 13, **znamienny tym**, że rozpuszczalnik aprotynowy stanowi THF albo dichlorometan.
15. Sposób wytwarzania według dowolnego z zastrzeżeń 12 do 14, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności 0,5 równoważnika molowego związku o Wzorze 2.
16. Zastosowanie związku określonego w dowolnym z zastrzeżeń 1 do 4 albo związku określonego w dowolnym z zastrzeżeń 9 do 11 jako katalizatora w asymetrycznej reakcji zachodzącej w warunkach przeniesienia fazowego (PTC).
17. Zastosowanie według zastrz. 16, przy czym wymienioną reakcją jest asymetryczna reakcja alkilowania zasad Schiffa z udziałem pochodnych iminowych estrów α -aminokwasów jako substratów.
18. Zastosowanie według zastrz. 16 albo 17, przy czym reakcja przebiega w warunkach przeniesienia fazowego ciecz-ciecz albo ciecz-ciało stałe.