

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **240153**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **429150**

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

(22) Data zgłoszenia: **05.03.2019**

(54) **Nowe pochodne amidowe alkaloidów chinowców, sposób ich wytwarzania oraz ich zastosowanie w asymetrycznych reakcjach przeniesienia fazowego**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
07.09.2020 BUP 19/20

(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

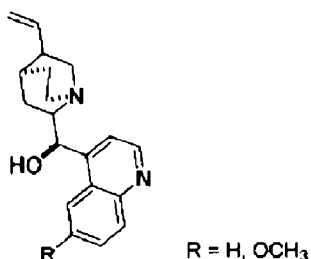
PL 240153 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są nowe pochodne amidowe alkaloidów chinowców, sposób ich wytwarzania oraz ich zastosowanie w asymetrycznych reakcjach chemii organicznej. Pochodne amidowe według wynalazku są użyteczne jako katalizatory w reakcjach zachodzących w warunkach przeniesienia fazowego (ang. Phase-Transfer Catalysis, PTC) (ciecz–ciecz lub ciecz–ciało stałe), szczególnie w wariancie asymetrycznym do reakcji alkilowania zasad Schiffa.

Pochodne amidowe alkaloidów chinowców, stanowiące katalizatory w reakcjach asymetrycznego PTC jako takie znane są ze stanu techniki. Efektywność oraz możliwości syntetyczne charakteryzujące reakcje prowadzone w warunkach przeniesienia fazowego powodują, że nieustannie poszukiwane są nowe katalizatory stosowane w tego typu reakcjach. W związku z tym, zasadnym jest wprowadzenie do struktury katalizatorów ugrupowań, dających możliwość preorganizacji cząsteczki substratu poprzez utworzenie międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Idealnym wyborem w tym przypadku jest funkcja amidowa, stanowiąca zarówno donor jak i akceptor tworzonych oddziaływań. W szczególności, pożądane są katalizatory zawierające w swojej strukturze grupy elektronoróżnicujące, zmieniające gęstość elektronową w pierścieniu aromatycznym sąsiadującym z grupą zdolną do tworzenia wiązań wodorowych. Grupy takie dają możliwość wpływania na siłę tworzonych oddziaływań wodorowych, poprzez zmianę kwasowości protonu przyłączonego do atomu azotu.

Pomimo tego, że opracowano kilka różnych klas chiralnych katalizatorów PTC, ich struktury w dużej mierze ograniczone są do pochodnych alkaloidów chinowca lub binaftyli oraz pochodnych kwasu winowego. Znacząca liczba chiralnych katalizatorów zbudowanych z wykorzystaniem alkaloidów typu cynchonina (cynchonidyna) lub chinina (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

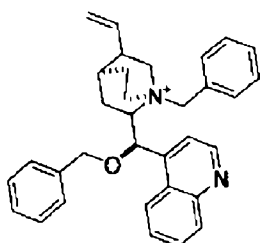
Wielkość N-podstawników odgrywa tutaj istotną rolę (Corey, E. J., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 12414; Lygo, B., *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8595). Tematyka ta została następnie szeroko rozwinięta (Elango, S., *Tetrahedron*, 2005, 61, 1443; Najera, C., *et al.*, *Tetrahedron. Assymetry*, 2003, 14, 3705; Najera, C., *et al.*, *Tetrahedron: Assymetry*, 2002, 13, 2181). Udowodniono również, że O-podstawienie soli czwartorzędowych, daje możliwość wpływania na enancjoselektywność katalizowanej reakcji (Plaquet, T., *et al.*, *Org. Lett.*, 2000, 2, 2959; Palomo, C., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 17622; Herrera, R. P., *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 7975; Berkessel, A., *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 4483; Liu, Y., *et al.*, *Chem. Sci.*, 2011, 2, 1301; Provencher, B. A., *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, 10565).

W celu poprawienia enancjoselektywności reakcji, między innymi w asymetrycznej dihydroksylacji Sharplessa (Sharpless, K. B., *et al.*, *Chem. Rev.*, 1994, 94, 2483), opracowano nową klasę katalizatorów dimerycznych (Jew, S.-S., Park, H.-G., *et al.*, *Chem. Commun.*, 2001, 1244; Jew, S.-S., Park, H.-G., *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 4645; Jew, S.-S., Park, H.-G., *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 3036; Jew, S.-S., Park, H.-G., *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 1383).

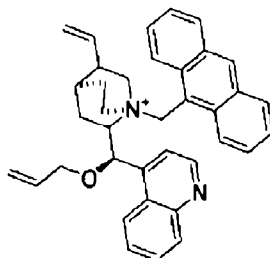
Koncepcję tę kontynuowano następnie (Boratyński, P. J., *Mol Divers.*, 2015, 19, 385), również w wariancie trimerycznym (Siva, A., *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2006, 248, 1). W stanie techniki znane są N-podstawione pochodne alkaloidów chinowców stosowane w reakcjach PTC (Wzór B), w których brak jest jednak wspomnianych grup, zdolnych do kierunkowej preorganizacji substratu (O'Donnell, M. J., Esikova, I., WO 95/06029, 1995).

Corey i wsp. ujawnił kolejne pochodne, wprowadzając do struktury związku podstawnik 9-metyloantracenowy (Wzór C) (Corey, E. J., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 13000–13001). W stanie

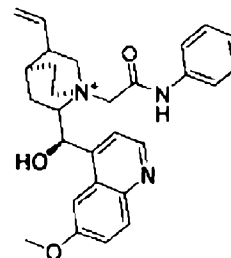
techniki spotkać można doniesienia dotyczące modelowych pochodnych amidowych alkaloidów chinowca, stosowanych w badaniach chemioterapeutycznych (Wzór D) (Jacobs, W. A., Heidelberger, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1919, 41, 2090). Ponadto zaprezentowano katalizatory przeniesienia międzyfazowego, posiadające w swojej strukturze dwie jednostki cynchonidyny spięte łącznikiem polietylenowym (Wang, X., Liang, Y., Yang, T., Wang, Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, 18,108–114).



Wzór B



Wzór C



Wzór D

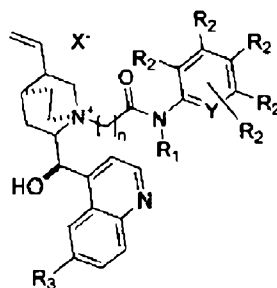
Celem niniejszego wynalazku jest zapewnienie związków chemicznych stanowiących pochodne amidowe alkaloidów chinowców nadających się do zastosowania jako katalizator w asymetrycznej reakcji zachodzącej w warunkach przeniesienia fazowego (PTC), które są możliwe do otrzymania z komercyjnie dostępnych, tanich substratów i mogą być używane w niskich stężeniach (około 5% mol lub mniej).

