



Politechnika Wroclawska

Wydział Chemiczny

Synteza i zastosowanie chiralnych związków
N-heterocyklicznych, pochodnych
2-azabicykloalkanowych

ROZPRAWA DOKTORSKA

Dominika Iwan

Promotor

Prof. dr hab. inż. Elżbieta Wojaczyńska

Wrocław, 2023

Pragnę złożyć najserdeczniejsze podziękowania Pani Promotor prof. dr. hab. inż. Elżbiecie Wojaczyńskiej za lata niezwyklej współpracy, pomoc w przygotowaniu dysertacji, życzliwość oraz wskazanie interesującego kierunku badań.

Dziękuję koleżankom i kolegom z zespołu, z którymi miałam przyjemność pracować, za cenne dyskusje oraz wspianą atmosferę pracy, a także wszystkim Osobom, z którymi dane mi było współpracować w trakcie przygotowywania rozprawy.

Szczególne podziękowania kieruję do moich Rodziców i Brata za cierpliwość, motywację oraz nieustające wsparcie.

Streszczenie

Tematem dysertacji jest stereoselektywna synteza pochodnych 2-azabicykloalkanowych oraz zastosowanie enancjomerycznie i diastereomerycznie czystych związków w badaniach ukierunkowanych zarówno na sprawdzenie potencjalnej aktywności biologicznej, jak i zdolności organokatalitycznych otrzymanych pochodnych.

W swoich badaniach przeprowadziłam modyfikacje bicyklicznego szkieletu 2-azabicyklo[2.2.1]heptenu, otrzymywanego w sposób wydajny i stereoselektywny w asymetrycznej cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera, z niedrogich i łatwo dostępnych substratów. Otrzymałam serię nowych, nieopisanych w literaturze, odpowiednio funkcjonalizowanych pochodnych, m.in. sulfonamidy, tiomoczniki, amidy.

Związki przeznaczone do badań bioaktywności przygotowałam pod kątem testów aktywności przeciwwirusowej, przeciwnowotworowej, przeciwbakteryjnej oraz przeciwgrzybiczej. Z kolei właściwości organokatalityczne sprawdziłam w wybranych przekształceniach asymetrycznych: reakcji aldolowej, addycji Michaela oraz reakcji α -aminowania związków karbonylowych.

Wykonane eksperymenty pozwoliły wyłonić kilka związków jako kandydatów na leki, m.in. pochodną 2-azabicyklo[3.2.1]oktanową z podstawnikiem dansylowym – inhibitorem proteazy VP24 wirusa opryszczki typu 1 – czy fluorowaną pochodną 2-azabicyklo[2.2.1]heptanową z podstawnikiem bifenylowym do stosowania w terapiach przeciwnowotworowych. Większość pochodnych 2-azabicykloalkanowych wykazuje niską toksyczność.

Zastosowanie optycznie czynnych sulfonamidów dansylowych z różnymi układami *N*-heterocyklicznymi jako organokatalizatorów w reakcji elektrofilowego α -aminowania aldehydu 2-fenylopropionowego skutkowało bardzo dobrymi wynikami. Dwa organokatalizatory (2-azabicyklo[2.2.1]heptanowy z drugorzędową aminą w pierścieniu oraz pirolidynowy) katalizowały reakcję w sposób bardzo wydajny i wysoce enancjoselektywny (do 100% wydajności oraz 98% *ee*, przy czym, przy użyciu pochodnej bicyklicznej otrzymywano mniej satysfakcjonujące wyniki niż dla pochodnej monocyklicznej).

Otrzymane pochodne oraz ich udowodniony potencjał, potwierdzony w badaniach, będących przedmiotem niniejszej pracy doktorskiej stanowią istotny wkład w chemię chiralnych mostkowanych związków *N*-heterocyklicznych oraz są interesującym materiałem do dalszej eksploracji.

Abstract

The topic of the dissertation includes stereoselective synthesis of 2-azabicycloalkane derivatives and application of the enantiomerically and diastereomerically pure compounds in multidirectional studies of both, biological and organocatalytic activity of the prepared compounds.

During conducted studies I modified the 2-azabicyclo[2.2.1]heptene scaffold, derived from efficient and stereoselective aza-Diels-Alder cycloaddition, from inexpensive and easily available substrates. I synthesized the series of novel, never published in the literature before, appropriately functionalized derivatives, *e.g.* sulfonamides, thioureas, amides.

The compounds designed for bioactivity studies were prepared to be tested as antiviral, antiproliferative and antimicrobial agents. Organocatalytic activity was studied in selected asymmetric transformations: aldol reaction, Michael addition and α -amination of carbonyl compounds.

The performed experiments proved the activity of several compounds which might be considered as novel drug candidates, *e.g.* 2-azabicyclo[3.2.1]octane derivative with dansyl substituent – inhibitor of protease VP24 of herpes virus type 1 – or fluorinated derivative with 2-azabicyclo[2.2.1]heptane skeleton with biphenyl substituent to use in cancer chemotherapy. Most of the synthesized 2-azabicycloalkane derivatives are not toxic toward normal cells.

Application of optically active dansyl sulfonamides with various *N*-heterocyclic units as organocatalysts in the reaction of electrophilic α -amination of 2-phenylpropanal yielded very promising results. Two organocatalysts (2-azabicyclo[2.2.1]heptane with secondary amine in the ring and pyrrolidine one) catalyzed the reaction very efficiently and highly enantioselectively (up to 100% yield and 98% *ee*, though the results obtained for a monocyclic derivative were more satisfying than those for a bicyclic one).

Synthesized and fully characterized derivatives and their undoubtable potential revealed in the studies described in the thesis constitute essential contribution into the chemistry of the chiral bridged *N*-heterocyclic compounds and might be considered as interesting subject to further exploration.

Wykaz publikacji opisujących wyniki badań będących przedmiotem niniejszej dysertacji

Steppeler, F., Iwan, D., Gaida, R., Denel-Bobrowska, M., Olejniczak, A.B., Wojaczyńska, E., *Chiral 2-azabicycloalkanes bearing 1,2,3-triazole, thiourea, and ebselen moieties – Synthesis and biological activity*, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, **164**, 114908.

Pachota, M., Grzywa, R., Iwanejko, J., Synowiec, A., Iwan, D., Kamińska, K., Skoreński, M., Bielecka, E., Szczubiałka, K., Nowakowska, M., Mackereth, C.D., Wojaczyńska, E., Sieńczyk, M., Pyrc, K., *Novel inhibitors of HSV-1 protease effective in vitro and in vivo*, *Antiviral Research*, 2023, **213**, 105604.

Iwan, D., Kamińska, K., Denel-Bobrowska, M., Olejniczak, A.B., Wojaczyńska, E., *Chiral sulfonamides with various N-heterocyclic and aromatic units – Synthesis and antiviral activity evaluation*, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, **153**, 113473.

Iwan, D., Kamińska, K., Wojaczyńska, E., *Application of Polyamines and Amino Acid Derivatives Based on 2-Azabicycloalkane Backbone in Enantioselective Aldol Reaction*, *Molecules*, 2021, **26**, 5166.

Iwan, D., Kamińska, K., Wojaczyńska, E., Psurski, M., Wietrzyk, J., Daszkiewicz, M., *Biaryl sulfonamides based on the 2-azabicycloalkane skeleton - synthesis and antiproliferative activity*, *Materials*. 2020, **13**, 5010.

Samadaei, M., Pinter, M., Senfter, D., Madlener, S., Rohr-Udilova, N., Iwan, D., Kamińska, K., Wojaczyńska, E., Wojaczyński, J., Kochel, A., *Synthesis and cytotoxic activity of chiral sulfonamides based on the 2-azabicycloalkane skeleton*, *Molecules*, 2020, **25**, 2355.

Prace przeglądowe

Wojaczyńska, E., Steppeler, F., Iwan, D., Scherrmann, M.-C. Marra, A., *Synthesis and applications of carbohydrate-based organocatalysts*, *Molecules*, 2021, **26**, 7291.

Steppeler, F., Iwan, D., Wojaczyńska, E., Wojaczyński, J., *Chiral thioureas - preparation and significance in asymmetric synthesis and medicinal chemistry*, *Molecules*, 2020, **25**, 401.

Wykaz publikacji, które zawierają wyniki badań niezaprezentowanych w niniejszej dysertacji

Kamińska, K., Iwan, D., Iglesias-Reguant, A., Spałek, W., Daszkiewicz, M., Sobolewska, A., Zalesny, R., Wojaczyńska, E., Bartkiewicz, S., *Synthesis, spectroscopic and computational studies of photochromic azobenzene derivatives with 2-azabicycloalkane scaffold*, Journal of Molecular Liquids, 2022, **363**, 119869.

Wykaz patentów i zgłoszeń patentowych

Patent, Polska: Wojaczyńska, E., Iwan, D., Kamińska, K., *Chiralne sulfonamidy oparte na szkielecie 2-azabicykloalkanowym z podstawnikiem dansylowym oraz sposób ich wytwarzania*, nr PL 239538.

Patent, Polska: Wojaczyńska, E., Iwan, D., Grzywa, R., Sieńczyk, M., Pyrc, K., Pachota, M., *Chiralna pochodna 2-azabicykloalkanowa z podstawnikiem dansylowym oraz jej zastosowanie*, nr PL 237651.

Zgłoszenie patentowe międzynarodowe: Wojaczyńska, E., Iwan, D., Grzywa, R., Sieńczyk, M., Pyrc, K., Pachota, M., *Use of a chiral 2-azabicycloalkane derivative with dansyl substituent as VP24 protease inhibitor to inhibit the replication of HSV-1 virus*, WO 2020/222666 A1.

Zgłoszenie patentowe, Polska: Wojaczyńska, E., Iwan, D., Kamińska, K., *Chiralne sulfonamidy oparte na szkielecie 2-azanorbornylowym o symetrii C1 i C2 oraz sposób ich wytwarzania*, nr P 425926.

Udział w konferencjach naukowych o zasięgu międzynarodowym i krajowym

Iwan, D., Kamińska, K., Wojaczyńska, E., *Influence of ring expansion in aza(bi)cyclic sulfonamide derivatives with [5-(dimethylamino)naphthalene-1-sulfonyl] substituent on the organocatalytic properties*, Poster. 22nd Tetrahedron Symposium, Lizbona 2022.

Iwan, D., Kamińska, K., Wojaczyńska, E., *Synthesis and catalytic activity of chiral 2-azabicycloalkanes as derivatives of proline-based catalysts*, Poster. 21st Tetrahedron Symposium, online 2021.

Iwan, D., Pachota, M., Grzywa, R., Sieńczyk, M., Daszkiewicz, M., Pyrc, K., Synowiec, A., Kamińska, K., Wojaczyńska, E., *Synteza i zastosowanie nowej chiralnej pochodnej 2-*

azabicykloalkanowej jako inhibitora proteazy VP24 wirusa HSV-1, Poster. VI Konferencja Związki biologicznie czynne: aktywność, struktura, synteza, Białystok 2019.

Iwan, D., Kamińska, K., Wojaczyńska, E., *Synthesis and application of novel chiral derivatives based on 2-azabicycloalkane scaffold as analogues of proline-based catalysts*, Poster. 5th Symposium on Asymmetric Synthesis, Warszawa 2019.

Iwan, D., Kamińska, K., Wojaczyńska, E., Daszkiewicz, M., *Synteza i zastosowanie nowej chiralnej pochodnej 2-azabicykloalkanowej – inhibitora proteazy VP24 do hamowania replikacji wirusa HSV-1*, Komunikat. XVII Ogólnopolskie Seminarium dla Doktorantów i Studentów *Na pograniczu chemii i biologii*, Jastrzębia Góra 2019.

Iwan, D., Kamińska, K., Wojaczyńska, E., Bartkiewicz, S., *Optical control of physicochemical properties of azabicyclothiourea derivatives*, Poster. Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds, Łódź 2018.

Nagrody i wyróżnienia

Wyróżnienie w XII Ogólnopolskim Konkursie Student - Wynalazca: Patent, Polska: Wojaczyńska, E., Iwan, D., Grzywa, R., Sieńczyk, M., Pyrc, K., Pachota, M., *Chiralna pochodna 2-azabicykloalkanowa z podstawnikiem dansylowym oraz jej zastosowanie*, nr PL 237651.

Nagroda za poster *Synteza i zastosowanie nowej chiralnej pochodnej 2-azabicykloalkanowej jako inhibitora proteazy VP24 wirusa HSV-1* na VI Konferencji Związki biologicznie czynne: aktywność, struktura, synteza w Białymstoku.

Projekty

Wykonawca projektu Harmonia 2018/30/M/ST5/00401 w latach 2019-2021, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

Staż naukowe

Staż naukowy na Uniwersytecie w Montpellier, w Instytucie Biomolekuł im. Maxa Mousserona, pod kierunkiem prof. Alberta Marry. Tematyka stażu: *Synteza i charakterystyka pochodnych*

kaliksarenowych, prekursorów nowych multiwalencyjnych organokatalizatorów. Marzec-maj 2022 (6 tygodni).

Staż naukowy na Uniwersytecie w Perugii, Katedra Nauk Farmaceutycznych, pod kierunkiem prof. Oriany Tabarrini. Tematyka stażu: *Projektowanie i synteza potencjalnych chemoterapeutyków, pochodnych fenotiazyny oraz benzotiazyny. Lipiec-październik 2018 (10 tygodni).*

WYKAZ ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW

- $\alpha 7$ -nACh – z ang. *$\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors*, $\alpha 7$ -cholinergiczny receptor nikotynowy
- AAC – z ang. *acyl halide-aldehyde cyclocondensation*, cyklokondensacja halogenek kwasowy-aldehyd
- a-DA, aza-DA – reakcja aza-Dielsa-Aldera
- ADME – z ang. *absorption, distribution, metabolism, and excretion*, wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie
- AdV5 – z ang. *human adenovirus*, ludzki adenowirus
- Ar – aryl
- A549 – linia komórkowa nowotworu płuc
- BALB/3T3 – linia komórkowa prawidłowych mysich fibroblastów
- 9-BBN – z ang. *9-borabicyclo[3.3.1]nonane*, 9-borabicyklo[3.3.1]nonan
- białko NS5A – białko niestrukturalne NS5A
- Boc – grupa *tert*-butoksykarbonylowa
- t*-Bu, *tert*-Bu – *tert*-butyl
- Cbz – grupa karboksybenzylowa
- CC₅₀ – z ang. *50% cytotoxicity concentration*, stężenie cytotoksyczności (stężenie badanego związku, przy którym żywotność komórek zmniejszenia się o 50%)
- COSY – z ang. *correlation spectroscopy*, spektroskopia korelacyjna
- CpH – cyklopentadien
- DA – reakcja Dielsa-Aldera
- DABCO – 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
- DBSA – z ang. *4-dodecylbenzenesulfonic acid*, kwas 4-dodecylobenzenosulfonowy
- DBU – z ang. *1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene*, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
- DCC - z ang. *N,N'-dicyclohexylcarbodiimide*, *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid
- DCU z ang. *N,N'-dicyclohexylurea*, *N,N'*-dicykloheksylomocznik
- DEA – dietanoloamina
- DEAD - z ang. *diethyl azodicarboxylate*, azodikarboksylan dietylu
- de* – z ang. *diastereomeric excess*, nadmiar diastereomeryczny
- DFT - ang. *discrete Fourier transform*, dyskretna transformata Fouriera
- DIAD - z ang. *diisopropyl azodicarboxylate*, azodikarboksylan diizopropylu
- DMAP – z ang. *4-dimethylaminopyridine*, 4-dimetyloaminopirydyna
- DMF - dimetyloformamid
- DMSO – z ang. *dimethylsulfoxide*, dimetylosulfotlenek

DPP 4- dipeptydylopeptydaza 4

DPPA – z ang. *diphenylphosphoryl azide*, azydek difenylofosforu

dr – z ang. *diastereomeric ratio*, stosunek diastereomeryczny

EC₅₀ – z ang. *half maximal effective concentration*, stężenie efektywne (stężenie badanego związku, przy którym 50% organizmów wykazuje odpowiedź w określonym czasie)

EDC – z ang. *1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide*, 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimid

ee - z ang. *enantiomeric excess*, nadmiar enancjomeryczny

ekwiw. - ekwiwalent

Et – etyl

EtOAc – octan etylu

EMCV – z ang. *encephalomyocarditis virus*, wirus zapalenia mózgu i mięśnia sercowego

EWG – z ang. *electron withdrawing group*, grupa wyciągająca elektrony (elektronoakceptorowa)

FDA – z ang. *Food and Drugs Administration*, Agencja Żywności i Leków

GMB – z ang. *glioblastoma multiforme*, glejak wielopostaciowy

GPE – tripeptyd Gly-Pro-Glu

HCC – z ang. *hepatocellular carcinoma*, rak wątrobowokomórkowy

HCMV – z ang. *human cytomegalovirus*, ludzki megalowirus

HCV – z ang. *hepatitis C virus*, wirus zapalenia wątroby typu C

HLMEC – z ang. *human lung microvascular endothelial cells*, ludzkie komórki śródbłonka mikronaczyniowego płuc

HMBC – z ang. *heteronuclear multiple bond coherence*, heterojądrowa korelacja dalekiego zasięgu

HPIV-3 – z ang. *human parainfluenza virus 3*, wirus paragrypy typu 3

HPLC – z ang. *high performance liquid chromatography*, wysokosprawna chromatografia cieczowa

HRMS – z ang. *high resolution mass spectrometry*, spektrometria mas wysokiej rozdzielczości

HSQC – z ang. *heteronuclear single quantum correlation*, heterojądrowa pojedyncza korelacja kwantowa

HSV-1 – z ang. *herpes simplex virus – 1*, wirus opryszczki typu 1

HT-29 – linia komórkowa raka okrężnicy

HUVEC – z ang. *human umbilical vein endothelial cells*, ludzkie komórki śródbłonka żyły pępowinowej

IC₅₀ – z ang. *half maximal inhibitory concentration*, stężenie hamujące (stężenie badanego związku, dla którego wzrost i proliferacja komórek w hodowli zostają zahamowane w 50%)

IR – z ang. *infrared spectroscopy*, spektroskopia podczerwieni

i-Pr – izopropyl

kat. - katalizator

LD₅₀ – z ang. *lethal dose*, dawka śmiertelna dla 50% badanych organizmów

LFA-1 – z ang. *lymphocyte function-associated antigen 1*, antygen związany z funkcją limfocytów 1

LoVo – linia komórkowa gruczolakoraka

MB – z ang. *medulloblastoma*, rdzeniak zarodkowy

mCPBA – z ang. *meta-chloroperoxybenzoic acid*, kwas *meta*-chloronadbenzoesowy

Me – metyl

MS – z ang. *molecular sieves*, sita molekularne

MV4-11 – linia komórkowa białaczki mielomonocytovej

NMR – z ang. *nuclear magnetic resonance*, magnetyczny rezonans jądrowy

Nu – nukleofil

PCR – z ang. *polymerase chain reaction*, reakcja łańcuchowa polimerazy

PI3K/mTOR - wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy do regulacji cyklu komórkowego

PLG – tripeptyd Pro-Leu-Gly

PPTN – z ang. *4-[4-(4-Piperidinylo)fenylo]-7-[4-(trifluorometylo)fenylo]-2-naftalenokarboksylowy kwas*, kwas 4-[4-(4-piperidynylo)fenylo]-7-[4-(trifluorometylo)fenylo]-2-naftalenokarboksylowy

p-TSA – z ang. *p-toluenesulfonic acid*, kwas *p*-toluenosulfonowy

Py – pirydyna

P2Y₁₄R – z ang. *purinergic receptor P2Y₁₄*, receptor purynergiczny P2Y₁₄

Receptor AMPA – receptor kwasu glutaminowego, pobudzany przez kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy

Receptor mGluR1 - metabotropowy receptor glutaminianergiczny grupy I

Receptor NK1 – receptor neurokininowy 1

SFC – z ang. *supercritical fluid chromatography*, chromatografia z eluentem w stanie nadkrytycznym

SI – z ang. *selectivity index*, indeks selektywności

SMBC – z ang. *simulated moving bed chromatography*, chromatografia z symulowanym ruchem złoża

Temp. pok. – temperatura pokojowa

TFA – z ang. *trifluoroacetic acid*, kwas trifluorooctowy

THF – tetrahydrofuran

TLC – z ang. *thin layer chromatography*, chromatografia cienkowarstwowa

TMSCl – z ang. *trimethylsilyl chloride*, chlorek trimetylosililu

t.w. – temperatura wrzenia

WHO – z ang. *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia

wt% – z ang. *weight percent*, procent wagowy

Spis treści

1. CEL PRACY.....	17
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA	20
2.1. Chiralność w chemii – związki optycznie czynne	20
2.1.1. Synteza asymetryczna	21
2.2. Związki <i>N</i> -heterocykliczne	25
2.2.1. Mostkowane związki azabicykliczne.....	28
2.2.1.1. Leki zawierające mostkowane fragmenty bicykloalkanowe	30
2.2.1.2. Leki zawierające szkielet morfinanowy, tropanowy lub chinuklidynowy	32
2.2.1.3. Współczesne doniesienia dotyczące bioaktywności związków aza- bicykloalkanowych	35
2.2.1.4. Organokatalizatory oparte na szkieletach bicykloalkanowych.....	39
A. <i>Pochodne alkaloidów chinowca</i>	39
B. <i>Pochodne tropanu</i>	45
C. <i>Pochodne kamfory</i>	46
2.2.2. Układ 2-azabicykloalkanowy.....	49
2.2.2.1. Zastosowanie związków zawierających szkielet 2-azanorbonylowy (2015 – 2022)	51
2.2.2.2 Otrzymywanie szkieletu 2-azanorbonylowego.....	54
<i>Cykloaddycja aza-Dielsa-Aldera</i>	54
2.2.2.3. Wybrane modyfikacje 2-azabicyklo[2.2.1]heptanu	59
2.3. Wybrane przekształcenia asymetryczne	61
2.3.1. <i>Reakcja aldolowa</i>	61
2.3.2. <i>Addycja Michaela</i>	63
2.3.3. <i>Reakcja α-aminowania związków karbonylowych</i>	65
3. BADANIA WŁASNE.....	68
3.1. Przygotowanie substratów do syntezy związków docelowych.....	69
3.1.1. Synteza estrów etylowych kwasu (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-fenyletylo]-2- azabicyklo[2.2.1]hept-5-eno-3-karboksylowego 4a i 4b , (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-1-fenyletylo)-2- azabicyklo[2.2.2]okt-5-eno-3-karboksylanu etylu 5 oraz adduktów 6	69
3.1.2. Reakcja uwodornienia estru etylowego kwasu (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-fenyletylo]-2- azabicyklo[2.2.1]hept-5-eno-3-karboksylowego 4a i (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-1-fenyletylo)-2- azabicyklo[2.2.2]okt-5-eno-3-karboksylanu etylu 5	74
3.1.3. Reakcja redukcji aminoestrów 7 i 10 , 11	75
3.1.4. Otrzymywanie bicyklicznych poliamin (di-, tri-, tetraamin) 18 , 20 , 23 , 26-28 , 30	76
3.1.5. Otrzymywanie kwasu (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(tert-butoksykarbonylo)-2- azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksylowego 31	80
3.2. Przygotowanie związków docelowych	81
3.2.1. Synteza chiralnych bicyklicznych amidów 32-35	81

3.2.2.	Synteza pochodnych sulfonamidowych 37-47	83
3.2.3.	Synteza pochodnych tiomocznikowych 50a-d	87
3.3.	Wyniki badań	88
3.3.1.	Aktywność biologiczna	88
3.3.1.1.	Badanie aktywności antyproliferacyjnej	88
3.3.1.2.	Badanie aktywności przeciwwirusowej	95
3.3.1.3.	Badanie aktywności przeciwgrzybiczej i antybakteryjnej	101
3.3.2.	Aktywność organokatalityczna	105
3.3.2.1.	Badania właściwości organokatalitycznych bicyklicznych poliamin, amidów oraz aminokwasu w stereoselektywnej reakcji aldolowej	105
3.3.2.2.	Badania właściwości organokatalitycznych N-heterocyklicznych sulfonamidów w wybranych przekształceniach enancjoselektywnych: addycji Michaela, reakcji aldolowej oraz reakcji α -aminowania aldehydów	109
3.3.3.	Organokataliza multiwalencyjna	113
3.4.	Podsumowanie i wnioski	121
4.	Część eksperymentalna	125
4.1.	Informacje ogólne	125
4.2.	Opisy syntezy i charakterystyka związków	125
4.2.1.	Procedury syntezy związków bazowych	125
4.2.1.1.	Synteza cykloadduktów aza-Dielsa-Aldera 4a, b oraz 5	125
4.2.1.2.	Synteza (1S,3R,4R)-2-((S)-1-feniloetylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksyłanu etylu 7	127
4.2.1.3.	Synteza bicyklicznych aminoalkoholi 12 oraz 13, 14	128
4.2.1.4.	Synteza bicyklicznego aldehydu 16	129
4.2.1.5.	Synteza bicyklicznego oksymu 17	130
4.2.1.6.	Synteza bicyklicznych azydków 19 oraz 24, 25	130
4.2.1.7.	Synteza bicyklicznego chlorku 21	131
4.2.1.8.	Synteza bicyklicznego nitrylu 22	131
4.2.1.9.	Synteza bicyklicznych diamin 18, 20, 23 oraz 26, 27	132
4.2.1.10.	Synteza bicyklicznego izotiocyjanianu 48	134
4.2.1.11.	Hydrogenoliza aminoestrów 4a oraz 5	135
4.2.1.12.	Synteza zabezpieczonych aminoestrów 10 oraz 11	135
4.2.1.13.	Hydroliza zasadowa aminoestrów 8 oraz 10	136
4.2.1.14.	Synteza dimerycznej iminy 29	136
4.2.1.15.	Synteza poliamin 28 oraz 30	137
4.2.2.	Procedura syntezy pochodnych amidowych 34 oraz 35	138
4.2.3.	Ogólna procedura prowadząca do heterocyklicznych aminoestrów 6	139
4.2.4.	Ogólna procedura syntezy pochodnych sulfonamidowych	140
4.2.5.	Ogólna procedura syntezy N-acylosulfonamidów	149

4.2.6. Ogólna procedura syntezy pochodnych tiomocznikowych	151
4.2.7. Opis procedur prowadzących do otrzymania pochodnych kaliksarenowych	153
4.3. Tabele z danymi krystalograficznymi	160
4.4. Procedury reakcji stereoselektywnych i chromatogramy wybranych produktów syntezy asymetrycznej.....	169
4.4.1. Asymetryczna reakcja aldolowa acetonu z <i>p</i> -nitrobenzaldehydem	169
4.4.2. Asymetryczna reakcja aldolowa cykloheksanonu z <i>p</i> -nitrobenzaldehydem w chloroformie lub solance.....	170
4.4.3. Asymetryczna reakcja Michaela malonianu dimetylu z β -nitrostyrenem	174
4.4.4. Asymetryczna reakcja α -aminowania 2-fenylpropanalu	175
4.5. Wybrane widma ^1H i ^{13}C nowych pochodnych 2-azabicykloalkanowych i piperidynowych	182
Piśmiennictwo.....	219

1. CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest synteza i charakterystyka nowych chiralnych związków *N*-heterocyklicznych oraz zastosowanie ich w wielokierunkowych badaniach, weryfikujących m.in. działanie przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze czy przeciwbakteryjne otrzymanych związków, a także ich skuteczność jako chiralnych organokatalizatorów w wybranych przekształceniach stereoselektywnych. Szkielet heterocykliczny jest często spotykanym elementem strukturalnym różnorodnych cząsteczek wykazujących szerokie spektrum aktywności biologicznej. Ponadto, w literaturze znanych jest wiele przykładów związków pierścieniowych, które zostały z powodzeniem zastosowane w syntezie asymetrycznej, ze względu na swoje właściwości organokatalityczne.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty oraz problemy, które wciąż inspirują naukowców do poszukiwania nowych rozwiązań w zakresie wymienionych dziedzin, część związków opracowywana była z zamiarem wykorzystania w badaniach biochemicznych, natomiast część z myślą o zastosowaniu w reakcjach asymetrycznych jako chiralne organokatalizatory.

Chemia związków heterocyklicznych oraz heterobicyklicznych cieszy się bardzo dużym zainteresowaniem, szczególnie po odkryciu niezwyklej właściwości *L*-proliny, niskocząsteczkowego, cyklicznego aminokwasu, o nieskomplikowanej budowie. Zespół profesor Wojaczyńskiej specjalizuje się m.in. w opracowywaniu nowych, chiralnych pochodnych azabicykloalkanowych, dlatego też swoje badania ukierunkowałam na otrzymywanie pochodnych zawierających głównie szkielet 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowy oraz 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy. Układy te są szczególnie interesujące m.in. ze względu na usztywnienie mostkowanej struktury, które ogranicza zmiany konformacji cząsteczki czy obecność wewnętrznych centrów stereogenicznych, tworzących się podczas stereoselektywnej cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera. Ponadto są one stosunkowo łatwo otrzymywane i można je bezproblemowo rozdzielić na odpowiednie diastereoizomery przy użyciu chromatografii kolumnowej. Możliwość licznych modyfikacji cząsteczek (np. addycja do wiązania podwójnego w pierścieniu, zachowanie chiralnego podstawnika na atomie azotu lub jego usunięcie w celu otrzymania dodatkowego donora wiązań wodorowych, a także możliwość stosowania różnorodnych dienów oraz dienofili do tworzenia nowych cykloadduktów) stanowi dodatkowy atut przy rozważaniu ich użyteczności jako chiralnych bloków budulcowych.

W ramach swojej pracy doktorskiej zdecydowałam się na syntezę m.in. pochodnych 2-azabicykloalkanowych oraz ich modyfikacje, w wyniku czego otrzymałam następujące grupy związków: sulfonamidy (w tym sulfonamidy *N*-acylowane), amidy, tiomoczniki, podjęłam także próby syntezy związków zawierających szkielet 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowy z cztero-

podstawionym centrum stereogenicznym w pozycji 3 bezpośrednio w reakcji aza-Dielsa-Aldera. Dodatkowo, podczas stażu na Uniwersytecie w Montpellier (pod kierunkiem prof. Alberto Marry) oraz kontynuując badania w laboratorium prof. Wojaczyńskiej, otrzymałam również pochodne 2-azabicykloalkanowe zawierające rusztowanie kaliks[4]arenowe.

Sulfonamidy są grupą związków od lat bardzo dobrze znaną i stosowaną w różnych gałęziach przemysłu. Odkąd w latach 30. ubiegłego wieku niemiecki noblista G. Domagk odkrył bakteriostatyczne właściwości prontosilu, a właściwie sulfanilamidu, sulfonamidy były szeroko wykorzystywane, przede wszystkim, w chemii medycznej. Mimo wielu już przeprowadzonych badań poświęconych tej grupie związków, zainteresowanie otrzymywaniem nowych układów jest wciąż bardzo duże. Jest to spowodowane, między innymi, poszukiwaniem alternatywnych struktur dla istniejących, nieskutecznych już, związków z tej klasy, na które mikroorganizmy są odporne. Ponadto, sulfonamidy są dobrze przebadane pod kątem aktywności biologicznej, zgromadzone przez lata dane mogą okazać się pomocne w projektowaniu nowych cząsteczek. Dodatkowo, niewątpliwą zaletą sulfonamidów jest stosunkowa łatwość ich otrzymywania z odpowiednich amin i halogenków sulfonylowych.

Wiązania peptydowe oraz ugrupowania tiomocznikowe również są istotnymi łącznikami tworzącymi związki o potencjale biologicznym. Niemniej jednak, wraz z postępami w dziedzinie syntezy asymetrycznej, związki zawierające te ugrupowania przyciągają uwagę badaczy właśnie ze względu na właściwości organokatalityczne. Obie grupy funkcyjne są zdolne do tworzenia wiązań wodorowych, a ich skuteczność w wybranych asymetrycznych reakcjach modelowych (m.in. reakcja Streckera, reakcja Michaela czy aza-Henry'ego) potwierdziły wyniki badań uznanych naukowców, np. E. Jacobsena czy Y. Takemoto.

Kaliksareny są makrocyclicznymi cząsteczkami, które stanowią bardzo użyteczny materiał budulcowy. Znalazły zastosowanie w licznych badaniach biomedycznych, m.in. w terapiach przeciwnowotworowych. Ich unikatowe właściwości pozwoliły również na opracowanie efektywnych katalizatorów metaloorganicznych wykorzystywanych m.in. w reakcji Suzukiego-Miyaura. Możliwość sprzęgania cząsteczki kaliksarenowej z układami chiralnymi otworzyła drogę do opracowywania multiwalencyjnych organokatalizatorów dla syntezy asymetrycznej.

Zrealizowanie celów przyświecających tej pracy pozwoli na poszerzenie obecnego stanu wiedzy na temat chiralnych mostkowanych związków bicyklicznych, pochodnych 2-azabicykloalkanów. Badania ukierunkowane zarówno na zastosowanie nowych cząsteczek w roli chiralnych organokatalizatorów, jak i w badaniach biologicznych, umożliwią dogłębne poznanie skuteczności układów, poprzez analizę motywów strukturalnych niezbędnych do wywołania pożądanej aktywności.

W celu przybliżenia tematyki układów heterocyklicznych i heterobicyklicznych, w części literaturowej zebrałam i uporządkowałam przykłady zastosowań cząsteczek zawierających mostkowany szkielet bicykloalkanowy oraz znane struktury policykliczne, przechodząc do układów 2-azabicyklicznych. Podobieństwo do związków naturalnie występujących w przyrodzie, liczne przykłady analogów strukturalnych wykorzystywanych jako leki, a także w roli chiralnych organokatalizatorów czy ligandów podkreśla wysoki potencjał, który drzemie w mostkowanych układach bicyklicznych. Zawężenie tej grupy do 2-azabicykloalkanów wynika z faktu, iż stanowią one bardzo interesujący, wciąż niewyczerpany, materiał do wielokierunkowej eksploracji.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2.1. Chiralność w chemii – związki optycznie czynne

Chociaż termin *chiralność* wprowadzony został już w 1884 roku¹ przez Williama Thomsona (lorda Kelvina), droga do odkrycia i wykorzystania narzędzi do otrzymywania związków optycznie czynnych była długa.

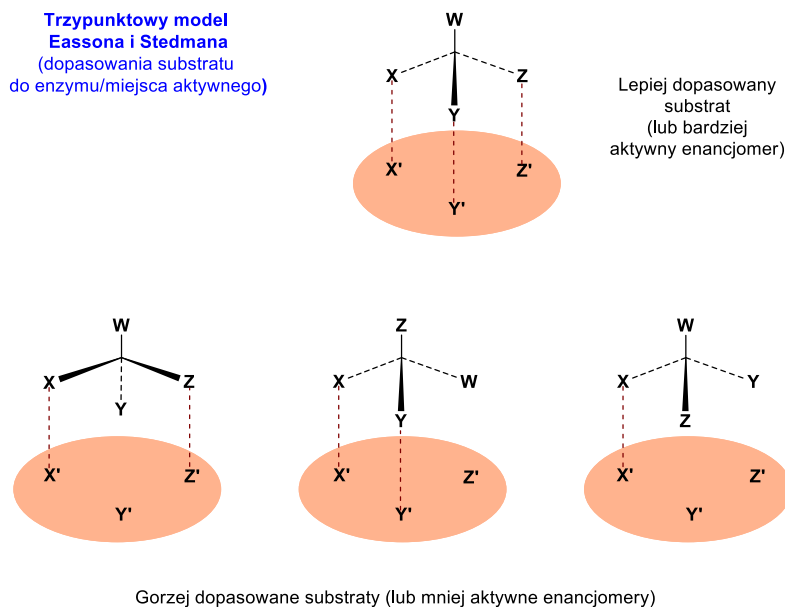
Chiralność cząsteczki identyfikowana jest z występowaniem przez nią w dwóch nieidentycznych, nienakładalnych na siebie formach, które pozostają lustrzanymi odbiciami względem siebie. Mimo iż skład atomów tworzących związek, ich połączenie ze sobą oraz kolejność wiązań się nie zmienia, dwie formy są nieidentyczne ze względu na różnice w przestrzennym rozmieszczeniu atomów, najczęściej czterech różnych podstawników przyłączonych do atomu centralnego, zazwyczaj atomu węgla, choć nie tylko (np. atomy azotu, fosforu czy siarki również mogą być centrami stereogenicznymi w związkach o budowie czworościennej). Aby zobrazować to zagadnienie, często nawiązuje się do analogii: prawej dłoni i lewej dłoni czy pary butów. Mimo iż obiekty te są swoimi lustrzanymi odbiciami, nie są identyczne. Izomery optyczne, które są swoimi nienakładalnymi odbiciami lustrzanymi, nazywane są enancjomerami. Enancjomery nie różnią się właściwościami fizykochemicznymi w środowisku achiralnym. Różnią się natomiast kierunkiem skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego.

W bardziej złożonych cząsteczkach może występować więcej niż jedno centrum stereogeniczne. Stereoizomery, które nie są wzajemnymi odbiciami lustrzanymi nazywane są diastereoizomerami. W przeciwieństwie do enancjomerów, diastereoizomery różnią się właściwościami nawet w środowisku achiralnym.

Jednym z podstawowych warunków chiralności w cząsteczce jest brak elementów symetrii takich jak: płaszczyzna symetrii, środek inwersji czy, co wynika z wymienionych już elementów, inwersyjna oś symetrii. Zdarza się, że cząsteczka, w której znajdują się centra stereogeniczne, jest achiralna. Doskonałym przykładem jest 2,3-butanodiol, który może występować w formie *mezo*, nieczynnej optycznie (nieskręcającej płaszczyzny polaryzacji światła) ze względu na obecność płaszczyzny symetrii. Brak czynności optycznej również wówczas, gdy próbka zawiera równomolową mieszaninę dwóch enancjomerów, tzw. mieszaninę racemiczną.

Rozmieszczenie przestrzenne podstawników w cząsteczce warunkuje jej oddziaływanie z innymi cząsteczkami, np. centrum aktywnym enzymu bądź receptora (rysunek 1). O tym, jak istotne jest otrzymywanie związków w postaci czystych stereoizomerów, dobitnie pokazały przykłady ze stosunkowo, niedalekiej przeszłości. W latach 50. ubiegłego wieku został wprowadzony na rynek *talidomid*, lek o działaniu przeciwwymiotnym, przeciwbólowym i usypiającym. Stosowany był m.in.

przez kobiety w ciąży, aby ograniczyć dolegliwości związane z ich stanem (np. nudności). Talidomid sprzedawany był w postaci racematu, ponieważ nie zdawano sobie sprawy, że jeden z enancjomerów (forma (S)) ma silne właściwości teratogenne.² Około 15 tysięcy płodów stało się ofiarami tego leku. Część płodów umierała przed lub zaraz po narodzinach, natomiast większość przeżyła, jednak dotknięta była bardzo głębokimi wadami rozwojowymi. W konsekwencji ciała noworodków były zdeformowane, około 4 tysięcy dzieci nie przeżyło nawet roku. Aby zapobiec tego typu tragedii w przyszłości, procedury obowiązujące przy rejestracji nowych leków zostały radykalnie zaostrzone.



Rysunek 1 Dopasowanie odpowiednich stereoizomerów do receptora/miejsca aktywnego.³

Przykład talidomidu bardzo dobitnie obrazuje, jak ważne w medycynie jest stosowanie związków chiralnych w postaci czynnych optycznie stereoizomerów oraz poznanie właściwości poszczególnych enancjomerów i diastereoizomerów. Jednym ze sposobów otrzymywania związków enancjomerycznie i diastereoizomerycznie czystych jest synteza stereoselektywna.

2.1.1. Synteza asymetryczna

Jak wspomniano w poprzednim podrozdziale, chiralność jest obecna w wielu aspektach naszego życia, również (a może przede wszystkim) na poziomie molekularnym. Synteza związku chiralnego z achiralnych substratów prowadzi do powstania mieszanin racemicznych. Otrzymywanie poszczególnych enancjomerów jest możliwe na drodze rozdzielenia racematów lub dzięki zastosowaniu, cieszącej się dużym zainteresowaniem w ostatnich latach, *syntezy stereoselektywnej*, (zwyczajowo nazywanej *syntezą asymetryczną*).

W celu rozdzielenia mieszanin racemicznych stosuje się kilka metod. Jedną z najpopularniejszych jest metoda klasyczna, wykorzystująca różnice we właściwościach fizykochemicznych diastereoizomerów. Diastereoizomery na ogół stosunkowo łatwo można rozdzielić

poprzez krystalizację czy chromatografię. Często stosowanym zabiegiem jest zatem konwersja enancjomerów, przy użyciu chiralnego czynnika rozdzielającego, do diastereomerycznych soli (w przypadku związków o charakterze kwasowym lub zasadowym). Po dokonaniu rozdziału na drodze krystalizacji frakcyjnej (lub innych metod separacyjnych), diastereoizomery są hydrolizowane do czystych enancjomerycznie substratów.⁴

Jako że enancjomery mają te same właściwości w ośrodku achiralnym, do ich rozdziału należy stosować *chiralne instrumenty*. Rozseparowanie enancjomerów jest możliwe za pomocą chromatografii, jednak tylko przy użyciu chiralnego złoza (HPLC, SFC, SMBC).