Dalszym celem jest zapewnienie pochodnych amidowych alkaloidów chinowców według wynalazku mających zastosowanie jako katalizator w reakcjach zachodzących w warunkach przeniesienia fazowego (ciecz–ciecz lub ciecz–ciało stałe), szczególnie w wariacie asymetrycznym do reakcji alkilowania zasad Schiffa z udziałem pochodnych iminowych estrów α -aminokwasów jako substratów, który prowadzi do uzyskania wysokiego nadmiaru enancjomerycznego oraz wysokiej wydajności reakcji.

Dalszym celem jest zapewnienie sposobu wytwarzania pochodnych amidowych alkaloidów chinowców według wynalazku.

Powyższe problemy zostały rozwiązane przez nowe pochodne amidowe alkaloidów chinowców o ogólnym Wzorze 1 i 3 posiadających ugrupowania elektronoróżnicujące w pierścieniu aromatycznym przyłączonym do atomu azotu.

Przedmiotem wynalazku jest pochodna amidowa alkaloidu chinowca 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 metoksylową (-OCH₃);

X⁻ oznacza dowolny anion nieorganiczny;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 1, przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

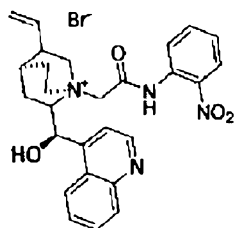
R₁ oznacza atom wodoru lub alkil C₁-C₅;

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

R₃ oznacza atom wodoru;

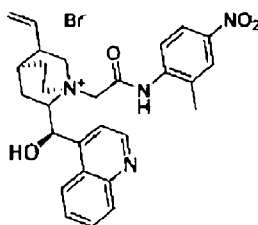
X oznacza **Br**;

Y oznacza grupę CH. W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o Wzorze 1b:



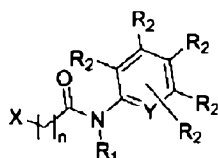
Wzór 1b

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o Wzorze 1c:



Wzór 1c

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 1 według wynalazku 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

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

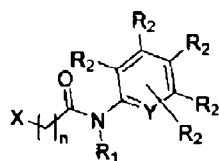
R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN) alkoksylową -OC₁-C₁₂;

X oznacza atom Cl lub Br;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH;

z alkaloidem chinowca wybranym z grupy spośród cynchoniny, cynchonidyny, chininy albo chinidyny, 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 pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 1 według wynalazku 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;

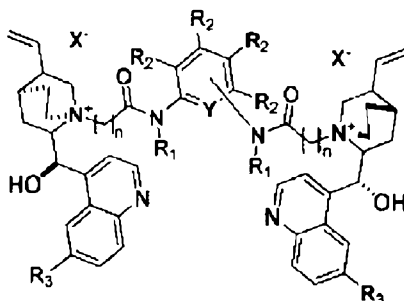
z alkaloidem chinowca wybranym z grupy spośród cynchoniny, cynchonidyny, chininy albo chinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotonowym, w temperaturze wrzenia.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 1 według wynalazku charakteryzującego się tym, że rozpuszczalnik aprotonowy stanowi THF albo aceton.

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

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 1 według wynalazku charakteryzującego się tym, że reakcję prowadzi się w atmosferze gazu obojętnej.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza pochodnej amidowej alkaloidu chinowca 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 metoksyową (-OCH₃);

X⁻ oznacza dowolny anion nieorganiczny;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza pochodną amidową alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 3, przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

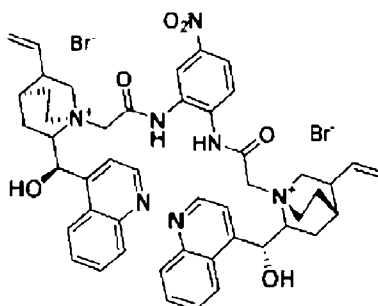
R₁ oznacza atom wodoru lub alkil C₁-C₅;

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

R₃ oznacza atom wodoru;

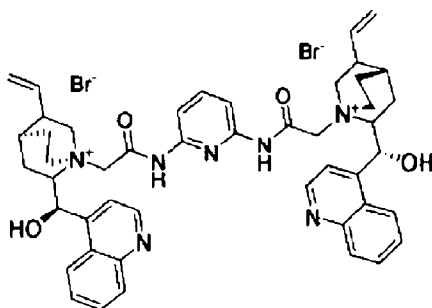
X oznacza Br⁻;

Y oznacza grupę CH. W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o Wzorze 3b:



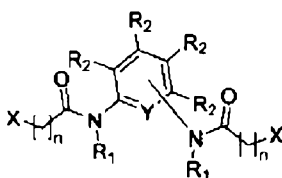
Wzór 3b

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o Wzorze 3c:



Wzór 3c

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 3 według wynalazku, 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;

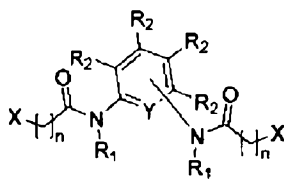
R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitrylową (-CN) alkoksylową -OC₁-C₁₂;

X oznacza atom Cl lub Br;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH;

z alkaloidem chinowca wybranym z grupy spośród cynchoniny, cynchonidyny, chininy albo chinidyny, 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 pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 3 według wynalazku 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;

z alkaloidem chinowca wybranym z grupy spośród cynchoniny, cynchonidyny, chininy albo chinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotonowym, w temperaturze wrzenia.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 3 według wynalazku charakteryzującego się tym, że rozpuszczalnik aprotonowy stanowi THF albo aceton.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 3 według wynalazku charakteryzującego się tym, że reakcję prowadzi się w obecności 0,5 równoważnika molowego związku o ogólnym Wzorze 4.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza sposobu wytwarzania pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o ogólnym Wzorze 3 według wynalazku charakteryzującego się tym, że prowadzi się w atmosferze gazu obojętnego.

W dalszym aspekcie, wynalazek dostarcza zastosowania pochodnej amidowej alkaloidu chinowca według wynalazku jako katalizatora w asymetrycznej reakcji zachodzącej w warunkach przeniesienia fazowego (PTC). Korzystnie, wymienioną reakcją jest asymetryczna reakcja alkilowania zasad Schiffa 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.