Istnieją przypadki, w których chiralny czynnik reaguje tylko z jednym z enancjomerów obecnych w mieszaninie racemicznej. Takie *chiralne rozpoznanie* najczęściej występuje przy użyciu enzymów (jeden z enancjomerów oddziałuje z miejscem aktywnym enzymu, podczas gdy drugi pozostaje nieaktywny), jednak raporty literaturowe dostarczają przykładów zastosowań chiralnych czynników innych niż enzymy, np. chiralne etery koronowe⁵ czy cyklodekstryny.⁶

Ponadto, enancjomery można rozdzielić stosując niektóre organizmy, np. bakterie, których enzymy reagują z różną szybkością z odpowiednimi stereoizomerami. Metoda ta ma dość ograniczony zakres, ze względu na konieczność dopasowania adekwatnego organizmu, jednak znajduje zastosowanie, ponieważ procesy biologiczne są zazwyczaj wysoce stereoselektywne.⁴

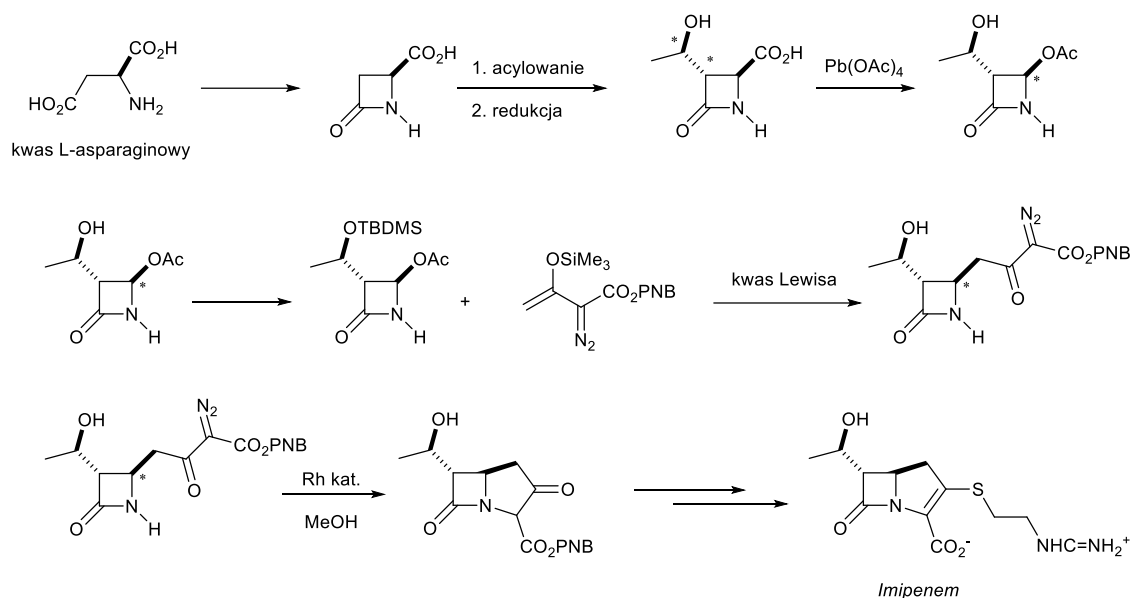
Chiralne czynniki wykorzystuje się również przy *kinetycznym rozdziale* racematów oraz w procesie *deracemizacji*. Pierwsze zjawisko opiera się na różnicy w reaktywności enancjomerów z chiralną cząsteczką. Reakcję kończy się w momencie, gdy jeden z enancjomerów przereaguje, zanim drugi będzie brał udział w reakcji. Metoda ta pozwala na częściowy rozdział mieszanin racemicznych. Z kolei deracemizacja prowadzi do powstania optycznie czynnego produktu lub enancjomerycznie wzbogaconego, poprzez przekształcenie jednego z enancjomerów w drugi, pod wpływem innego, optycznie czynnego związku.⁴

Wszystkie opisane wyżej metody znalazły zastosowanie w laboratoriach badawczych i przemyśle. Jednak wymogi, stawiane głównie przez przemysł farmaceutyczny, odnośnie czystości enancjomerycznej i diastereomerycznej związków o przeznaczeniu biologicznym, sprawiły, że naukowcy zaczęli opracowywać metody nie żmudnych i często niezbyt efektywnych rozdziałów, a otrzymywania optycznie czynnych produktów reakcji.

Synteza stereoselektywna jest przedmiotem zainteresowań wielu grup badawczych. Od początku lat 90. każdego roku publikowanych jest ponad 500 artykułów naukowych o tej tematyce (źródło: *Scopus* z dn. 15.09.2022, hasło: *stereoselective synthesis*).

Do otrzymywania związków optycznie czynnych stosowane są różne narzędzia. Jednym z bardziej popularnych sposobów jest wykorzystanie chiralnych substratów występujących w naturze (z ang. *chiral pool*), o określonej konfiguracji stereogenicznego centrum węglowego (lub kilku

centrów), np. naturalne aminokwasy, cukry czy steroidy.^{4,7} Odpowiednio modyfikując struktury bazowe, możliwe jest otrzymanie pożądanych produktów w postaci czystej distereomerycznie lub/i enancjomerycznie. Przykładem zastosowania tej metody jest synteza *imipenemu*, antybiotyku z grupy β -laktamów (Schemat 1). Otrzymuje się go na drodze kolejnych przekształceń kwasu L-asparaginowego, naturalnie występującego w przyrodzie aminokwasu.⁷



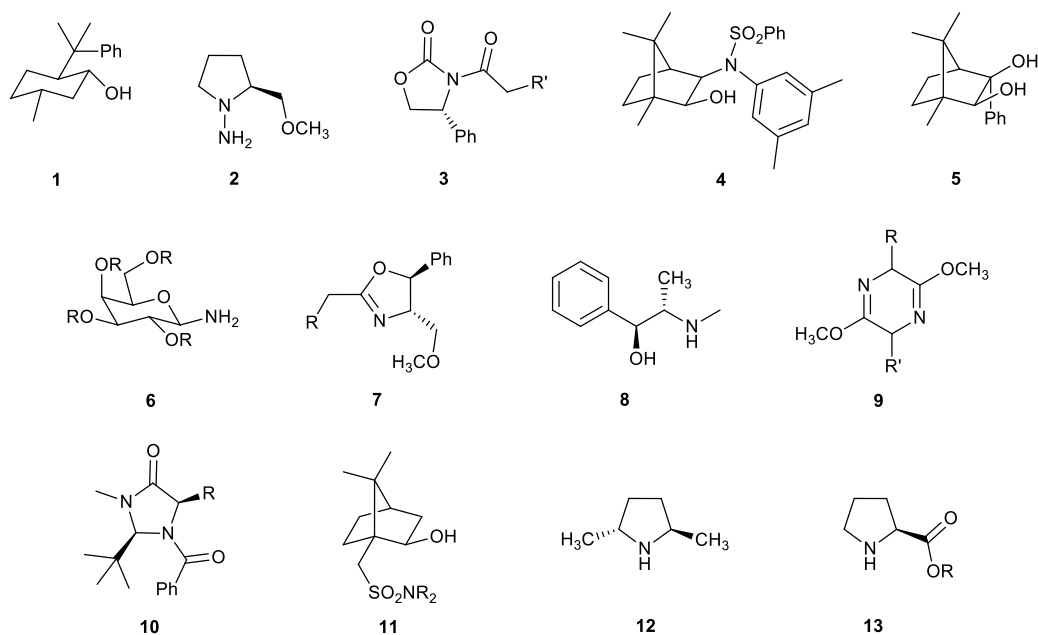
Schemat 1 Otrzymywanie imipenemu z kwasu L-asparaginowego.⁷

Wykorzystanie chiralnych związków naturalnych z tzw. *chiralnej puli* ma wiele zalet. Często mają one nieskomplikowane struktury, są stosunkowo łatwo dostępne i niedrogie (aczkolwiek na ogół w postaci jednej z form enancjomerycznych). Niemniej jednak, synteza z ich pomocą jest dość ograniczona, mimo szerokiej różnorodności struktur. Dlatego też zostały opracowane inne rozwiązania, tj. synteza stereoselektywna. Można ją prowadzić na różne sposoby: używając optycznie czynnego pomocnika, substratu, katalizatora czy rozpuszczalnika.

Synteza asymetryczna kontrolowana przez czynny optycznie substrat jest nazywana również syntezą asymetryczną pierwszej generacji. Polega na tworzeniu nowego elementu (zwykle centrum) stereogenicznego, w sposób kontrolowany przez inne centrum stereogeniczne znajdujące się w cząsteczce substratu. Jeżeli substrat jest jedynym czynnikiem chiralnym użytym w reakcji, stereochemia produktu jest determinowana przez stereochemię substratu. Jest on stosowany w stosunku stechiometrycznym i często ma pochodzenie naturalne. Ograniczenia strukturalne substratów są poważną wadą tej metody i były przyczyną zastosowania innych sposobów indukowania chiralności w reakcjach stereoselektywnych.

Chiralne pomocniki są to cząsteczki zdolne do tymczasowego wiązania z substratem w celu indukowania centrum stereogenicznego na drodze jedno- lub kilkietapowej syntezy.² Większość takich chiralnych pomocników jest otrzymywana ze związków pochodzenia naturalnego, np.

aminokwasów czy terpenów. Są one niezwykle przydatnymi narzędziami stosowanymi w celu uzyskania chiralnych produktów pośrednich lub produktów końcowych w syntezie totalnej. Przy wyborze odpowiedniego pomocnika należy wziąć pod uwagę kilka czynników, m.in.: łatwość w przyłączaniu i odłączaniu pomocnika do cząsteczki wyjściowej; reakcja taka powinna zachodzić z wysoką wydajnością chemiczną oraz znakomitą stereoselektywnością. Przez lata poczyniono ogromne postępy w tej dziedzinie. Poniżej przedstawiono struktury wybranych pomocników wykorzystywanych w syntezie asymetrycznej, opracowanych w ciągu ostatnich dekad (rysunek 2).



Rysunek 2 Wybrane pomocniki chiralne stosowane w syntezie asymetrycznej.²

Wśród nowych rozwiązań znalazło się zastosowanie w reakcji chiralnych reagentów, rozpuszczalników czy katalizatorów. W tym przypadku stereochemia produktu jest determinowana przez strukturę użytego czynnika.⁸ W przypadku wysokiej stereokontroli możliwe jest uzyskanie produktu w postaci czystego stereoizomeru. Niezaprzeczalną zaletą indukowania chiralności z wykorzystaniem katalizatora jest duża efektywność procesu przy użyciu niewielkich ilości substancji chiralnej (często wystarczy kilka procent molowych do uzyskania satysfakcjonujących wyników). Jako chiralne katalizatory często wykorzystuje się związki kompleksowe z metalami, związki metaloorganiczne czy, stosowane w biokatalizie, enzymy.⁹

Na przestrzeni ostatnich lat można było zaobserwować intensywny wzrost zainteresowania *organokatalizą*. Jest to obszar chemii reakcji katalitycznych, w których wykorzystuje się niskocząsteczkowe związki organiczne o nieskomplikowanej strukturze, nie zawierające atomów metali. Są one stabilne chemicznie, nie powodują zanieczyszczeń metalami produktu końcowego, a reakcje, które katalizują, mogą być prowadzone w łagodnych warunkach bez konieczności stosowania atmosfery gazu obojętnej czy specjalnie osuszanych rozpuszczalników.^{10,11} To czyni *organokatalizatory* niezwykle atrakcyjnymi substancjami dla syntezy stereoselektywnej. O tym, jak

istotne znaczenie dla syntezy organicznej ma ta strategia świadczy przyznana w 2021 roku Nagroda Nobla w dziedzinie chemii (*za rozwój asymetrycznej organokatalizy*; B. List oraz D. MacMillan).

Pomimo niezwykle dynamicznego rozwoju organokatalizy stereoselektywnej w przeciągu ostatnich dwudziestu lat oraz niekwestionowanych zalet stosowania organokatalizatorów do przekształceń asymetrycznych, wciąż istnieją pewne bariery, które ograniczają ich aktywność. W przypadku niektórych reakcji konieczne jest stosowanie stosunkowo dużych ilości organokatalizatora (powyżej 20% molowych). Ponadto poszczególne reakcje pozwalają uzyskać wysoką wydajność po długim czasie ich prowadzenia (nawet kilka dni). Wymienione trudności sprawiają, że tematyka jest wciąż w zakresie zainteresowań naukowców, którzy prowadzą wiele badań, aby poszerzać wiedzę i znajdować nowe rozwiązania tych ograniczeń.

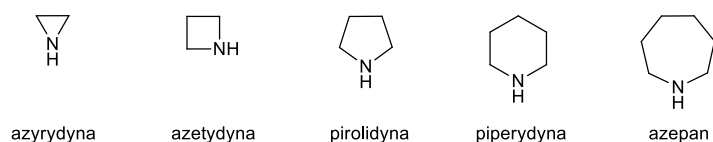
Jak przedstawiono w niniejszym podrozdziale, synteza stereoselektywna jest bardzo szerokim zagadnieniem. Niezaprzeczalnie stanowi jedno z najważniejszych narzędzi współczesnej syntezy organicznej. Dzięki możliwości zastosowania w przemyśle, m.in. przy produkcji leków czy agrochemikaliów jest istotną, stale rozwijającą się dziedziną chemii i stanowi interesującą tematykę badawczą.

2.2. Związki *N*-heterocykliczne

Związki heterocykliczne charakteryzują się strukturami pierścieniowymi zawierającymi heteroatom, najczęściej atom tlenu, siarki czy azotu. Jest to jedna z najistotniejszych klas związków organicznych. Niesłabnące zainteresowanie zawdzięczają swoim różnorodnym właściwościom, powszechnemu występowaniu w produktach naturalnych, lekach czy innych bioaktywnych cząsteczkach.¹² Statystycznie ponad 85% związków wykazujących aktywność biologiczną ma w swojej strukturze układ heterocykliczny,¹³ co podkreśla jego ogromne znaczenie w chemii medycznej, chociażby przy projektowaniu leków. Obecność heteroatomów w cyklicznych cząsteczkach pozwala na zaangażowanie ich w tworzenie wiązań wodorowych (zarówno jako donory (-OH, -NH₂, -NH), jak i akceptory), nadaje strukturze właściwości elektronodonorowych lub elektronoakceptorowych, a także może wpływać na oddziaływania π - π z celem molekularnym bądź receptorem.^{14,15}

Spośród licznej grupy związków heterocyklicznych na szczególną uwagę zasługują połączenia zawierające w strukturze atom azotu. Są one zróżnicowane pod względem budowy, właściwości oraz charakteru chemicznego. Ze względu na wielkość pierścienia, nasycone *N*-heterocykle dzieli się na następujące podgrupy: azyrydyny (zawierają dwie grupy metylenowe i atom azotu), azetyny (trzy grupy metylenowe i atom azotu), pirolidyny (cztery grupy metylenowe i atom azotu), piperydyny (pięć grup metylenowych i atom azotu), azepany (sześć grup metylenowych i

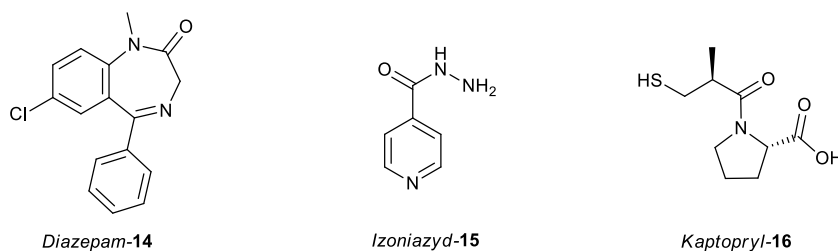
atom azotu) itd. (rysunek 3). Ponadto związki *N*-heterocykliczne mogą być nasycone lub zawierać wiązania wielokrotne czy układ aromatyczny. W pierścieniu może także znajdować się więcej niż jeden atom azotu. Związki o sztywnym, aromatycznym szkielecie mogą być włączone m.in. w oddziaływania z tzw. kieszeniami wiążącymi oraz odpowiadać za oddziaływania molekularne, np. oddziaływania hydrofobowe.¹⁶



Rysunek 3 Przedstawiciele nasyconych *N*-heterocykli.

Związki pierścieniowe zawierające atom azotu są niezwykle istotne, ponieważ stanowią składniki rozmaitych cząsteczek niezbędnych do życia, np. kwasów nukleinowych, witamin, antybiotyków, aminokwasów oraz preparatów stosowanych w rolnictwie.¹⁷⁻¹⁹ W przeciągu ostatnich dwudziestu lat zyskały ogromne znaczenie zarówno w chemii organicznej, jak i medycznej.^{20,21} Ponadto są szeroko stosowane w przemyśle farmaceutycznym.

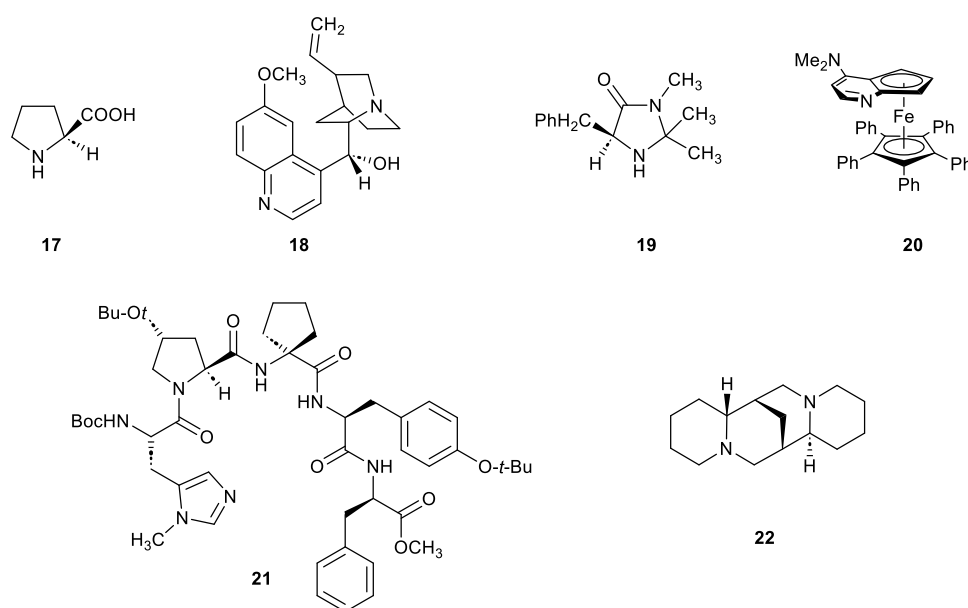
Według danych Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration; FDA*) ok. 60% małowcząstkowych leków zawiera szkielet *N*-heterocykliczny.^{22,23} Wśród nich znajdziemy popularne leki przepisywane przez lekarzy specjalistów, m.in. diazepam **14** (stosowany w leczeniu stanów lękowych, rysunek 4), izoniazyd **15** (lek przeciwgruźliczy, rysunek 4) czy kaptopryl **16** (stosowany w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego, np. nadciśnienia tętniczego, rysunek 4).²⁴



Rysunek 4 Struktury komercyjnie dostępnych leków: diazepamu, izoniazydu oraz kaptoprylu.²⁴

Obok powszechnego wykorzystania tej klasy związków jako substancji o wielokierunkowej aktywności biologicznej, nie sposób pominąć ich zastosowania w syntezie organicznej, jako organokatalizatorów. Jednym z przełomowych odkryć było wykazanie przez Lista i jego zespół właściwości organokatalitycznych proliny **17** (rysunek 5), cyklicznego aminokwasu z chiralnej puli związków. Udowodnił on, że prolina katalizuje stereoselektywną reakcję aldolową oraz inne reakcje, których mechanizm oparty jest na tworzeniu się enaminy czy jonu iminiowego. Kolejnym przykładem jest chinina **18** (rysunek 5), przedstawicielka z rodziny alkaloidów chinowych,

stosowana jako chiralna zasada, chiralny nukleofil czy jako składnik chiralnych, wysoce enancjoselektywnych katalizatorów przeniesienia fazowego.^{25,26} Szybki rozwój syntezy stereoselektywnej pozwolił na opracowanie wielu wydajnych organokatalizatorów, np. imidazolidynowej pochodnej MacMillana **19** (rysunek 5), pochodnej 4-dimetyloaminopirydyny (DMAP) **20** (rysunek 5), wprowadzonej przez Fu i współpracowników czy pentapeptydu **21** (rysunek 5), którego właściwości katalityczne odkrył i optymalizował Miller z zespołem (rysunek 5). Pochodna DMAP **20** o chiralności płaszczyznowej, mimo że zawiera jednostkę ferrocenu, uznawana jest za organokatalizator, ponieważ katalizowane przez nią reakcje zachodzą dzięki obecności atomu azotu w pierścieniu pirydynowym. Sparteina **22** (rysunek 5) jest przykładem policyklicznej diaminy, która oprócz udowodnionej aktywności biologicznej, znalazła również zastosowanie w syntezie asymetrycznej jako chiralny ligand oraz organokatalizator, m.in. w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia laktydów,²⁷ enancjoselektywnych reakcjach litowania czy stereoselektywnej reakcji epoksydacji winylidenobisfosfonianów.²⁸ Wszystkie wymienione powyżej związki zawierają w swej strukturze układ *N*-heterocykliczny.



Rysunek 5 Przykłady chiralnych organokatalizatorów zawierających szkielet *N*-heterocykliczny.²⁵

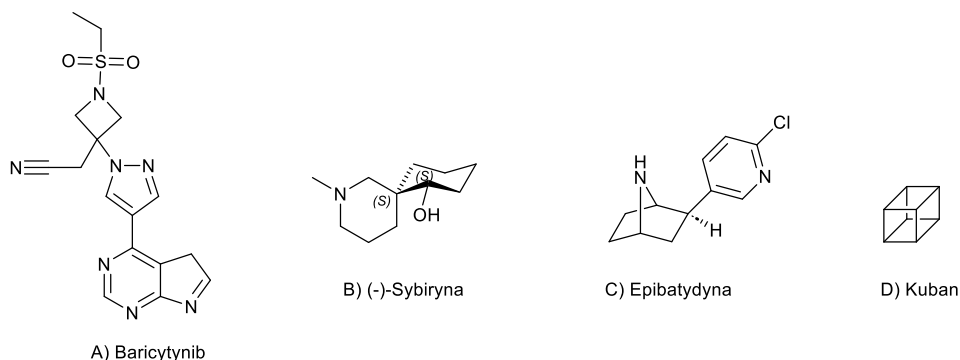
Przytoczone przykłady ukazują jak ważnym motywem strukturalnym są układy *N*-heterocykliczne, znajdujące zastosowanie zarówno jako chiralne bloki budulcowe wielu istotnych związków bioaktywnych, ale także jako chiralne nukleofile czy chiralne zasady w transformacjach stereoselektywnych, m.in. jako chiralne organokatalizatory.

Zgłębiając tematykę związków *N*-heterocyklicznych nie sposób nie wyróżnić tych, które charakteryzują się strukturą bicykliczną, a w szczególności mostkowanych pochodnych. Są one bardzo często spotykanym fragmentem związków o wielokierunkowej aktywności, podobnie jak połączenia jednopierścieniowe służą one jako chiralne bloki budulcowe zarówno w chemii

medycznej, m.in. do produkcji farmaceutyków, jak i w syntezie organicznej (jako chiralne ligandy w kompleksach z metalami przejściowymi lub chiralne organokatalizatory).

2.2.1. Mostkowane związki azabicykliczne

Związki cykliczne zawierające kilka pierścieni znane są chemikom od lat. Można je podzielić na następujące podgrupy: skondensowane (w których pierścienie mają wspólne wiązanie), spiranowe (pierścienie współdzielą atom węgla), mostkowane (posiadające atomy pomiędzy atomami przyczółkowymi) oraz bardziej złożone struktury, określane jako *klatkowe* (w przestrzeni tworzą formy przypominające klatki). Poniżej przedstawiono przykłady związków o budowie policyklicznej.

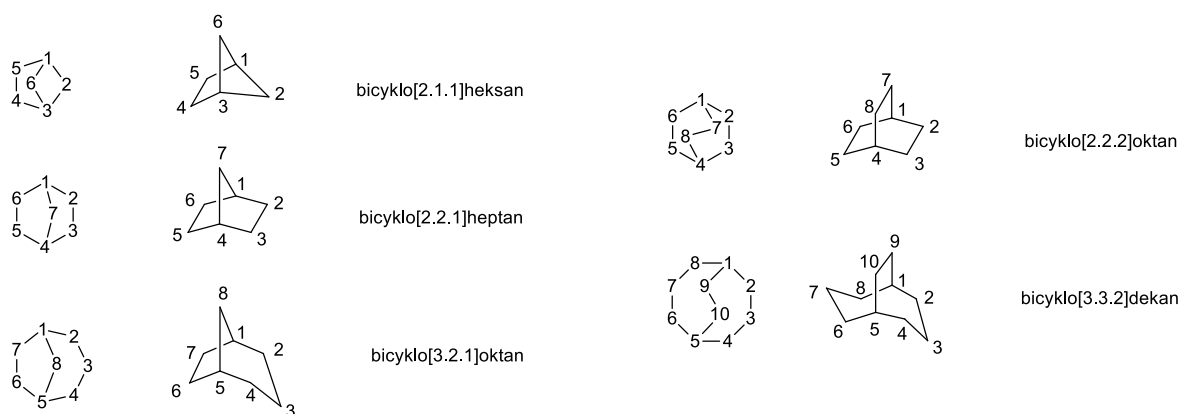


Rysunek 6 Przedstawiciele policyklicznych związków o budowie: A) skondensowanej, B) spiranowej, C) mostkowanej, D) klatkowej.

Związki bicykliczne są interesującymi jednostkami budulcowymi, górującymi nad monocyklicznymi odpowiednikami ze względu na mniejszą elastyczność szkieletu, co z kolei jest pomocne w dopasowaniu do celu molekularnego, a w niektórych przypadkach poprawia również właściwości farmakokinetyczne (np. poprzez zmniejszenie lipofilowości cząsteczki).²⁹

Mimo iż nie ma ściśle określonych zasad identyfikowania struktur *uprzywilejowanych* (definiowanych jako jednostki molekularne, które odpowiednio modyfikowane mogą być użytecznymi ligandami dla więcej niż jednego typu receptora czy enzymu docelowego)³⁰ w chemii medycznej, naukowcy potwierdzają, że względnie sztywne bicykliczne (lub policykliczne) szkielety są pożądanymi układami, często brany pod uwagę przy projektowaniu cząsteczek bioaktywnych.³¹ Wśród przykładowych uprzywilejowanych bicyklicznych jednostek budulcowych znajdują się m.in.: spiropiperydyny, benzofurany, puryny,³¹ benzodiazepiny³⁰ czy skondensowane z heterocyklami układy pirymidynowe.³²

Szkielety spiro-bicykliczne czy skondensowane są obecne w wielu układach biologicznych, produktach pochodzenia naturalnego czy syntetycznie otrzymywanych związkach o potencjale biologicznym lub katalitycznym. To podkreśla ich znaczenie i możliwości aplikacyjne, jednak w podrozdziale uwaga skierowana będzie na układy mostkowane.



Rysunek 7 Numeracja i nazewnictwo bicykloalkanów; rzut z góry i przedstawienie przestrzenne.

Układy mostkowane to takie, które posiadają atom lub atomy pomiędzy atomami przyczołkowymi, wspólnymi dla obu pierścieni. Mostkowane związki heterobicykliczne mają unikatowe cechy: (1) sztywny szkielet, który zapewnia stabilność konformacyjną cząsteczki, (2) przestrzenne zagłębienie pod mostkiem, które może być pomocne przy dopasowywaniu do celu molekularnego, (3) wysoki współczynnik F_{sp^3} (zob. poniżej), będący ważnym kryterium wykorzystywanym przy projektowaniu leków, (4) częsta obecność nawet kilku centrów stereogenicznych.

Projektowanie cząsteczek bioaktywnych ukierunkowanych na konkretny cel od lat stanowi główne zagadnienie chemii medycznej. Na przestrzeni lat odkrytych zostało wiele narzędzi ułatwiających to zadanie. Niekwestionowanym fenomenem w tym zakresie okazała się *zasada pięciu* (z ang. *Lipinski's rule of 5*) zdefiniowana w 1997 roku przez C. Lipińskiego, określająca cechy potencjalnych leków o wysokiej biodostępności doustnej (masa cząsteczkowa poniżej 500 Da, liczba donorów wiązań wodorowych poniżej 5, liczba akceptorów wiązań wodorowych poniżej 10 oraz współczynnik podziału pomiędzy oktanol i wodę – $\log P < 5$).³³⁻³⁵ Mimo iż wiele dostępnych handlowo leków spełnia kryteria określone w *zasadzie pięciu*, znanych jest również mnóstwo wyjątków. Stąd opracowywane były inne reguły, które pozwoliłyby wyłonić pożądane parametry dla przyszłych kandydatów na leki.

Kolejnymi ważnymi czynnikami okazały się powierzchnia polarna cząsteczki³⁶ oraz jej wydajność lipofilowa,³⁷ a także liczba wiązań rotowalnych (wprowadzona przez D. Vebera).³⁸ Pierwszy określa polarność cząsteczki i jej lipofilowe właściwości, natomiast wydajność lipofilowa jest wskaźnikiem selektywności pomiędzy zdolnością do wykazywania pożądanej odpowiedzi a lipofilowością cząsteczki.^{39,40} Jednak w ostatnich latach kryterium, które zyskało ogromne znaczenie przy projektowaniu leków jest określenie złożoności struktury. Służy do tego parametr F_{sp^3} , który jest stosunkiem liczby atomów węgla o hybrydyzacji sp^3 do liczby wszystkich atomów węgla obecnych w cząsteczce; dodatkowo istotne jest, czy cząsteczka posiada centra stereogeniczne.^{39,41} Lovering i współpracownicy wykazali, że liczba związków z przynajmniej

jednym centrum stereogenicznym wzrasta w kolejnych etapach odkrywania leku (od zdefiniowania kandydatów na lek, przez badania kliniczne, po rejestrację leku). Jak dowiodły badania, istnieje korelacja pomiędzy złożonością cząsteczki a skutecznością projektowania leków.⁴¹⁻⁴³

Biorąc pod uwagę powyższe doniesienia można łatwo dostrzec, jak atrakcyjnym materiałem są związki bicykliczne o budowie mostkowej. W dalszej części podrozdziału przedstawione zostaną przykłady potwierdzające tę konstatację.

Inspirację do podjęcia tematyki bardziej złożonych, niepłaskich, sztywnych mostkowanych układów bicyklicznych podsunęła naukowcom sama natura. To właśnie naturalnie występujące w przyrodzie związki o złożonej strukturze odznaczają się różnokierunkową bioaktywnością, jak na przykład powszechnie znane alkaloidy tropanowe czy chinolinowe. O tym, że warto rozpatrywać angażowanie mostkowych bicyklicznych struktur, chociażby przy projektowaniu leków, świadczy również imponująca liczba farmaceutyków, zatwierdzonych przez FDA, które zawierają mostkowane bicykloalkanowe szkielety. Wykazują one rozmaite działania i znajdują zastosowanie od środków wspomagających zwalczanie nałogu palenia tytoniu, po leki przeciwnowotworowe.^{44,45} Mimo iż niektóre leki, wprowadzone do obiegu w latach 50-tych, 60-tych ubiegłego wieku, zostały zastąpione w pierwotnych terapiach przez inne medykamenty, wciąż stanowią obiekty badań do wykorzystania w leczeniu innych przypadków.

2.2.1.1. Leki zawierające mostkowane fragmenty bicykloalkanowe

Wśród farmaceutyków zawierających szkielet bicyklo[2.2.1]alkanowy znaleźć można biperyden **23** (rysunek 8), lek cholinolityczny, blokujący receptory muskarynowe, redukujący objawy choroby Parkinsona. Otrzymany w 1953 roku w postaci racemicznej przez niemieckiego chemika W. Klavehna, został zatwierdzony przez FDA w 1959 roku.⁴⁴ Chociaż obecnie znanych jest wiele innych leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona, wśród których jednym z najbardziej skutecznych jest lewodopa,⁴⁶ biperyden może być stosowany jako synergiczny dodatek do lewodopy w przypadkach, gdy choroba przebiega w stopniu umiarkowanym oraz gdy leczenie lewodopą jest nieskuteczne lub niewskazane.^{44,47}

Kolejnym przykładem jest cyklotiazyd **24** (rysunek 8), związek z grupy benzotiazydów, zawierający szkielet norbornenowy. Zatwierdzony w 1963 roku jako moczopędny lek z zastosowaniem w leczeniu nadciśnienia tętniczego.⁴⁴ W późniejszych latach odkryto, że jest on dodatnim modulatorem allosterycznym jonotropowych receptorów AMPA⁴⁸ oraz wykazuje zdolność do selektywnego hamowania receptorów mGluR1.⁴⁹

Na przełomie lat 50-tych i 60-tych ubiegłego wieku Merck opracował nowy stymulant, fankamfaminę **25** (rysunek 8), początkowo stosowany w objawowym leczeniu zmęczenia,⁵⁰ później

wykorzystywany w niektórych krajach jako środek tłumiący apetyt.⁴⁴ Badania wykazały, że fankamfamina wykazuje właściwości uzależniające, co doprowadziło do opracowania *N*-metylowego homologu fankamfaminy (*Camfetamine* **26**, rysunek 8). Niestety, oprócz silniejszego działania stymulującego, związek wywołuje również więcej efektów ubocznych.⁵¹

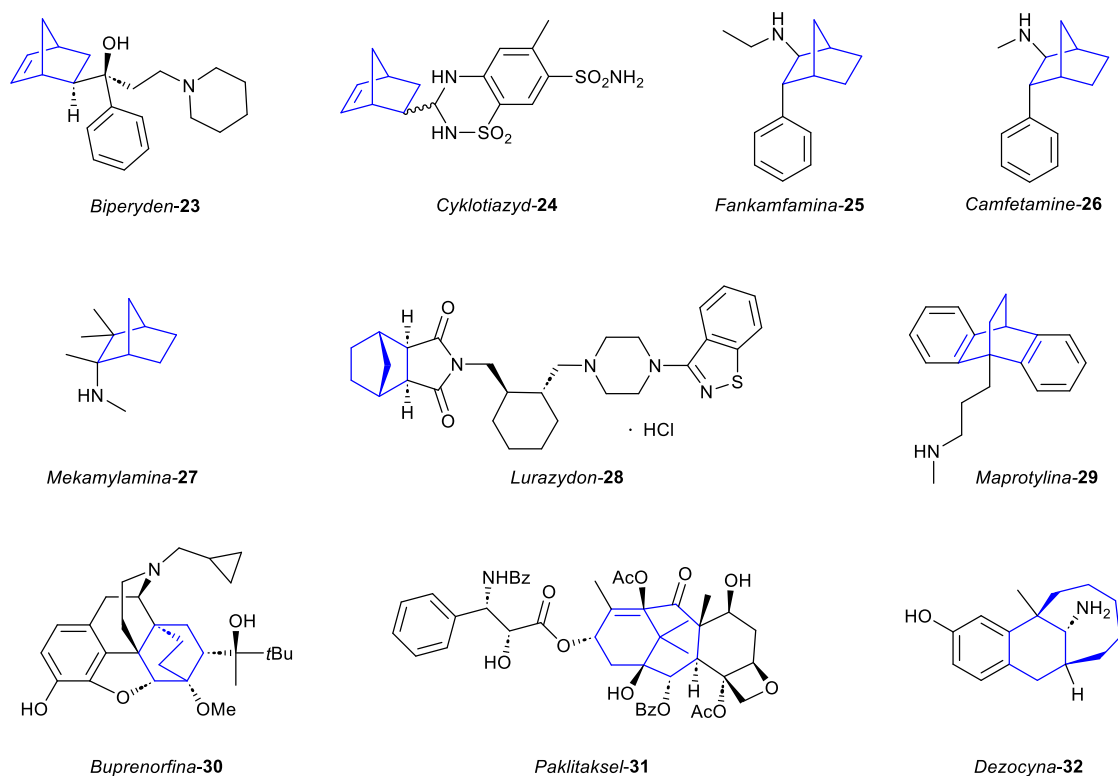
Jednym z pierwszych leków doustnych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (zatwierdzonym w 1956 roku przez FDA) była mekamylamina **27** (rysunek 8).⁵² Z powodu wywoływania licznych niepożądanych efektów ubocznych zaprzestano używania jej w celach medycznych. Niemniej, badania nad aktywnością związku nie zostały przerwane. Obecnie można otrzymywać mekamylaminę w postaci czystej enancjomerycznie, np. przez rozdział racematu przy użyciu kwasu D-kamforosulfonowego w acetonie.⁴⁴ Dodatkowo, wykazano, że izomer *egzo* jest bardziej aktywny w porównaniu z formą *endo*.⁵³ Współcześnie naukowcy prowadzą badania nad mekamylaminą pod kątem leczenia uzależnienia od tytoniu, zaburzeń nastroju czy w przypadkach upośledzenia funkcji poznawczych.^{52,54}

Lurazydon **28** (w którym układ bicyklo[2.2.1]heptanowy stanowi fragment struktury policyklicznej, rysunek 8), to środek z grupy przeciwpsychotycznych, który został zatwierdzony przez FDA w 2010 roku jako lek stosowany w leczeniu schizofrenii, natomiast w 2013 roku do użycia w terapii zaburzenia dwubiegunowego typu I. W Polsce dostępny jest pod nazwą handlową Latuda.⁴⁴

Maprotylina **29** (rysunek 8), jest tetracyklicznym związkiem z wbudowanym szkieletem bicyklo[2.2.2]oktadienowym. W wielu krajach był on wprowadzony na rynek jako lek przeciwdepresyjny już w latach 70-tych, natomiast w USA zatwierdzony został przez FDA dopiero w 1980 roku. W ostatniej dekadzie prowadzono badania nad maprotyliną, w których udowodniono jej wysoką aktywność antyproliferacyjną przeciw chłoniakowi Burkitta. To sprawiło, że lek stał się interesującym kandydatem w terapii przeciwnowotworowej.^{55,56}

Kolejnym lekiem zawierającym szkielet bicyklo[2.2.2]alkanowy (który jest częścią układu policyklicznego) jest buprenorfina **30** (rysunek 8), pochodna opioidowego alkaloidu – tebainy. Lek stosowany jest w leczeniu silnego i umiarkowanego bólu, a także znalazł przeznaczenie w leczeniu uzależnień od opioidów.^{44,57}

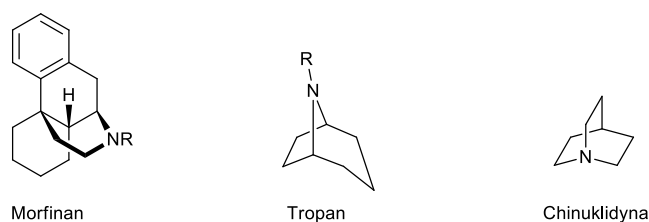
Ponadto, wśród leków o bardziej złożonych strukturach, zawierających mostkowane szkielety bicyklo[5.3.1]alkanowe możemy znaleźć paklitaksel **31** (nazwa handlowa *Taxol*, rysunek 8) o szerokim zastosowaniu w leczeniu nowotworów (m.in. nowotwór piersi, prostaty, płuc)^{58,59} czy dezocynę **32** (rysunek 8), zatwierdzoną przez FDA w 1986 roku do leczenia ostrego bólu nowotworowego oraz bólu pooperacyjnego.^{44,60}



Rysunek 8 Struktury leków zawierających mostkowany szkielet bicykliczny.

2.2.1.2. Leki zawierające szkielet morfinanowy, tropanowy lub chinuklidynowy

Spośród wszystkich mostkowanych struktur heterobicyklicznych lub policyklicznych zawierających atom azotu, najczęściej występującymi w środkach leczniczych zatwierdzonych przez FDA są: morfinany, alkaloidy tropanowe oraz chinuklidyny (rysunek 9).⁶¹



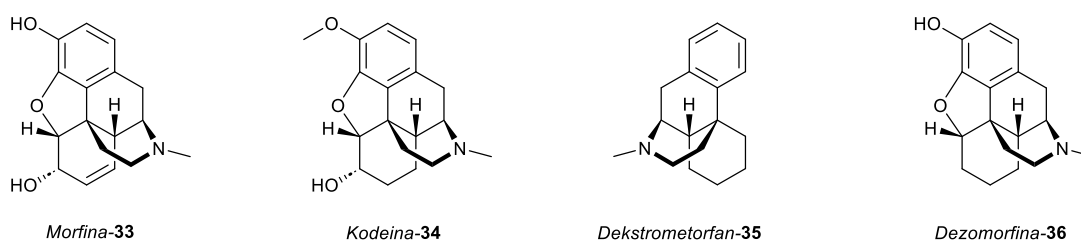
Rysunek 9 Najbardziej powszechne mostkowane struktury policykliczne z atomem azotu.⁶¹

Leki morfinanowe mają bardzo bogatą historię, a ich charakterystyczny szkielet można znaleźć w takich cząsteczkach jak morfina **33**, kodeina **34**, dekstrometorfan **35** (rysunek 10) czy wspomniana wcześniej buprenorfina **30** (rysunek 8). Morfina jest jednym z najbardziej rozpoznawalnych leków opioidowych, stosowanych m.in. przeciwbólowo. Mimo udowodnionych działań narkotycznych, prowadzących do silnego uzależnienia oraz opracowania nowszych leków o działaniu przeciwbólowym, morfina wciąż jest stosowana w leczeniu.

Dezomorfin **36** (rysunek 10), mimo że znana była już w 1932 roku, niechlubną sławę zdobyła dopiero około 2010 roku. Jest pochodną morfiny, różniącą się brakiem wiązania podwójnego w pierścieniu oraz jednej z grup hydroksylowych. Informacje o tej substancji zaczęły się

rozprzestrzeniać za sprawą otrzymywanego domowymi sposobami narkotyku, znanego pod nazwą *krokodyl*.⁶² Otrzymywano go m.in. z kodeiny oraz mieszaniny jodu i fosforu. Niestety, brak odpowiedniego oczyszczania sprawiał, że produkt trafiał do obiegu wraz z toksycznymi zanieczyszczeniami. Środek był około 5 razy tańszy niż heroina, szybko stał się więc popularny przede wszystkim w Rosji, z czasem rozpowszechniając się również w Europie Środkowej i Zachodniej. W wyniku zażywania narkotyku, na ciele pojawiały się zielonkawe lub ciemne plamy, przekształcające się w niegojące się rany, prowadzące do martwicy. Stosowanie środka miało na tyle destrukcyjny wpływ na zdrowie zażywającego, że często odnotowywano śmierć po 2-3 latach od pierwszego kontaktu z substancją.⁶² Przypadek ten dobitnie pokazuje, jak istotne jest dbanie o czystość substancji. Czysta dezomorfina powoduje uzależnienie, jednak nie jest przyczyną tak ciężkich skutków ubocznych jak zanieczyszczenia zawarte w *krokodylu*.

Pomimo znanych właściwości uzależniających, leki oparte na morfinanach wciąż są szeroko stosowane w medycynie w leczeniu bólu czy też jako leki przeciwkaszlowe, a także w terapiach łączonych.