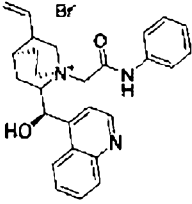
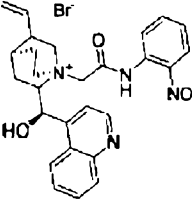
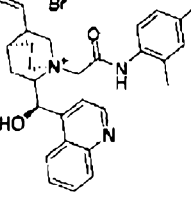
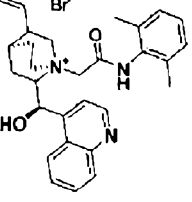
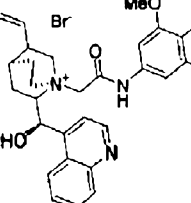
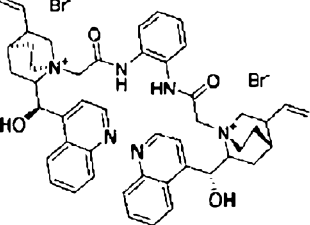
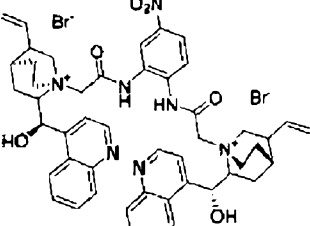
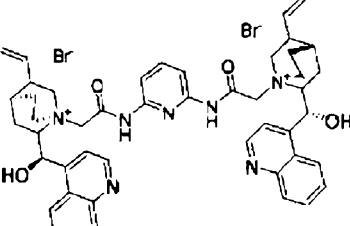
Wynalazek obejmuje wszystkie dowolne formy stereochemiczne, w tym enancjomeryczne lub diastereomeryczne oraz izomery geometryczne związków ujawnionych w niniejszym dokumencie, lub ich mieszaniny.

Sole stosowane w niniejszym dokumencie obejmują sole z dowolnym anionem nieorganicznym.

Przykłady

Przedmiot wynalazku w poniższych przykładach uwidoczniło w Tabeli 1, w której przedstawiono reprezentatywne struktury związków według wynalazku wraz z charakterystyką spektralną (spektrometria mas). Przedstawione poniżej pochodne amidowe alkaloidów chinowców nie ograniczają zakresu wynalazku, który określony został w zastrzeżeniach patentowych, stanowią zaś jedynie reprezentatywne warianty wykonania niniejszego wynalazku.

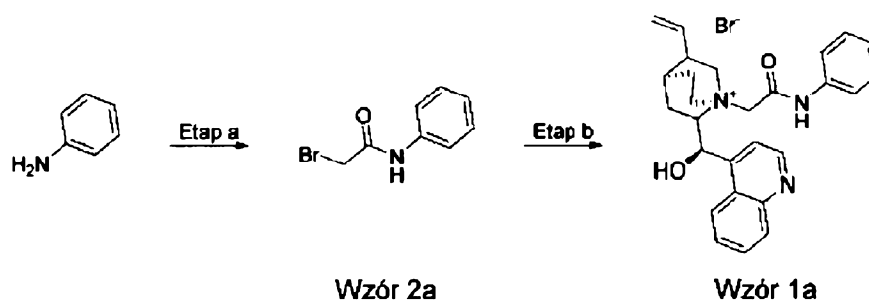
Tabela 1

 <p style="text-align: center;">Wzór 1a</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{27}H_{30}N_3O_2$ $[M]^+$: 428.2338, zmierzono: 428.2336.</p>	 <p style="text-align: center;">Wzór 1b</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{27}H_{29}N_4O_4$ $[M]^+$: 473.2189, zmierzono: 473.2177.</p>
 <p style="text-align: center;">Wzór 1c</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{28}H_{31}N_4O_4$ $[M]^+$: 487.2345, zmierzono: 487.2333.</p>	 <p style="text-align: center;">Wzór 1d</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{29}H_{34}N_3O_2$ $[M]^+$: 456.2651, zmierzono: 456.2640.</p>
 <p style="text-align: center;">Wzór 1e</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{30}H_{36}N_3O_5$ $[M]^+$: 518.2655, zmierzono: 518.2646.</p>	 <p style="text-align: center;">Wzór 3a</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{48}H_{54}N_6O_4$ $[M]^{2+}$: 389.2098, zmierzono: 389.2117.</p>
 <p style="text-align: center;">Wzór 3b</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{48}H_{53}N_7O_6$ $[M]^{2+}$: 411.7023, zmierzono: 411.7026.</p>	 <p style="text-align: center;">Wzór 3c</p> <p>HRMS ESI (m/z): obliczono dla $C_{47}H_{53}N_7O_4$ $[M]^{2+}$: 389.7074, zmierzono: 389.7076.</p>

Przedmiot wynalazku w poniższych wariantach wykonania uwidocznił w Przykładach 1–8, w których przedstawiono sposób wytwarzania pochodnych amidowych alkaloidów chinowców według wynalazku.

Przedmiot wynalazku w poniższych przykładach wykonania uwidocznił w Tabeli 2 i 3 oraz w Przykładach 9 i 10, w których przedstawiono wartości wydajności oraz nadmiarów enancjomerycznych dla reakcji alkilowania zasad Schiffa, prowadzonych w obecności pochodnych amidowych alkaloidów chinowca według wynalazku jako katalizatorów.

P r z y k ł a d 1. Dwuetapowa synteza związku o Wzórze 1a: bromek *N*-(*N'*-fenyloaceta-mido)cynchonidyny



Etap 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 schłodzono do $0^\circ C$ 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 wysuszone 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.