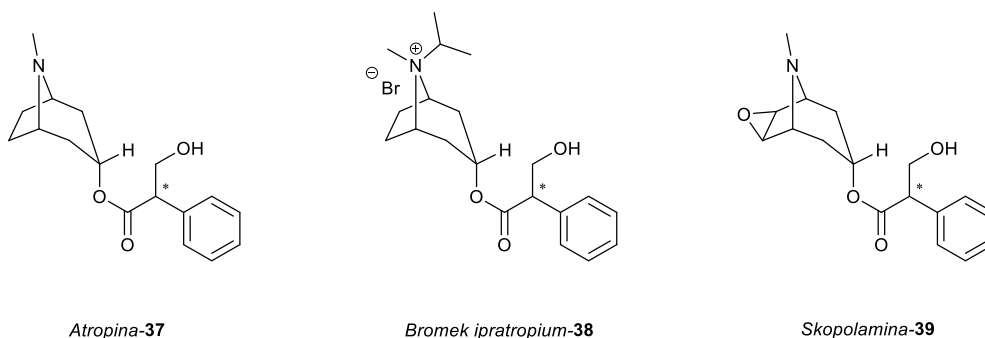


Rysunek 10 Struktury przykładowych farmaceutyków zawierających szkielet morfinanowy.

Kolejną bardzo ważną grupą związków o budowie mostkowej są alkaloidy tropanowe. Są to związki pochodzenia naturalnego, zawierające szkielet 8-azabicyklo[3.2.1]oktanowy. Odnaczają się one wielokierunkową bioaktywnością. Do grupy należy m.in. kokaina, dzisiaj znana jako silny narkotyk, natomiast pod koniec XIX wieku stosowana była nie tylko jako dodatek do leków (np. w zwalczaniu bólu zębów), ale także w napojach, papierosach czy preparatach przeznaczonych dla dzieci. W wyniku doniesień o silnych uzależnieniach, po pierwszej wojnie światowej kokaina została zakazana w większości krajów.⁶³ Obecnie w medycynie spotyka się jeszcze stosowanie niewielkich ilości kokainy w laryngologii i okulistyce.

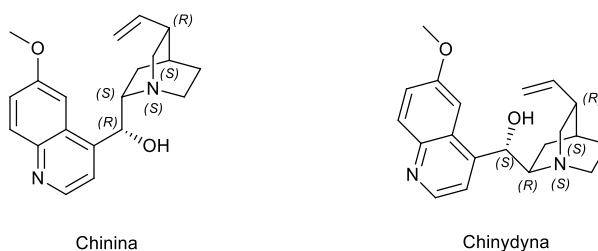
W okulistyce stosowana jest również atropina **37** (rysunek 11), używana jako lek rozszerzający źrenice, głównie przy zapaleniu tęczówki i ciała rzęskowego, a także w celach diagnostycznych. Atropina jest substancją chiralną pochodzenia naturalnego, która bardzo łatwo ulega racemizacji, stąd dostępna jest na rynku medycznym w postaci racematu. Ze względu na różnorodne właściwości, atropina znajduje się na *Liście Leków podstawowych WHO* (z ang. *World Health Organization*) również jako środek w leczeniu zatruc niektórymi związkami fosfoorganicznymi czy jako lek do premedykacji.^{64,65} Bardzo zbliżone strukturalnie pochodne

atropiny, bromek ipratropium **38** (czwartorzędowa sól amoniowa, rysunek 11) oraz skopolamina **39** (rysunek 11), znajdują zastosowanie w medycynie m.in. w leczeniu duszności występujących w wyniku przewlekłego zapalenia oskrzeli, a także w zwalczaniu dolegliwości układu pokarmowego.⁶¹



Rysunek 11 Struktury przykładowych farmaceutyków zawierających szkielet tropanowy.

Spośród pochodnych chinuklidyny, a więc związków zawierających szkielet 1-azabicyklo[2.2.2]heptanowy, najbardziej znane są, bez wątpienia, przedstawicielki alkaloidów chinolinowych: chinina oraz jej diastereoizomer chinidyna (rysunek 12), obie pozyskiwane z kory drzewa chinowego (z ang. *Cinchona*).

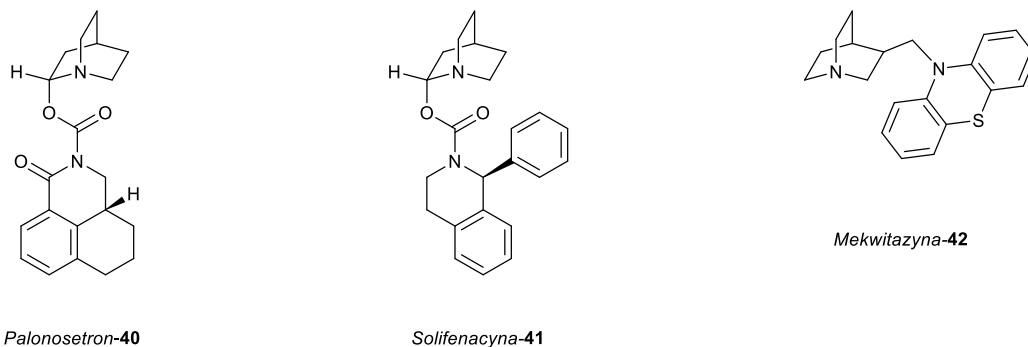


Rysunek 12 Struktury chininy i chinidyny.

Zasadowość atomu azotu w układzie chinuklidynowym jest prawie tysiącrotnie większa niż w przypadku atomu azotu w aromatycznej chinolinie i to właśnie mostkowany szkielet z przyczółkowym atomem azotu jest aktywnym elementem struktury alkaloidów chinowca w procesach katalitycznych oraz rozpoznania chiralnego.^{66,67} Z powodu, między innymi, zdolności do katalizowania rozmaitych przekształceń stereoselektywnych (np. asymetrycznego dihydroksylowania (AD), asymetrycznego aminohydroksylowania, addycji Michaela, reakcji aldolowej, reakcji Dielsa-Aldera), zarówno jako chiralne ligandy w kompleksach z metalami, katalizatory przeniesienia międzyfazowego, jak i organokatalizatory, Jacobsen sklasyfikował alkaloidy chinowca oraz ich pochodne jako *uprzywilejowane chiralne katalizatory*.⁶⁷

Poza niekwestionowanymi sukcesami alkaloidów chinowca w syntezie organicznej, warto również zwrócić uwagę na aktywność biologiczną wykazywaną przez związki zawierające układ chinuklidynowy w strukturze. Oczywiście nie sposób w tym miejscu nie wspomnieć ponownie o samej chininie, która była jednym z pierwszych skutecznych środków stosowanych w leczeniu

malarii. I choć została zastąpiona w podstawowych terapiach, do dziś bywa podawana, np. w przypadkach opornych na chlorochinę. Chinidyna z kolei zaliczana jest do najstarszych leków przeciwarrytmicznych.⁶⁸ Ponadto znanych jest mnóstwo innych leków opartych na szkielecie chinuklidynowym, np. przeciwwymiotny palonosetron **40** (rysunek 13), hamująca częstotliwość i nietrzymanie moczu solifenacyna **41** (rysunek 13) czy przeciwhistaminowa mekwitazyna **42** używana w leczeniu objawów alergii (rysunek 13).⁶¹



Rysunek 13 Leki zawierające szkielet chinuklidynowy.⁶¹

2.2.1.3. Współczesne doniesienia dotyczące bioaktywności związków aza-bicykloalkanowych

O tym, dlaczego spośród wszystkich dostępnych heterocykli, te zawierające atom azotu są szczególnie atrakcyjne, wspomniano w podrozdziale 2.2. W tej części przedstawione zostaną wyniki poszczególnych badań nad związkami aza-bicyklicznymi, opisane w renomowanych zagranicznych czasopismach w ciągu ostatnich 25 lat.

Poza wspomnianym wcześniej układem chinuklidynowym, dużym zainteresowaniem cieszą się również badania nad izomeryczną formą tego szkieletu – izochinuklidyną, będącą drugorzędową aminą bicykliczną (2-azabicyklo[2.2.2]oktan, rysunek 14).



Rysunek 14 Struktura chinuklidyny oraz izochinuklidyny.

Izochinuklidyna tworzy m.in. szkielet ibogainy **43** (rysunek 15), alkaloidu występującego w częściach rośliny *Tabernanthe iboga*. Ibogainę wykorzystuje się eksperymentalnie w terapii uzależnień od kokainy, morfiny oraz alkoholu jako środek przy usuwaniu objawów po odstawieniu narkotyków.⁶⁹⁻⁷¹ Obok ibogainy, izochinuklidyna występuje również w cząsteczce dioskoryny **44** (rysunek 15), neurotoksyny, izolowanej z bulw tropikalnego pochrzynu z rodziny *Dioscorea*.⁷⁰

W 2016 roku grupa Goerlinga i Tsogoevej oprócz przedstawienia nowej, sześćo-etapowej, organokatalitycznej ścieżki syntezy (reakcje typu domino), prowadzącej do otrzymania układu

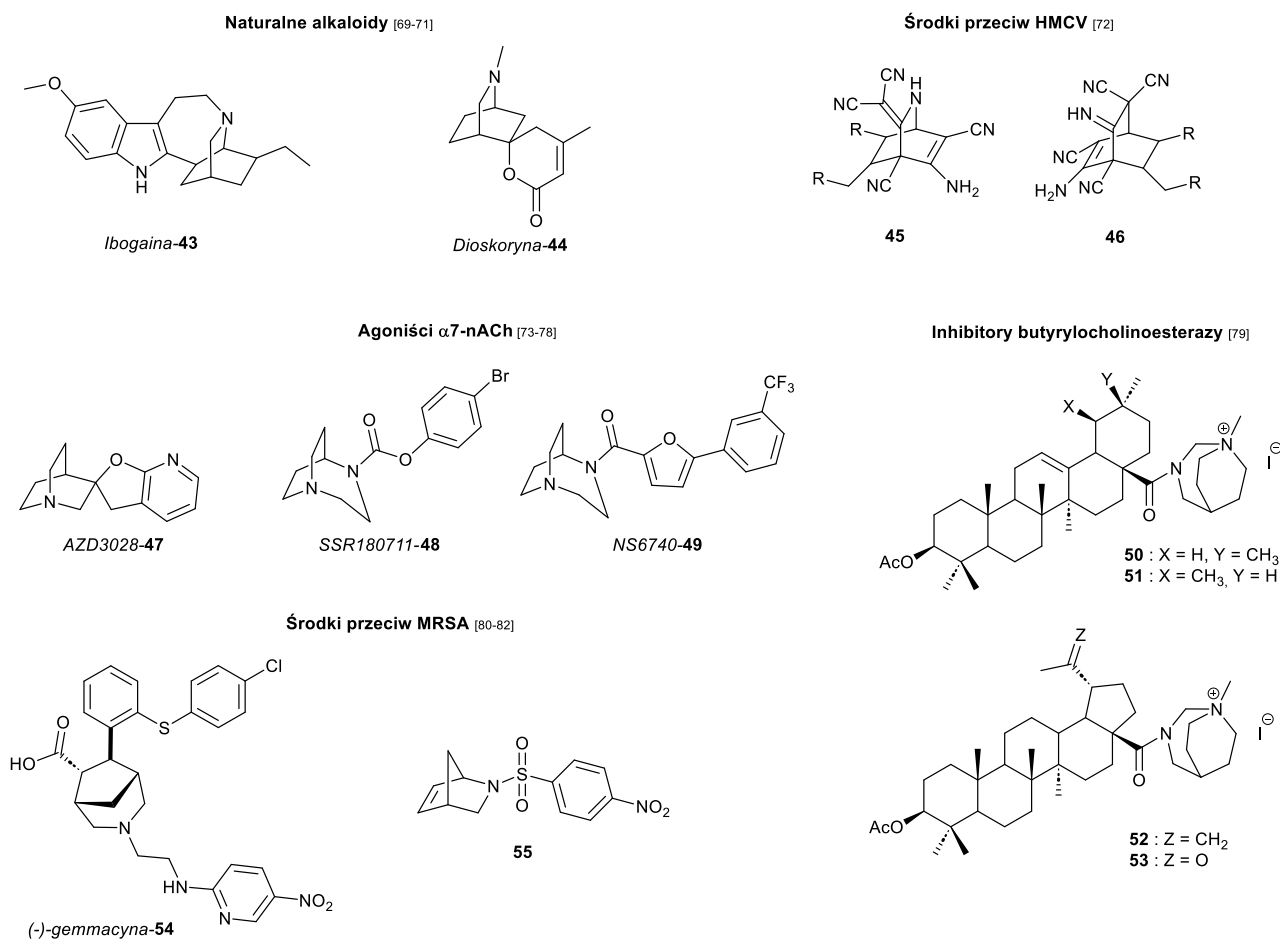
izochinuklidynowego z niezłożonych i łatwo dostępnych substratów, zaprezentowała wyniki badań otrzymanych związków w kierunku przeciwwirusowym. Zsyntetyzowane pochodne izochinuklidynowe **45** oraz karbobicykliczne **46** (rysunek 15) wykazały obiecującą aktywność przeciwko cytomegalowirusowi (HCMV) w mieszanej terapii z artemizyną, osiągając wartość stężenia efektywnego (EC_{50}) nawet do 0.071 μM , znacznie przewyższając tym samym aktywność stosowanego klinicznie gancyklowiru (EC_{50} 2.6 μM).⁷²

W 2014 roku w czasopiśmie medycznym *CNS Drugs* opublikowany został artykuł przeglądowy na temat leków stosowanych w charakterze agonistów, pozytywnych allosterycznych modulatorów lub ligandów receptora nikotynowego $\alpha 7$ -nACh, związanego z chorobą Alzheimera czy schizofrenią.⁷³ Wśród wymienionych leków znajdują się dwa zawierające szkielet azabicykloalkanowy: będący przedmiotem badań klinicznych AZD0328 **47** (rysunek 15), określony jako selektywny pełny agonista $\alpha 7$ -nACh⁷⁴ oraz SSR180711 **48** (rysunek 15), także selektywny, częściowy agonista $\alpha 7$ -nACh, kandydat w terapiach chorób związanych z zaburzeniami funkcji poznawczych.⁷⁵ O pochodnych aza-bicykloalkanowych, a dokładniej analogach epibatydyny jako potencjalnych ligandach nACh komunikowali także Malpass i White.⁷⁶ Natomiast w 2020 roku ukazał się artykuł, którego autorzy przedstawili wyniki badań nad poszczególnymi fragmentami strukturalnymi znanego środka NS6740 **49** (rysunek 15) o działaniu przeciwzapalnym, częściowego agonisty $\alpha 7$ -nACh.⁷⁷ Wykazały one m.in., że szkielet diazabicykliczny był niezbędny, ale niewystarczający, aby wywołać żądaną odpowiedź (cichą aktywację $\alpha 7$).⁷⁸

Innym celem obieranym przez naukowców w walce z chorobami o podłożu neurologicznym są acetylocholinoesteraza oraz butyrylocholinoesteraza. Inhibitory wspomnianych enzymów pomagają eliminować objawy m.in. takich schorzeń jak choroba Parkinsona czy miastenia. Csuk wraz z zespołem zaprojektowali nowe inhibitory łączące struktury kwasów triterpenowych z układem 1,3- lub 1,4-diazabicykloalkanowym. Pomimo znikomego działania hamującego w stosunku do acetylocholinoesterazy, pochodne oparte na szkielecie 1,3-diazabicykloalkanowym **50-53** (rysunek 15) okazały się znakomitymi inhibitorami butyrylocholinoesterazy.⁷⁹

W 2008 roku Spring i współpracownicy zidentyfikowali gemmacynę **54** (rysunek 15) spośród biblioteki 242 związków, zawierających 18 różnych szkieletów pochodzenia naturalnego. Gemmacyna to związek oparty na 3-azabicyklo[3.2.1]oktanie, wykazujący silne właściwości przeciwbakteryjne, a przede wszystkim hamujący szczepy gronkowca złocistego odporne na metycylinę (oraz inne antybiotyki z grupy β -laktamów).^{80,81} W 2022 roku czasopismo naukowe *Medicinal Chemistry Research* opublikowało wyniki badań Pokhodylo i współpracowników nad sulfonamidami z podstawnikiem arylowym, zawierających cykliczne i bicykliczne szkielety, m.in. 2-azanorbonanowy (2-azabicyklo[2.2.1]heptanowy). Jedną z najbardziej aktywnych i nietoksycznych

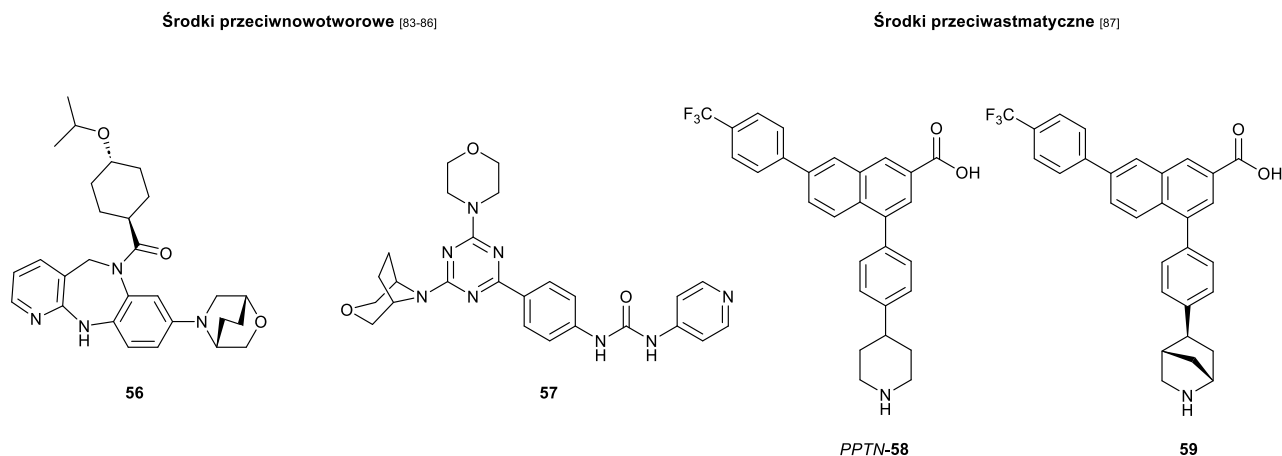
wobec komórek ludzkich pochodnych okazał się 4-nitrobenzenosulfonamid z układem 2-azanorborenowym **55** (rysunek 15).⁸²



Rysunek 15 Przykłady bioaktywnych związków, zawierających mostkowane szkielety aza-bicykloalkanowe.

Bardzo interesujące właściwości wykazują również mostkowane analogi układów morfolinowych oraz piperidynowych, stanowiących uprzywilejowane struktury, odnajdywane w licznych związkach o znaczeniu medycznym.⁸³ Mutacje w genach dehydrogenazy izocytrynianu (z ang. *isocitrate dehydrogenase*) IDH, są markerami nowotworowymi, które pomagają w diagnozie glejaków. MRK A **56** (rysunek 16), zawierający 2,5-mostkowaną bicyklomorfolinę, został zidentyfikowany jako potencjalny inhibitor IDH1^{mut} w terapii glejaka.^{83,84} Ponadto w 2010 roku donoszono, że zastąpienie jednego pierścieni morfolinowych 3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktanem **57** (rysunek 16), w podwójnym inhibitorze PI3K/mTOR (enzymów związanych z terapiami przeciwnowotworowymi) – PKI-587, prowadzi do znacznej poprawy skuteczności substancji przy stosowaniu doustnym.^{85,86} Jest to duże osiągnięcie, gdyż umożliwia przyjmowanie potencjalnego leku bez uciążliwej aplikacji dożylniej. Z kolei zespół Jacobsona odkrył, iż analog PPTN **58** (rysunek 16), znanego antagonisty receptora P2Y14R, podstawiony fragmentem (*S,S,S*)-2-azanorbonylowym zamiast piperidynowym (**59**, rysunek 16), wykazuje większe powinowactwo do receptora w stosunku do związku wiodącego oraz wywołuje silniejsze działanie przeciwastmatyczne i hamujące

allodynię *in vivo*.⁸⁷ Zbadano analogi z różnymi układami bicyklicznymi (m.in. izochinuklidynowym), jednak najskuteczniejsza okazała się pochodna 2-azanorbonylowa, co może prowadzić do wniosku, że im szkielet bicykliczny jest sztywniejszy, tym większa aktywność potencjalnego antagonisty.



Rysunek 16 Mostkowane analogi morfoliny i piperidyny.

Kassiou wraz ze współpracownikami przeprowadzili badania nad potencjalnymi ligandami receptora σ -2, który jest ważnym celem w terapiach onkologicznych czy chorób neurologicznych.⁸⁸ Stworzono serię achiralnych *N*-podstawionych pochodnych pirolidynowych oraz 7-azabicyklo[2.2.1]heptanowych **60-61** (rysunek 17). Generalnie, analogi zawierające szkielet 7-azanorbonylowy wykazywały większą selektywność względem receptora σ -2 niż te zawierające pierścień pirolidynowy, co również może wskazywać na przewagę sztywnego, mostkowanego układu bicyklicznego nad pochodnymi monocyklicznymi.⁸⁹



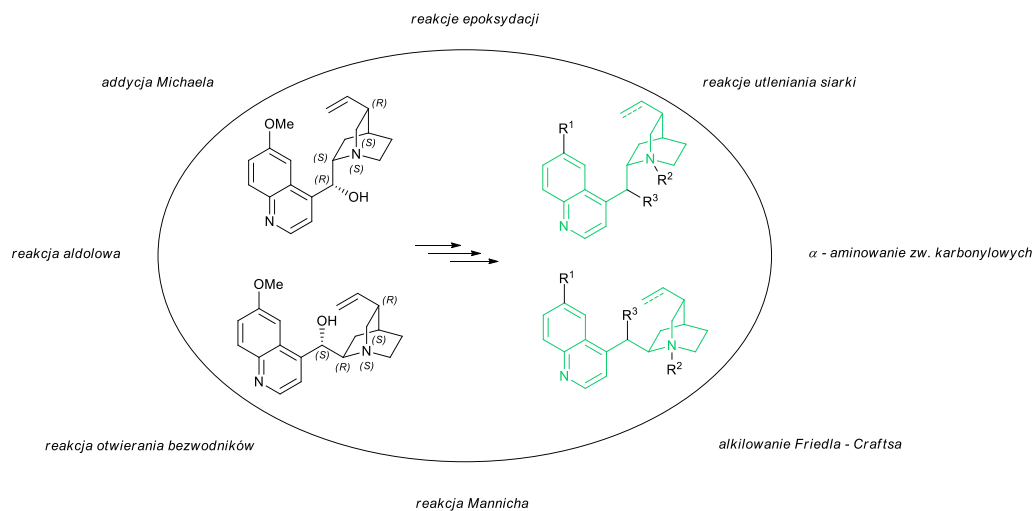
Rysunek 17 Seria *N*-podstawionych pochodnych 7-azabicyklo[2.2.1]heptanowych, potencjalnych ligandów receptora σ -2.

Zespół Sampaio-Diasa opracował mimetyki neuroaktywnych tripeptydów (GPE oraz PLG) związanych ze schorzeniami neurodegradacyjnymi, np. choroba Parkinsona czy Alzheimer, zawierające szkielet 2-azanorbonylowy.^{90,91} Zamiana pirolidynowego pierścienia na układ azabicykliczny miała zapewnić stabilność konformacyjną cząsteczki. Jest to jedna z najczęściej stosowanych strategii używana w celu poprawy profilu biologicznego peptydów.^{91,92} Badania wykazały, że czysty distereomerycznie kwas (1*R*,3*S*,4*S*)-2-glicylo-2-azanorbonylo-3-karbonylo-L-asparaginowy jest nietoksyczny oraz ma zwiększoną aktywność neuroprotekcyjną w porównaniu z GPE.

2.2.1.4. Organokatalizatory oparte na szkieletach bicykloalkanowych

Wspominając o układach aza-bicyklicznych nie sposób pominąć ich szeroko ukierunkowanej aktywności organokatalitycznej. W niniejszym podrozdziale przedstawione zostaną pochodne chininy, tropanu i kamfory w roli chiralnych organokatalizatorów.

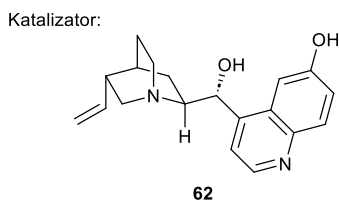
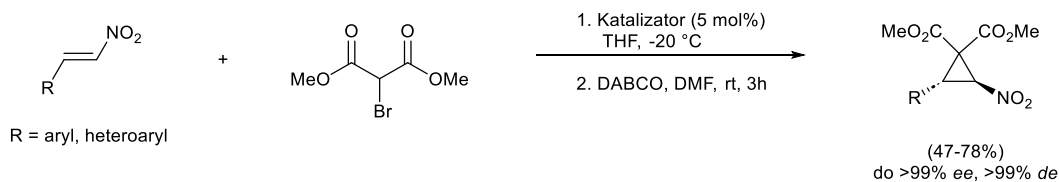
A. Pochodne alkaloidów chinowca



Rysunek 18 Wybrane reakcje katalizowane przez pochodne alkaloidów chinowca.

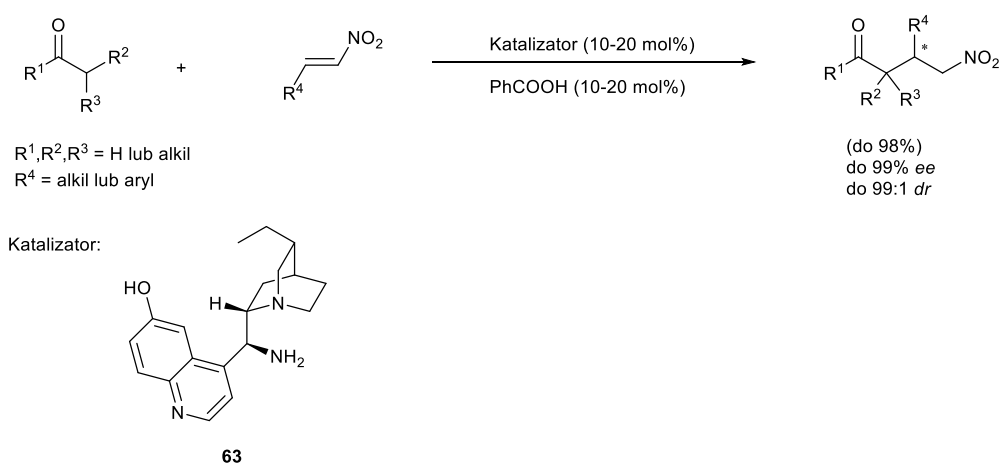
Jak już wspomniano, alkaloidy chinowca i ich pochodne z powodzeniem znalazły zastosowanie jako czynniki katalizujące rozmaite przekształcenia asymetryczne. Poniżej przytoczono przykłady takich pochodnych, chiralnych organokatalizatorów używanych w wybranych reakcjach stereoselektywnych.

W 2009 roku Yan z zespołem opisali wysoce enancjoselektywną sprzężoną addycję bromomalonianu do α,β -nienasyconych nitroalkanów, katalizowanych pochodną chininy **62** (schemat 2). Arylowe lub heteroarylowe pochodne nitrocyclopropanu otrzymano z dobrymi wydajnościami i znakomitymi nadmiarami enancjomerycznymi i diastereomerycznymi.⁹³



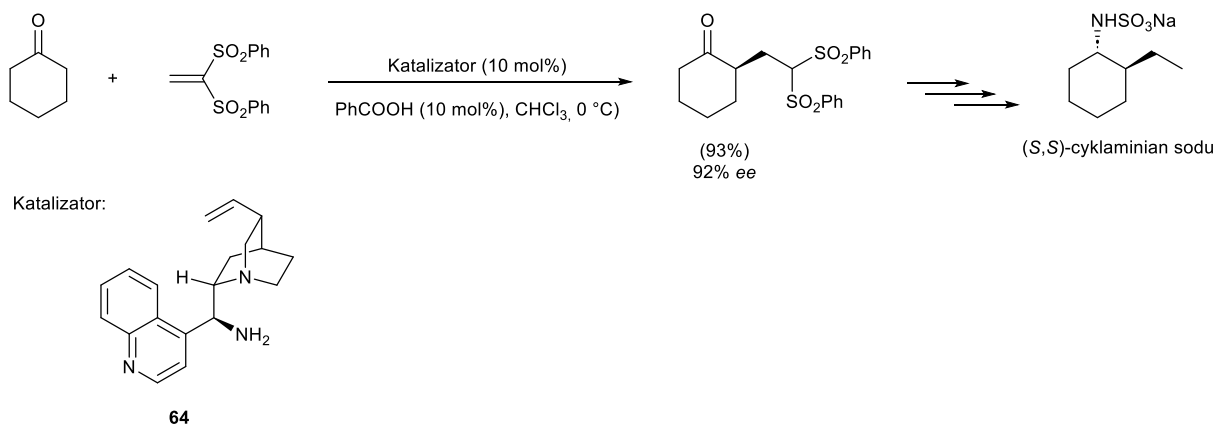
Schemat 2 Synteza chiralnych nitrocyclopropanów z arylowych nitroalkanów.⁹³

Przykłady addycji do nitroolefin związków karbonylowych, zdolnych do enolizacji, przy użyciu pochodnych alkaloidów chinowca jako organokatalizatorów, opisali również Cannon i McCooey.⁹⁴ Spośród serii czterech 9-amino pochodnych dihydrochininy oraz dihydrochinidyny wyłoniono najbardziej aktywną, o przeciwnej konfiguracji na węglu C9 w stosunku do pochodnej naturalnego alkaloidu **63** (schemat 3). Organokatalizator jest niezwykle skuteczny w asymetrycznej *syn*-selektywnej addycji typu Michaela cyklicznych i acyklicznych ketonów, α,α -dipodstawionych aldehydów do nitroolefin. Przy zastosowaniu 10 mol % katalizatora w reakcji z różnymi aldehydami uzyskiwano doskonałe wydajności reakcji (do 97%) oraz wysoką stereoselektywność (do 95% *ee*). W reakcji z ketonami wyniki były również bardzo obiecujące, jednak wymagane było zwiększenie ilości użytego katalizatora do 20 mol %.



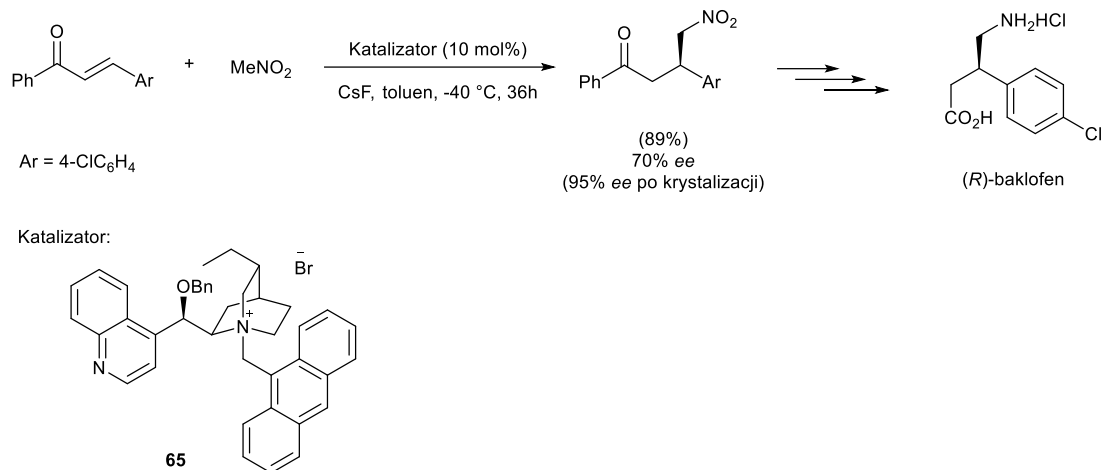
Schemat 3 *Syn*-selektywna addycja typu Michaela aldehydów i ketonów do nitroolefin.⁹⁴

Wyniki organokatalitycznej stereoselektywnej addycji Michaela ketonów do winylosulfonów opublikował Lu z zespołem.⁹⁵ Reakcje katalizowane aminową pochodną cynchonidyny **64** (schemat 4) przebiegały z wysoką wydajnością (84-93%) i znakomitą stereoselektywnością (88-97% *ee*). Co więcej, opracowana metoda została z powodzeniem zastosowana w początkowym etapie syntezy (*S,S*)-cyklamianu sodu, sztucznej substancji słodzącej, bardzo istotnej w przemyśle spożywczym.



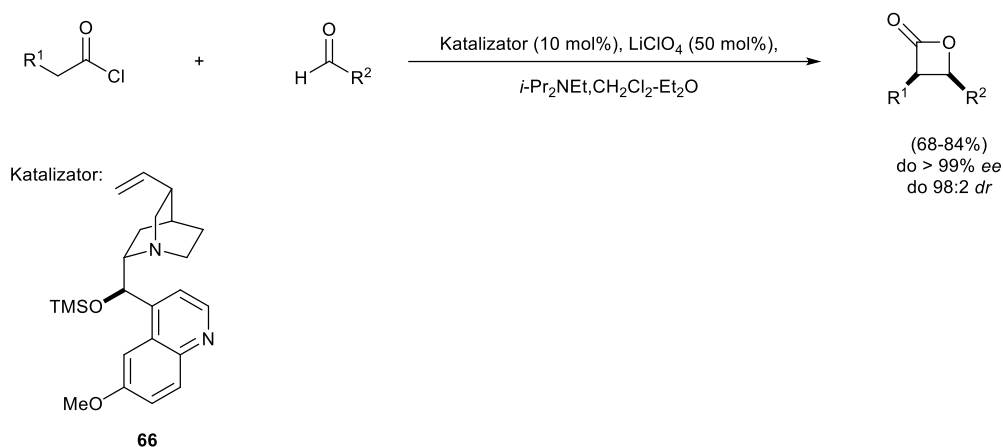
Schemat 4 Asymetryczna addycja cykloheksanonu do winylosulfonu jako etapu syntezy (*S,S*)-cyklamianu sodu.⁹⁶

Corey i Zhang wykorzystali enancjoselektywną addycję nitrometanu do α,β -enonu, katalizowaną czwartorzędową solą amoniową, pochodną cynchoniny z podstawnikiem antracenenowym **65** (schemat 5) do syntezy (*R*)-baklofenu, γ -aminokwasu, używanego jako lek spazmolityczny, zmniejszający napięcie mięśni szkieletowych.⁹⁷



Schemat 5 Asymetryczna addycja nitrometanu do α,β -enonu jako etap syntezy (*R*)-baklofenu.⁹⁶

Nelson i współpracownicy opracowali katalityczny układ: alkaloid chinowca **66**-kwas Lewisa dla asymetrycznej cyklokondensacji halogenek kwasowy-aldehyd (z ang. *acyl halide-aldehyde cyclocondensation AAC*).^{98,99} Metoda pozwoliła na otrzymywanie 3,4-*cis*- β -laktonów z wysoką wydajnością (68-85%) i doskonałą stereoselektywnością (do > 99% *ee*, do 96% *de*). Pochodne alkaloidów chinowca wykorzystano w późniejszym czasie do syntezy totalnej (–)-pironetinu, który wykazuje obiecujące właściwości przeciwnowotworowe.⁹⁸

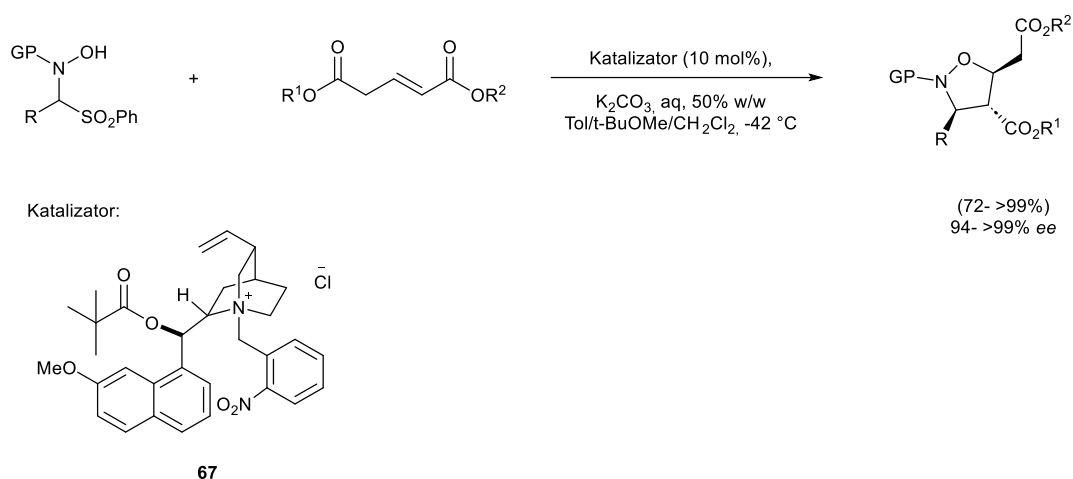


Schemat 6 Cyklokondensacja chlorek acylowy-aldehyd, katalizowana alkaloidem chinowca/LiClO₄.⁹⁶

Peter i Zajac opisali organokatalityczną cykloaddycję [2+2] pomiędzy chlorkami sulfonyłowymi a wysoce reaktywnymi nienukleofilowymi iminami, prowadzącą do otrzymania wzbogaconych enancjomerycznie β -sultamów, prekursorów pochodnych β -aminosulfonyłowych (m.in. tauryny).¹⁰⁰ W roli organokatalizatorów testowane były alkaloidy chinowca: chinina, cynchonidyna oraz ich diastereoizomeryczne formy, chinidyna i cynchonina, a także ich pochodne.

Najlepsze wyniki otrzymano wykorzystując chininę oraz jej trimetylosilylową pochodną (wydajność do 95%, do 94% *ee*, do 51:1 *dr*).

Fini i Bernardi ze współpracownikami przeprowadzali cykloaddycję [3+2] α,β -nienasyconych estrów z generowanymi *in situ* *N*-karbamoilowymi nitronami, katalizowaną czwartorzędową solą amoniową, pochodną alkaloidów chinowca **67** (schemat 7).¹⁰¹ W wyniku reakcji otrzymywano *N*-Boc lub *N*-Cbz zabezpieczone izooksazolidyny. Reakcje przebiegały wydajnie (do > 99%), w sposób wysoce stereoselektywny (do > 99%).

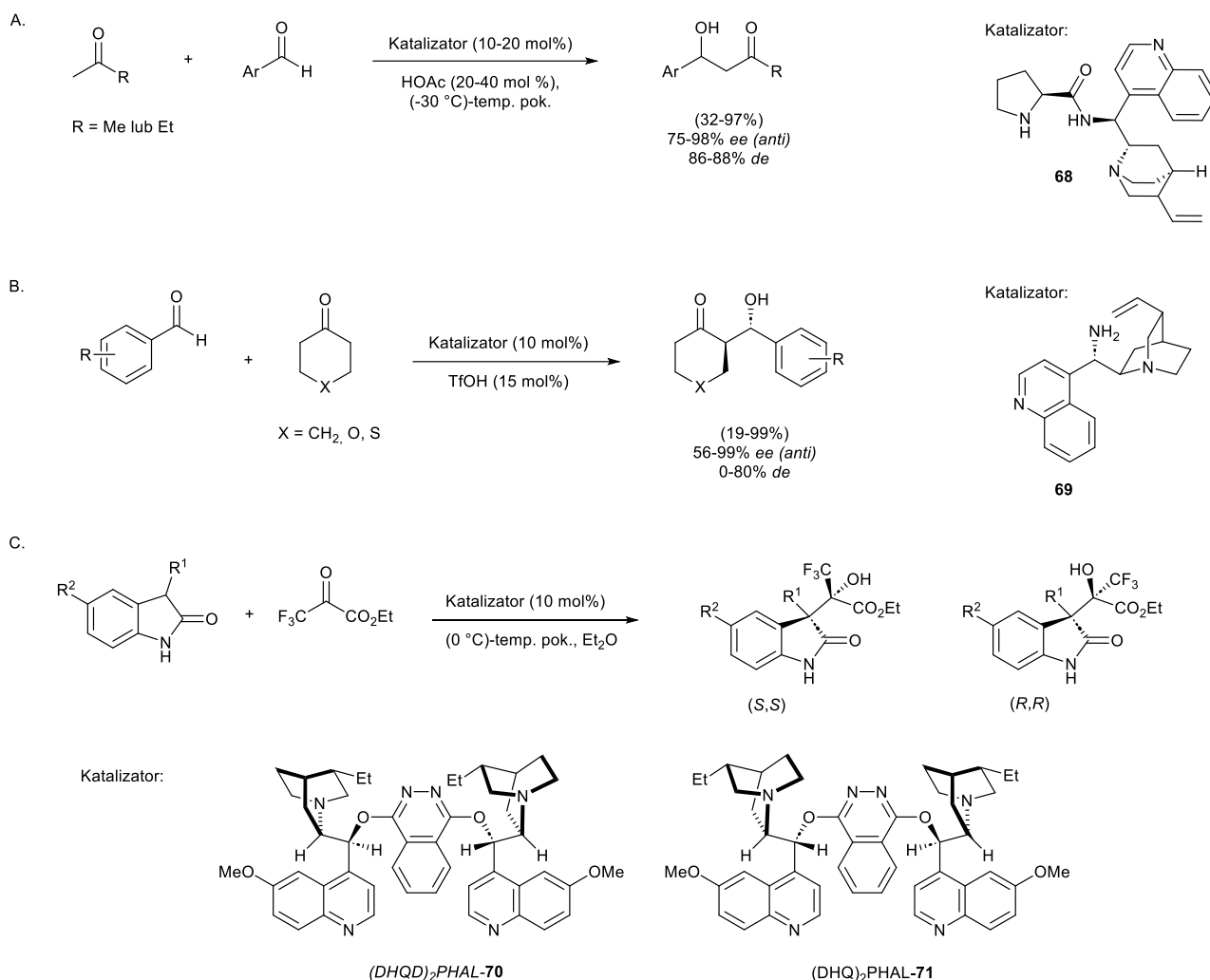


Schemat 7 Asymetryczna cykloaddycja [3+2] katalizowana pochodną alkaloidów chinowca.¹⁰¹

Różnorodne pochodne alkaloidów chinowca były również wykorzystywane jako chiralne organokatalizatory w asymetrycznych reakcjach aldolowych.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Xiao z zespołem zaprojektowali hybrydę – połączenie cynchonidyny i L-proliny **68** (schemat 8). Organokatalizator zastosowali w reakcji pomiędzy acetonem lub 2-butanonem a różnymi aromatycznymi aldehydami. Dla reakcji acetonu z aldehydami wydajność (61-97%) oraz enancjoselektywność (77-97% *ee*) były bardzo wysokie. Dla 2-butanonu wydajność reakcji była przeciętna do dobrej (32-71%), natomiast stereoselektywność pozostawała na wysokim poziomie (75-98% *ee*, 86-88% *de*, z preferencją tworzenia izomeru *anti*).¹⁰⁴

Liu i współpracownicy wykorzystali aminową pochodną cynchoniny **69** (schemat 8) w reakcji cyklicznych ketonów z aromatycznymi aldehydami. W zależności od struktury użytych substratów, produkty reakcji otrzymywano z wydajnością 19-99%, nadmiarem diastereomerycznym pomiędzy 0-80% oraz enancjoselektywnością pomiędzy 56-99%.¹⁰³

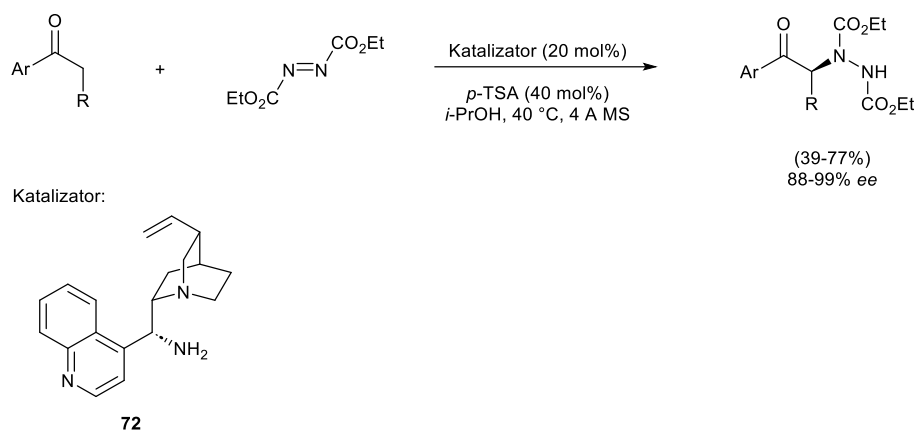
W reakcji pochodnych oksindolu z trifluoropirogronianem etylu najbardziej efektywnymi organokatalizatorami okazała się para pseudoenancjomerycznych, dimerycznych pochodnych **70**, **71** (schemat 8). Produkty z dwoma czwartorzędowymi centrami stereogenicznymi otrzymywane były z dobrą wydajnością (61-99%) wysoką stereoselektywnością (66-94% *de*, 79-99% *ee*).¹⁰²



Schemat 8 Przykłady reakcji aldolowych katalizowanych alkaloidami chinowca i ich pochodnymi.

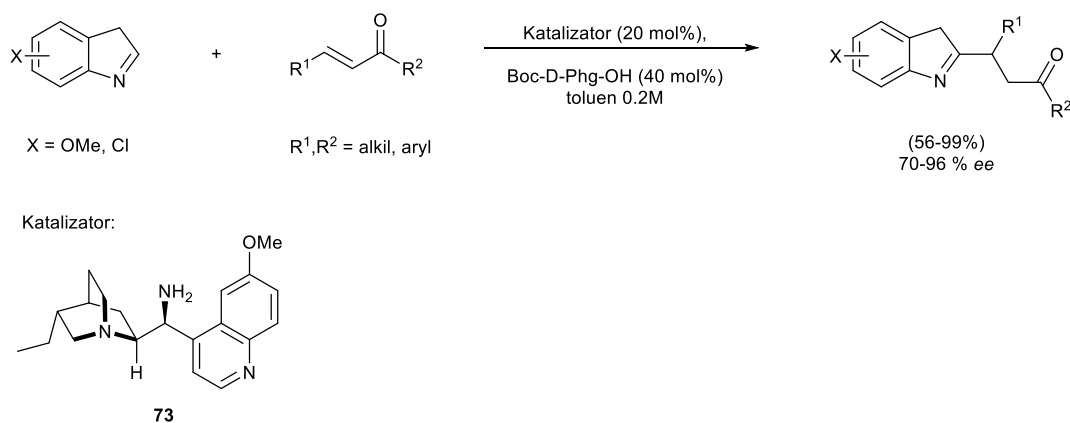
Schaus z zespołem opisali asymetryczną reakcję Mannicha cyklicznych związków 1,3-dikarbonylowych z *N*-acyloiminami katalizowaną alkaloidami drzewa chinowego (chinina, chinidyna, cynchonina, cynchonidyna oraz dihydrochinina).^{105,106} Produkty, zawierające α -czwartorzędowe centrum stereogeniczne, otrzymywane były z wysoką wydajnością (do 98%) oraz stereoselektywnością (do 90% *de*, do 99% *ee*). Najbardziej efektywnym organokatalizatorem okazała się cynchonina.¹⁰⁶

Chen i współpracownicy użyli aminopochodnej alkaloidów chinowca jako chiralnego organokatalizatora w reakcji α -aminowania aromatycznych ketonów (**72**, schemat 9). Mimo umiarkowanych do wysokich wydajności reakcji (39-77%) oraz dość dużej ilości organokatalizatora (20 mol %) i kokatalizatora (kwas *p*-toluenosulfonowy, 40 mol %), produkty otrzymywane były ze znakomitą enancjoselektywnością (88-99% *ee*).¹⁰⁷



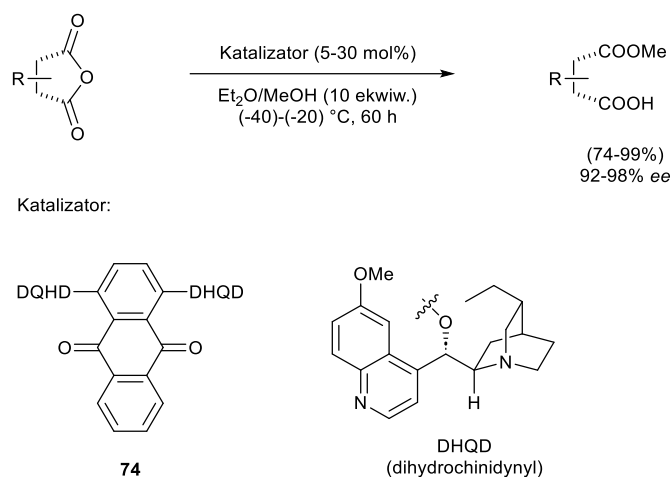
Schemat 9 Asymetryczne α -aminowanie ketonów arylowych.

Ta sama grupa badawcza przeprowadziła badania nad asymetrycznym alkilowaniem Friedla-Craftsa, któremu poddano α,β -nienasycone ketony z podstawionymi indolami, w obecności organokatalizatora **72** (schemat 9).¹⁰⁸ Bardzo dobre rezultaty (wydajność do 99%, do 89% *ee*) zostały uzyskane przy zastosowaniu dużych ilości organokatalizatora (30 mol %) i kokatalizatora (kwas triflowy, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, 60 mol %) w temperaturze (-20) - 0 °C, w przedziale czasowym 2-8 dni. Niezależnie, Melchiorre i współpracownicy pracowali nad tą samą reakcją, używając do jej katalizowania hybrydy pochodnej alkaloidu chinowca z Boc-zabezpieczoną-D-fenyloglicyną **73** (schemat 10).¹⁰⁹ Produkty reakcji otrzymywano z dobrą lub wysoką wydajnością (56-99%) oraz bardzo dobrą enancjoselektywnością (70-96% *ee*).



Schemat 10 Asymetryczne alkilowanie Friedla-Craftsa indolu α,β -nienasyconymi ketonami.¹⁰⁹

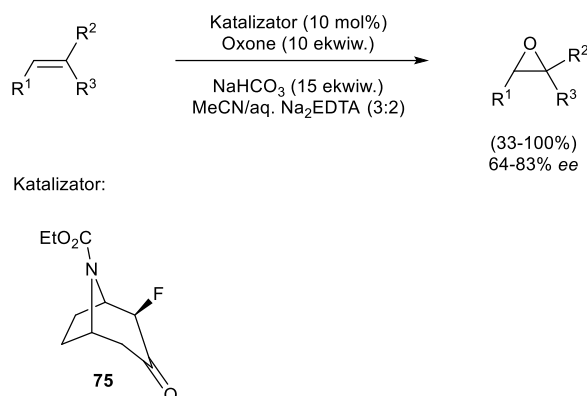
Inny zespół zaproponował wykorzystanie pochodnych alkaloidów chinowca w desymetryzacji cyklicznych bezwodników przez alkoholizę. Użycie organokatalizatora **74** (schemat 11) pozwoliło na otrzymanie produktów z wysoką wydajnością (74-99%) i rewelacyjną stereoselektywnością (92-98% *ee*).⁹⁶



Schemat 11 Asymetryczna reakcja otwarcia cyklicznych bezwodników, katalizowana pochodną DQHD **74**.⁹⁶

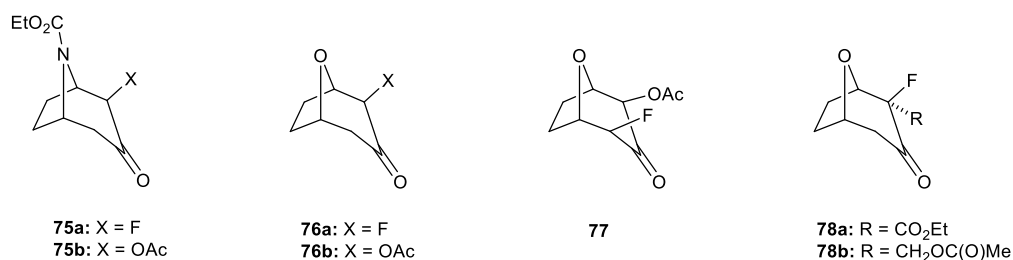
B. Pochodne tropanu

Już w 1998 roku Amstronng i Hayter opisali enancjoselektywną epoksydację alkenów, katalizowaną tropinonową pochodną **75** (schemat 12). Pożądane epoksydy otrzymywane były z wydajnością do 100% oraz stereoselektywnością do 83% *ee*.¹¹⁰



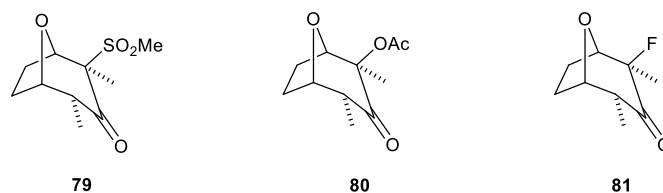
Schemat 12 Asymetryczna epoksydacja alkenów przy użyciu pochodnej tropinonowej **75**.^{96,110}

Rozwinięcie badań stanowiło zastosowanie nowych pochodnych tropinonowych **75-78** (rysunek 19), co jednak nie przyniosło lepszych rezultatów – wciąż najbardziej efektywną pochodną pozostawał związek **75a**.^{111,112}



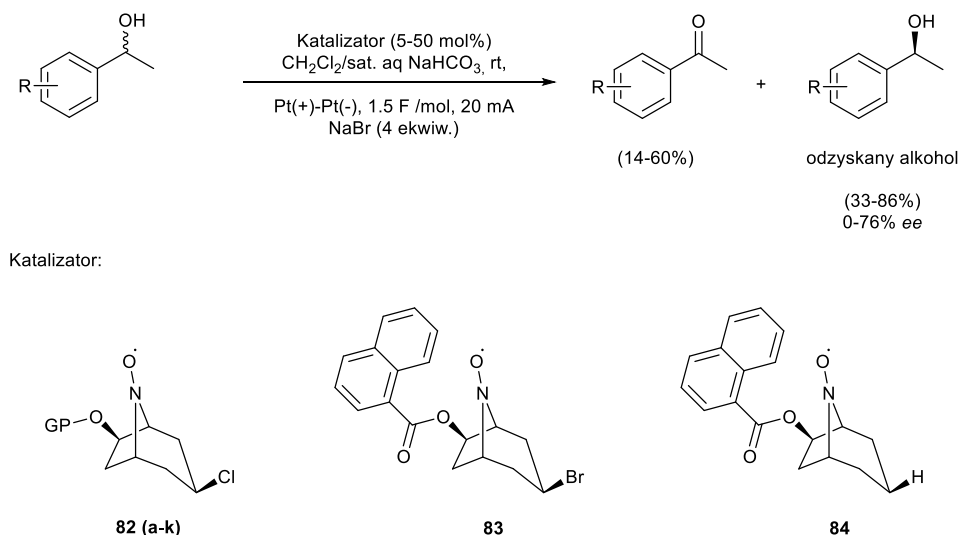
Rysunek 19 Pochodne organokatalizatora **75a**.⁹⁶

Klein i Roberts otrzymali serię podobnych organokatalizatorów **79-81** (rysunek 20), które dały umiarkowane wyniki (wydajność 24-67%, 59-68% *ee*).¹¹³



Rysunek 20 Organokatalizatory tropinonowe Kleina i Roberts. ¹¹³

Onomura z zespołem opisali zastosowanie chiralnych pochodnych azabicyklo-*N*-oksyłowych **82-84** (schemat 13) w pośrednim asymetrycznym elektrotlenianiu drugorzędowych alkoholi z zawadą steryczną do ketonów.^{114,115} Reakcja utleniania na anodzie racemicznych *sec*-alkoholi w obecności pochodnych **82-84** prowadzi do otrzymania odpowiednich ketonów (z wydajnością 14-60%) oraz optycznie czynnych *sec*-alkoholi (33-86%, 0-76% *ee*). Nowe organokatalizatory okazały się bardziej skuteczne pod względem wydajności niż TEMPO.

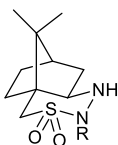


Schemat 13 Elektrotlenianie *sec*-alkoholi przy użyciu organokatalizatorów azabicyklo-*N*-oksyłowych.⁹⁶

C. Pochodne kamfory

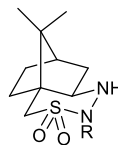
W 2008 roku dwie grupy naukowe (Lee oraz Langlois'a) opublikowały wyniki niezależnych badań, których celem było wykorzystanie sulfonylohydrazyn zawierających szkielet kamforowy jako organokatalizatorów **85-86** (rysunek 21) w asymetrycznej cykloaddycji Dielsa-Aldera między cyklopentadienem i α,β -nienasyconymi aldehydami. Lee z zespołem prowadzili reakcję w solance, z kwasem trichlorooctowym jako kokatalizatorem, uzyskując wysokie wydajności (do 99%) oraz nadmiary enancjomeryczne (do 96% *ee*).¹¹⁶ Z kolei Langlois i współpracownicy użyli kwasu nadchlorowego, reakcje prowadząc w nitrometanie, w temperaturze pokojowej. Produkty cykloaddycji otrzymywane były w sposób wydajny (do 89%) i stereoselektywny (do 88% *ee*).¹¹⁷

Lee et al. [116]:



85a: R = CH₂Ph
 85b: R = CH₃
 85c: R = CH₂CH₃
 85d: R = (CH₂)₃CH₃
 85e: R = (CH₂)₇CH₃
 85f: R = 9-CH₂-antracen
 85g: R = C(O)CH₃
 85h: R = C(O)*t*-Bu
 85i: R = C(O)Ph

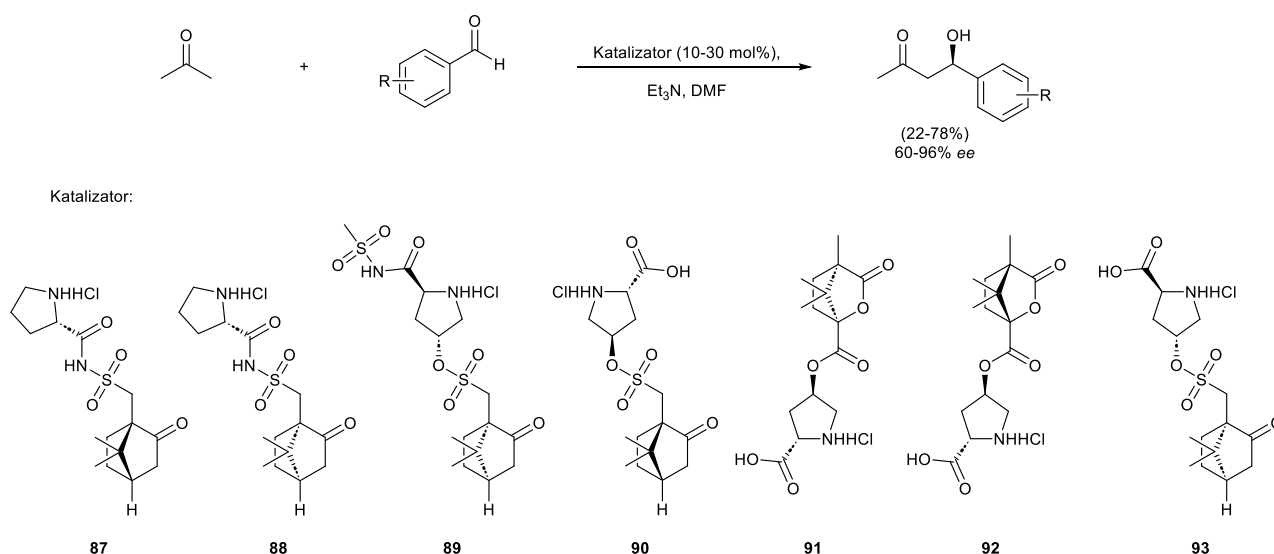
Langlois et al. [117]:



86a: R = H
 86b: R = CH₂Ph
 86c: R = *p*-BrC₆H₄CH₂
 86d: R = *m*-CH₃OC₆H₄CH₂
 86e: R = *m,p*-OCH₂OC₆H₃CH₂

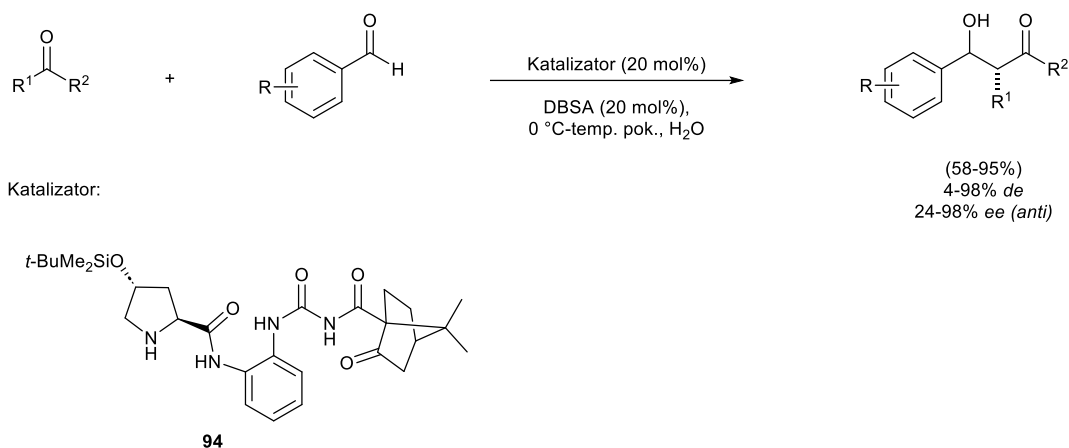
Rysunek 21 Struktury wybranych organokatalizatorów, pochodnych kamfory, testowanych w asymetrycznej reakcji Diels-Aldera.^{96,116,117}

Kokotos i współpracownicy opracowali serię chiralnych organokatalizatorów, wśród których trzy pochodne zawierały szkielet kamforowy (**87-93**, schemat 14). Związek **90**, zastosowany w asymetrycznej reakcji aldolowej pomiędzy acetonem i *p*-nitrobenzaldehydem pozwolił na otrzymanie produktu z dobrą wydajnością (78%) i umiarkowaną enancjoselektywnością (60%).¹¹⁸ Modyfikacje struktury organokatalizatorów oraz optymalizacja warunków reakcji doprowadziły do poprawy enancjoselektywności (74-96% *ee*).¹¹⁹



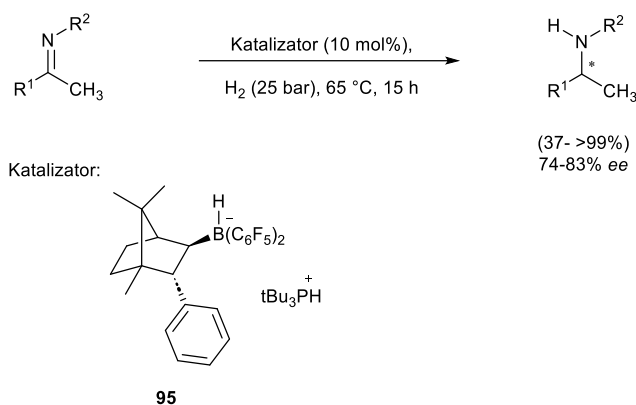
Schemat 14 Asymetryczna reakcja aldolowa katalizowana pochodnymi kamfory.^{118,119}

Spośród bifunkcyjnych tiomocznikowo-aminowych organokatalizatorów zawierających bicykliczny szkielet kamforowy, zaprojektowanych przez Chena z zespołem, wyłoniono najbardziej aktywną pochodną **94** (schemat 15).^{120,121} Katalizowała reakcje aldolowe, prowadzone w wodzie, pomiędzy *p*-nitrobenzaldehydem a cykloheksanonem, cyklopentanonem czy 2-butanonem. Przy dodatku DBSA (kwas dodecylobenzenosulfonowy) jako kokatalizatora, produkty reakcji otrzymywano z wysoką wydajnością (do 95%) oraz znakomitą stereoselektywnością (do 98% *de-anti*- oraz do 98% *ee*).



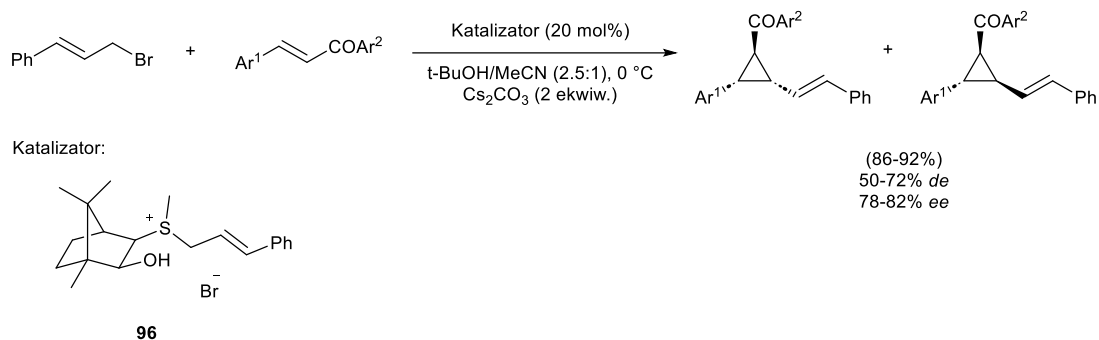
Schemat 15 Asymetryczna reakcja aldolowa katalizowana bifunkcyjną pochodną kamforową **94**.^{120,121}

Klankermayer i współpracownicy opisali nowe pochodne boranowe zawierające szkielet kamforowy. Związki wykorzystane zostały jako chiralne organokatalizatory w asymetrycznej redukcji imin. Pochodna **95** (schemat 16) skutecznie katalizowała reakcję (wydajność do > 99%, enancjoselektywność do 83% *ee*).¹²²



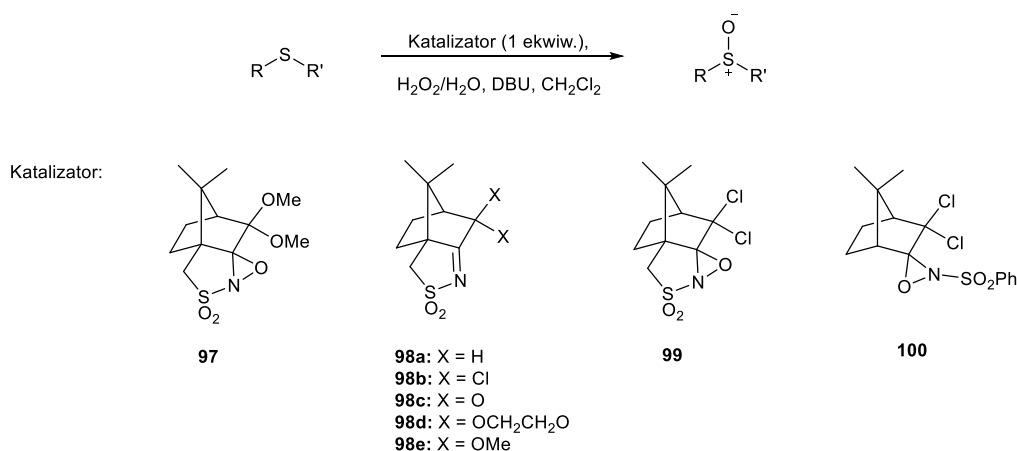
Schemat 16 Asymetryczne uwodornienie imin, katalizowane pochodną kamforową.¹²²

Tang z zespołem użyli bazujących na szkielecie kamforowym siarkowych ylidów do stereoselektywnego cyklopropanowania ubogich w elektrony alkenów oraz epoksydowania aldehydów. Najbardziej aktywna pochodna **96** (schemat 17) prowadziła do otrzymania produktów z wysoką wydajnością (do 92%), dobrą enancjoselektywnością (do 82% *ee*) oraz umiarkowaną diastereoselektywnością (do 72% *de*). Zmiana grupy fenylowej w organokatalizatorze **96** na grupę trimetylosililową skutkowała poprawą stereoselektywności (do 98% *de*, do 97% *ee*). Autorzy badań wykazali, że metoda jest skuteczna dla rozmaitych związków karbonylowych (w tym estrów czy amidów).^{123,96}



Schemat 17 Reakcja stereoselektywnego cyklopropanowania alkenów.⁹⁶

Page i inni otrzymali kamforowe pochodne iminowe i oksazyrydynowe **97-100** (schemat 18). Imina **98e** skutecznie katalizowała reakcję asymetrycznego utleniania sulfidów, z wydajnością do > 99% oraz enancjoselektywnością do 98% *ee*.^{124,96}



Schemat 18 Asymetryczne utlenianie siarki pochodnymi kamfory.^{124,96}

Liczne przykłady, zarówno wśród leków, jak i organokatalizatorów, przytoczone w podrozdziale, jasno stanowią o tym, jak interesujące są związki zawierające mostkowane układy heterocykliczne. Zdolność zaprezentowanych związków, charakteryzujących się mostkowanymi szkieletami bicyklicznymi, do katalizowania w sposób wysoce stereoselektywny rozmaitych reakcji, przede wszystkim kondensacji, może prowadzić do otrzymywania czynnych optycznie produktów, bardzo zróżnicowanych pod względem strukturalnym. Stwarza to ogromne możliwości aplikacyjne, w różnych gałęziach przemysłu.

W swoich badaniach skupiłam się na modyfikacjach szkieletu 2-azanorborylowego, w celu otrzymania nowych chiralnych pochodnych m.in. sulfonamidowych, amidowych, tiomocznikowych.

2.2.2. Układ 2-azabicykloalkanowy

Szkielet 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowy, inaczej zwany 2-azanorborylowym, jest niezwykle użyteczny dla syntezy organicznej. Stanowi chiralną alternatywę wśród pozostałych, symetrycznych azanorbornanów, np. 7-azanorbornanu czy 1-azanorbornanu (rysunek 22). Ze względu na

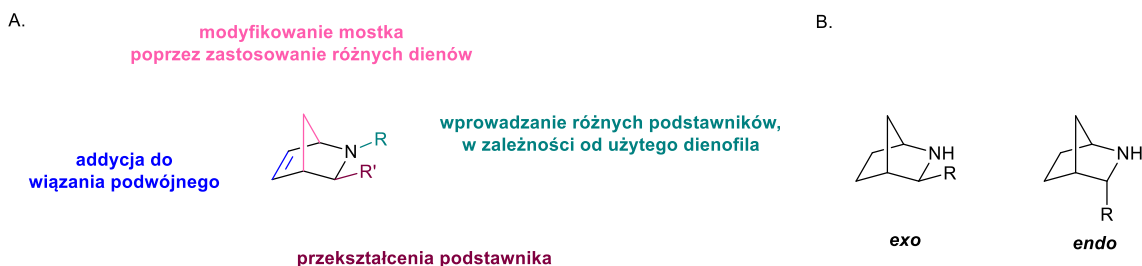
występowanie wewnętrznej chiralności, może służyć jako blok budulcowy w syntezie cząsteczek o znaczeniu biologicznym oraz cząsteczek przeznaczonych do otrzymywania związków optycznie czynnych.



Rysunek 22 Struktury szkieletów azanorborylowych.

Układ jest stosunkowo sztywny, charakteryzuje się większym naprężeniem w porównaniu np. z chinuklidyną czy 2-azabicyklooktanem. Ponadto posiada wysoki współczynnik F_{sp^3} . Obie formy enancjomeryczne są relatywnie łatwo otrzymywane z niedrogich, dostępnych handlowo reagentów, w skali nawet kilogramowej.

Niekwestionowaną zaletą 2-azabicyklo[2.2.1]heptenu, otrzymywanego w asymetrycznej reakcji *aza*-Dielsa-Aldera, jest możliwość licznych przekształceń, jakim można go poddać, takich jak addycja do wiązania podwójnego czy odpowiednie transformacje wprowadzonych podstawników. Modyfikacji szkieletu można dokonywać również na etapie samej syntezy, stosując różnorodne dieny oraz dienofile. Rozpatrując budowę 2-azanorbornanu nie sposób nie zwrócić uwagi na analogię do układów monocyklicznych, ważnych ze względu na wykazywaną bioaktywność lub właściwości katalityczne, jak np. prolina czy piperydyna.



Rysunek 23 Możliwe modyfikacje szkieletu 2-azabicyklo[2.2.1]heptenu (A), dwie stereoisomeryczne formy 3-podstawionego 2-azanorbornanu (B).

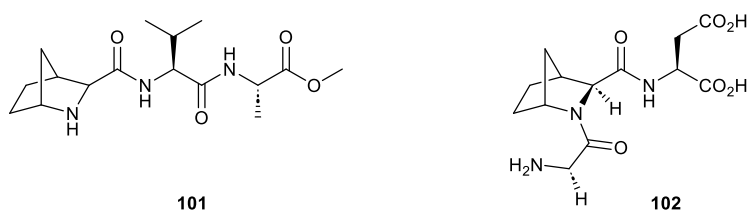
Przykłady zastosowań związków zawierających szkielet 2-azanorborylowy, zostały zebrane i opisane w artykule przeglądowym prof. Wojaczyńskiej i zespołu *2-Azanorbornane – a versatile chiral aza-Diels-Alder cycloadduct: preparation, applications in stereoselective synthesis and biological activity*, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 6116-6148.¹²⁵ Pochodne 2-azabicykloalkanowe znalazły zastosowanie jako chiralne organokatalizatory m.in. w reakcji enancjoselektywnej addycji dietylocynku do aldehydów,¹²⁶ stereoselektywnej epoksydacji enonów¹²⁷ czy desymetryzacji tlenków silacyklopentenu.¹²⁸ Nie brakuje również związków wykazujących interesujące właściwości biologiczne, np. przeciwbólowe,¹²⁹ aktywność względem receptora NK_1 ,¹³⁰ aktywność inhibicyjną względem endopeptydazy prolilowej¹³¹ czy aktywność inhibicyjną względem białka NS5A, wykazywaną przez ledipaswir, lek stosowany klinicznie w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby

typu C.¹³² W kolejnym podrozdziale zostaną przytoczone doniesienia literaturowe opublikowane po 2015 roku (wcześniejsze zostały opisane we wspomnianym artykule przeglądowym).

2.2.2.1. Zastosowanie związków zawierających szkielet 2-azanorbonylowy (2015 – 2022)

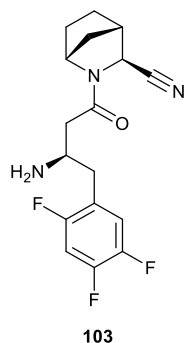
A. Badania aktywności biologicznej

Jak wspomniano w podrozdziale 2.2.1., zespół Sampaio-Diasa opracował pochodne neuroaktywnych tripeptydów, w których układ pirolidynowy został zastąpiony szkieletem 2-azanorbonylowym, w celu osiągnięcia większej stabilności konformacyjnej cząsteczki. Badania dowiodły zwiększoną aktywność nowych mimetyków **101** i **102** (rysunek 24), w porównaniu z pierwotnymi tripeptydami wobec m.in. receptora dopaminy D₂, głównego celu dla większości neuroleptyków.^{90,91}



Rysunek 24 Dwie pochodne 2-azanorbonylowe wykazujące największą neuroaktywność.^{90,91}

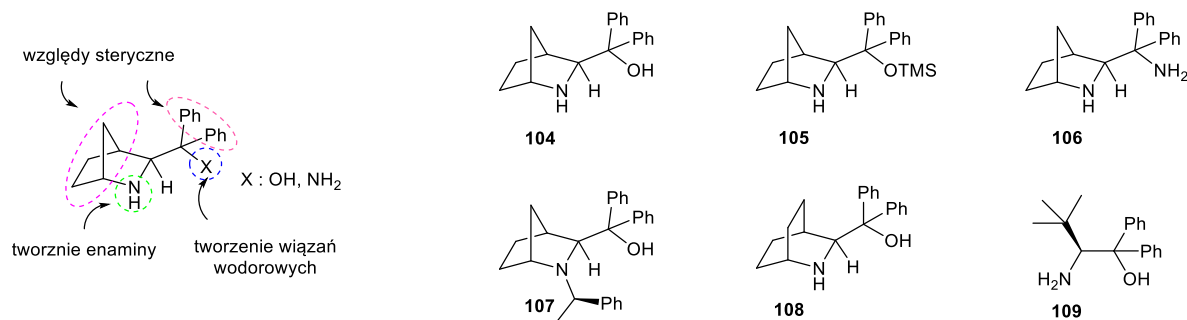
W 2022 roku opisano serię nowych pochodnych 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowych, potencjalnych inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP 4), stosowanych w terapii cukrzycy typu 2. Jedna z pochodnych **103** (rysunek 25), nazwana *neogliptyną*, wykazuje silniejszą aktywność hamującą względem DPP4 niż inne znane, dostępne handlowo inhibitory, sitagliptyna i wildagliptyna.¹³³ Ponadto, istnieje podejrzenie, że wymienione inhibitory mogą sprzyjać kancerogenezie, stąd poszukiwanie alternatywnych środków jest istotną kwestią.¹³⁴ Dodatkowe badania nad neogliptyną **103** dowiodły, iż wykazuje ona mniejsze działanie kardiotoksyczne w porównaniu z sitagliptyną oraz ma lepsze właściwości farmakokinetyczne (ADME, z ang. *absorption, distribution, metabolism, extraction/elimination*) niż wildagliptyna. Ponadto, związek jest stabilny w roztworach wodnych. Wszystkie te właściwości sprawiają, że związek jest bardzo interesującym kandydatem na lek dla diabetyków.



W podrozdziale 2.2.1 został przedstawiony również analog piperydynowej pochodnej PPTN, antagonisty receptora P2Y₁₄R, z układem 2-azanorbonylowym **59** (rysunek 16). Zastąpienie fragmentu piperydynowego 2-azabicykloalkanowym, poprawiło właściwości przeciwastmatyczne wykazywane przez związek.⁸⁷

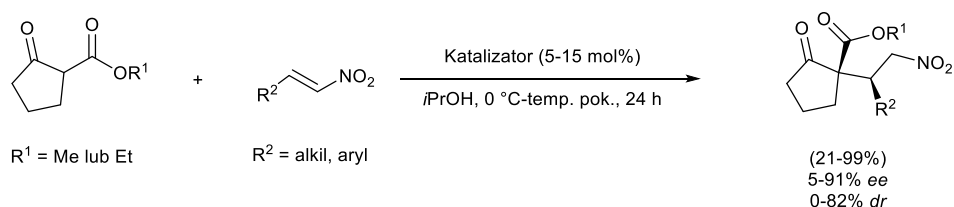
B. Chiralne organokatalizatory

W 2016 roku Nakano z grupą opisali syntezę aminowych pochodnych opartych na szkielecie 2-azanorbonylowym i ich zastosowanie w enancjoselektywnej reakcji aldolowej izatyny z ketonami. Spośród pochodnych **104-109** przedstawionych poniżej (rysunek 26) najbardziej efektywny okazał się 2-azanorbonylometanol **104**, który prowadził (przy zastosowaniu w ilości 20 mol %) do powstania produktów z wysoką wydajnością (do 95%) i umiarkowaną stereoselektywnością, do 36:64 *dr* (*syn/anti*) i do 64% *ee* (*anti*).¹³⁵

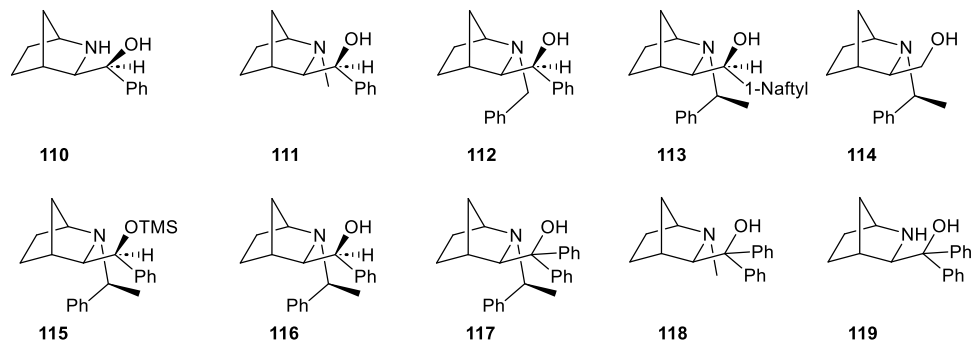


Rysunek 26 Seria 2-azanorbonylowych organokatalizatorów.¹³⁵

Trzy lata później ten sam zespół podsumował wyniki badań nad 2-azanorbonylowymi aminoalkoholami **110-119** w asymetrycznej addycji Michaela β-ketoestrów do nitroolefin. Produkty reakcji otrzymywano z wysoką wydajnością (do 99%) i bardzo dobrą stereoselektywnością (do 91% *ee*, do 91:9 *dr*).¹³⁶

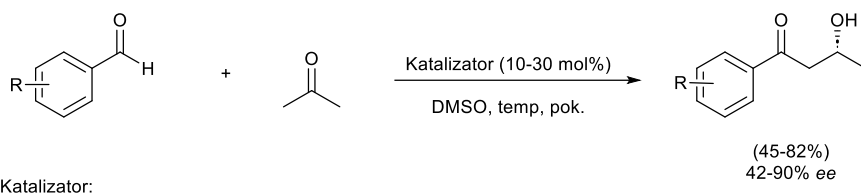


Katalizator:

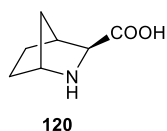


Schemat 19 Asymetryczna reakcja Michaela katalizowana pochodnymi 2-azanorborylowymi.¹³⁶

Z kolei, Chen opisał zastosowanie α -aminokwasu *egzo*-(1*R*,3*S*,4*S*)-azabicyklo[2.2.1]heptanowego **120** (schemat 20) w roli chiralnego organokatalizatora w stereoselektywnej reakcji aldolowej. Reakcja podstawionych benzaldehydów z acetonem, prowadzona w DMSO, w temperaturze pokojowej, prowadziła do powstania produktów z wydajnością umiarkowaną do bardzo dobrej (45-82%) oraz enancjoselektywnością w szerokim zakresie (42-90% ee).¹³⁷



Katalizator:



Schemat 20 Asymetryczna reakcja aldolowa katalizowana (1*R*,3*S*,4*S*)-azabicyklicznym aminokwasem.¹³⁷

Przedstawione doniesienia literaturowe poświadczają o wielokierunkowej aktywności wykazywanej przez chiralne pochodne 2-azanorborylowe. Jak wykazano, pomimo opisanych przykładów zastosowań w badaniach o charakterze biomedycznym oraz pod kątem aktywności organokatalitycznej, tematyka jest wciąż aktualna i niewyczerpana. Jest to zagadnienie, które warto zgłębiać, ze względu na liczne możliwości zastosowania oraz niewyeksplorowany potencjał pochodnych 2-azabicykloalkanowych.

2.2.2.2 Otrzymywanie szkieletu 2-azanorborylowego

Mimo że znanych jest kilka dróg syntetycznych, które prowadzą do otrzymania pochodnych 2-azanorborylowych, jedną z najbardziej efektywnych i wygodnych metod jest reakcja cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera pomiędzy cyklicznymi dienami i aza-dienofilami (np. iminami, oksymami). Ten sposób syntezy swoje powodzenie zawdzięcza uzyskiwaniu produktów o wysokiej czystości optycznej, łatwemu izolowaniu diastereoizomerów z mieszaniny oraz możliwości prowadzenia reakcji również w większej skali.

Cykloaddycja aza-Dielsa-Aldera

Reakcja Dielsa-Aldera swoją nazwę wzięła od nazwisk dwóch uczonych, którzy jako pierwsi opisali, pod koniec lat 20. ubiegłego wieku, cykloaddycję pomiędzy sprzężonym dienenem a dienofilem.¹³⁸ Reakcja prowadzi do powstawania cyklicznych układów sześcioczłonowych.