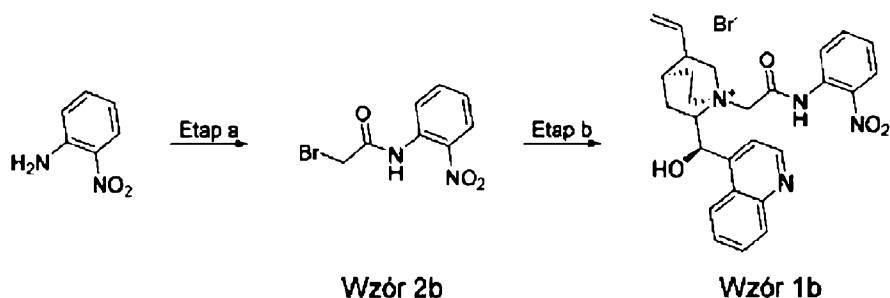
Etap b

Do roztworu cynchonidyny (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 wysuszone, otrzymując produkt 1,66 g (96%) w postaci kremowego osadu (tt 152–153°C).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,17 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,6 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,86–7,71 (m, 4H), 7,54 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,75–5,60 (m, 1H), 5,20 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 24,1, 13,1$ Hz, 2H), 4,78 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,44 (bs, 1H), 4,37 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,82 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 2,87 (bs, 1H), 2,17–1,93 (m, 4H), 1,17 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 162,6, 150,1, 147,5, 144,8, 138,1, 137,7, 129,9, 129,4, 129,0, 127,0, 124,6, 124,1, 122,9, 120,1, 119,7, 115,9, 65,0, 64,7, 60,6, 59,4, 55,5, 36,9, 25,3, 24,7, 20,8.

P r z y k ł a d 2. Dwuetapowa synteza związku o Wzórze 1b: bromek *N*-(*N'*-2-nitro-fenyloacetamido)cynchonidyny



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

$^1\text{H NMR}$ (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).

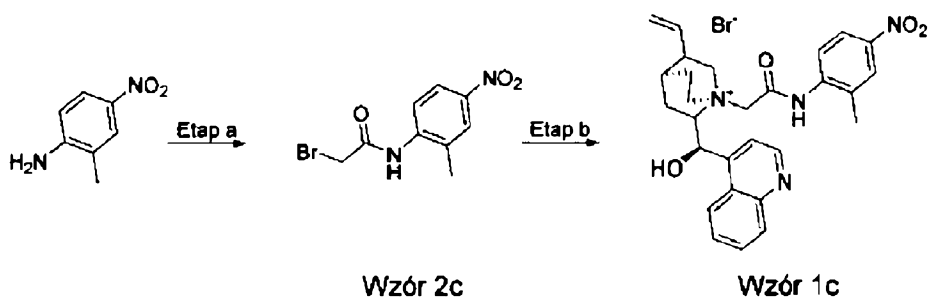
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 165,1, 142,2, 134,1, 130,6, 125,8, 125,2, 125,0, 29,4.

Związek o wzorze **1b** 1,83 g (97%) otrzymano w postaci jasnożółtego ciała stałego (tt 165–167°C (rozkład)).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11,39 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,15–8,05 (m, 3H), 7,89–7,82 (m, 1H), 7,81–7,75 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,59–7,51 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,71–5,62 (m, 1H), 5,16 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,98–4,88 (m, 2H), 4,73 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 4,50–4,36 (m, 1H), 4,29 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,00–3,91 (m, 1H), 3,74 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,87 (bs, 1H), 2,16–2,06 (m, 2H), 2,03–1,93 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 163,3, 150,1, 147,5, 144,8, 143,4, 137,9, 134,3, 129,7, 129,4, 129,0, 127,0 (x2), 126,3, 125,2, 124,2, 123,3, 120,0, 115,8, 65,2, 64,9, 60,3, 59,0, 55,7, 36,8, 25,2, 24,7, 21,0.

P r z y k ł a d 3. Dwuetaповą syntezę związku o Wzorze **1c**: bromek *N*-(*N*'-4-nitro-*o*-toluidynoacetamido)cynchonidyny



Dwuetaповą syntezę związku o Wzorze **1c** prowadzono jak w Przykładzie 1. Amid **2c** 2,9 g (98%) otrzymano w postaci białego ciała stałego (tt 129–130°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9,93 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

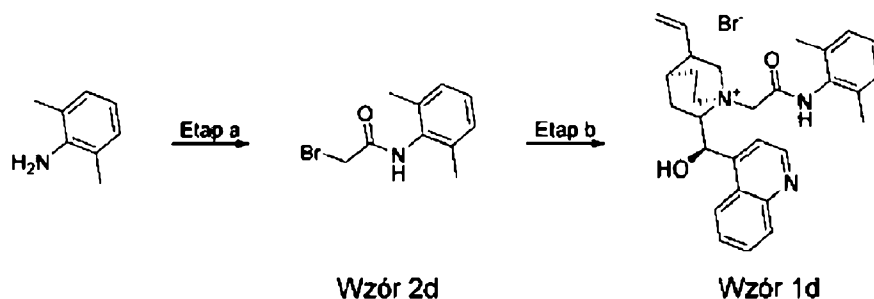
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 165,6, 143,6, 142,1, 131,6, 125,4, 123,5, 121,7, 29,9, 17,7.

Związek o Wzorze **1c** 1,9 g (98%) otrzymano w postaci kremowego ciała stałego (tt 161–162°C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 24,7, 8,2$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,83–7,67 (m, 3H), 7,51 (dd, $J = 16,5, 8,1$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,71–5,57 (m, 1H), 5,10 (dd, $J = 40,3, 16,7$ Hz, 2H), 4,88 (dd, $J = 24,6, 13,4$ Hz, 2H), 4,49 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,78 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,88 (bs, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,09 (bs, 2H), 2,03–1,90 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ 163,6, 150,1, 147,5, 146,2, 144,8, 137,9, 137,2, 135,5, 129,8, 129,4, 127,7, 126,9 (x2), 124,2, 123,2, 122,6, 119,9, 115,7, 65,3, 64,5, 60,1, 58,6, 55,8, 36,7, 25,2, 24,7, 21,2, 18,1.

P r z y k ł a d 4. Dwuetaповą syntezę związku o Wzorze **1d**: bromek *N*-(*N*'-2,6-dimetylofenyloacetamido)cynchonidyny



Dwuetapową syntezę związku o Wzorze 1d prowadzono jak w Przykładzie 1. Amid 2d 2,6 g (99%) otrzymano w postaci białego ciała stałego (tt 150–151°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,68 (s, 1H), 7,12–7,04 (m, 3H), 4,05 (s, 2H), 2,15 (s, 6H).