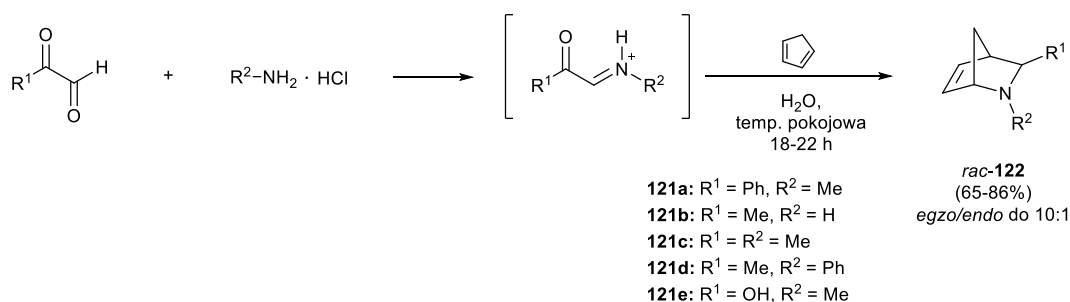
Reakcja aza-Dielsa-Aldera jest przykładem hetero-cykloaddycji [4+2], w której wykorzystywany jest dienofil zawierający atom azotu, np. imina. Reakcja została z powodzeniem zastosowana do otrzymywania pochodnych 2-azanorborylowych, zarówno achiralnych, jak i optycznie czynnych. Podczas syntezy, w jednym etapie, może dojść do wygenerowania aż czterech centrów stereogenicznych w cząsteczce nowo powstałego cykloadduktu. Reakcja pomiędzy cyklopentadienem a chiralnym aza-dienofilem lub z użyciem chiralnego katalizatora prowadzi do powstania diastereomerycznych pochodnych 2-azabicyklo[2.2.1]heptenowych w postaci pojedynczych enancjomerów. Wysoka diastereoselektywność cykloaddycji ogranicza liczbę powstających izomerów.¹²⁵

Pierwsze doniesienia o wykorzystaniu cykloaddycji Dielsa-Aldera pomiędzy aktywowaną iminą a cyklopentadienem, w celu otrzymania pochodnych 2-azabicyklo[2.2.1]heptenu, pochodzą z pierwszej połowy lat 60. XX wieku. Kresze i Albrecht zsyntetyzowali serię bicyklicznych pochodnych, uzyskując wysokie wydajności produktów, jednak z niskim stosunkiem izomerów *egzo/endo*.¹³⁹

Okolo 20 lat później, Grieco i Larsen zaproponowali asymetryczną reakcję a-DA, używając chlorowodoru (1*S*)-1-fenylotyloaminy jako prekursora chiralnego dienofila (generowanego *in situ* w reakcji z formaldehydem) i cyklopentadienu. W wyniku reakcji otrzymano produkt jako mieszaninę diastereoizomerów (w stosunku 4:1) z dobrą wydajnością (86%).¹⁴⁰

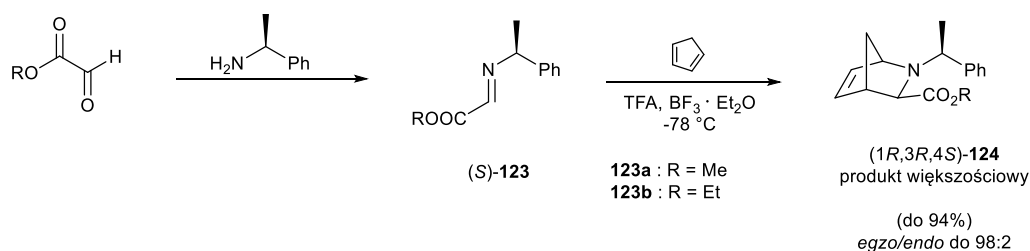
Kolejne prace tego zespołu pozwoliły udowodnić, że reakcja aza-DA przebiega z wysoką wydajnością oraz dobrym stosunkiem *egzo/endo*, w łagodnych warunkach (w wodzie, w temperaturze pokojowej), jeśli zastosuje się aktywowane aldehydy, typu glioksali, do generowania jonów iminiowych. Najlepszą wydajność uzyskano w wyniku reakcji cyklopentadienu z iminą

uzyskaną z fenylogliksalu i metyloaminy (86%), natomiast najlepszy stosunek *egzo/endo* (10:1) w reakcji cyklopentadienu z iminą otrzymaną z metylogliksalu i chlorowodoru benzyloaminy.¹⁴¹



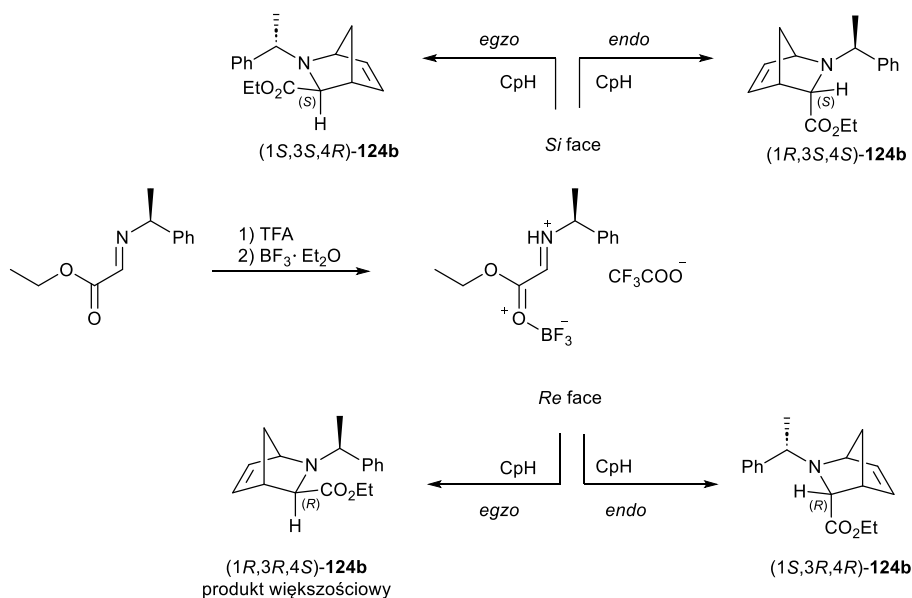
Schemat 21 Reakcja cykloaddycji cyklopentadienu i jonu iminiowego, generowanego z aktywowanych aldehydów i amin.^{141,125}

U schyłku lat 80. i na początku 90. ukazały się niezależne prace różnych grup badawczych, których badania koncentrowały się na stereoselektywnej syntezie 2-azanorbordanów i mechanistycznych aspektach tej reakcji. Opracowano wydajną (do 94%) oraz wysoce stereoselektywną (*egzo/endo* do 98:2) cykloaddycję aza-DA pomiędzy chiralną iminą, otrzymaną z enancjomerycznie czystej (1*S*)-1-fenyletyloaminy i gliksalanów alkilowych, a cyklopentadienem, wobec TFA/BF₃·Et₂O jako układu katalitycznego (schemat 22).¹⁴²⁻¹⁴⁴



Schemat 22 Stereoselektywna synteza pochodnych 2-azabicyklo[2.2.1]heptenu.¹²⁵

Stella i Abraham¹⁴² zaproponowali mechanizm cykloaddycji, sugerując, że układ katalityczny ma ogromny wpływ na przebieg reakcji, ponieważ aktywuje iminę, a także znacząco rzutuje na diastereoselektywność reakcji (stosunek *egzo/endo*).



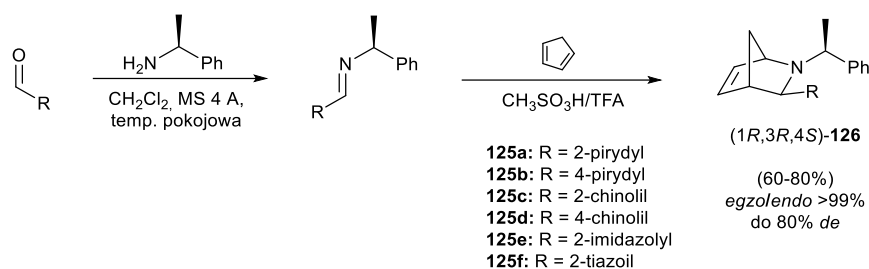
Schemat 23 Mechanizm cykloaddycji aza-DA pomiędzy cyklopentadienem (CpH) a iminą otrzymaną z (1S)-1-fenyletyloaminy i glioksalu etylu.^{125,142}

Jak przedstawiono na schemacie 23, w zależności od strony, z której nastąpi atak (*Re* – dien znajduje się pod dienofilem – lub *Si* – dien znajduje się nad dienofilem), można oczekiwać tworzenia się czterech diastereoizomerów. Hashimoto z zespołem wyizolowali i oznaczyli konfigurację absolutną wszystkich centrów stereogenicznych. Potwierdzili, że w warunkach, które opracowali Stella i Abraham, powstają tylko dwa epimery 2-azabicyklo[2.2.1]heptenu, różniące się centrum stereogenicznym w pozycji C3. Wykazali także, że w zależności od warunków reakcji, udział produktów mniejszościowych ulega zmianie, przy czym produktem większościowym pozostaje izomer *egzo*, o przeciwnej konfiguracji na atomie węgla C3, w stosunku do konfiguracji użytej iminy (stanowi ok. 80% mieszaniny).¹⁴⁵ Z tego powodu w większości przypadków to właśnie ten diastereoizomer jest izolowany z mieszaniny, natomiast pozostałe są odrzucane.

Niezaprzeczalnymi atutami przedstawionej reakcji są: stosowanie niedrogich, łatwo dostępnych odczynników oraz wysoka selektywność obserwowana przy użyciu (1S)- lub (1R)-1-fenyletyloaminy jako źródła chiralności (stosunek *egzo/endo* od 84:16 do 98:2). Obliczenia DFT, prowadzone dla reakcji cyklopentadienu z jonami iminiowymi generowanymi w reakcji glioksalanów z aminami, udowodniły, że selektywność reakcji spada ze wzrostem temperatury reakcji oraz ze zmniejszeniem polarności użytego rozpuszczalnika.^{146,147} Z kolei grupy Anderssona i Hashimoto przeprowadzały reakcję w skali gramowej, a nawet kilogramowej. O ile grupie Anderssona udało się otrzymać produkt (1R,3R,4S)-**124b** z całkowitą wydajnością 56% (111.5 g), grupa Hashimoto działała w skali przemysłowej i przy zamianie fluorowanych odczynników na dwufazowy układ TMSCl-MeOH/toluen otrzymali produkt z całkowitą wydajnością 32% (103 kg).^{145,148}

Przez lata poczynionych zostało wiele modyfikacji, pozwalających na efektywne otrzymywanie pożądaných cykloadduktów. Jako że użycie aktywowanych imin w roli dienofili

znacząco ogranicza wybór substratów, Andersson ze współpracownikami opracowali reakcję aza-DA z wykorzystaniem cyklopentadienu oraz imin otrzymanych z aldehydów podstawionych przez *N*-heterocykle i (1*S*)-(1)-fenyloetyloaminy. Podstawnik w iminie, dzięki obecności dodatkowego atomu azotu, pełnił rolę grupy elektroakceptorowej w warunkach kwasowych i tym samym aktywował iminę. Konieczna była zmiana kwasu Lewisa, w roli którego świetnie sprawdziły się silne kwasy Broensteda (np. kwas metanosulfonowy czy kwas trifluorooctowy), prowadząc do tworzenia produktów z dobrą wydajnością (60-80%) i stereoselektywnością (*egzo/endo* > 99%, do 80% *de*).¹⁴⁹

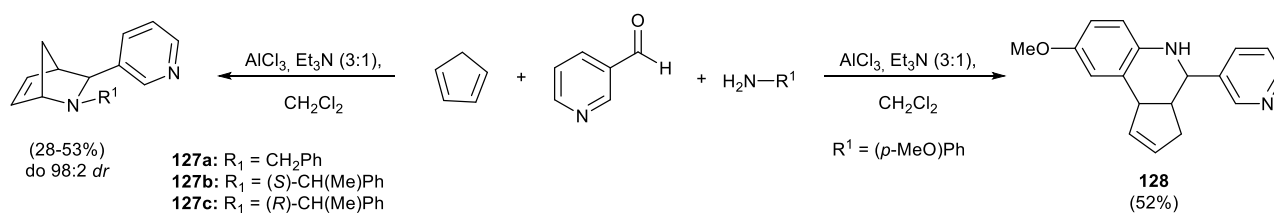


Schemat 24 Asymetryczna cykloaddycja aza-Dielsa-Aldera.¹²⁵

Ta sama grupa zastosowała również nieaktywowane iminy w reakcji z cyklopentadienem. Mimo iż iminodienofile z grupami zabezpieczającymi: benzyłową, benzyloksykarbonyłową czy tosyłową nie uległy reakcji, te zawierające mniej zatłoczone sterycznie podstawniki (ftalimidowy czy sukcydimidowy) tworzyły cykloaddukty z dobrą wydajnością (70-95%) i selektywnością (*egzo/endo* do 85:15).¹⁵⁰

Modyfikacje dotyczyły nie tylko dienofili, ale także dienów. Andersson z grupą otrzymali, poprzez addycję dihalogenoalkanów do cyklopentadienu, spiro-dieny. Niestety, użycie ich w reakcji aza-DA skutkowało tworzeniem się spiro-cykloadduktów z niską wydajnością i selektywnością.¹⁵¹

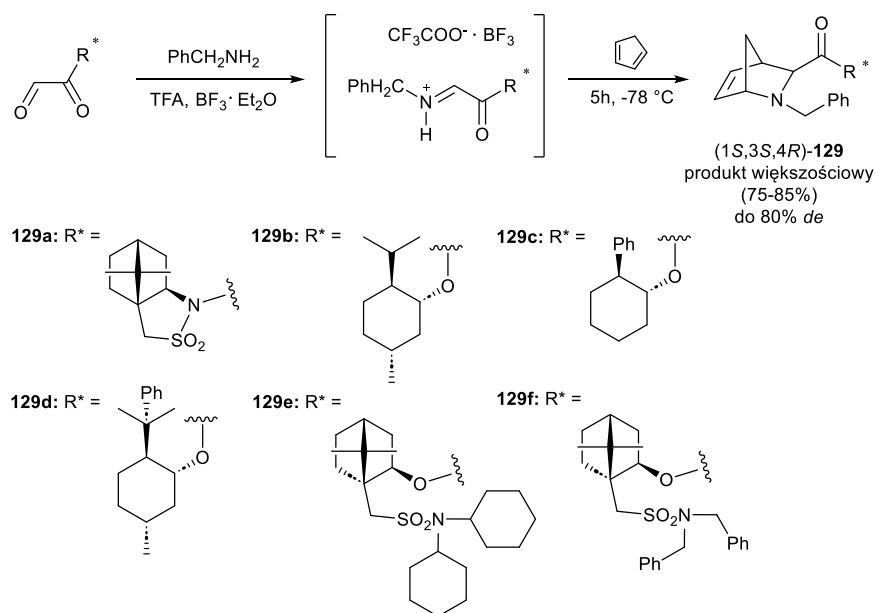
Zmianie ulegał również układ katalizujący reakcję. Loh z zespołem opisali reakcję cyklopentadienu z iminami, pochodnymi 3-pirydynokarboksyaldehydu, dla których optymalnymi okazały się warunki bezwodne w temperaturze 0 °C. Najbardziej efektywnym układem katalitycznym była mieszanina AlCl₃/Et₃N użyta w stosunku 3:1. Co ciekawe, imina otrzymana z *p*-anizydyny ulegała reakcji Povarova, zamiast cykloaddycji (schemat 25). *N*-arylo-podstawiona, uboga w elektrony imina posłużyła jako aza-dien, natomiast cyklopentadien stał się w tym przypadku dienofilem. W wyniku reakcji powstała pochodna **128** (schemat 25).¹⁵²



Schemat 25 Otrzymywanie pochodnych 2-azanorbornenu **127a-c**.¹²⁵

Kolejne grupy badawcze prowadziły badania nad cykloaddycją iminodienofili do cyklopentadienu, testując różne warianty chiralnych pomocników w strukturze glioksalanu. García-Mera i Rodríguez-Borges z zespołem opisali wykorzystanie glioksalanów z podstawnikiem 8-fenylmentolowym jako chiralnym pomocnikiem. Wyniki badań wykazały, że cykloaddycja iminodienofili, otrzymanych z takich chiralnych glioksalanów i benzyloaminy, do cyklopentadienu prowadzi do otrzymania optycznie czystych 2-azabicyklo[2.2.1]heptenów, funkcjonalizowanych w pozycji 3. W zależności od stereochemii chiralnego pomocnika, autorzy otrzymali diastereomeryczne pochodne 2-azanorbornanu (*1S,3-egzo* lub *1R,3-egzo*) z dobrymi wydajnościami (odpowiednio 69-80% dla diastereoizomerów (*1S,3-egzo*) i 65-70% dla (*1R,3-egzo*)).^{153,154}

Jurczak z zespołem otrzymali serię pochodnych 2-azanorbornylowych **129** z produktem większościowym o stereochemii (*1S,3S,4R*)-**129**, w reakcji pomiędzy cyklopentadienem a *N*-benzyloiminoacetylowymi pochodnymi (*2R*)-bornano-10,2-sultamu oraz chiralnych drugorzędowych alkoholi jako chiralnych pomocników (schemat 26). Reakcje przebiegały z dobrą wydajnością (75-85%) i stereoselektywnością (do 80% *de*).^{155,156}



Schemat 26 Użycie różnych chiralnych pomocników w cykloaddycji aza-DA.¹²⁵

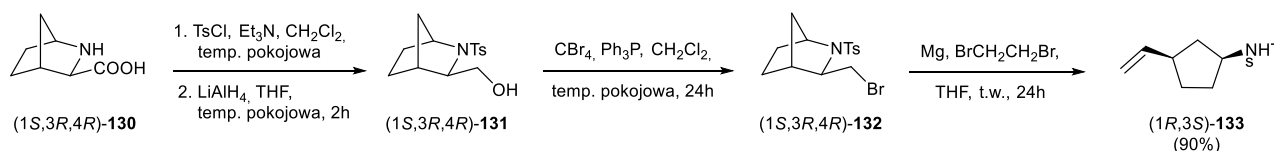
Powyżej przytoczone przykłady badań ilustrują tematykę cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera pomiędzy iminowymi dienofilami i cyklicznymi dienami. Pomimo iż nie brakuje doniesień o stosowaniu również innych aza-dienofili, takich jak oksymy (również rozważanych jako iminodienofile),¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ izocyjaniany chlorosulfonylowe¹⁶⁰ czy cyjanki sulfonylowe,¹⁶¹ w badaniach będących przedmiotem niniejszej dysertacji, do otrzymywania układów 2-azabicykloalkanowych w cykloaddycji [4+2] stosowane były chiralne iminy i cykliczne dieny. Z tego powodu kwestia użycia pozostałych aza-dienofili w reakcji zostanie pominięta.

Warto wspomnieć również, że w literaturze opisane są metody otrzymywania szkieletu 2-azanorbonylowego z dostępnych na rynku *N*-heterocykli, m.in. pochodnych cyklopentanonu, pirolu czy proliny.¹⁶²⁻¹⁶⁵ Pomimo stosunkowo niskich wydajności i – w wielu przypadkach – konieczności przeprowadzenia syntezy w kilku etapach, mogą one okazać się pomocne przy otrzymywaniu układów o złożonej strukturze, które trudno byłoby uzyskać w reakcji cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera (przykładowo, struktury z podstawnikami przy przyczółkowych atomach węgla – pozycja C1 i/lub C4).

2.2.2.3. Wybrane modyfikacje 2-azabicyklo[2.2.1]heptanu

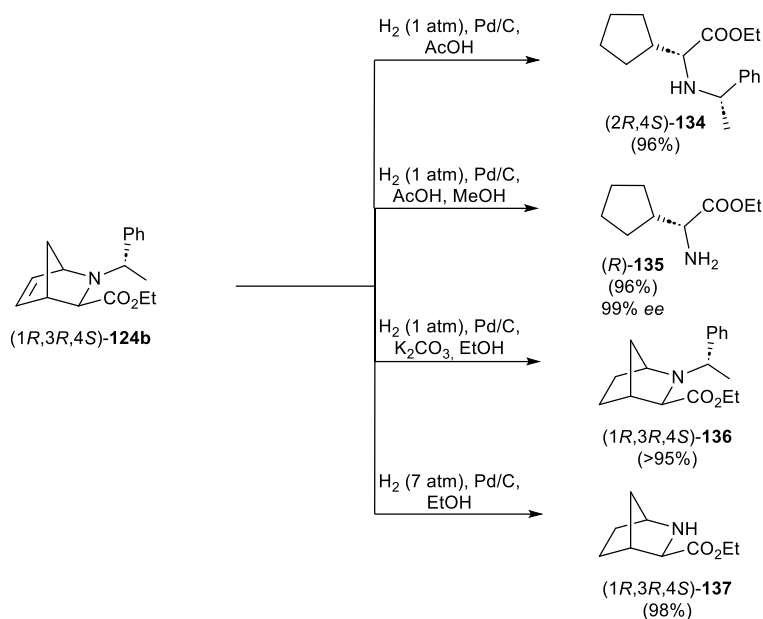
Szkielet 2-azanorbomanu jest strukturą stabilną, samoistnie nie ulega dezintegracji. Niemniej, stosunkowo łatwo można poddawać go różnym transformacjom, stosując odpowiednie warunki. Jest to niezwykle użyteczna cecha, która stwarza możliwość otrzymywania związków zarówno o uproszczonej strukturze, monocyklicznych, jak i cząsteczki o powiększonym układzie bicyklicznym.

Grupa Anderssona przedstawiła wydajną syntezę cyklopentyloamin poprzez otwarcie pierścienia 2-azabicyklo[2.2.1]heptanu (schemat 27). Aminokwas (1*S*,3*R*,4*R*)-**130** zabezpieczono grupą tosyłową i poddano redukcji do alkoholu **131**. Alkohol **131** przekształcono w bromopochodną **132**, po czym, zadając ją magnezem i ogrzewając we wrzącym tetrahydrofuranie otrzymano monocykliczną aminę **133** z wysoką wydajnością (90%). Elektroakceptorowy charakter grupy tosyłowej okazał się mieć kluczowy wpływ na wydajny przebieg reakcji.¹⁶⁶



Schemat 27 Synteza cyklopentyloaminy z bicyklicznego aminokwasu (1*S*,3*R*,4*R*)-**130**.¹²⁵

Kolejnym, niezwykle użytecznym przekształceniem, była synteza α -aminoestrów z chiralnej pochodnej 2-azabicyklo[2.2.1]heptenu **124b** (schemat 28). Interesująca jest wielokierunkowość transformacji jednego substratu, determinowana warunkami reakcji uwodornienia. W środowisku kwaśnym dochodzi do otwarcia pierścienia w układzie bicyklicznym (rozerwanie wiązania pomiędzy atomem azotu a atomem węgla C1). W środowisku zasadowym, szkielet jest zachowany, zostaje całkowicie nasycony. Natomiast w środowisku obojętnym, w wyniku zwiększenia ciśnienia, następuje odblokowanie grupy aminowej, poprzez usunięcie chiralnego pomocnika oraz nasylenie układu bicyklicznego (hydrogenoliza). Każde z wymienionych przekształceń zachodzi z bardzo wysoką wydajnością, prowadząc do czystych optycznie produktów.¹⁶⁷

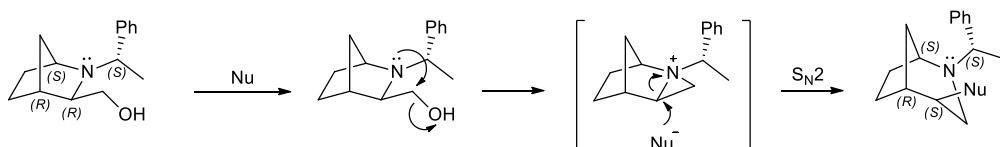


Schemat 28 Synteza α -amino-estrów **134-137** z $(1R,3R,4S)$ -aminoestru **124b**.¹²⁵

Bailey i współpracownicy opisali przegrupowanie pochodnej 2-azabicyklo[2.2.1]heptenu pod wpływem kwasu *meta*-chloroperoksybenzoesowego (*m*CPBA), do układu oksazabicyklo[3.3.0]oktanowego. Otrzymane związki okazały się użytecznymi prekursorami hydroksylowanych pochodnych cyklopentylglicyny.¹⁶⁸

Dwie niezależne grupy badawcze zaobserwowały powiększenie pierścienia, z zachowaniem układu bicyklicznego (powstawał 2-azabicyklo[3.2.1]oktan), w wyniku ataku nukleofila na hydroksymetylowy podstawnik w pozycji 3 w aminoalkoholu zawierającym szkielet 2-azanorbonylowy. Zjawisko to jest tłumaczone obecnością atomu azotu z wolną parą elektronową, w pierścieniu (aminy trzeciorzędowej), który jest zdolny do tworzenia nietrwałych jonów azyrydyniowych. W pierwszej kolejności dochodzi do oderwania grupy odchodzącej i uformowania trójpierścieniowego układu z jonem azyrydyniowym, po czym, w wyniku ataku zewnętrznego nukleofila (np. N_3^- , MsO^- , Cl^- , SAC^-) następuje stereoselektywne otwarcie układu azyrydynowego, skutkujące powiększeniem struktury bicykloalkanu (schemat 29).^{169,170}

Wartym zauważenia jest fakt, że taki przebieg reakcji obserwuje się, gdy do atomu azotu dołączony jest podstawnik 1-fenylloetylowy lub benzylowy. Natomiast, w przypadku podstawienia grupą elektronoakceptorową, typu *tert*-butyloksykarbonylowa (Boc) lub toluenosulfonylowa (tosylowa, Ts), reakcja biegnie bez powiększenia układu bicyklicznego.¹⁶⁹



Schemat 29 Powiększenie pierścienia w pochodnych 2-azanorbonylowych.¹⁷⁰

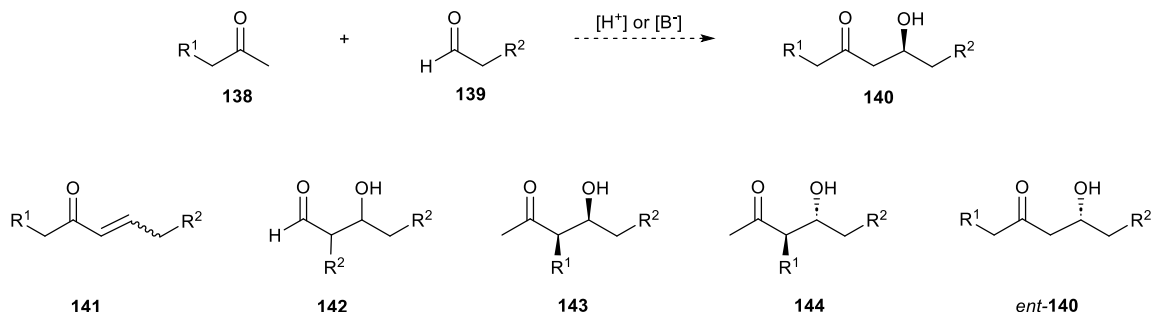
Przytoczone przykłady podkreślają użyteczność układów 2-azanorbornylowych – stanowią wartościowy blok budulcowy, który można modyfikować na wiele sposobów, wliczając powiększenie lub pomniejszenie układu do szkieletów o dużym znaczeniu dla syntezy oraz ze względu na potencjał w badaniach biochemicznych.

2.3. Wybrane przekształcenia asymetryczne

W podrozdziale zostaną pokrótce opisane wybrane katalityczne transformacje asymetryczne, które posłużyły jako reakcje modelowe dla nowych chiralnych organokatalizatorów, będących przedmiotem niniejszej pracy.

2.3.1. Reakcja aldolowa

Opisana po raz pierwszy przez Wurtza w 1872 roku,¹⁷¹ reakcja aldolowa jest jedną z najważniejszych metod tworzenia wiązań węgiel-węgiel. W wyniku reakcji dwa karbonylowe związki tworzą β-hydroksyketony z maksymalnie dwoma nowymi centrami stereogenicznymi. Pomimo wielu wyzwań związanych z reakcją (kwestie chemo-, regio-, diastereo- i enancjoselektywności, schemat 30),¹⁷² zyskała ona ogromną popularność i wciąż stanowi przedmiot zainteresowań wśród grup badawczych na całym świecie.

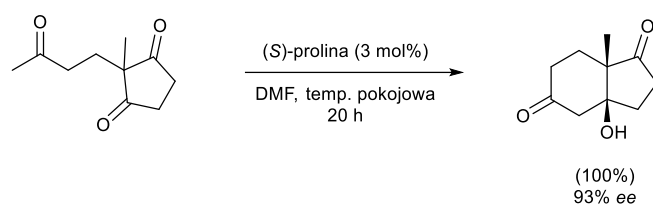


Schemat 30 Bezpośrednia asymetryczna reakcja aldolowa i warianty produktów w zależności od selektywności reakcji.¹⁷²

Przez lata reakcja została bardzo dobrze przebadana, zastosowane zostały różne rodzaje katalizatorów, m.in. enzymy, przeciwciała czy kompleksy metali, a w końcu organokatalizatory.¹⁷³ W układach biologicznych reakcja aldolowa zachodzi dzięki aldolazom, enzymom z klasy liaz. Ze względu na mechanizm ich działania rozróżnia się aldolazy typu I oraz aldolazy typu II. Aldolazy typu I katalizują reakcję poprzez wygenerowanie enaminy w miejscu aktywnym. Z kolei aldolazy typu II zawierają kofaktor Zn²⁺ w miejscu aktywnym, który odgrywa kluczową rolę w procesie katalitycznym.¹⁷⁴ Większość opisanych w literaturze naukowej reakcji aldolowych prowadzonych przy użyciu organokatalizatorów, przebiega według analogicznego mechanizmu, jak w przypadku aldolaz typu I.

Choć poczyniono wiele udoskonaleń i odkryto wydajne organokatalizatory (podsumowane w pracach przeglądowych różnych autorów),¹⁷⁵⁻¹⁸¹ reakcja wciąż cieszy się dużym zainteresowaniem – od 2004 roku, corocznie ukazuje się blisko 600 artykułów naukowych o tej tematyce (źródło: *Scopus* z dn. 24.01.2023, hasło: *aldol reaction*).

Ogromnym sukcesem okazało się zastosowanie w asymetrycznych reakcjach aldolowych, proliny w charakterze organokatalizatora. Pierwsze doniesienia, opisane w 1971 roku, dotyczyły reakcji cyklizacji Hajosa–Parrisha–Edera–Sauera–Wiecherta, dla której zostały osiągnięte fenomenalne wyniki (dla 5-członowych triketonów, przy użyciu jedynie 3% molowych (*S*)-proliny, otrzymano produkty z ilościową konwersją i wysoką stereoselektywnością, do 93% *ee*, schemat 31).



Schemat 31 Cyklizacja Hajosa–Parrisha–Edera–Sauera–Wiecherta.^{172,182}

Dopiero prawie 30 lat później, List ze współpracownikami przedstawili pierwszą międzycząsteczkową asymetryczną reakcję aldolową katalizowaną L-proliną.¹⁸³ Odkrycie to rozpoczęło nowy etap intensywnych badań nad aktywnością organokatalityczną proliny. Ten niedrogi, łatwo dostępny w obu formach enancjomerycznych, aminokwas, mimo nieskomplikowanej struktury okazał się wykazywać unikatowe właściwości, które dały mu przewagę nad innymi aminokwasami. Dwufunkcyjność proliny, wynikająca z obecności zarówno grupy karboksylowej, jak i aminowej, sprawia, że może działać jak kwas i zasada oraz ułatwiać transformacje chemiczne podobnie jak w przypadku enzymów. Prolina, jako cykliczny, pirolidynowy aminokwas z drugorzędową grupą aminową, ma wyższą wartość pK_a w porównaniu do aminokwasów z pierwszorzędowymi grupami aminowymi. Atutem proliny jest zdolność do skutecznej aminokatalizy, katalizy typu zasady Lewisa, która ułatwia przemiany iminiowo-enaminowe. Z kolei, pirolidynowy pierścień sprawia, że aktywność nukleofilowa proliny jest wyższa niż większości innych amin, w tym amin cyklicznych, np. piperydiny¹⁸⁴ (szkielet pirolidynowy łatwiej tworzy jony iminiowe i enaminy ze związkami karbonyłowymi).¹⁸²

Pomimo znakomitych właściwości i możliwości stosowania w różnorodnych wariantach reakcji, pojawiły się ograniczenia, przez które użycie proliny jako organokatalizatora jest niemożliwe. W wielu przypadkach okazuje się ona nieefektywna, konieczne jest stosowanie jej w dużych ilościach, a reakcje często wymagają długiego czasu.¹⁸⁵ Problem stanowi również ograniczona rozpuszczalność proliny w rozpuszczalnikach organicznych.¹⁸⁶ Wymienione bariery przyczyniły się do poszukiwań nowych rozwiązań: prowadzenia reakcji w środowisku wodnym,¹⁸⁷⁻¹⁹³ a także projektowania nowych pochodnych proliny, w tym: amidów,¹⁹⁴⁻²⁰¹ krótkich

peptydów,^{202,203} moczników i tiomoczników,^{120,204} sulfonamidów²⁰⁵⁻²⁰⁸ czy triazoli,¹⁸⁵ które okazałyby się bardziej skuteczne.

Asymetryczna reakcja aldolowa jest znana i wykorzystywana w chemii od lat. Ogrom pracy i wysiłków naukowców nie rozwiązał jednak wszystkich problemów, przez które reakcja może być nieefektywna (niewydajna lub niestereoselektywna). Jako że znalazła zastosowanie w syntezie wielu ważnych połączeń organicznych, m.in. substancji typu *fine chemicals* czy związków biologicznie czynnych,¹⁷⁶ stanowi jedno z najważniejszych narzędzi chemii organicznej. Dlatego też prace nad nowymi, ulepszonymi układami katalitycznymi dla tego przekształcenia są przedmiotem badań licznych grup naukowych.

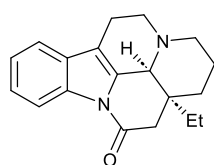
2.3.2. Addycja Michaela

Kolejną reakcją o istotnym znaczeniu spośród dostępnych przekształceń organokatalitycznych jest, bez wątpienia, stereoselektywna addycja Michaela.

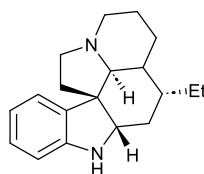
Addycja Michaela jest reakcją addycji jonu enolanowego lub innego nukleofila (donor Michaela) do węgla β nienasyconego akceptora Michaela. Reakcja stanowi atrakcyjne narzędzie do tworzenia wiązania węgiel-węgiel, m.in. ze względu na szeroki wybór substratów. Funkcję akceptora elektrofilowego, oprócz sprzężonych enonów, mogą pełnić sprzężone nitryle czy nitrozwiązki, natomiast rozmaite pochodne karbonylowe, np. estry malonowe, β -diketony, β -okso-estry, sprawdzają się jako donory o charakterze nukleofilowym. Niemniej jednak, należy ostrożnie dobrać reagenty i warunki reakcji, gdyż niekontrolowana, może prowadzić do tworzenia konkurencyjnych produktów, w wyniku samokondensacji czy addycji 1, 2.

Chociaż najwcześniejsze doniesienia dotyczące wykorzystania addycji Michaela do tworzenia nowych wiązań C-C pochodzą z końca lat 80. XIX wieku,²⁰⁹ nie straciła ona na użyteczności, wręcz przeciwnie – wciąż stanowi jeden z najczęściej poruszanych problemów badawczych.²¹⁰⁻²¹⁴ Wiele rozwiązań zostało opisanych, w tym m.in. asymetryczne warianty reakcji^{215,216} czy zastosowanie tego przekształcenia jako metody do otrzymywania wiązań węgiel-heteroatom.^{209,217-219}

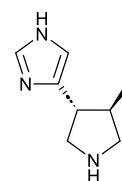
Na szczególną uwagę zasługuje zastosowanie nitroolefin jako akceptorów Michaela, które prowadzi do powstania istotnych szkieletów, wykorzystywanych do konstrukcji związków bioaktywnych.²²⁰ Pośród nich znaleźć można prekursory produktów pochodzenia naturalnego, przykładowo, alkaloidów indolowych: eburnamoniny **145**, aspidospermidyny **146**; prekursor agonisty receptora histaminowego H₃ **147** (*Sch 50971*, rysunek 27),²²⁰ czy bloki budulcowe istotnych leków, m.in. (*R*)-pregabaliny **148**,²²¹ (*R*)-rolipramu **149**,²²² czy oseltamiwiru **150** (rysunek 27).²²³



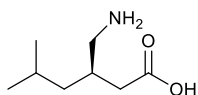
Eburnamonina-145



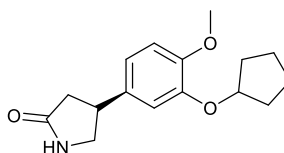
Aspidospermidyna-146



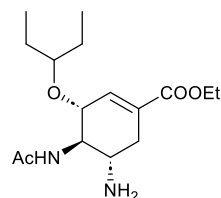
Sch 50971-147
agonista receptora
histaminowego H₃



(R)-Pregabalina-148
lek przeciwpadaczkowy



(R)-Rolipram-149
inhibitor fosfodiesterazy-4

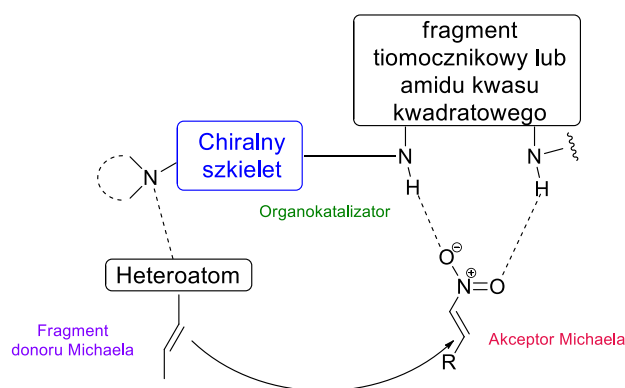
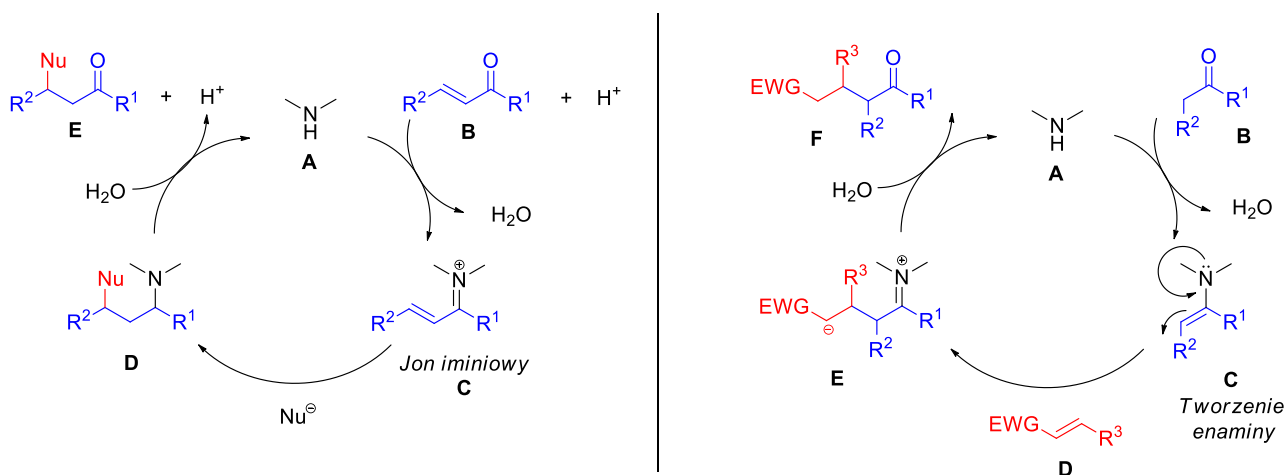


Osetamiwir-150
lek przeciwwirusowy,
inhibitor neuraminidazy

Rysunek 27 Przykłady związków otrzymywanych w syntezie wieloetapowej z uwzględnieniem addycji Michaela.

W 2021 roku ukazał się artykuł przeglądowy, w którym autorzy podzielili organokatalityczną addycję Michaela do α,β -nienasyconych nitroolefin ze względu na mechanizm, według którego tworzony jest produkt. Wyróżnili oni trzy główne ścieżki przebiegu reakcji: z utworzeniem enaminowego stanu przejściowego, z jonem iminiowym jako stanem przejściowym czy poprzez dwufunkcyjną katalizę z wykorzystaniem wiązań wodorowych.²²⁴ O ile w przypadku dwóch pierwszych propozycji przekrój organokatalizatorów stosowanych w reakcji jest szeroki (m.in. aminy, bisaminy, amidy, aminokwasy, sulfonamidy, tiomoczniki, aminoalkohole), tak w bifunkcyjnej katalizie wiązaniami wodorowymi dominują pochodne amidu kwasu kwadratowego (z ang. *squaramide*) oraz pochodne mocznikowe i tiomocznikowe. Poniżej przedstawiono ogólną koncepcję poszczególnych stanów przejściowych w asymetrycznej addycji Michaela do α,β -nienasyconych nitroolefin (schemat 32).

Ciągły wzrost zapotrzebowania na efektywne metody syntezy związków czynnych optycznie, szczególnie istotne w przemyśle farmaceutycznym, sprawia, że addycja Michaela cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem wśród chemików organicznych. Asymetryczne warianty reakcji pozwalają na tworzenie nowych centrów stereogenicznych w powstałych adduktach. Intensywny rozwój organokatalizy przyczynił się do poszukiwania nowych niskocząsteczkowych związków organicznych (pozbawionych atomów metali), które będą zdolne skutecznie katalizować reakcję.



Schemat 32 Koncepcje mechanistyczne w addycji Michaela.²²⁴

2.3.3. Reakcja α -aminowania związków karbonylowych

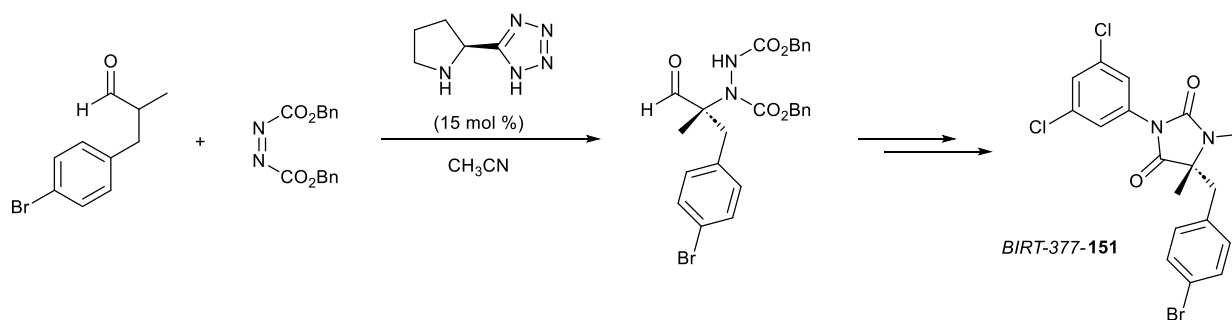
Synteza związków zawierających wiązanie węgiel-azot jest niezwykle istotnym zagadnieniem, ze względu na występowanie tego motywu strukturalnego w wielu związkach pochodzenia naturalnego, ale również syntetycznych połączeniach o interesujących właściwościach, np. nienaturalnych aminokwasach czy farmaceutykach. Jednym z narzędzi do tworzenia takich połączeń jest reakcja elektrofilowego aminowania związków karbonylowych w pozycji α . Pomimo możliwości wykorzystania różnych klas związków jako źródła azotu, m.in. nitrozowych (reakcja nitrozo-aldolowa),²²⁵⁻²²⁷ największą popularnością cieszą się azodikarboksylany.

Historycznie pierwszą udokumentowaną w piśmiennictwie reakcją elektrofilowego aminowania związków karbonylowych z wykorzystaniem azodikarboksylanów była reakcja α -aminowania cykloheksanu przy użyciu DEAD (azodikarboksylanu dietylu), zaobserwowana w 1954 roku przez Huisgena.^{228,229} Reakcja polega na addycji jonu enolanowego (lub enolu) do elektrofilowego azodiestru. Z biegiem lat rozwinięto metodę o wersje asymetryczne, katalizowane kompleksami metali,²³⁰⁻²³² z wykorzystaniem chiralnych pomocników,²³³ a także poprzez organokatalizę. W 2002 roku ukazały się dwie prace niezależnych zespołów (Jorgensena²³⁴ oraz

Lista),²³⁵ opisujące asymetryczną reakcję α -aminowania aldehydów z użyciem azodikarboksylanów, katalizowaną L-proliną. Obie grupy uzyskały znakomite wyniki (wysoką wydajność i doskonałą stereoselektywność), co zapoczątkowało nowy nurt w badaniach organokatalitycznej reakcji α -aminowania związków karbonylowych.

Uniwersalność reakcji przejawia się w mnogości substratów, których aminowanie może prowadzić do powstawania nowego trój- lub czteropodstawionego centrum stereogenicznego. Z powodzeniem zastosowano w reakcji aldehydy, ketony,²³⁶⁻²³⁸ β -ketoestry,^{239,240} oksindole,²⁴¹⁻²⁴³ czy cyjanooctany.²⁴⁴⁻²⁴⁶ Niemniej jednak, niektóre okazały się wyzwaniem jak np. rozgałęzione, dipodstawione aldehydy, które z trudnością ulegają reakcji ze względu na zawadę steryczną na atomie węgla α .²⁴⁷⁻²⁴⁹

Znaczenie tego przekształcenia podkreśla fakt, że może ono prowadzić do otrzymania wielu ważnych bloków budulcowych, m.in. α -amino-aldehydów, α -aminokwasów czy α -aminoalkoholi o dużej różnorodności strukturalnej,²⁵⁰ a także może być wykorzystane w syntezie związków bioaktywnych, np. peryndoprylu, inhibitora konwertazy angiotensyny, leku stosowanego w leczeniu m.in. nadciśnienia tętniczego.²⁴⁸ Przykładem syntezy totalnej z wykorzystaniem asymetrycznego α -aminowania jest synteza antagonisty LFA-1, BIRT-337 **151** (schemat 33), opisana przez Barbasa i zespół.²⁵¹ Związek jest kandydatem w terapiach stanów zapalnych i zaburzeń immunologicznych. Poniżej przedstawiono reakcję asymetrycznego α -aminowania 3-(4-bromofenylo)-2-metylopropanalu azodikarboksylanem dibenzylowym, która stanowi pierwszy etap syntezy totalnej BIRT-337, zaproponowanej przez Barbasa i współpracowników.



Schemat 33 Synteza totalna BIRT-337 zaproponowana przez zespół Barbasa.²⁵¹

Reakcja α -aminowania jest jednym z najważniejszych narzędzi syntezy organicznej do tworzenia wiązań węgiel-azot. Jej asymetryczne warianty pozwalają na otrzymywanie rozmaitych bloków budulcowych, użytecznych m.in. w syntezie, uprzywilejowanych strukturalnie, nienaturalnych α -aminokwasów zawierających czteropodstawione centrum stereogeniczne. W literaturze odnaleźć można wiele przykładów organokatalizatorów skutecznych w asymetrycznej reakcji α -aminowania, jednak ich działanie ogranicza się do liniowych oraz monopodstawionych

aldehydów. Poszukiwanie nowych rozwiązań dla mniej reaktywnych substratów z zawadą steryczną w pozycji α stanowi interesujący kierunek badań.

3. BADANIA WŁASNE

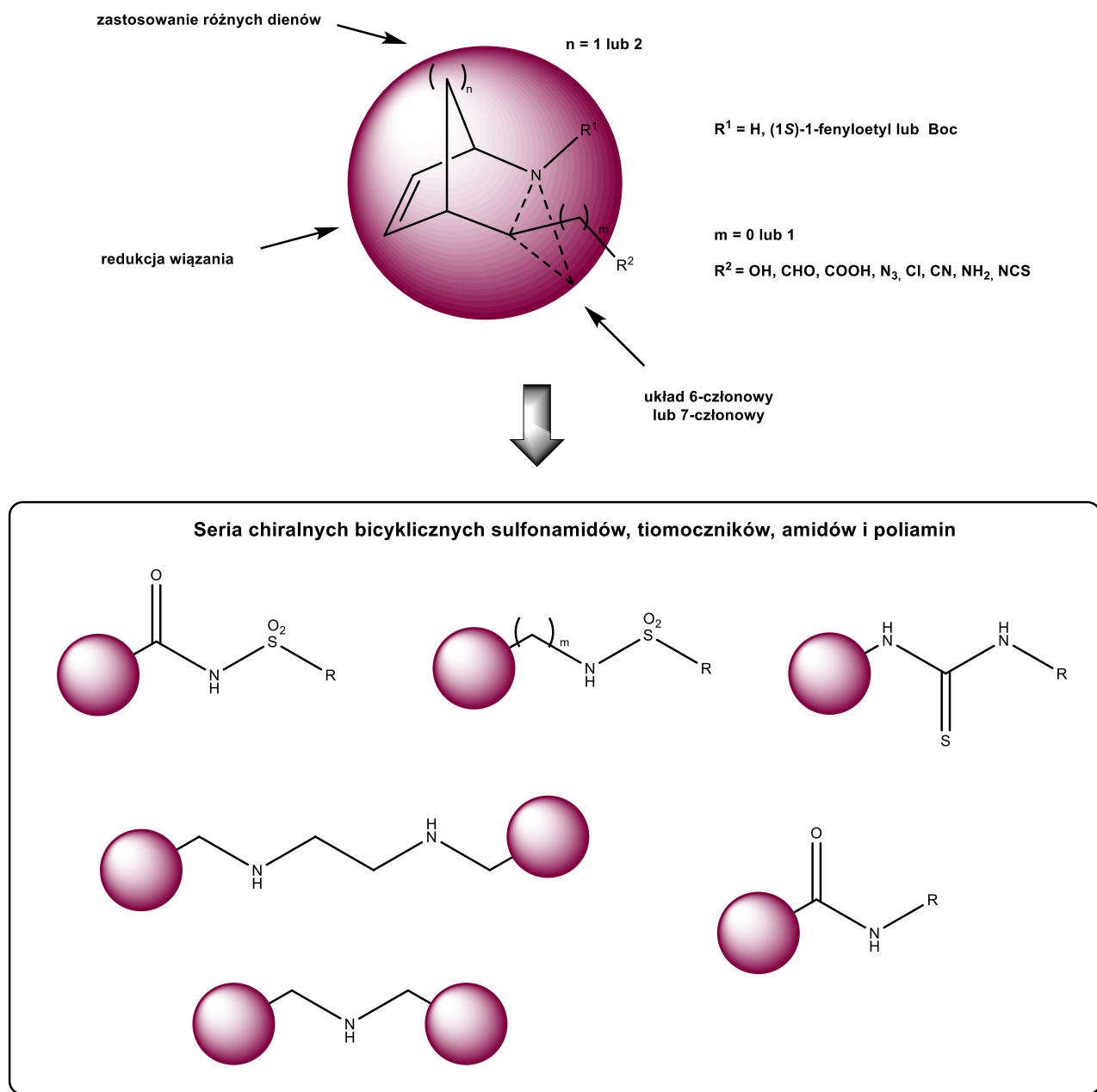
W ramach niniejszej pracy doktorskiej otrzymano grupy pochodnych *N*-heterobicykloalkanowych oraz *N*-heterocyklicznych w celu wykorzystania ich w badaniach aktywności biologicznej (m.in. badania antyproliferacyjne, przeciwwirusowe), a także jako chiralne organokatalizatory w wybranych reakcjach asymetrycznych.

Intensywne studia literaturowe pozwoliły na zgłębienie zagadnień z zakresu chemii medycznej, a także syntezy asymetrycznej (w szczególności przekształceń z zakresu tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel oraz węgiel-azot) oraz zaznajomienie się z kluczowymi elementami strukturalnymi, które powinny być obecne w cząsteczce, aby była zdolna wykazywać pożądaną aktywność. W rezultacie zostały zaprojektowane oraz zsyntetyzowane związki o potencjalnej bioaktywności (grupa chiralnych sulfonamidów) oraz właściwościach katalitycznych (chiralne amidy, tiomoczniki oraz sulfonamidy).

Otrzymane pochodne zostały przebadane pod kątem (1) aktywności przeciwwirusowej we współpracy z ośrodkami naukowymi w Polsce (w Małopolskim Centrum Biotechnologii UJ oraz Instytucie Biologii Medycznej PAN), pod kątem (2) aktywności antyproliferacyjnej w badaniach podstawowych oraz zgłębiających mechanizm działania związków (na Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu, Uniwersytecie w La Laguna, w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN), pod kątem (3) aktywności przeciwgrzybiczej oraz przeciwbakteryjnej (w Instytucie Biochemii Roślin im. Leibniza w Halle), a także pod kątem (4) aktywności organokatalitycznej w wybranych reakcjach modelowych.

Pochodne te, w większości, otrzymywane były na drodze rozmaitych przekształceń związku **4**, zsyntetyzowanego w stereoselektywnej reakcji aza-DA. Czyste enancjomerycznie i diastereomerycznie związki zostały w pełni scharakteryzowane za pomocą metod spektroskopowych oraz spektrometrii mas, a także poprzez określenie skręcalności właściwej oraz temperatury topnienia (w przypadku ciał stałych). Niektóre poddano również pomiarom rentgenostrukturalnym.

3.1. Przygotowanie substratów do syntezy związków docelowych



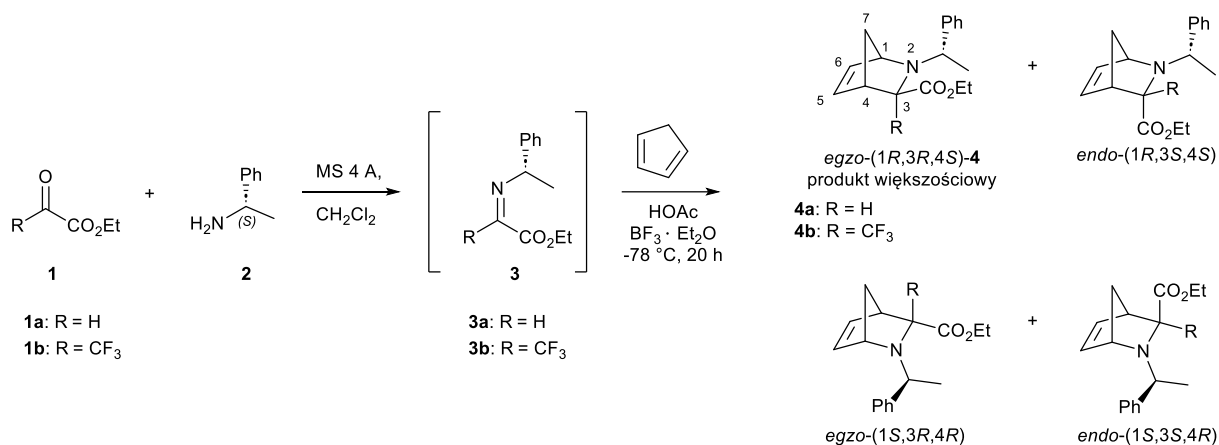
Rysunek 28 Przygotowanie nowych chiralnych pochodnych 2-azabicykloalkanowych.

3.1.1. Synteza estrów etylowych kwasu (1*R*,3*R*,4*S*)-2-[(*S*)-1-fenyletylo]-2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-eno-3-karboksylowego **4a** i **4b**, (1*R*,3*R*,4*S*)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[2.2.2]okt-5-eno-3-karboksylanu etylu **5** oraz adduktów **6**

Syntezę serii nowych, nieopisanych wcześniej w literaturze, pochodnych 2-azabicykloalkanowych rozpoczęłam od otrzymania aminoestru **4** w stereoselektywnej reakcji aza-Dielsa-Aldera. Cykloaddycja zachodzi pomiędzy cyklicznym dienem a chiralnym dienofilem – iminą generowaną *in situ* z odpowiedniego aldehydu lub ketoestru i (1*S*)-1-fenyletyloaminy. Dienofil był dodatkowo aktywowany przy użyciu kwasu trifluoroctowego, aby zwiększyć jego podatność na oddziaływanie z dienem. Obecność kwasu Lewisa (trifluorku boru) oraz prowadzenie reakcji w

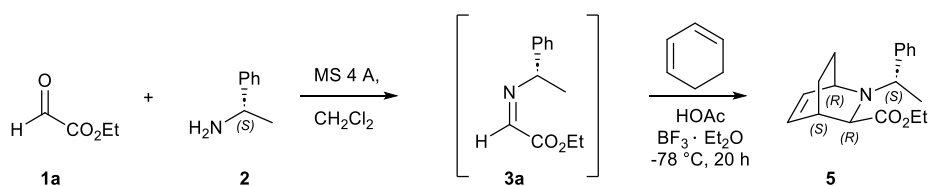
niskiej temperaturze są kluczowymi wymogami do otrzymania produktu końcowego z wysoką wydajnością i diastereoselektywnością.¹⁴²

W przypadku cyklopentadienu, przed użyciem, dostępny handlowo dicyklopentadien poddany zostaje procesowi krakingu. Tak otrzymany cyklopentadien sprzęga się w reakcji cykloaddycji a-DA.



Schemat 34 Synteza pochodnej 2-azanorbonylowej **4** w asymetrycznej cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera.

Pomimo możliwości tworzenia się czterech izomerów, w zadanych warunkach (TFA jako aktywator iminy, BF₃ jako kwas Lewisa oraz prowadzenie reakcji w temperaturze -78 °C) produkt *egzo*-(1R,3R,4S)-**4** powstaje jako większościowy (stosunek *egzo*-(1R,3R,4S)-**4** do mieszaniny pozostałych izomerów wynosił 9:1). Produkt jest łatwo izolowany z mieszaniny przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Czysty enancjomerycznie i diastereomerycznie produkt poddawany jest dalszym modyfikacjom. W sposób analogiczny otrzymałam cykloaddukt 2-azabicyclo[2.2.2]oktanowy, stosując 1,3-cykloheksadien w roli cyklicznego dienu (schemat 35).



Schemat 35 Cykloaddycja aza-DA iminy **3a** z 1,3-cykloheksadienem.

Chcąc zmodyfikować strukturę cykloadduktu **4**, postanowiłam użyć dienofila wprowadzającego większą zawadę steryczną, w celu otrzymania struktury bicyklicznej z czteropodstawionym centrum stereogenicznym, które jest cechą charakterystyczną wielu związków pochodzenia naturalnego.^{252,253}

Iminoester **3b** otrzymałam z dobrą wydajnością (> 73%) na drodze addycji nukleofilowej chiralnej (1S)-(1)-fenyloetyloaminy **2** do ketoestru **1b** (schemat 34). W odróżnieniu od opisanej wcześniej procedury, w przypadku iminoestru **3b** poddałam reakcji mieszaninę aminy i ketoestru w toluenie, używając nasadki azeotropowej do usuwania wody ze środowiska reakcji. Surową

mieszaniej oczyściłam przy pomocy chromatografii kolumnowej. Metoda ta znana jest w literaturze.²⁵⁴

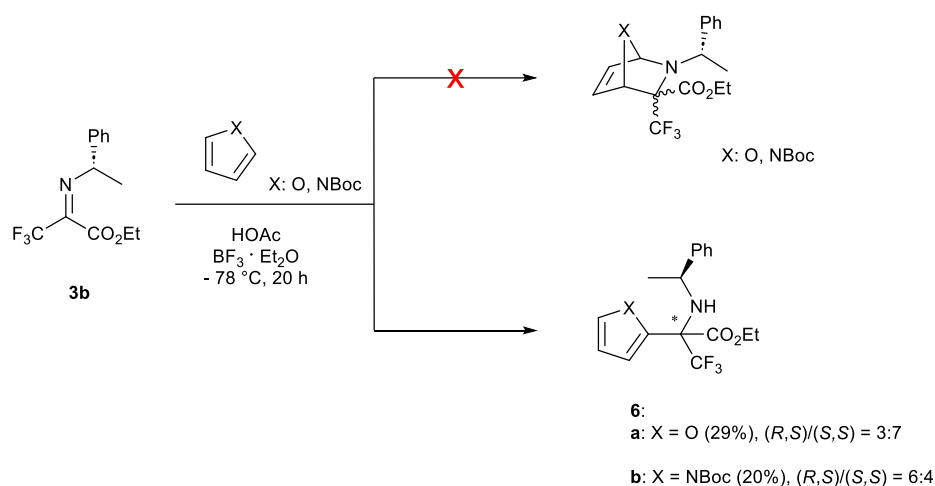
Obecność grupy trifluorometylowej w cząsteczce dienofila nie jest przypadkowa. Jest to znany motyw strukturalny, który znaleźć można w wielu związkach wykazujących aktywność biologiczną, przykładowo, w lekach: *fluoksetynie* (antydepresant), *typranawirze* (inhibitor proteazy wirusa HIV) czy *eleksakaftorze* (składnik w terapii skojarzonej mukowiscydozy).²⁵⁵ Dlatego zyskał duże znaczenie i jest często wykorzystywany przy projektowaniu cząsteczek do celów biomedycznych.

Zmiana dienofila nie była jedyną próbą modyfikacji znanego szkieletu 2-azanorbonylowego. Postanowiłam poddać reakcji cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera iminoester **3b** z różnymi dienami: cyklopentadienem, furanem oraz pirolem. Celem tych zmian było zbadanie wpływu obecności dodatkowego heteroatomu w układzie bicyklicznym na jego właściwości biologiczne.

Pirol jest związkiem, który generalnie jest nieaktywny jako dien w reakcji Dielsa-Aldera.^{256,257} Zgłębiając literaturę, dostrzegłam możliwość rozwiązania tego problemu poprzez wprowadzenie podstawnika elektronoakceptorowego na atom azotu.²⁵⁷

Zainspirowana doniesieniami literaturowymi, postanowiłam użyć furanu oraz *N*-Boc-pirolu jako dienów w reakcji cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera z chiralnym iminoestrem **3b**. Wydawać by się mogło, że obecność kolejnej grupy elektronoakceptorowej (grupa trifluorometylowa) w cząsteczce dienofila dodatkowo aktywuje go do addycji do cyklicznego dienu w reakcji aza-Dielsa-Aldera.

Interesującym odkryciem okazał się fakt, że w przypadku użycia furanu lub *N*-Boc-pirolu nie otrzymałam oczekiwanych, bicyklicznych adduktów, a jedynie produkty reakcji typu Mannicha (schemat 36), w której chiralny iminoester **3b** posłużył jako substrat azotowy. Niestety, reakcja ta zachodziła z niską wydajnością (do 29%) oraz stereoselektywnością (stosunek diastereoizomerów (*R,S*)/(*S,S*) do 3:7). Pomimo, iż reakcja Dielsa-Aldera między ubogimi w elektrony dienofilami alkinowymi a *N*-Boc-pirole jest wydajna,²⁵⁷ wyniki przeprowadzonego przeze mnie doświadczenia wykazały, że reakcja aza-Dielsa-Aldera pomiędzy iminą o charakterze elektrofilowym a aromatycznymi heterocyklicznymi dienami jest niemożliwa. Zachodzi wówczas konkurencyjna reakcja typu Mannicha, ze względu na obecność aktywowanego protonu w pozycji α furanu czy *N*-Boc-pirolu, natomiast tworzenia cykloadduktów aza-DA nie udało się zaobserwować.



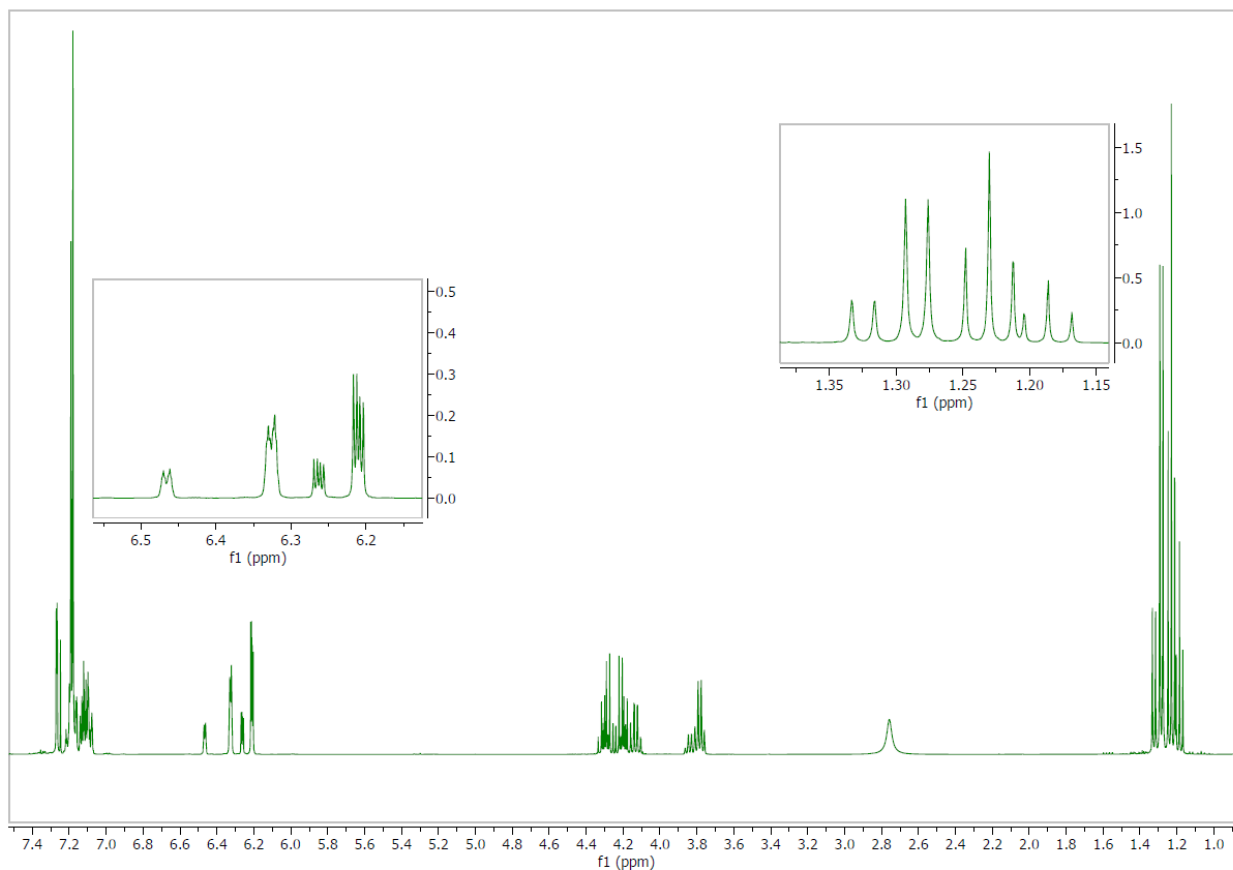
Schemat 36 Reakcja Mannicha prowadząca do otrzymania struktur **6a-b**.

W reakcji iminoestru **3b** z cyklopentadienem otrzymałam cykloaddukt **4b** (schemat 34). Porównanie reaktywności aromatycznych pochodnych typu furan czy pirol z cyklopentadienem w reakcji aza-DA pozwala na zaobserwowanie różnic w reaktywności i powstawaniu odmiennych produktów. W literaturze naukowej można znaleźć precedens użycia pirolu w roli dienu w reakcji DA, ale z wprowadzonym podstawnikiem-Boc.²⁵⁷

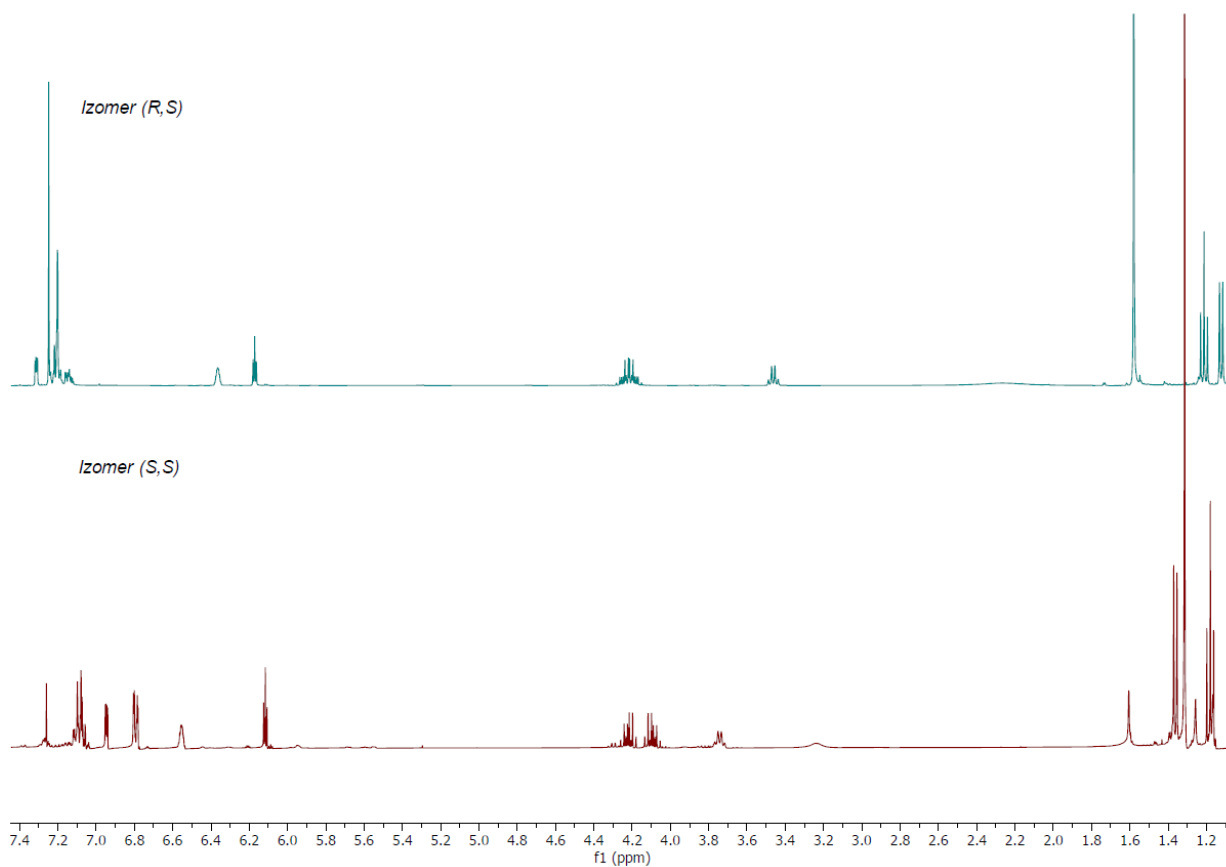
Reakcja iminoestru **3b** z cyklopentadienem prowadzi do powstania produktu ze słabą wydajnością (do 20%). Przyczyny trudności w tworzeniu cykloadduktu można upatrywać we względach sterycznych. Obecność dwóch obszernych podstawników w cząsteczce dienofila może stanowić znaczącą przeszkodę w oddziaływaniach pomiędzy substratami. Opisane w literaturze przykłady syntezy pochodnych 2-azanobornenu w reakcji aza-DA obejmują tworzenie produktów z monopodstawionym atomem węgla C3. Atom wodoru w cząsteczce dienofila jest niewielką zawadą steryczną, ma on więc większą swobodę w tworzeniu nowych wiązań.

Struktury otrzymanych produktów potwierdziłam przy pomocy widm ^1H , ^{13}C NMR oraz widm 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC). Są to związki nieopisane w literaturze naukowej. Pomimo podjęcia wielu prób rozdziału diastereoizomerów pochodnej **6a**, niestety, okazały się one bezskuteczne. Stąd, orientacyjny stosunek diastereoizomerów określiłam na podstawie widma ^1H NMR (rysunek 29).

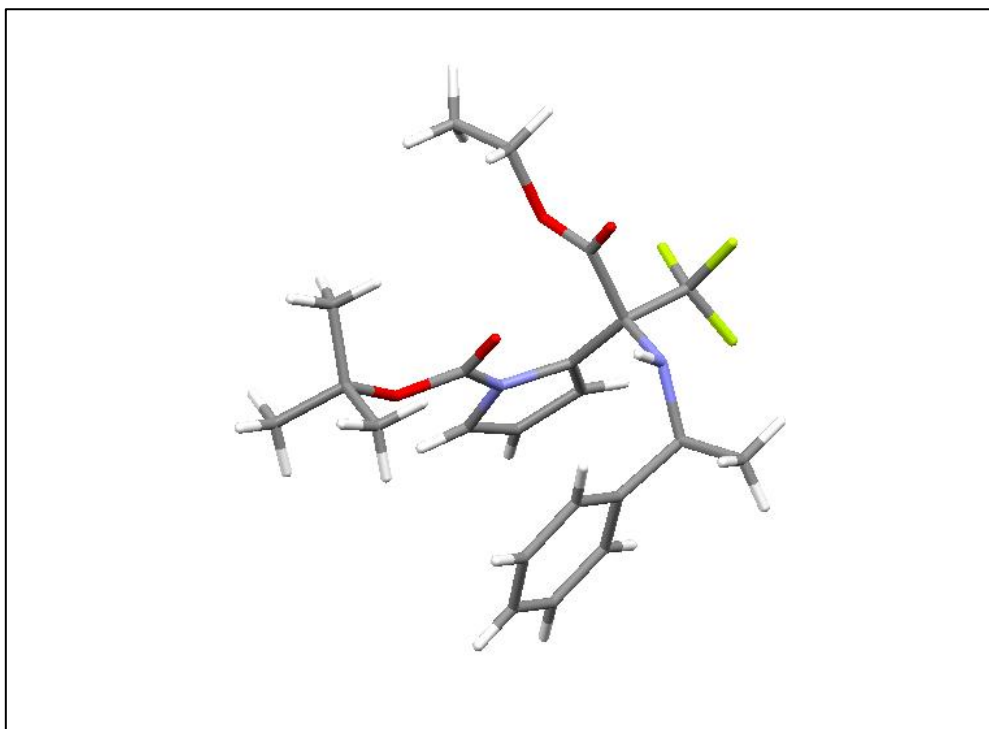
W przypadku pochodnej **6b** rozdział izomerów powiódł się (widma ^1H NMR pokazuje rysunek 30), otrzymałam również monokryształ, odpowiedni do badań rentgenostrukturalnych. Te jednoznacznie potwierdziły, iż produkt zawiera monocykliczne cząsteczki, powstałe w wyniku reakcji Mannicha, nie zaś aza-Dielsa-Aldera (rysunek 31).



Rysunek 29 Widmo ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) mieszaniny diastereoizomerów pochodnej **6a**.



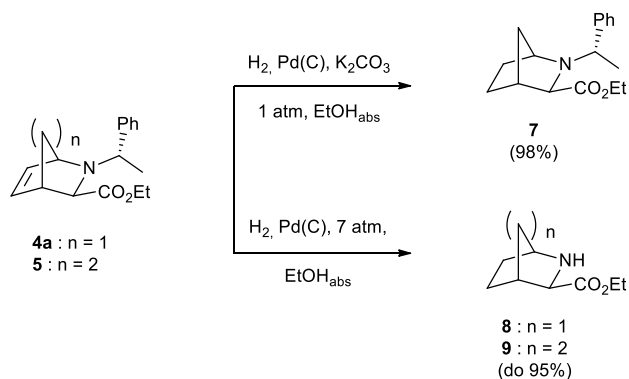
Rysunek 30 Porównanie przesunięć chemicznych pików w widmach ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) diastereoizomerów pochodnej **6b**.



Rysunek 31 Struktura rentgenograficzna izomeru (S,S) pochodnej **6b**.

3.1.2. Reakcja uwodornienia estru etylowego kwasu (1*R*,3*R*,4*S*)-2-[(*S*)-1-fenyletylo]-2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-eno-3-karboksylowego **4a** i (1*R*,3*R*,4*S*)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[2.2.2]oct-5-eno-3-karboksylanu etylu **5**

Aby uniknąć przekształcenia retro-*aza*-Dielsa-Aldera produktu **4a**, poddaje się go reakcji uwodornienia przy użyciu katalizatora palladowego na węglu aktywnym w środowisku zasadowym (K₂CO₃), przy ciśnieniu atmosferycznym, w absolutnym etanolu (schemat 37). Wobec pochodnej **5** nie zastosowano tej ścieżki syntezy, ze względu na wykorzystanie jej w innym projekcie, zakładającym otrzymanie i użycie związków bicyklicznych z odblokowaną, drugorzędową grupą aminową w układzie.

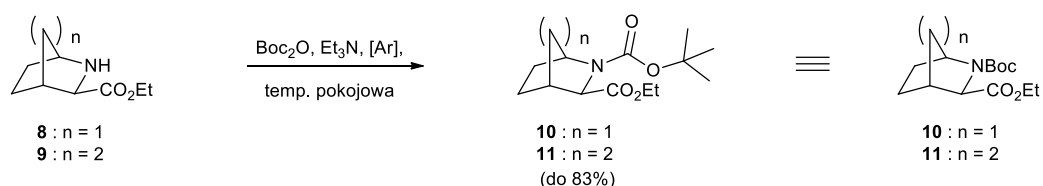


Schemat 37 Reakcje uwodornienia aminoestrów **4a** i **5**.

Kolejną, niezwykle użyteczną transformacją modyfikującą strukturę pochodnych **4a** i **5** jest hydrogenacyjne odłączenie chiralnego pomocnika z atomu azotu. W wyniku reakcji otrzymywane są aminoestry **8-9** z drugorzędową grupą aminową (schemat 37). Do zalet, wynikających z obecności

tego ugrupowania w pierścieniu, można zaliczyć m.in.: zmianę zasadowości i nukleofilowego charakteru w porównaniu z trzeciorzędowym atomem azotu, możliwość tworzenia enaminy (istotny czynnik dla zastosowań organokatalitycznych) w reakcjach ze związkami karbonyłowymi czy wreszcie pełnienie roli donora wiązań wodorowych, fundamentalnych oddziaływań w układach biologicznych, ale także procesach katalitycznych. Powstaje ponadto sposobność do wprowadzenia różnych podstawników w pozycji 2.

Odblokowanie grupy aminowej na etapie aminoestru, a następnie zabezpieczenie jej przy użyciu diwęglanu di-*tert*-butylu ma kluczowe znaczenie dla syntezy związków zawierających atom siarki. Usunięcie podstawnika (1*S*)-1-fenyletylowego z atomu azotu, poprzez hydrogenolizę przy użyciu Pd(C), w związkach siarkowych jest trudne lub wręcz niemożliwe. Atomy siarki są silną trucizną dla większości katalizatorów metalowych, ze względu na silną chemisorpcję na powierzchni metalu.²⁵⁸ W kontakcie z substratem siarkowym, katalizator zostaje zdezaktywowany, przez co wydajność reakcji drastycznie spada. Zarówno wprowadzenie, jak i usunięcie grupy *tert*-butyloksykarbonylowej (Boc) nie nastręczają trudności, oba etapy przebiegają w sposób wydajny, nie powodując zmian w strukturze pochodnych 2-azabicykloalkanowych. Grupę aminową w aminoestrach **8** i **9** zabezpieczano więc przy użyciu diwęglanu di-*tert*-butylu w środowisku zasadowym (schemat 38).



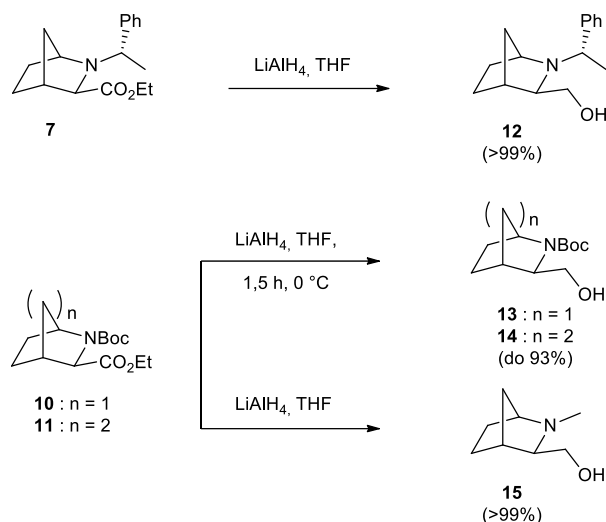
Schemat 38 Zabezpieczenie grupy aminowej w aminoestrach **8**, **9**.

3.1.3. Reakcja redukcji aminoestrów **7** i **10**, **11**

Kolejnym etapem syntezy jest otrzymanie odpowiednich aminoalkoholi z aminoestrów **7**, **10** i **11**. Związki te są bardzo przydatne, gdyż poddane odpowiednim przekształceniom, umożliwiają syntezę m.in. serii bicyklicznych diamin. Jako odczynnik redukujący stosowany jest glinowodorek litu (LiAlH₄). Reakcję przeprowadza się w bezwodnym tetrahydrofuranie (THF), otrzymując produkt z wysoką wydajnością. Poza ekstrakcją dichlorometanem, alkohol nie wymaga dodatkowego oczyszczania.

Jako iż aminoestry **10**, **11** zawierają grupę *tert*-butyloksykarbonylową, która również jest wrażliwa na działanie LiAlH₄, reakcję należy przeprowadzać w innych warunkach. Zawiesinę glinowodoru litu w THF wkrapla się małymi porcjami do substratu, kontrolując czas oraz temperaturę procesu (1,5 h, 0 °C). Zastosowanie standardowej procedury dla aminoestrów **10** i **11**

skutkuje otrzymaniem pochodnych *N*-metylowanych. Przekształcenie to zostało doświadczalnie potwierdzone w zespole prof. E. Wojaczyńskiej i opisane w dysertacji dr inż. K. Kamińskiej.



Schemat 39 Redukcja aminoestrów **7**, **10**, **11** do aminoalkoholi **12-15**.

Otrzymanie aminoalkoholi **12-14** pozwoliło na przygotowanie bicyklicznych pochodnych aminowych, związków kluczowych, których odpowiednie przekształcenia prowadziły do nowych pochodnych 2-azabicykloalkanowych.

3.1.4. Otrzymywanie bicyklicznych poliamin (di-, tri-, tetraamin) **18**, **20**, **23**, **26-28**, **30**

Prekursorami nowych pochodnych otrzymanych w ramach pracy doktorskiej były poliaminy zawierające szkielet 2-azabicykloalkanowy. Aminy te zostały otrzymane i opisane po raz pierwszy w literaturze przez zespół profesor E. Wojaczyńskiej. Wyjątkiem jest bicykliczna diamina **26**, znana z opisu patentowego opublikowanego przez zespół Jina.²⁵⁹

Poliaminy zostały otrzymane na drodze rozmaitych przekształceń: utworzenia oksymu, syntezy azydu oraz nitrylu z powiększonym układem bicyklicznym, a następnie redukcji wymienionych związków.