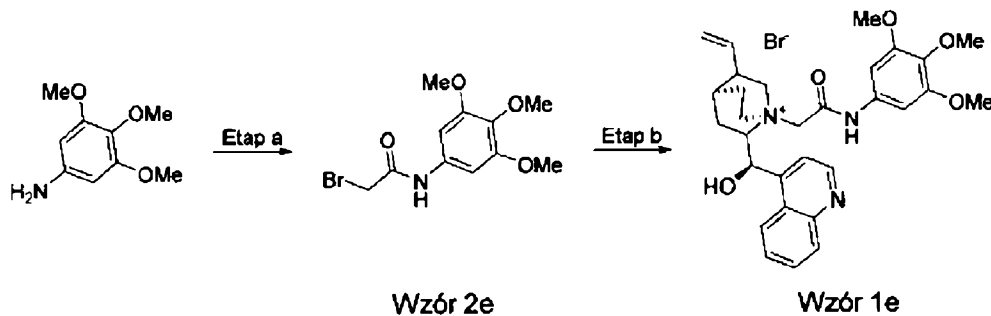
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 164,7, 135,1, 134,2, 127,7, 126,7, 29,3, 17,8.

Związek o Wzorze 1d 1,77 g (97%) otrzymano w postaci białego ciała stałego (tt 217–218°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,45 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82–7,73 (m, 2H), 7,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20–7,11 (m, 3H), 6,88 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,16 (bs, 1H), 5,72–5,60 (m, 1H), 5,14 (dd, $J = 28,9, 16,7$ Hz, 2H), 4,89 (t, $J = 14,7$ Hz, 2H), 4,49 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,05 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,83 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 2,89 (bs, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,10 (bs, 2H), 2,02–1,92 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 162,9, 150,1, 147,5, 144,8, 138,0, 135,1, 133,3, 129,8, 129,4, 127,9, 127,2, 126,9, 124,2, 123,2, 120,0, 115,7, 65,3, 64,4, 60,0, 58,5, 55,5, 36,8, 25,3, 24,7, 21,0, 18,3.

Przykład 5. Dwuetapowa synteza związku o Wzorze 1e: bromek *N*-(*N'*-3,4,5-trimetoksyfenyloacetamido)cynchonidyny



Dwuetapową syntezę związku o Wzorze 1e prowadzono jak w Przykładzie 1. Amid 2e 3,1 g (94%) otrzymano w postaci białego ciała stałego (tt 125–126°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,62 (s, 3H).

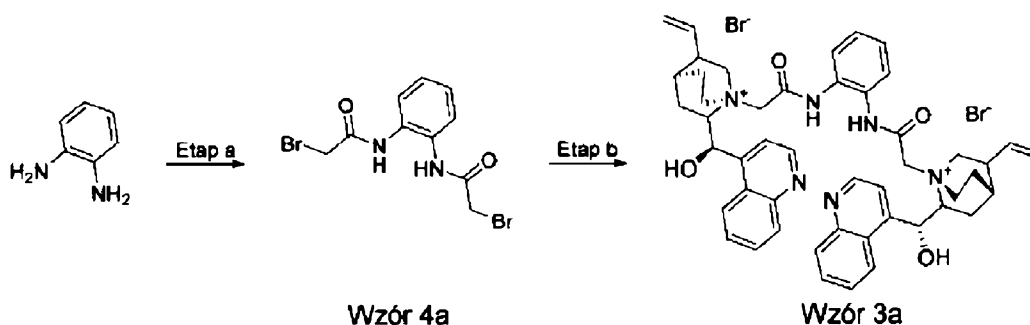
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 164,5, 152,7, 134,7, 133,8, 97,0, 60,1, 55,7, 30,4.

Związek o Wzorze 1e 1,9 g (95%) otrzymano w postaci kremowego ciała stałego (tt 147–148°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,07 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,84–7,75 (m, 2H), 7,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,75 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,79–5,64 (m, 1H), 5,19 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,93 (t, $J = 12,7$ Hz, 2H), 4,72 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,27 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,07 (dd, $J = 36,1, 12,5$ Hz, 4H), 1,20 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 162,4, 152,9, 150,1, 147,6, 144,8, 138,1, 134,5, 133,8, 129,9, 129,4, 126,9, 124,2, 123,0, 120,0, 116,1, 97,6, 65,1, 65,0, 60,8, 60,2, 59,5, 55,9, 55,4, 37,0, 25,3, 24,7, 20,7.

Przykład 6. Dwuetapowa synteza związku o Wzorze 3a: dibromek *N,N'*-(1,2-fenyleno)bis(2-cynchonidynoacetamidu)

**Etap a**

1,2-diaminobenzen (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 $0^\circ C$ i wkroplono powoli roztwór bromku bromoacetyl (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 2,8 g (87%) otrzymano w postaci bezbarwnego ciała stałego o (tt $175\text{--}176^\circ C$ (rozkład)).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,71 (s, 2H), 7,53 (dd, $J = 5,7, 3,6$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 6,0, 3,5$ Hz, 2H), 4,12 (s, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,2, 130,3, 125,6, 124,9, 30,2.

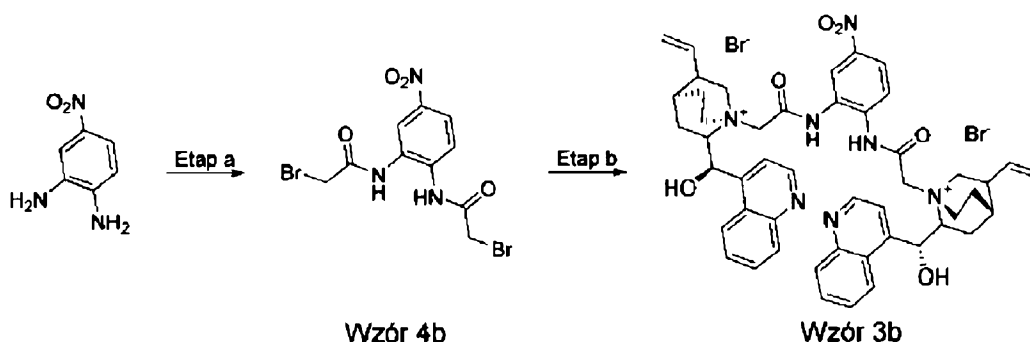
Etap b

Do roztworu cynchonidyny (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 1,36 g (85%), otrzymano w postaci białego osadu (tt $209\text{--}210^\circ C$).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,58 (s, 2H), 8,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,81–7,70 (m, 4H), 7,55 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,40 (bs, 2H), 6,66 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 6,27 (s, 2H), 5,67–5,55 (m, 2H), 5,22 (dd, $J = 45,5, 16,3$ Hz, 4H), 4,93 (dd, $J = 58,5, 12,8$ Hz, 4H), 4,45 (bs, 2H), 4,27 (d, $J = 8,9$ Hz, 4H), 4,09 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,83 (bs, 2H), 2,03–1,94 (m, 4H), 1,14 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163,2, 150,1, 147,5, 144,8, 137,9, 129,8, 129,5, 129,3, 127,1, 126,2, 125,6, 124,1, 123,3, 120,0, 115,9, 65,3, 65,0, 60,5, 59,7, 55,1, 36,8, 25,2, 24,6, 20,8.