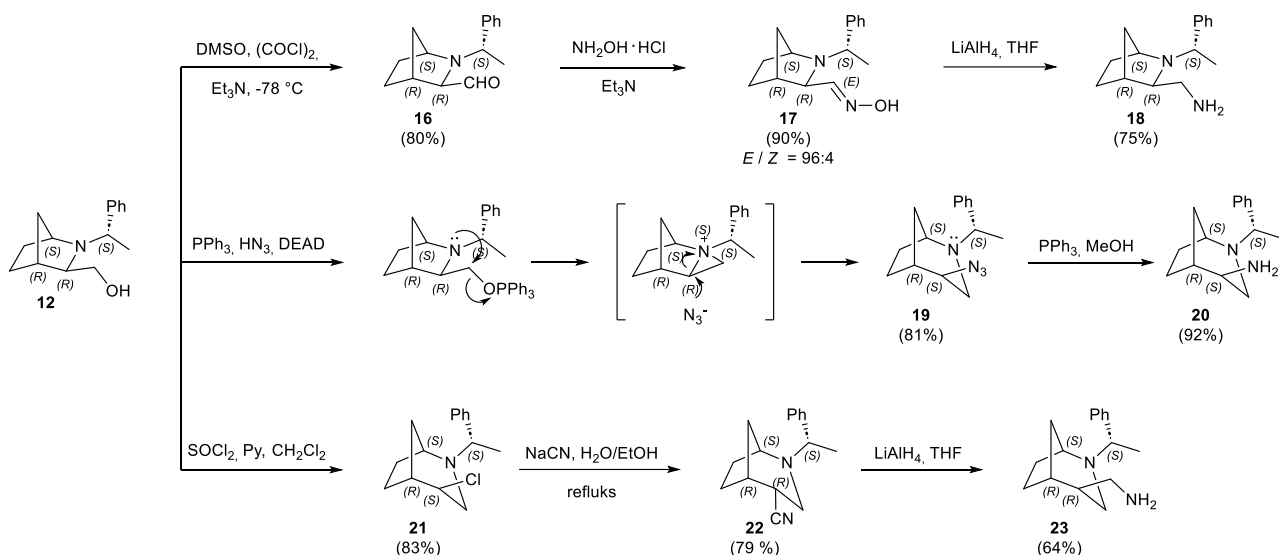
W celu otrzymania ((1*S*,3*R*,4*R*)-2-((*S*)-1-fenyl-etylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-yl)metyloaminy **18**, z zachowanym szkieletem 2-azanorbonylowym, należy utlenić aminoalkohol **12** do aldehydu **16**, następnie uzyskany aldehyd przekształcić w oksym **17**, którego grupę funkcyjną można zredukować do grupy aminowej (schemat 40). Aldehyd **16** powstaje w wyniku łagodnego utleniania aminoalkoholu **12**. Reakcja zachodzi poprzez aktywowanie dimetylosulfotlenku (DMSO) chlorkiem oksalilu, w wyniku czego tworzy się sól, chlorek chloro-dimetylo-sulfoniowy. Po połączeniu z cząsteczką aminoalkoholu formowana jest sól sulfoksoniowa, która ulega przekształceniu w aldehyd **16** z uwolnieniem siarczku dimetylowego, pod wpływem działania zasady (trietyloaminy, Et₃N). Reakcja ta znana jest jako utlenianie Swerna. Istotną rolę odgrywają w niej

odstępów czasowych pomiędzy dodawaniem kolejnych reagentów. Prowadzona w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, przebiega z wysoką wydajnością.

Kolejnym przekształceniem na drodze do otrzymania diaminy **18** jest addycja nukleofilowa chlorowodoru hydroksyloaminy do aldehydu **16**. Następcza eliminacja wody z cząsteczki prowadzi do utworzenia oksymu **17**. Produktem syntezy zazwyczaj jest mieszanina izomerów *cis/trans*. I choć na stereokontrolę reakcji można wpłynąć poprzez użycie różnych amin (trietyloamina pozwala uzyskać stosunek $E/Z = 96:4$), to w kolejnym etapie nie ma to najmniejszego znaczenia; redukcja mieszaniny izomerów glinowodorkiem litu prowadzi do powstania pożądanej aminy **18** z wysoką wydajnością (schemat 40).

Jak wspomniano powyżej oraz w części literaturowej, aminy 2-azanorbornylowej **18** nie można otrzymać w reakcji Mitsunobu, ponieważ wolna para elektronowa na atomie azotu atakuje elektrofilowy atom węgla po przyłączeniu trifenylofosfiny do atomu tlenu grupy hydroksylowej, tworząc nietrwały jon azyrydyniowy (schemat 40). Selekttywne otwarcie trójczłonowego pierścienia pod wpływem zewnętrznego nukleofila (w tym przypadku anionu azydkowego), prowadzi do utworzenia się azydku opartego na szkielecie mostkowanego azepanu **19** (schemat 40). Chociaż powiększenie pierścienia zaobserwowano wcześniej,¹⁶⁹ metodę prowadzącą do otrzymania $(1S,4S,5R)$ -2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-aminy **20** opracował i opisał zespół prof. Wojaczyńskiej.¹⁷⁰ Do roztworu aminoalkoholu **12** w bezwodnym toluenie dodaje się trifenylofosfinę, następnie powoli wkrapla kwas azotowodorowy, po czym, w przeciągu godziny, dodaje azodikarboksylanu dietylowego (DEAD). Kolejność wprowadzania reagentów jest istotna dla prawidłowego przebiegu reakcji. Przekształcenie jest wydajne i wysoce stereoselektywne, otrzymywany jest tylko jeden stereoizomer. Azydek **19** izoluje się z mieszaniny preakcyjnej przeprowadzając chromatografię kolumnową przy użyciu żelu krzemionkowego, eluując mieszaniną rozpuszczalników *n*-heksan/octan etylu (3:1 v/v).

Tak oczyszczony azydek **19** przekształca się w pierwszorzędową aminę **20** na drodze redukcji Staudingera, używając trifenylofosfiny (schemat 40). Reakcję przeprowadza się w łagodnych warunkach, produkt, oddzielony od tlenku trifenylofosfiny, otrzymuje się z wysoką wydajnością.



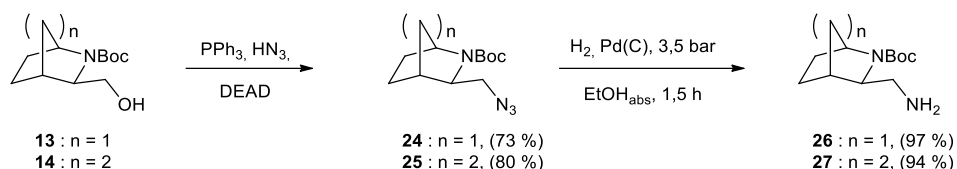
Schemat 40 Synteza bicyklicznych diamin **18**, **20**, **23**.

Pomimo iż izomeryczne aminy **18** i **20** są pierwszorzędowymi aminami, ich zdolność do tworzenia odpowiednich oddziaływań z celem molekularnym może się różnić. Podstawnik z grupą aminową w pochodnej 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowej **20** ma mniejszą swobodę ruchu, ze względu na bezpośrednie sąsiedztwo pierścienia i grupy funkcyjnej. Z kolei podstawnik w aminie 2-azanorbonylowej **18** może przyjmować różne konformacje, ze względu na obecność grupy metylenowej pomiędzy atomem azotu a układem bicyklicznym. Otrzymanie aminy **23** miało na celu poszerzenie serii bicyklicznych amin o cząsteczkę, która połączy cechy obu izomerycznych amin **18** oraz **20** – szkielet 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy, analog m.in. tropanu oraz mniej usztywniony łącznik pomiędzy pierścieniem a grupą aminową.

Diaminę **23** otrzymano w trzech etapach, rozpoczynając od przekształcenia aminoalkoholu **12** w bicykliczny chlorek **21** (schemat 40) o powiększonym układzie pierścieniowym. Powiększenie pierścienia w reakcji aminoalkoholu z chlorkiem tonylu w obecności pirydyny przebiega w sposób analogiczny do tworzenia azydku **19**.¹⁷⁰ Otrzymany z wysoką wydajnością (83%) (1*S*,4*S*,5*R*)-4-chloro-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan **21** poddaje się reakcji z cyjankiem sodu w temperaturze wrzenia, która prowadzi do powstania (1*S*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-karbonitrylu **22** (schemat 40). Diaminę **23** otrzymuje się w wyniku redukcji nitrylu **22** glinowodorkiem litu (schemat 40).

Kolejne diaminy przygotowywane były z myślą o uzyskaniu finalnych związków (po sprzęgnięciu) z drugorzędową grupą aminową w pierścieniu. W tym celu aminoalkohole **13** i **14** zostały poddane reakcji Mitsunobu z kwasem azotowodorowym. Elektronoakceptorowy charakter grupy *tert*-butyloksykarbonylowej powoduje osłabienie właściwości nukleofilowych atomu azotu w pierścieniu, przez co nie dochodzi do powiększenia układu bicyklicznego, tak jak w przypadku pochodnych z podstawnikiem (1*S*)-(1)-fenyletylowym. Układ 2-azanorbonylowy zostaje

zachowany, jedynie zewnętrzny nukleofil (w tym przypadku N_3^-) atakuje grupę hydroksylową, w wyniku czego powstaje azydek **24** lub **25**. Pomimo możliwości zastosowania wydajnej i nieskomplikowanej redukcji Staudingera, do przekształcenia azydków **24** i **25** wykorzystano procedurę z użyciem wodoru w obecności katalizatora palladowego (Pd(C), schemat 41).²⁵⁹ Zaletą tej metody jest krótki czas reakcji, ilościowa wydajność reakcji, a przede wszystkim brak konieczności oczyszczania produktu końcowego.

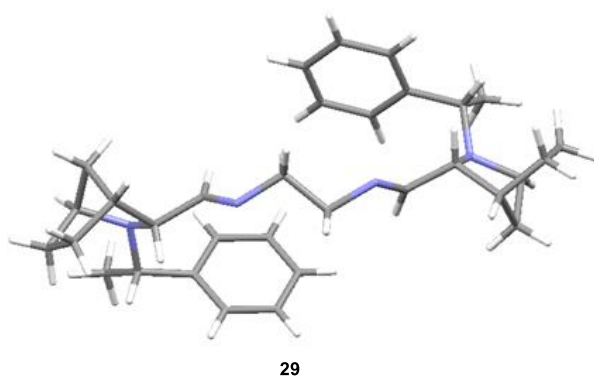
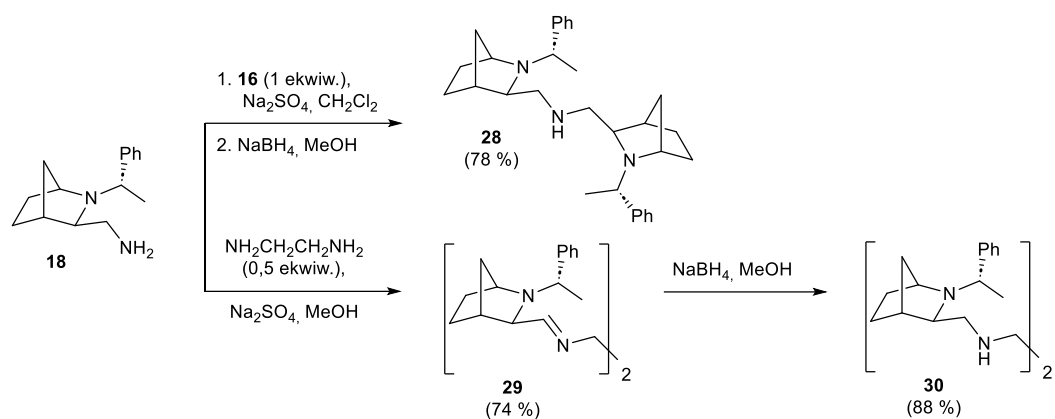


Schemat 41 Synteza diamin zabezpieczonych grupą tert-butyloksykarbonylową **26-27**.

Rodzina poliamin zawierających szkielet 2-azanorbonylowy uzupełniona została o triaminę **28** oraz tetraaminę **30** (Schemat 42). Biorąc pod uwagę udowodnioną aktywność alifatycznych poliamin m.in. w różnych procesach fizjologicznych (np. ekspresji genów) oraz liczne doniesienia o analogach poliamin jako potencjalnych środkach przeciwnowotworowych,²⁶⁰⁻²⁶² obie, otrzymane po raz pierwszy w zespole prof. E. Wojaczyńskiej, aminy **28** oraz **30** zostały przebadane pod kątem aktywności antyproliferacyjnej w ramach pracy doktorskiej dr inż. K. Kamińskiej. Wyniki badań zostały opublikowane w czasopiśmie *Tetrahedron: Asymmetry*.²⁶³

Rozważając pożyteczność pochodnych poliaminowych, nie sposób nie dostrzec ich potencjału jako chiralnych ligandów, czynników chelatujących czy katalizatorów. Zrodziło to zamysł, aby przetestować aktywność poliamin **28** oraz **30** w stereoselektywnej reakcji aldolowej jako chiralnych organokatalizatorów. Poliaminy **28** i **30** charakteryzuje obecność zarówno drugorzędowej grupy aminowej, zdolnej do tworzenia enaminy (najbardziej rozpowszechniony mechanizm stereoselektywnej reakcji aldolowej zakłada tworzenie enaminy lub jonu iminiowego jako stanu przejściowego), a także dwóch trzeciorzędowych grup aminowych, z dużą zawadą steryczną i układem aromatycznym, które mogą wpływać na odpowiednie ułożenie substratów.

W tym celu, w ramach dysertacji, przygotowano poliaminy **28** i **30**, aby zbadać ich aktywność organokatalityczną. Triamina **28** (schemat 42) została przygotowana w sposób opisany w literaturze.²⁶³ Diaminę **18** poddano reakcji z aldehydem **16** w obecności środka suszającego, a następnie powstałą iminę zredukowano borowodorkiem sodu bez konieczności izolowania jej z układu. Z kolei procedurę prowadzącą do otrzymania tetraminy **30** zmodyfikowano, poddając diiminę **29** oczyszczaniu, przez krystalizację z eteru dietylowego.²⁶³ W wyniku krystalizacji otrzymano monokryształy, które poddano badaniom rentgenograficznym. Ich wyniki potwierdziły strukturę i konfigurację produktu.

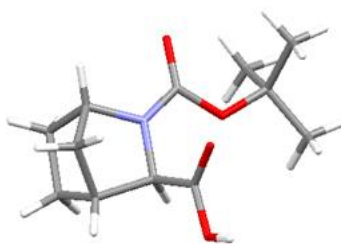
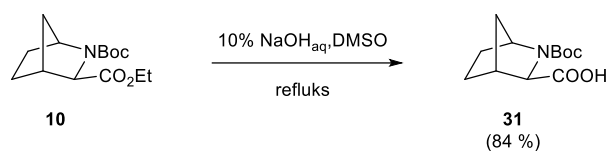


Schemat 42 Synteza bicyklicznych poliamin **28** i **30**.

Otrzymane poliaminy zostały poddane kolejnym modyfikacjom, prowadzącym do związków docelowych – nowych pochodnych zawierających szkielet 2-azabicykloalkanowy. Triamina **28** i tetraamina **30** z kolei, zastosowane jako finalne produkty, posłużyły w badaniach aktywności organokatalitycznej.

3.1.5. Otrzymywanie kwasu (1*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-butoksykarbonylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksylowego **31**

Ostatnim związkiem bazowym, przygotowanym do otrzymania zaprojektowanych nowych pochodnych 2-azanorbonylowych, był bicykliczny aminokwas z zabezpieczoną grupą aminową – kwas (1*S*,3*R*,4*R*)-2-(*tert*-butoksykarbonylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksylowy **31**. Aminokwas zsyntetyzowałam poprzez hydrolizę zasadową aminoestru **10**. Surowy produkt poddawano krystalizacji z eteru dietylowego. W rezultacie, uzyskano monokryształy, które poddano badaniom rentgenograficznym, potwierdzającym strukturę i konfigurację produktu.



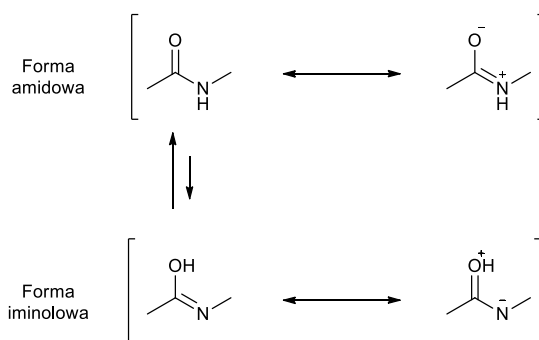
31

Schemat 43 Synteza bicyklicznego aminokwasu 31.

3.2. Przygotowanie związków docelowych

3.2.1. Synteza chiralnych bicyklicznych amidów 32-35

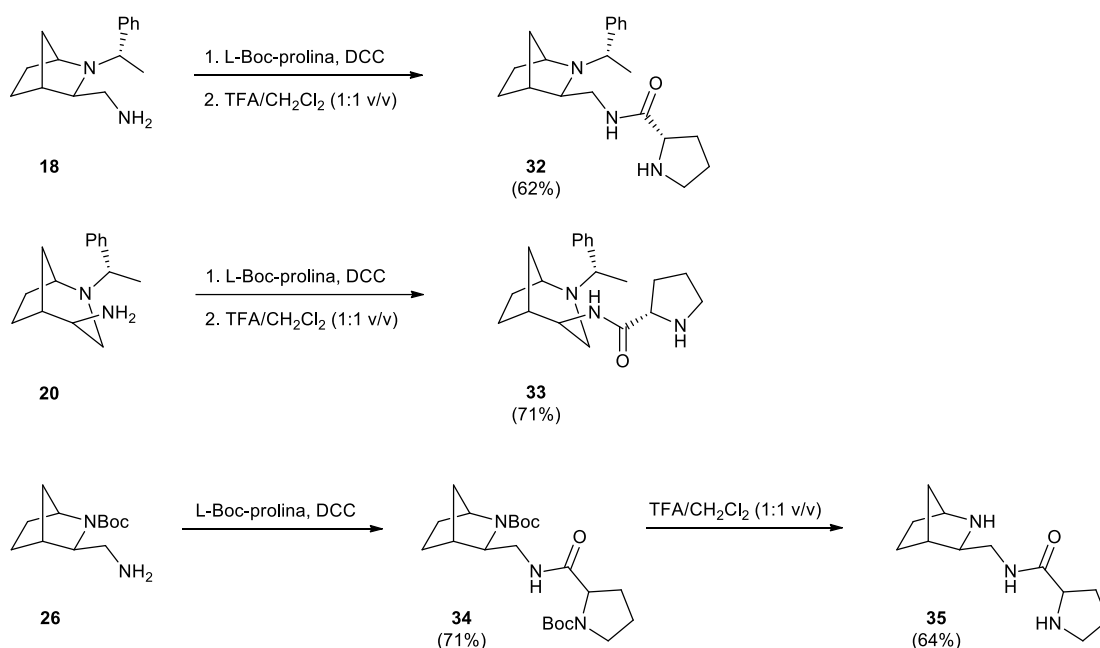
Wiązania amidowe są jednymi z najbardziej użytecznych połączeń znanych chemikom. Oprócz powszechnego występowania w naturze, chociażby tak istotnych biocząsteczkach jak peptydy czy białka (w których nazywane są peptydowymi), są również obecne w wielu farmaceutykach (penicylinach, paracetamolu, lidokainie), materiałach przemysłowych (włączając polimery, np. nylon lub kevlar), detergentach.²⁶⁴ Szczególna rola tej grupy funkcyjnej oparta jest na jej unikatowych właściwościach. Może istnieć w dwóch formach tautomerycznych: amidowej i iminolowej (tautomery oraz ich struktury rezonansowe zostały przedstawione na rysunku 32). Tautomeria amidowo-iminolowa jest azotowym odpowiednikiem tautomerii keto-enolowej. Jak wynika ze struktur rezonansowych, iminolowy atom azotu powinien być bardziej nukleofilowy niż ten obecny w tautomerze amidowym.²⁶⁵ Niemniej, biorąc pod uwagę bardziej stabilny tautomer amidowy, można dostrzec możliwość powstawania wiązań wodorowych, angażujących zarówno elektroujemny atom tlenu grupy karbonylowej jako akceptor, jak i grupę aminową jako donor wiązania wodorowego. Przy czym wolna para elektronowa na atomie azotu nie występuje w roli akceptora wiązań wodorowych ze względu na jej delokalizację.^{266,267}



Rysunek 32 Tautomeria amidowo-iminolowa z uwzględnieniem struktur rezonansowych tautomerów.

Oddziaływania, które tworzą amidy są także bardzo interesujące pod kątem zastosowań organokatalitycznych. W związku z tym, wspólnie z zespołem opracowaliśmy serię chiralnych 2-azabicykloalkanowo-pirolidynowych amidów, które następnie poddaliśmy badaniom aktywności organokatalitycznej. W projekcie zajęłam się syntezą amidów **32** i **33** (schemat 44), zsyntetyzowanych i scharakteryzowanych już wcześniej w naszej grupie badawczej, a także otrzymałam i scharakteryzowałam dwa nowe amidy **34** i **35** (schemat 44). Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań katalitycznych zostaną przedstawione w kolejnej części dysertacji (podrozdział 3.3.2.1).

Najbardziej efektywną i korzystną ekonomicznie metodą syntezy amidów **32-35** było sprzęganie bicyklicznej aminy **18**, **20** lub **26** z L-Boc-proliną w obecności *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC), jako czynnika sprzęgającego. Po oczyszczeniu surowego produktu (poprzez sączenie, a w razie potrzeby chromatografię kolumnową), zadawano go mieszaniną kwasu trifluorooctowego (TFA) i dichlorometanu (1:1 v/v) w celu odbezpieczenia grup aminowych.



Schemat 44 Synteza amidów zawierających układ 2-azabicykloalkanowy i pirolidynowy.

Pochodne **34** i **35**, nieznane wcześniej w literaturze, scharakteryzowałam metodami spektroskopowymi (^1H NMR, ^{13}C NMR, IR), wysokorozdzielczą spektrometrią mas (HRMS), a także poprzez wyznaczenie stałych fizykochemicznych: temperatury topnienia oraz skręcalności właściwej. Wyniki badań oraz opis związków znajdują się w dalszych częściach dysertacji. Są także przedmiotem artykułu autorstwa naszej grupy badawczej, opublikowanego w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.²⁶⁸

3.2.2. Synteza pochodnych sulfonamidowych 37-47

Kolejną grupą pochodnych, które otrzymałam w ramach pracy doktorskiej są *N*-heterocykliczne sulfonamidy.

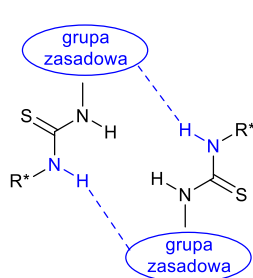
O aktywności biologicznej sulfonamidów nie trzeba nikogo przekonywać. Od blisko stu lat są one obiektem badań różnych zespołów naukowych, co pozwoliło wysnuć pewne wnioski dotyczące właściwości tej grupy związków.

Przede wszystkim, ugrupowanie sulfonamidowe jest znanym bioizosterem grupy karboksylowej, co miało kluczowe znaczenie dla aktywności bakteriostatycznej sulfonamidów. Pomimo że aromatyczne sulfonamidy są raczej niepolarne, a sama grupa funkcyjna ma słabe właściwości kwasowe, okazała się świetnie imitować kwas *p*-aminobenzoowy, hamując tym samym syntezę kwasu foliowego w organizmach bakterii, co zatrzymywało ich dalszy rozwój.

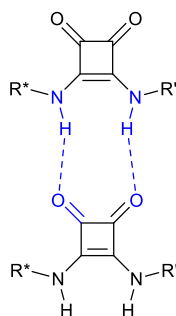
Ustalono, iż grupa sulfonamidowa może osiągać taką samą geometrię wiązań wodorowych jak w przypadku grupy karboksylowej. Wynika to z faktu, iż odległość pomiędzy dwoma atomami tlenu w grupie sulfonamidowej jest bardzo zbliżona do odległości atomów tlenu w karboksylanach.²⁶⁹ Ponadto, właściwości kwasowe sulfonamidów można modyfikować, przykładowo, poprzez wprowadzenie różnych podstawników, na przykład aromatycznych. Niezwykle skutecznym sposobem na znaczące obniżenie wartości pK_a , jest acylowanie grupy sulfonamidowej. pK_a większości *N*-acylosulfonamidów jest bliskie pK_a kwasów karboksylowych (około 4-5).

W konsekwencji powyższego oraz stosunkowo łatwej i (zazwyczaj) niekosztownej syntezy, sulfonamidy cieszą się niegasnącym zainteresowaniem. Na przestrzeni lat w ramach rozmaitych badań dowodzących ich wielokierunkową bioaktywność, od działania bakteriostatycznego,²⁷⁰⁻²⁷² przez właściwości przeciwwirusowe,²⁷³⁻²⁷⁵ po aktywność przeciwnowotworową.²⁷⁶⁻²⁷⁹

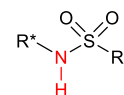
Sulfonamidy znalazły zastosowanie również w syntezie asymetrycznej, w przekształceniach organokatalitycznych. Niewątpliwie, na fakt ten wpłynęła obecność stosunkowo kwasowego atomu wodoru na atomie azotu, który zdolny jest do tworzenia wiązań wodorowych. Dodatkowym atutem grupy sulfonamidowej, w przypadku organokatalizatorów bifunkcyjnych, jest brak możliwości *samoagregacji* cząsteczek organokatalizatora. Zjawisko to może występować w organokatalizatorach posiadających w bliskim sąsiedztwie zarówno donory, jak i akceptory wiązań wodorowych, np. w amidach kwasu kwadratowego, pochodnych guanidynowych czy mocznikach (rysunek 33). Samoagregacja jest, oczywiście, niekorzystna ze względu na dezaktywację miejsc aktywnych organokatalizatora.^{280,281} Dowiedziano, iż sulfonamidy skutecznie katalizują różne przekształcenia asymetryczne, m.in. reakcję aldolową, addycję Michaela, reakcję Mannicha.



Tiomocznik



Amid kwasu kwadratowego



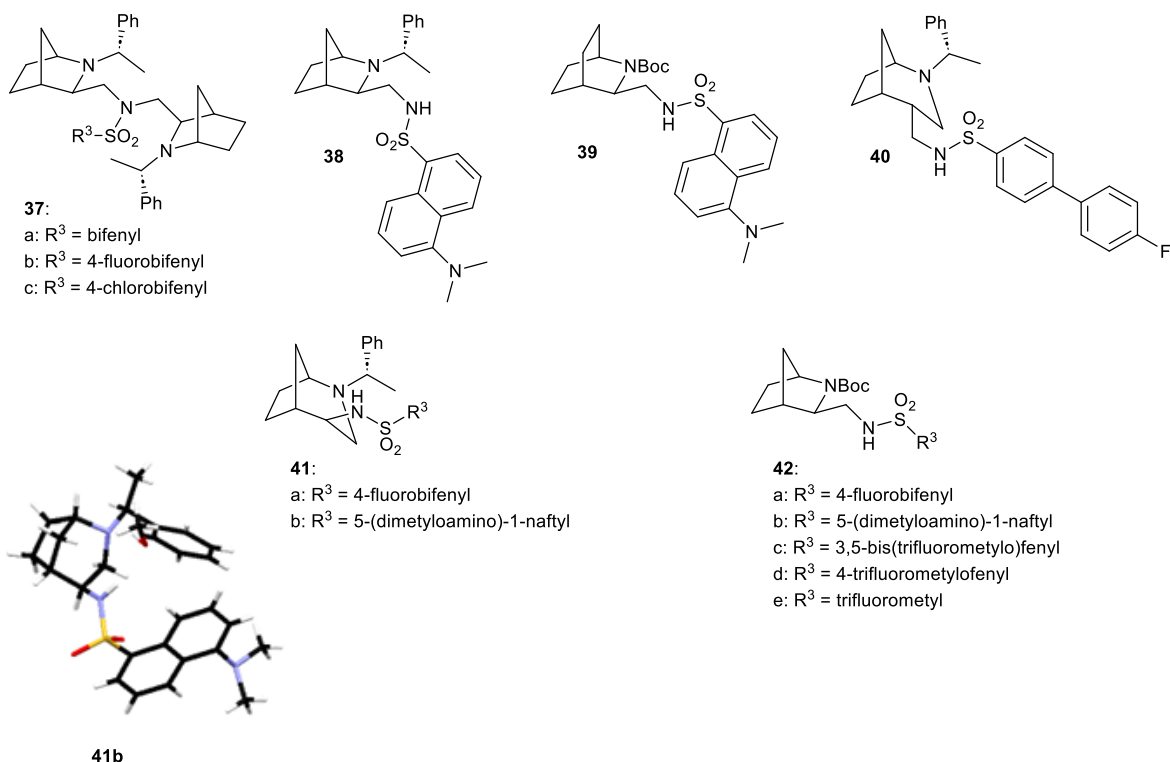
Sulfonamid

Pojedynczy donor - mniejsza skłonność do samoagregacji

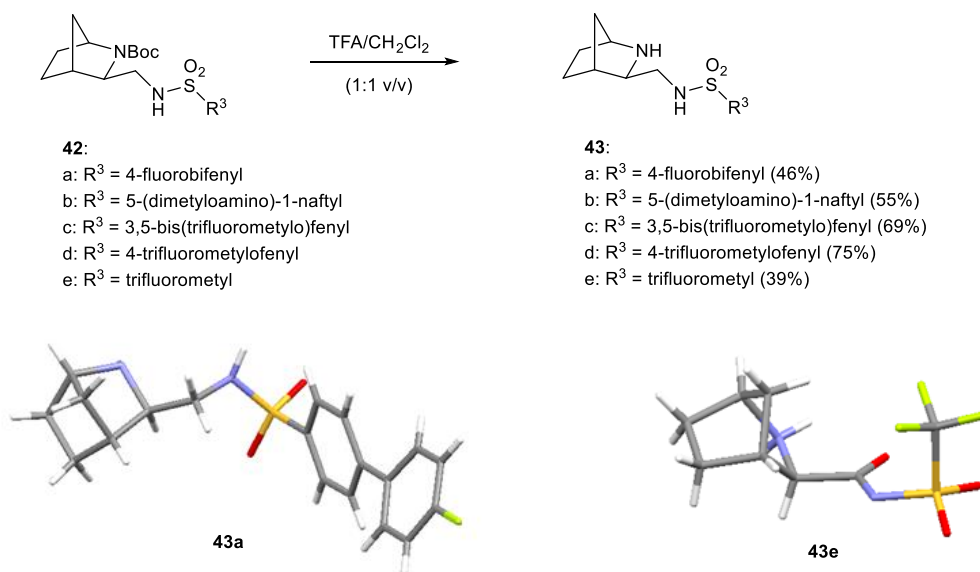
Rysunek 33 Zjawisko samoagregacji cząsteczek bifunkcyjnych organokatalizatorów.²⁸¹

W ramach pracy doktorskiej otrzymałam serię sulfonamidów, zawierających jednostki *N*-heterocykliczne. Część pochodnych wykorzystałam w badaniach o charakterze biologicznym (przetestowane pod kątem aktywności przeciwwirusowej, antyproliferacyjnej oraz przeciwgrzybiczej i przeciwbakteryjnej), natomiast pozostałe otrzymałam z zamysłem zastosowania w wybranych przekształceniach stereoselektywnych, w roli chiralnych organokatalizatorów. Wyniki badań podsumowałam w podrozdziale 3.3, a niektóre zostały również opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, zgłoszeniach patentowych oraz patentach.^{282-284,285}

Dysponując serią chiralnych bicyklicznych poliamin (**18**, **20**, **23**, **26-28**), postanowiłam poddać je reakcji z dostępnymi handlowo chlorkami sulfonyłowymi na drodze substytucji nukleofilowej. Pierwszo- lub drugorzędową poliaminę potraktowałam równomolową ilością chlorku sulfonylowego w dichlorometanie, w obecności sproszkowanego wodorotlenku potasu (1,8 równoważnika). Otrzymane tym sposobem pochodne zostały przedstawione na poniższym schemacie (schemat 45). Związki **42**, po oczyszczeniu i scharakteryzowaniu, zostały zadane równoobjętościową mieszaniną TFA i chlorku metylenu (1:1 v/v), w celu odbezpieczenia grupy aminowej w układzie bicyklicznym (schemat 46).



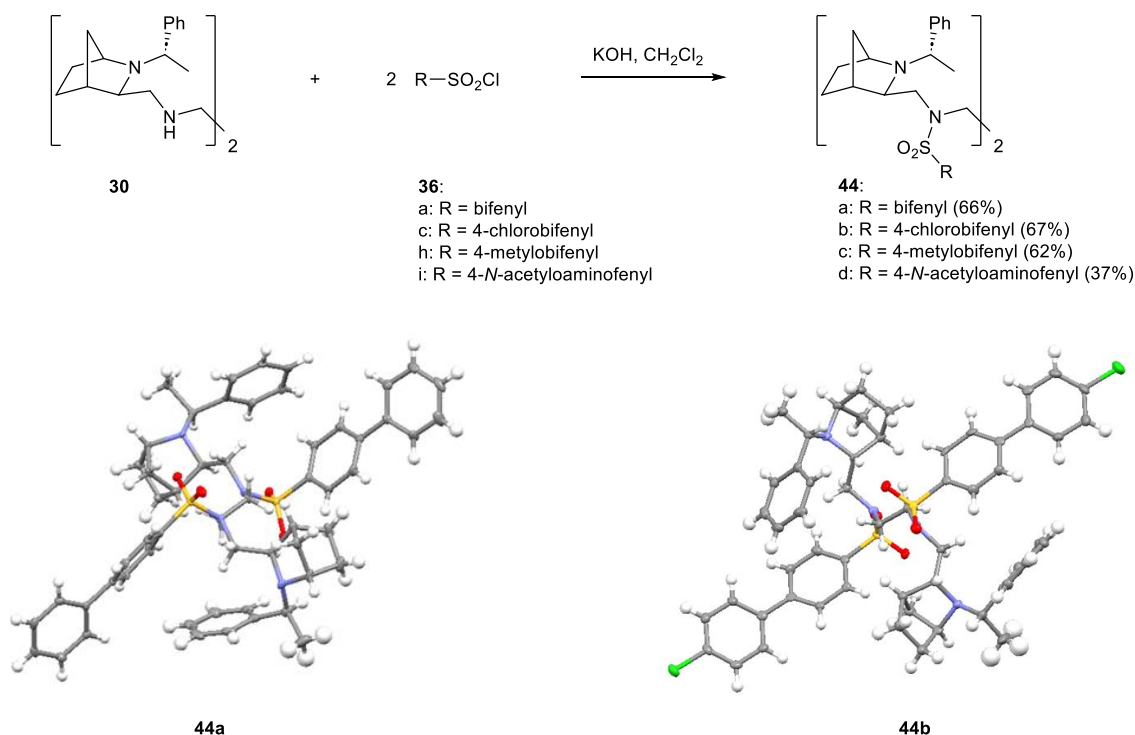
Schemat 45 Synteza nowych chiralnych pochodnych sulfonamidowych z jednostką 2-azabicykloalkanową.



Schemat 46 Otrzymywanie sulfonamidów 43.

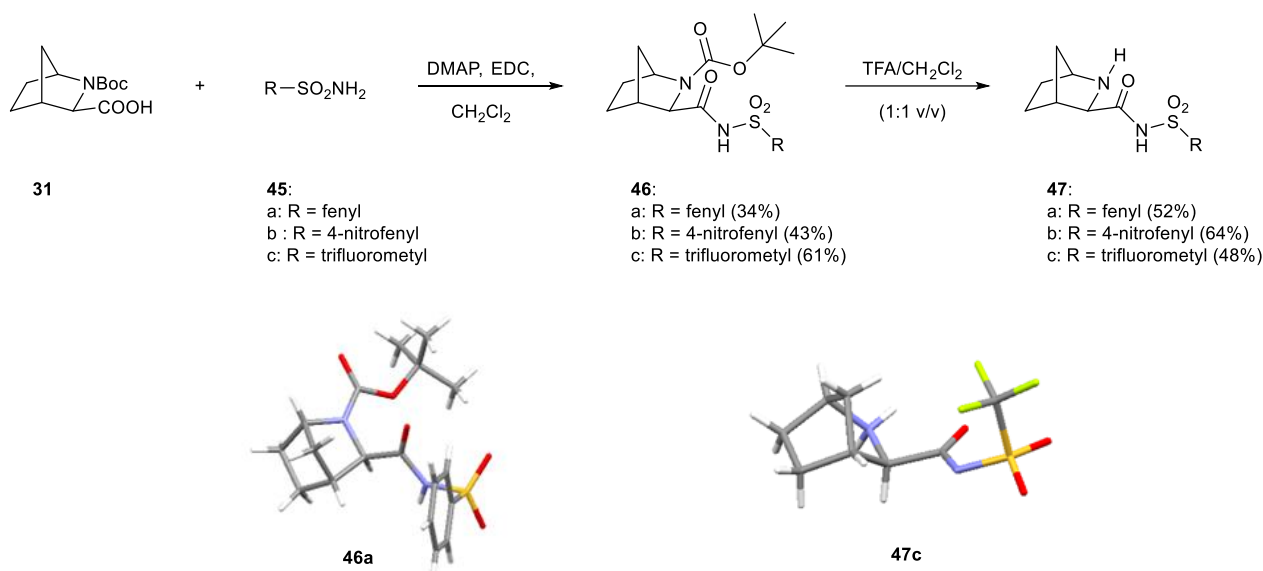
W przypadku poliaminy **30** zastosowano podwójną ilość chlorku sulfonylowego oraz nadmiar zasady (schemat 47). Dimeryczne sulfonamidy **37** oraz **44**, a także sulfonamidy **38**, **41b** zostały otrzymane w ramach mojej pracy magisterskiej (*Antiproliferative studies of chiral sulfonamides based on 2-azabicycloalkane skeleton*). Charakterystyka związków, metody oczyszczania oraz kopie widm zostały przedstawione w pracy magisterskiej oraz opublikowane w artykule naukowym.²⁸³ Niemniej jednak, związki te są również przedmiotem badań, które realizowałam w ramach pracy doktorskiej, dlatego, w celu zachowania przejrzystości projektu, postanowiłam przedstawić ich

struktury również w niniejszej dysertacji. Wyniki badań zostały opisane w kolejnym podrozdziale 3.3.



Schemat 47 Synteza chiralnych bis-sulfonamidów zawierających dwie jednostki 2-azabicykloalkanowe.

Mając na uwadze bardzo interesujące właściwości *N*-acylowanych sulfonamidów, zaplanowałam również syntezę bicyklicznych *N*-acylosulfonamidów. W tym celu użyłam dostępnych handlowo sulfonamidów do podstawienia bicyklicznego aminokwasu **31**, w obecności odczynników sprzęgających. Testując różne środki sprzęgające, aktywowanie substratu kwasami Lewisa (TiCl₄, ZnCl₂)^{286,287} oraz modyfikując warunki reakcji zaobserwowałam, że najbardziej wydajną metodą syntezy tych pochodnych jest użycie EDC jako czynnika sprzęgającego, DMAP jako zasady oraz zachowując odpowiedni czas i temperaturę reakcji.^{288,289} Poniżej przedstawiłam schemat syntezy pochodnych *N*-acylosulfonamidowych (schemat 48).



Schemat 48 Synteza *N*-acylowanych sulfonamidów, pochodnych 2-azabicykloalkanowych.

Otrzymane pochodne oczyściłam na drodze chromatografii kolumnowej oraz/lub krystalizacji. Nowe związki zostały w pełni scharakteryzowane metodami spektroskopowymi (1H NMR, ^{13}C NMR, IR), spektrometrii mas oraz poprzez wyznaczenie stałych fizykochemicznych: temperatury topnienia oraz skręcalności właściwej. W przypadku niektórych sulfonamidów (**40**, **41b**, **43a**, **43e**, **44a-b**, **46a** oraz **47c**), wyhodowałam również monokryształy, odpowiednie do pomiarów rentgenostrukturalnych. W rezultacie potwierdziłam w pełni strukturę oraz stereochemię tych związków. Cel otrzymania tych pochodnych, badania, którym je poddałam oraz ich wyniki zostały przedstawione w podrozdziale 3.3.

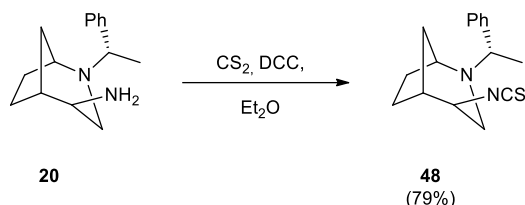
3.2.3. Synteza pochodnych tiomocznikowych **50a-d**

Kwasowość tiomoczników jest większa niż moczników, co skutkuje zdolnością do tworzenia silniejszych wiązań wodorowych. Grupa funkcyjna przyjmuje kształt litery „Y” i zawiera dwa donory wiązań wodorowych.²⁹⁰ W rezultacie, cząsteczka może tworzyć stabilne połączenia z receptorem lub substratem, a także z powodzeniem chelatować sferyczne aniony (np. halogenki).

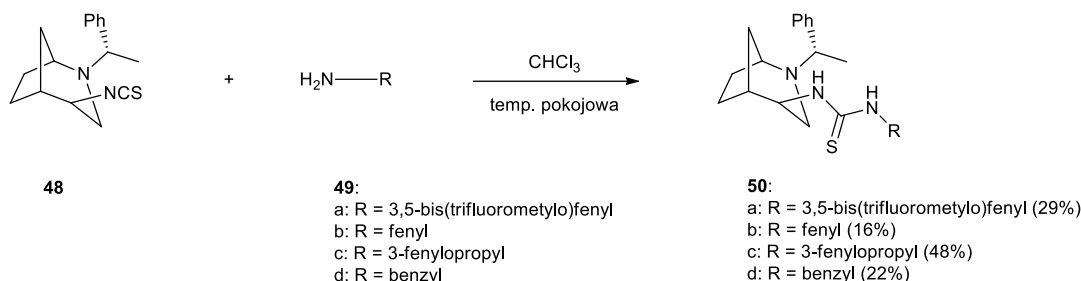
Cechy te sprawiają, że tiomoczniki znalazły zastosowanie w badaniach biomedycznych, jednak, przede wszystkim, stanowią grupę uprzywilejowanych organokatalizatorów.²⁹¹ Ostatnie badania pokazały, że dwufunkcyjne tiomoczniki stanowią bardzo interesujący materiał do analizy właściwości organokatalitycznych.^{292,293}

W celu otrzymania pochodnych tiomocznikowych zawierających szkielet 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy przekształciłam bicykliczną aminę **20** w izotiocyanian **48** w reakcji z disiarczkiem węgla, w obecności czynnika sprzęgającego (DCC, schemat 49). Z kolei izotiocyanian **48** poddałam reakcji z różnymi, dostępnymi handlowo aminami zawierającymi układ

aromatyczny, co prowadziło do otrzymania bicyklicznych tiomoczników **50a-d**. Niestety, wydajność reakcji pozostawała niska (16-48%), stąd w naszym zespole (we współpracy z mgr. inż. F. Steppelerem) podjęliśmy próby sprzęgnięcia bicyklicznej aminy **20** z dostępnymi handlowo aromatycznymi izotiocyanianami. Dla produktu **50a** osiągnęliśmy znaczącą poprawę wydajności reakcji (do 76%), natomiast dla produktu **50c** wydajność wzrosła nieznacznie (do 50%). Szczegółowy opis wyników badań znajduje się w dysertacji mgr. inż. F. Steppelera.



Schemat 49 Synteza bicyklicznego izotiocyanianu **48**.



Schemat 50 Synteza bicyklicznych tiomoczników **50**.