P r z y k ł a d 7. Dwuetapowa synteza związku o Wzorze 3b: dibromek N,N' -(4-nitro-1,2-fenyleno)bis(2-cynchonidynoacetamid)



Dwuetapową syntezę związku o Wzorze **3b** prowadzono jak w Przykładzie 6. Diamid **4b** 3,1 g (85%) otrzymano w postaci jasnożółtego ciała stałego (tt $152\text{--}153^\circ C$).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 9,0$, 2,6 Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,17 (s, 2H).

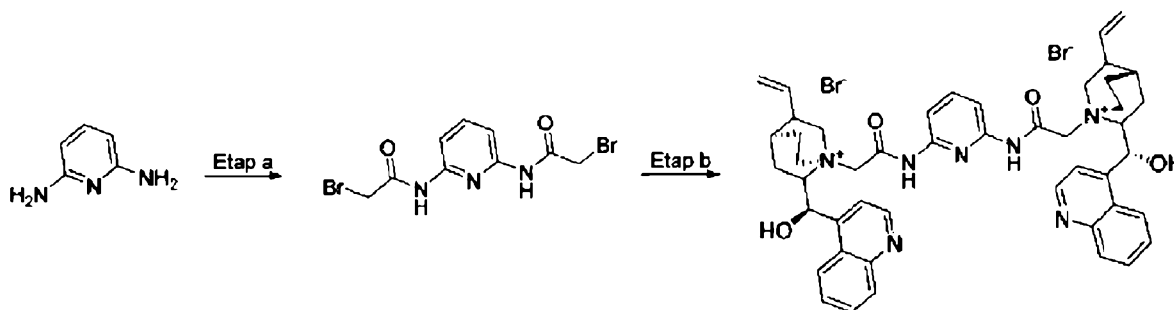
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,7, 165,6, 143,5, 136,5, 129,8, 124,3, 120,8, 119,9, 30,1 (x2).

Związek o Wzorze **3b** 1,64 g (98%) otrzymano w postaci jasnożółtego ciała stałego (tt 211–212°C (rozkład)).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,94 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 8,96 (dd, $J = 4,4$, 2,3 Hz, 2H), 8,77 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,34–8,22 (m, 4H), 8,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,81–7,71 (m, 4H), 7,59 (dd, $J = 15,7$, 7,7 Hz, 2H), 6,66 (s, 2H), 6,31 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 5,74–5,59 (m, 2H), 5,34 (dd, $J = 36,0$, 15,7 Hz, 2H), 5,18 (dd, $J = 17,2$, 10,1 Hz, 2H), 5,04 (dd, $J = 15,6$, 5,1 Hz, 2H), 4,89 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 4,46 (bs, 2H), 4,34–4,17 (m, 4H), 4,11 (dd, $J = 18,5$, 11,2 Hz, 2H), 3,87 (dd, $J = 20,6$, 9,7 Hz, 2H), 2,85 (bs, 2H), 2,15–1,98 (m, 8H), 1,22–1,13 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 172,6, 163,7, 150,1, 147,5, 144,8, 144,7, 144,1, 141,2, 137,9, 129,8, 129,3, 127,2, 127,1, 124,1, 123,3, 120,8, 120,0, 116,0, 65,6, 65,0, 60,6, 59,7, 55,0, 36,9, 25,3, 24,7, 20,8.

Przykład 8. Dwuetałowa synteza związku o Wzorze 3c: dibromek *N,N'*-(pirydyn-2,6-diylo)bis(2-cynchonidynoacetamidu)



Wzór 4c

Wzór 3c

Dwuetałową syntezę związku o Wzorze **3c** prowadzono jak w Przykładzie 6. Diamid **4c** 2,87 g (89%) otrzymano w postaci kremowego ciała stałego (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).

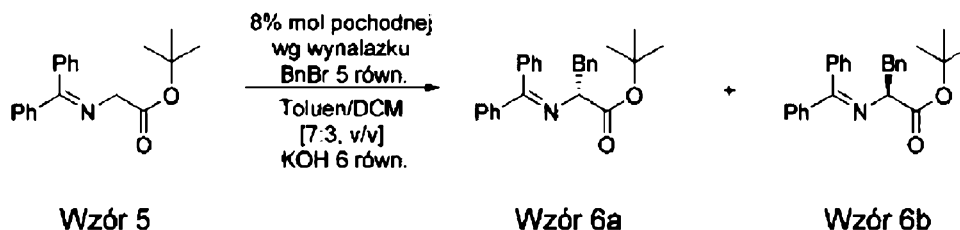
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 165,7, 149,8, 140,5, 109,6, 30,2.

Reakcję prowadzono w acetonie. Związek o Wzorze **3c** 1,5 g (93%) otrzymano w postaci jasnożółtego ciała stałego (tt 204–205°C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,16 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,18–8,04 (m, 4H), 7,84–7,76 (m, 2H), 7,59 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,79–5,64 (m, 1H), 5,15 (dd, $J = 35,2$, 16,7 Hz, 2H), 4,92 (dd, $J = 25,1$, 13,1 Hz, 2H), 4,45 (bs, 1H), 4,29 (bs, 2H), 4,04 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,82 (bs, 1H), 2,88 (bs, 1H), 2,16–1,96 (m, 4H), 1,19 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 164,0, 150,2, 149,3, 147,6, 144,8, 141,2, 138,1 (x2), 130,0, 129,4, 127,0, 124,2, 122,9, 120,1, 115,9, 65,0 (x2), 60,6, 59,4, 55,5, 36,9, 25,3, 24,7, 20,8.

Przykład 9. Zastosowanie pochodnych amidowych alkaloidów chinowca o Wzorze 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 3a, 3b, 3c jako katalizatorów reakcji asymetrycznego alkiłowania zasad Schiffa z udziałem pochodnych iminowych estrów α -aminokwasów jako substratów.



Wzór 5

Wzór 6a

Wzór 6b

Pochodną amidową alkaloidu chinowca według wynalazku (0,016 mmol) oraz ester *tert*-butylowy *N*-(difenylometyleno)-glicyny **5** (59 mg, 0,2 mmol) rozpuszczono w mieszaninie toluen/chlorek metylenu (7:3, v/v) (1 ml). Następnie dodano bromek benzylu (0,6 mmol, 72 μ l), a następnie 50% roztworu KOH (0,6 ml). Reakcję prowadzono w temperaturze 0°C przez 8–12 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.

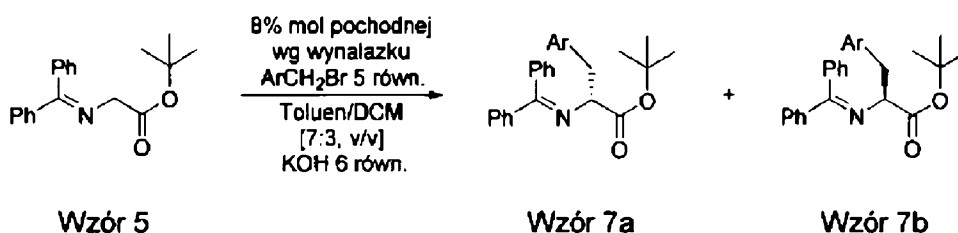
Wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

T a b e l a 2. Zestawienie wyników uzyskanych dla reakcji asymetrycznego alkirowania zasad Schiffa z udziałem związku **5** jako substratu oraz odpowiedniej pochodnej według wynalazku jako katalizatora.

L.p.	Pochodna według wynalazku, Wzór nr	Konfiguracja na węglu C ₉ związku o wzorze	Stereochemia głównego enancjomery	Ee [%]	Wydajność reakcji [%]
1	1a	<i>R</i>	<i>S</i>	31	86
2	1b	<i>R</i>	<i>S</i>	74	97
3 ^a	1b	<i>R</i>	<i>S</i>	73	91
4 ^b	1b	<i>R</i>	<i>S</i>	72	95
5	1c	<i>R</i>	<i>S</i>	73	97
6	1d	<i>R</i>	<i>S</i>	67	95
7	1e	<i>R</i>	<i>S</i>	63	81
8	3a	<i>R</i>	<i>S</i>	30	91
9	3b	<i>R</i>	<i>S</i>	80	98
10	3c	<i>R</i>	<i>S</i>	78	97

Nadmiar enancjomeryczny oznaczono za pomocą chiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), z zastosowaniem kolumny Daicel Chiralcel OD-H, jako eluent stosując mieszaninę heksan/izopropanol [99,5:0,5, v/v], przepływ = 0,5 ml/min, z detekcją (UV-DAD) przy $\lambda = 254$ nm. Czasy retencji: 19,6 min (*R*) oraz 30,2 min (*S*). ^a Reakcja prowadzona w temperaturze 0°C z wykorzystaniem 5% mol. katalizatora. ^b Reakcja prowadzona w temperaturze pokojowej przy użyciu stałego KOH (3 równ. mowe).

Przykład 10. Zastosowanie pochodnej amidowej alkaloidu chinowca według wynalazku o Wzorze 1b jako katalizatora reakcji asymetrycznego alkirowania z udziałem podstawionych bromków benzylu.



Dla pochodnej amidowej alkaloidu chinowca według wynalazku o Wzorze 1b reakcję przeprowadzono zgodnie z procedurą z Przykładu 9, przy zastosowaniu szeregu podstawionych bromków benzylu jako czynników alkiujących. Wyniki nadmiaru enancjomerycznego oraz wydajności przedstawiono w Tabeli 3.

T a b e l a 3. Zestawienie wyników uzyskanych dla reakcji asymetrycznego alkilowania zasad Schiffa z udziałem związku **5** jako substratu, szeregu czynników alkilujących oraz pochodnej według wynalazku o Wzórce **1b** jako katalizatora.

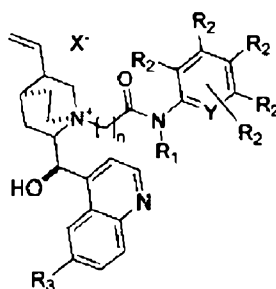
L.p.	Czynnik alkilujący	Główny enancjomer	Ee [%]	Wydajność reakcji [%]	Czas retencji [min]	
					R (Wzór 7a)	S (Wzór 7b)
1	BnBr	S	74	98	19,6	30,2
2	2-F-PhCH ₂ Br	S	88	95	19,7	23,0
3	2-Cl-PhCH ₂ Br	S	76	97	25,4	28,3
4	3-Cl-PhCH ₂ Br	S	53	94	18,9	29,2
5	4-Cl-PhCH ₂ Br	S	82	93	13,3	20,8
6	2-Me-PhCH ₂ Br	S	62	92	29,8	54,0
7	3-Me-PhCH ₂ Br	S	66	94	24,5	35,9
8	4-Me-PhCH ₂ Br	S	78	91	14,8	16,2

Nadmiar enancjomeryczny oznaczono za pomocą chiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), z zastosowaniem kolumny Daicel Chiralcel OD-H, jako eluent stosując mieszaninę heksan/izopropanol [99,5:0,5, 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 pochodne amidowe alkaloidów 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). Pochodne amidowe alkaloidów chinowców według wynalazku znajdują zastosowanie jako katalizatory PTC zarówno w warunkach ciecz–ciecz jak i ciecz–ciało stałe.

Zastrzeżenia patentowe

1. Pochodna amidowa alkaloidu chinowca o Wzorce 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 metoksylową (-OCH₃);

X⁻ oznacza dowolny anion nieorganiczny;

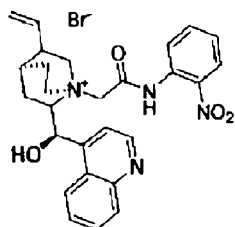
Y oznacza atom azotu lub grupę CH.

2. Pochodna amidowa alkaloidu chinowca według zastrz. 1, przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

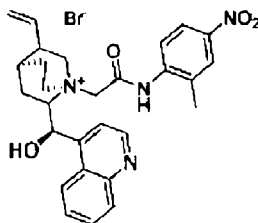
- R₁** oznacza atom wodoru lub alkil C₁-C₅;
R₂ oznacza atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;
R₃ oznacza atom wodoru;
X⁻ oznacza **Br⁻**;
Y oznacza grupę CH.

3. Pochodna amidowa alkaloidu chinowca według zastrz. 1, przy czym pochodna jest określona poniższym Wzorem 1b:



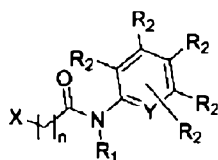
Wzór 1b

4. Pochodna amidowa alkaloidu chinowca według zastrz. 1, przy czym pochodna jest określona poniższym Wzorem 1c:



Wzór 1c

5. Sposób wytwarzania pochodnej amidowej alkaloidu chinowca określonej w dowolnym z zastrz. 1 do 4, **znamienny tym**, że obejmuje poddanie reakcji nie więcej niż dwóch równoważników molowych związku o 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;

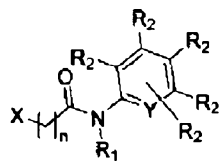
R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN) alkoksylową -OC₁-C₁₂;

X oznacza atom Cl lub Br;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH;

z alkaloidem chinowca wybranym z grupy spośród cynchoniny, cynchonidyny, chininy albo chinidyny, 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 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;

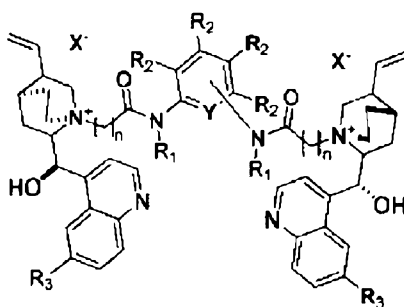
R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;

X oznacza Br;

Y oznacza grupę CH;

z alkaloidem chinowca wybranym z grupy spośród cynchoniny, cynchonidyny, chininy albo chinidyny, 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 aceton.
8. Sposób wytwarzania według dowolnego z zastrz. 5 do 7, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności 1 równoważnika molowego związku o Wzorze 2.
9. Sposób wytwarzania według dowolnego z zastrz. 5 do 8, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w atmosferze gazu obojętnego.
10. Pochodna amidowa alkaloidu chinowca o 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.

11. Pochodna amidowa alkaloidu chinowca według zastrz. 10, przy czym:

n oznacza liczbę całkowitą w zakresie od 1 do 2;

R₁ oznacza atom wodoru lub alkil C₁-C₅;

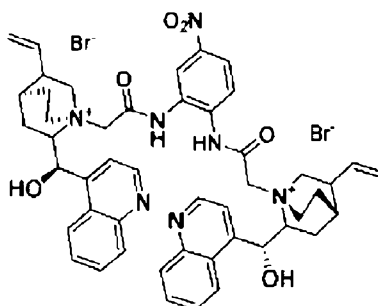
R₂ oznacza atom wodoru, alkil C₁-C₁₂ lub grupę nitrową;

R₃ oznacza atom wodoru;

X⁻ oznacza Br;

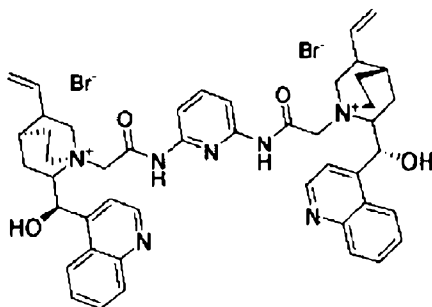
Y oznacza grupę CH.

12. Pochodna amidowa alkaloidu chinowca według zastrz. 10, przy czym pochodna jest określona poniższym wzorem 3b:



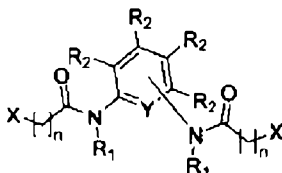
Wzór 3b

13. Pochodna amidowa alkaloidu chinowca według zastrz. 10, przy czym pochodna jest określona poniższym Wzorem 3c:



Wzór 3c

14. Sposób wytwarzania pochodnej amidowej alkaloidu chinowca o Wzorze 3 określonej w dowolnym z zastrz. 10 do 13, **znamienny tym**, że obejmuje poddanie reakcji nie więcej niż jednego równoważnika molowego związku o 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;

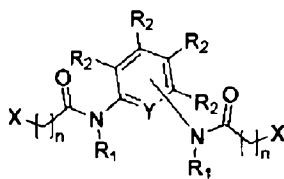
R₂ oznacza niezależnie atom wodoru, atom halogenu, alkil C₁-C₁₂, aryl C₅-C₁₆, rozgałęziony alkil C₁-C₅, grupę nitrową (-NO₂), trifluorometylową (-CF₃), nitylową (-CN) alkoksylową -OC₁-C₁₂;

X oznacza atom Cl lub Br;

Y oznacza atom azotu lub grupę CH;

z alkaloidem chinowca wybranym z grupy spośród cynchoniny, cynchonidyny, chininy albo chinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotowym, w temperaturze wrzenia.

15. Sposób wytwarzania według zastrz. 14, **znamienny tym**, że obejmuje poddanie reakcji nie więcej niż jednego równoważnika molowego związku o 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;

z alkaloidem chinowca wybranym z grupy spośród cynchoniny, cynchonidyny, chininy albo chinidyny, przy czym reakcję prowadzi się w czasie od 1 do 5 godzin, w rozpuszczalniku aprotonowym, w temperaturze wrzenia.

16. Sposób wytwarzania według dowolnego z zastrz. 14 albo 15, **znamienny tym**, że rozpuszczalnik aprotonowy stanowi THF albo aceton.
17. Sposób wytwarzania według dowolnego z zastrz. 14 do 16, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności 0,5 równoważnika molowego związku o Wzorze 2.
18. Sposób wytwarzania według dowolnego z zastrz. 14 do 17, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w atmosferze gazu obojętnego.
19. Zastosowanie pochodnej amidowej alkaloidu chinowca określonej w dowolnym z zastrz. 1 do 4 albo pochodnej amidowej alkaloidu chinowca określonej w dowolnym z zastrz. 10 do 13 jako katalizatora w asymetrycznej reakcji zachodzącej w warunkach przeniesienia fazowego (PTC).
20. Zastosowanie według zastrz. 19, przy czym wymienioną reakcją jest asymetryczna reakcja alkilowania zasad Schiffa z udziałem pochodnych iminowych estrów α -aminokwasów jako substratów.
21. Zastosowanie według zastrz. 19 albo 20, przy czym reakcja przebiega w warunkach przeniesienia fazowego ciecz–ciecz albo ciecz–ciało stałe.