Otrzymane związki oczyściłam przy użyciu chromatografii kolumnowej, po czym scharakteryzowałam metodami spektroskopowymi (^1H NMR, ^{13}C NMR, IR), spektrometrią mas oraz oznaczając wybrane stałe fizykochemiczne: temperaturę topnienia oraz skręcalność właściwą. Związki zostały wykorzystane do badań pod kątem aktywności biologicznej oraz zastosowań organokatalitycznych (podrozdział 3.3.1 oraz 3.3.2).

3.3. Wyniki badań

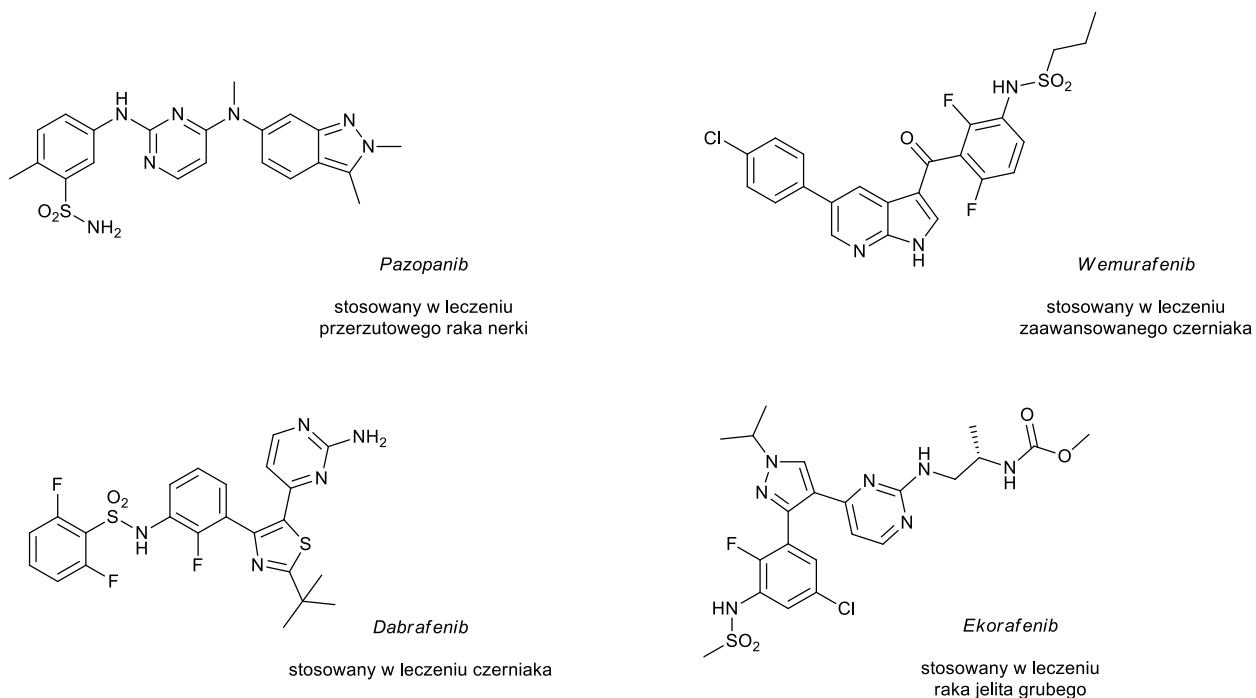
3.3.1. Aktywność biologiczna

3.3.1.1. Badanie aktywności antyproliferacyjnej

Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia (z ang. *WHO*) choroby nowotworowe stanowią drugą najczęstszą przyczynę śmierci na świecie (źródło: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1; dane z dn. 14.03.2023). Pomimo wielu sukcesów w dziedzinie walki z nowotworami, chemioterapie są zwykle bardzo kosztowne. Systemy opieki zdrowotnej w krajach o niskich i średnich dochodach nie są zdolne podołać takim obciążeniom finansowym. Rozwiązania te często powodują także dotkliwe skutki uboczne, które działają wyniszczająco na organizm

pacjenta. Dlatego też poszukiwanie nowych, udoskonalonych środków dla terapii przeciwnowotworowych jest wyjątkowo ważnym zagadnieniem.

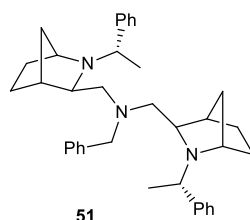
W przeciągu ostatnich dwudziestu lat Agencja Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła 89 małowcząsteczkowych leków celowanych o działaniu przeciwnowotworowym,²⁹⁴ spośród których siedem posiada ugrupowanie sulfonamidowe (rysunek 34). Udowodniono, że sulfonamidy mają zdolność do hamowania różnych celów molekularnych, m.in. anhydraz węglanowych czy kinaz tyrozynowych.²⁹⁵



Rysunek 34 Przykłady nowoczesnych leków celowanych z grupą sulfonamidową, stosowanych w terapiach nowotworowych, zatwierdzone przez FDA w latach 2000-2020.²⁹⁴

Mając na uwadze wielokierunkową aktywność przeciwnowotworową sulfonamidów, postanowiliśmy poddać serię czystych enancjomerycznie i diastereomerycznie pochodnych sulfonamidowych, zróżnicowanych pod względem strukturalnym badaniom antyproliferacyjnym prowadzonymi we współpracy z różnymi ośrodkami badawczymi.

Dr inż. K. Kamińska, z zespołu prof. E. Wojaczyńskiej, w ramach pracy doktorskiej, poddała wybrane poliaminy zawierające układ 2-azabicykloalkanowy, testom cytotoksyczności względem komórek nowotworowych oraz względem zdrowych komórek, prawidłowych mysich fibroblastów oraz ludzkich komórek śródbłónka płuc (BALB/3T3 oraz HLMEC). Wyniki badań zostały opisane zarówno w dysertacji dr inż. K. Kamińskiej jak i w artykule naukowym.²⁶³ Pozwoliły one na wyłonienie najbardziej aktywnej pochodnej **51** (rysunek 35).

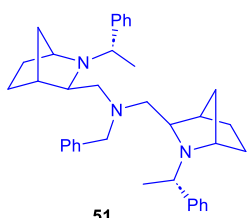


Rysunek 35 Najbardziej aktywna poliamina, zawierająca dwie jednostki 2-azanorbonylowe.

Najbardziej obiecujące wyniki uzyskano dla całkowicie podstawionej triaminy **51**, której aktywność względem linii komórkowej A549 – nowotworu płuc ($IC_{50} = 4.1 \mu M$) oraz HT-29 – raka okrężnicy ($IC_{50} = 4.8 \mu M$), okazała się wyższa niż referencyjnej cisplatyny (odpowiednio: $IC_{50} = 7.3 \mu M$ dla A549 oraz $IC_{50} = 9.7 \mu M$ dla HT-29). Co zaskakujące, poliamina **28**, która jest niepodstawionym odpowiednikiem pochodnej **51**, nie wykazała aktywności względem badanych linii komórek nowotworowych.

Informacje o aktywności poliamin skłoniły nas do potraktowania związku **51** jako struktury wiodącej, której odpowiednie modyfikacje mogłyby selektywnie zwiększyć działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych. W tym celu, w miejsce podstawnika benzyłowego, wprowadziłam odpowiednio podstawioną grupę sulfonamidową (**37a-c**, rysunek 36). Podstawnik bifenyłowy jest znanym farmakoforem obecnym w wielu związkach wykazujących właściwości antyproliferacyjne,²⁹⁶⁻²⁹⁹ dlatego został wykorzystany przy projektowaniu pochodnych struktury wiodącej. Ponadto, podobnemu przekształceniu poddałam poliaminę **30**, która wykazała selektywną aktywność względem komórek raka okrężnicy ($IC_{50} = 7.2 \mu M$), otrzymując bis-sulfonamidy **44a-d** (rysunek 36). Poza podstawieniem bifenyłowym, postanowiłam otrzymać bis-sulfonamid z ugrupowaniem *N*-acetylo-amino-fenyłowym, także obiecującym w zakresie badań aktywności biologicznej.

Próbki czystych enancjomerycznie i diastereomerycznie oraz w pełni scharakteryzowanych związków zostały oddane do badań zespołowi prof. N. Rohr-Udilovej z Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu. Ocenę aktywności cytotoksycznej przeprowadzono na różnych liniach komórkowych, tj.: ludzkiego raka wątrobowokomórkowego (HCC), rdzeniaka (MB) oraz glejaka wielopostaciowego (GBM). Cytotoksyczność względem zdrowych komórek skontrolowano używając ludzkich komórek śródbłonna żyły pępowinowej (HUVEC). Niestety, pochodne **37** i **44**, mimo iż w większości nietoksyczne względem zdrowych komórek, nie wykazywały również aktywności względem testowanych komórek nowotworowych.



51

Struktura wiodąca

IC50 = 4.1 μ M

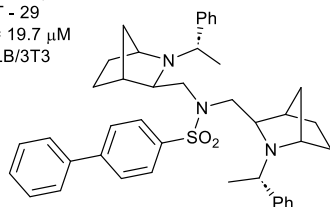
A549

IC50 = 4.8 μ M

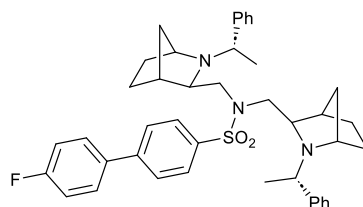
HT - 29

IC50 = 19.7 μ M

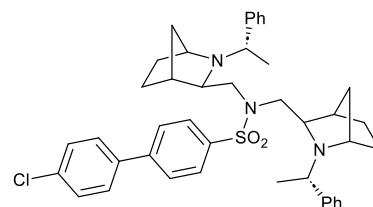
BALB/3T3



37a

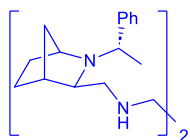


37b



37c

Struktury pochodne



30

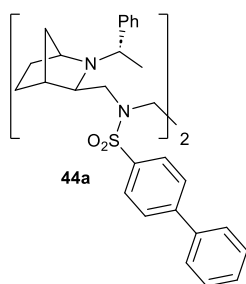
Struktura wiodąca

IC50 = 7.2 μ M

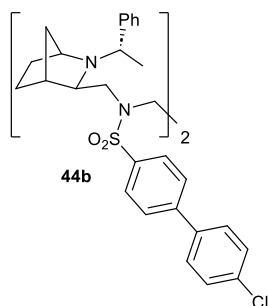
HT - 29

IC50 = 69.9 μ M

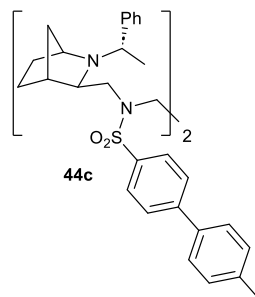
BALB/3T3



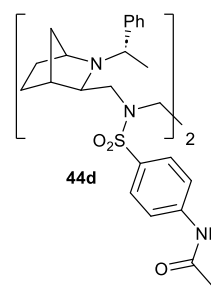
44a



44b



44c

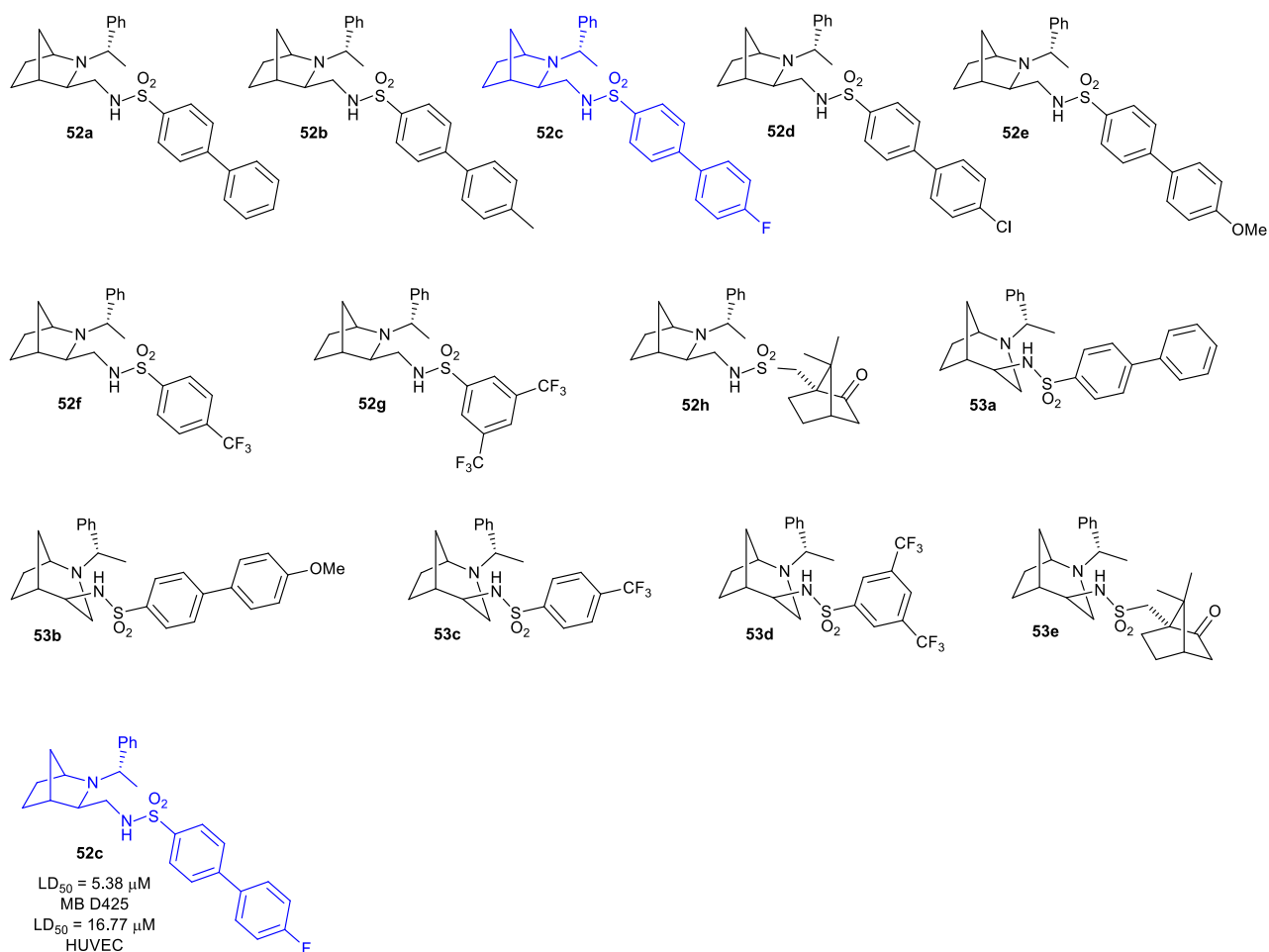


44d

Struktury pochodne

Rysunek 36 Struktury wiodące **51** i **30** oraz seria związków pochodnych: chiralnych dimerycznych sulfonamidów **37** i bis-sulfonamidów **44**.

Wśród pozostałych próbek wyłoniliśmy najbardziej aktywną pochodną 2-azabicykloalkanową **52c** (rysunek 37). Związek wykazał największą cytotoksyczność ($LD_{50} = 5.38 \mu\text{M}$) wobec komórek rdzeniaka (MB D425), pozostając względnie nietoksyczny względem zdrowych komórek (HUVEC, $LD_{50} = 16.77 \mu\text{M}$). Wyniki te okazały się lepsze niż dla cisplatyny ($LD_{50} \sim 10 \mu\text{M}$ wobec MB D425), używanej jako związek referencyjny w podstawowych badaniach antyproliferacyjnych.³⁰⁰ Rdzeniak jest najczęściej występującym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Według WHO charakteryzuje się IV stopniem złośliwości.³⁰¹ Leczenie wiąże się z resekcją guza, radio- oraz chemioterapią. U dzieci poniżej 3. roku życia nie stosuje się naświetlania, ze względu na poważne neurologiczne skutki uboczne. Dlatego bardzo ważną rolę odgrywa efektywna chemioterapia, stosowana po usunięciu zmienionych chorobowo tkanek, która nie będzie niszczyć zdrowych komórek w rozwijających się organizmach najmłodszych pacjentów.



Rysunek 37 Pozostałe pochodne 2-azabicykloalkanowe poddane badaniom antyproliferacyjnym, w tym, najbardziej aktywny związek 52c.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki badań cytotoksyczności związków **52-53** wobec linii komórkowej rdzeniaka (MB D425). Wyniki badań dla wszystkich próbek, wykonane na pozostałych liniach komórkowych można znaleźć w artykule naukowym.²⁸³

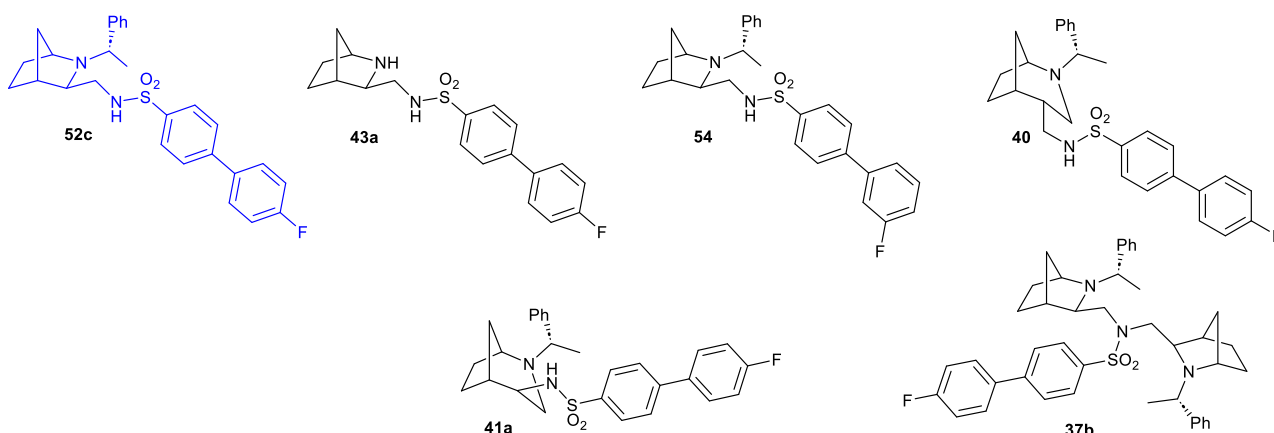
Tabela 1 Wybrane wyniki cytotoksyczności związków 52-53. Kolorem niebieskim zaznaczono wartości dla najbardziej aktywnej pochodnej 52c.

Numer związku	Linia komórkowa/LD50 [μM]	
	MB D425	HUVEC
52a	16.71 \pm 2.11	28.00 \pm 1.86
52b	16.38 \pm 2.24	28.90 \pm 2.97
52c	5.38 \pm 0.77	16.77 \pm 0.71
52e	10.95 \pm 0.47	11.54 \pm 2.80
52f	20.24 \pm 0.79	23.15 \pm 2.21
52g	6.61 \pm 1.52	17.62 \pm 2.98
53a	21.42 \pm 0.89	21.71 \pm 1.99
53b	17.78 \pm 1.04	36.38 \pm 4.37
53c	32.00 \pm 1.37	31.52 \pm 1.16
53d	11.20 \pm 1.73	16.00 \pm 2.29

Kolejnym krokiem w kierunku poprawy aktywności antyproliferacyjnej związków 2-azabicykloalkanowych był wybór sulfonamidu **52c** jako struktury wiodącej i otrzymanie odpowiednio zmodyfikowanych pochodnych. W tym celu postanowiliśmy pozostawić podstawnik bifenylowy z atomem fluoru, natomiast modyfikacji poddaliśmy sam układ 2-azabicykloalkanowy: szkielet 2-azanorbornylowy zastąpiono izomerycznym, sztywniejszym szkieletem 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowym (1), dodatkowo, pomiędzy cząsteczką 2-azabicyklo[3.2.1]oktanu a grupą funkcyjną (sulfonamidową) wprowadzono łącznik metylenowy dla ułatwienia rotacji grupy funkcyjnej wokół wiązania (2), a także w cząsteczce 2-azanorbornanu odblokowano grupę aminową, uzyskując w ten sposób dodatkowy donor wiązań wodorowych (3). Ponadto, zmieniono umiejscowienie atomu fluoru w podstawniku biarylowym z pozycji 4' w pozycję 3' (**54**, rysunek 38).

Struktura wiodąca

Struktury pochodne



Rysunek 38 Fluorowane sulfonamidy 2-azabicykloalkanowe, pochodne struktury wiodącej 52c.

Wyniki badań aktywności przeciwproliferacyjnej uzyskane zostały we współpracy z zespołem naukowym prof. J. Wietrzyk z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej

w Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu. Wykazały one, iż pochodna **43a**, z dodatkowym donorem wiązań wodorowych, jest aktywna względem komórek ludzkiej białaczki mielomonocytovej (MV4-11) w podobnym stopniu jak związek wiodący **52c** (odpowiednio: $IC_{50} = 8.28 \mu M$ dla **43a** oraz $IC_{50} = 11.25 \mu M$ dla **52c**), przy czym jest niemal dwukrotnie mniej toksyczna wobec prawidłowych mysich fibroblastów (BALB/3T3; $IC_{50} = 24.38 \mu M$). Struktura wiodąca **52c**, poddana badaniom na kolejnych liniach komórkowych, nowotworu płuc (A549) oraz gruczolakoraka okrężnicy (LoVo) okazała się być bardziej skuteczna niż cisplatyna (A549: $IC_{50} = 2.98 \mu M$ dla **52c** oraz $IC_{50} = 3.02 \mu M$ dla cisplatyny, LoVo: $IC_{50} = 5.29 \mu M$ dla **52c** oraz $IC_{50} = 11.80 \mu M$ dla cisplatyny). Natomiast dla związków z układem 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowym uzyskano wyniki zbliżone lub gorsze w porównaniu ze związkiem wiodącym **52c**. Część wyników została przedstawiona w tabeli 2, pozostałe podsumowano i opublikowano w artykule naukowym.²⁸²

Tabela 2 Wyniki badań cytotoxyczności dla fluorowanych pochodnych 2-azabicykloalkanowych. Kolorem niebieskim zaznaczono wartości stężeń dla struktury wiodącej **52c** niższe niż dla referencyjnej cisplatyny, natomiast kolorem bladeżółtym wartości korzystniejsze dla pozostałych pochodnych w stosunku do struktury wiodącej **52c**.

Numer związku	Linia komorkowa/LD50 [μM]				
	MV4-11	A549	LoVo	MCF-7	BALB/3T3
41a	12.33±3.25	24.44±0.90	13.34±1.55	12.70±4.91	14.34±3.18
43a	8.28±2.21	32.93±1.36	21.65±3.52	18.01±2.82	24.38±2.75
52c (struktura wiodąca)	11.25±2.14	2.98±1.38	5.29±2.56	10.35±2.71	13.09±2.68
54	7.15±3.53	11.28±0.93	12.39±2.44	17.32±2.29	12.26±1.88
40	15.13±3.16	16.44±1.57	15.13±4.94	12.82±4.03	18.36±8.39
37b	32.68±10.87	18.86±3.97	31.41±4.26	32.68±10.87	32.29±7.43

Podsumowując, przebadano 25 chiralnych sulfonamidów zawierających szkielet 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowy lub 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy, na różnych liniach komórkowych wybranych nowotworów oraz na zdrowych komórkach (ludzkich oraz/lub mysich) w celu ustalenia cytotoxyczności związków. Spośród wszystkich największy potencjał wykazuje pochodna **52c**. Dotychczas zastosowane modyfikacje struktury **52c** okazały się nieskuteczne, ponieważ – mimo zredukowania cytotoxyczności względem prawidłowych mysich fibroblastów – aktywność przeciwnowotworowa była niższa (dla większości linii komórek nowotworowych) dla pochodnych niż dla związku wiodącego **52c**.

Nowotwór płuc pozostaje główną przyczyną zgonów na świecie spośród chorób nowotworowych,³⁰² natomiast rak jelita grubego jest jednym z najczęściej diagnozowanych guzów u pacjentów obu płci i stanowi drugą przyczynę śmierci spośród pozostałych nowotworów.³⁰³ Związek **52c** stanowi zatem bardzo interesujący materiał do dalszych badań, przeprowadzone modyfikacje struktury pozwoliły na poznanie kluczowych cech cząsteczki, które odpowiadają za jej aktywność. Zespół prof. J. Padrona z Uniwersytetu w La Laguna prowadzi obecnie badania nad mechanizmem aktywności przeciwnowotworowej pochodnej **52c**.

3.3.1.2. Badanie aktywności przeciwwirusowej

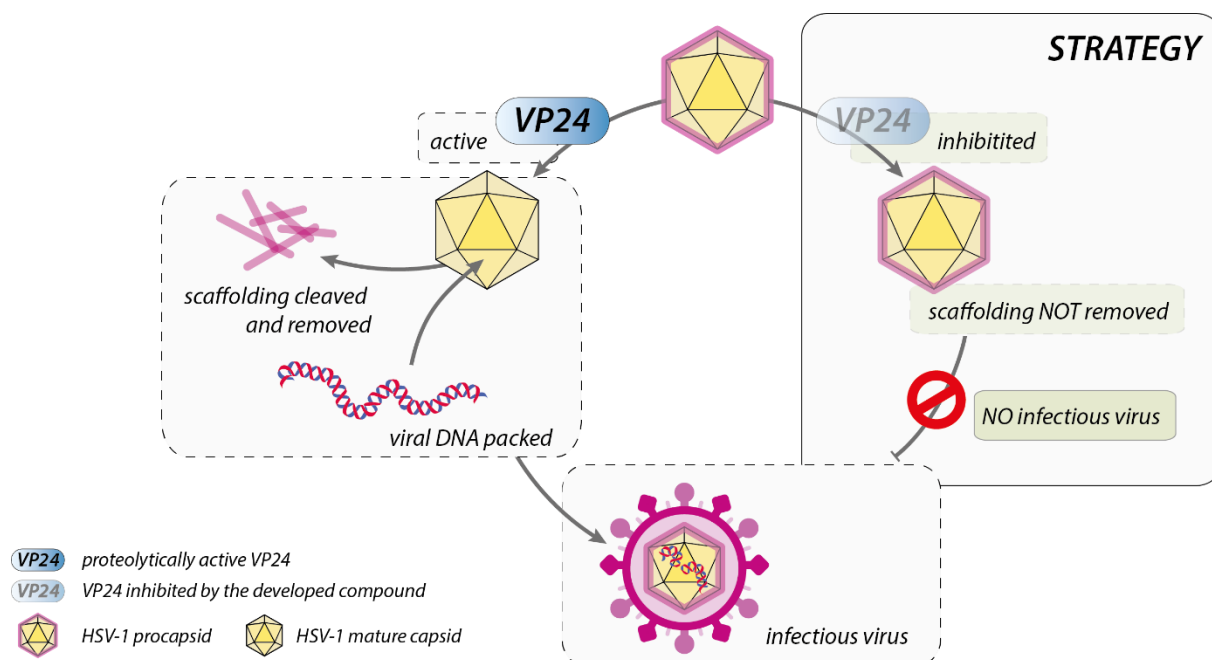
Badania właściwości przeciwwirusowych wybranych sulfonamidów 2-azabicykloalkanowych rozpoczęliśmy od współpracy z prof. M. Sieńczykiem i dr R. Grzywą oraz grupą prof. K. Pyrcia z w Małopolskiego Centrum Biotechnologii UJ. Cel molekularny stanowiła proteaza VP24 wirusa opryszczki typu I.

Wirus opryszczki typu I (*herpes simplex virus 1*, HSV-1) jest ludzkim patogenem, którym zakażone może być nawet 67% społeczeństwa.³⁰⁴ Infekcja często objawia się łagodnie, w postaci wypełnionych płynem pęcherzy w obrębie śluzówki jamy ustnej. Niemniej, HSV-1 może być przyczyną znacznie poważniejszych chorób, np. wirusowego zapalenia rogówki, które może skutkować trwałą utratą wzroku czy wirusowego zapalenia mózgu, które z kolei może prowadzić nawet do śmierci.^{305,306}

Obecnie stosowane terapie oparte są na wykorzystywaniu analogów nukleozydów – głównie acyklowiru i jego pochodnych. Ograniczeniem tych rozwiązań jest ich niska biodostępność i oporność wirusa wobec inhibitorów.³⁰⁷

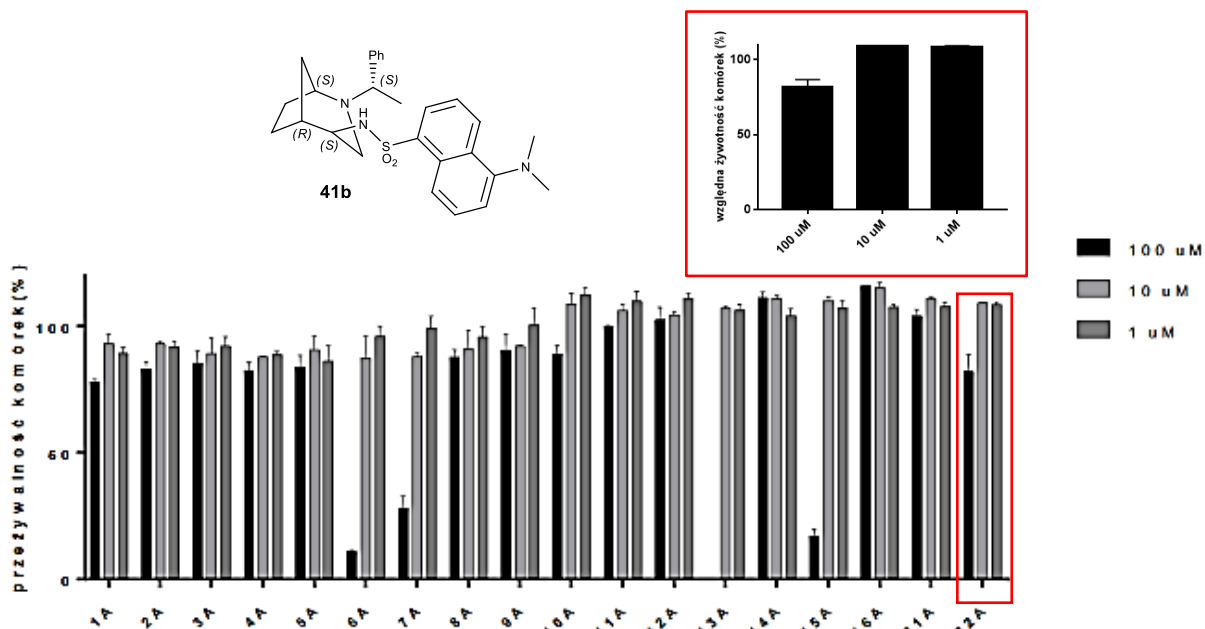
Jako że coraz częstszym celem w leczeniu chorób wywołanych wirusami, są proteazy wirusowe, postanowiliśmy przebadac serię związków zawierających szkielet 2-azabicykloalkanowy w kierunku hamowania aktywności proteazy VP24 wirusa opryszczki typu I. Enzym ten jest odpowiedzialny za dezintegrację białkowego rusztowania kapsydu wirusowego VP21. Rusztowanie, niezbędne w początkowej fazie formowania kapsydu, na odpowiednim etapie jest usuwane, dzięki czemu możliwe jest upakowanie wirusowego DNA we wnętrzu kapsydu. Zahamowanie aktywności proteazy VP24 uniemożliwia usunięcie rusztowania z wnętrza kapsydu, w wyniku czego kapsyd nie dojrzewa, a zakaźne wiriony nie są produkowane (rysunek 39).^{284,285}

Obecnie brak doniesień literaturowych dotyczących skutecznych inhibitorów proteazy VP24 HSV-1. Z tego powodu postanowiliśmy przetestować serię chiralnych sulfonamidów, zawierających szkielet 2-azabicykloalkanowy, w roli potencjalnych inhibitorów, kandydatów na nowe chemioterapeutyki. Motywy strukturalne w proponowanych przez nas związkach znaleźć można również w lekach o działaniu przeciwwirusowym, np. beclabuwirze (stosowany w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C, *HCV*) czy marawiroku (stosowany w terapii ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu I, *HIV-1*).

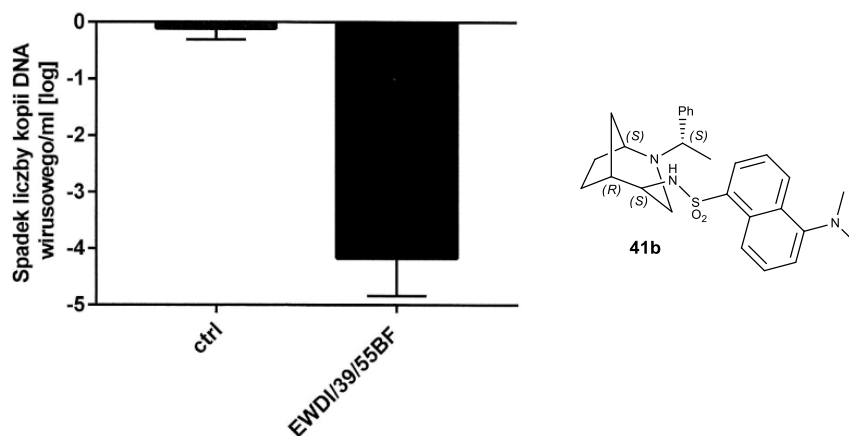


Rysunek 39 Idea hamowania infekcji wywołanej wirusem opryszczki typu I przez inhibicję proteazy VP24.²⁸⁴

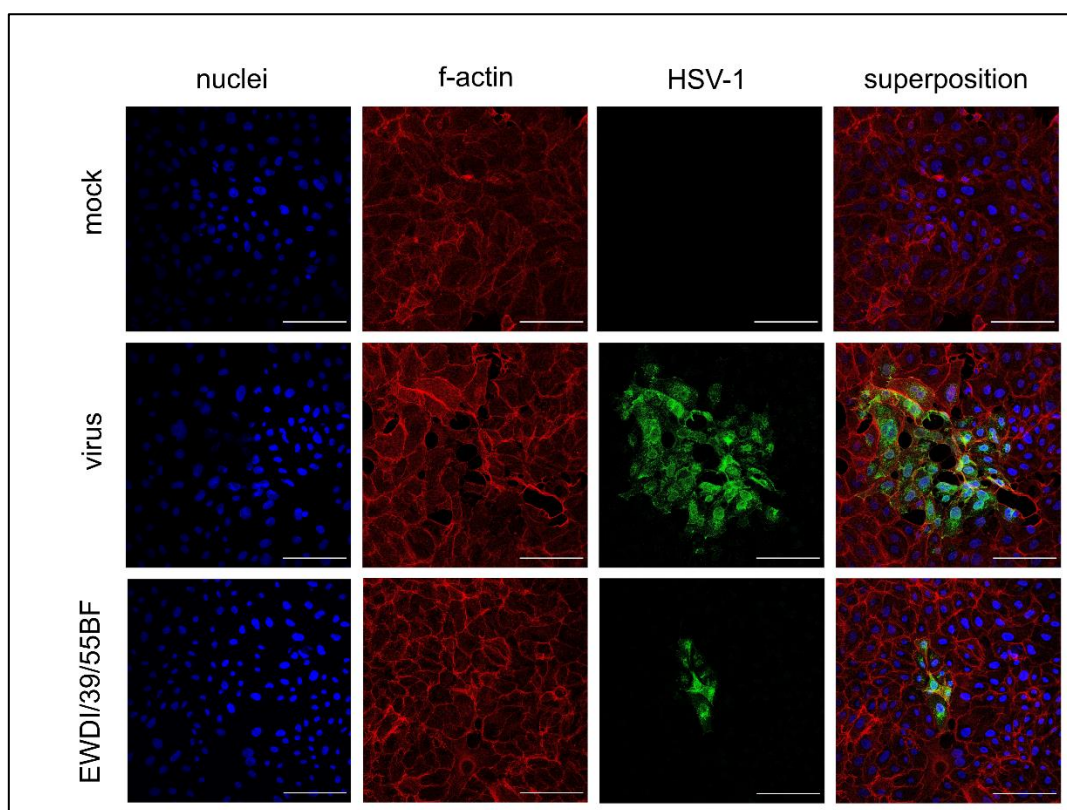
Po przeprowadzeniu badań cytotoksyczności 18 sulfonamidów, pochodnych 2-azabicykloalkanowych, na komórkach nabłonkowych nerek małej linii Vero-E6 oraz wstępnych testach aktywności przeciw HSV-1, wyłoniono pochodną **41b** jako związek o największym potencjale. Wykazuje on bardzo niską cytotoksyczność przy wysokiej aktywności przeciwwirusowej (rysunki 40-42).



Rysunek 40 Cytotoksyczność inhibitorów proteazy. Przeżywalność komórek wyznaczono jako procent żywych komórek w odniesieniu do kontroli (komórki traktowane samym DMSO). (Pochodna **41b** została oznaczona symbolem **22A** na wykresie)



Rysunek 41 Przeciwwirusowa aktywność inhibitora proteazy **41b** (EWDI/39/55BF na rysunku) w porównaniu z próbą kontrolną – DMSO (ctrl na rysunku). Ilość DNA wirusowego w pożywce została wyznaczona metodą PCR w czasie rzeczywistym.

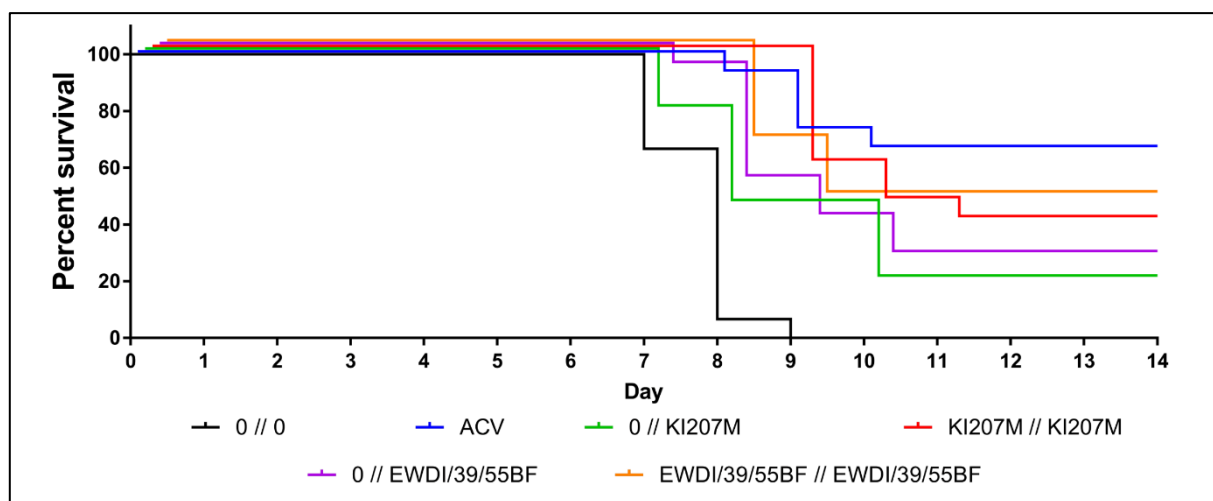


Rysunek 42 Wpływ inhibitora **41b** (EWDI/39/55BF na rysunku) na rozprzestrzenianie się infekcji HSV-1.

Po uzyskaniu tak obiecujących wyników w badaniach *in vitro*, postanowiliśmy przetestować potencjalny inhibitor proteazy **41b** w badaniach *in vivo*. W tym celu zbadano toksyczność związku na grupie 45 ośmioletniowych myszy samców (BALB/c). Przez cały czas trwania badania nie wykazał on toksyczności ogólnoustrojowej ani miejscowej.

Do ustalenia aktywności przeciwwirusowej zastosowano dwie procedury: a) zaaplikowanie inhibitora przed i po zakażeniu myszy wirusem HSV-1; b) zaaplikowanie inhibitora tylko po zakażeniu myszy wirusem HSV-1, przy czym przed zakażeniem podano osobnikom preparat placebo. Zwierzęta obserwowano łącznie przez 14 dni. Pozytywną kontrolę stanowiła dostępna handlowo maść z 5% zawartością (v/v) acyklowiru.

Stwierdzono, że 46,7% myszy, którym zaaplikowano inhibitor **41b** przed i po zakażeniu przeżyło i nie wykazywało żadnych objawów chorobowych. Przeżywalność w grupie leczonej acyklowirem wynosi 66,7%. Natomiast, dziewiątego dnia badań zmarły wszystkie zakażone zwierzęta, u których nie zastosowano leczenia (rysunek 43).



Rysunek 43. Procentowa przeżywalność zwierząt w ciągu kolejnych dni badań. 0//0: negatywna grupa kontrolna (nieleczona); ACV: pozytywna grupa kontrolna (leczona acyklowirem); 0//EWDI/39/55BF: grupa, w której zastosowano inhibitor **41b** po zakażeniu wirusem HSV-1; EWDI/39/55BF//EWDI/39/55BF: grupa, w której zastosowano inhibitor **41b** przed i po zakażeniu wirusem HSV-1.

Reasumując, udowodniono, iż związek **41b** hamuje aktywność proteazy VP24 HSV-1 oraz replikację HSV-1 w hodowli komórkowej w mikromolowym zakresie stężeń, a jednocześnie jest nietoksyczny dla zdrowych komórek nawet przy zastosowaniu wysokich stężeń. Związek hamuje rozprzestrzenianie się wirusa oraz pozwolił uchronić zainfekowane zwierzęta przed śmiercią. Stanowi zatem bardzo obiecujący materiał do zastosowania w monoterapii, a także w terapiach skojarzonych.

Badania wstępne, przeprowadzone na grupie 18 sulfonamidów zawierających szkielet 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowy lub 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy oraz różne podstawniki aryłowe lub alkilowe, pozwoliły na ustalenie charakterystycznych cech związku, które okazały się kluczowe, aby mógł wykazywać aktywność przeciwwirusową. Są to: (1) szkielet 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy oraz (2) podstawnik dansylowy. Mimo iż badana była również pochodna 2-azanorbonylowa z podstawnikiem dansylowym, okazała się ona nieaktywna, podobnie jak jej dimeryczny odpowiednik z dwoma układami 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowymi. Ponadto pięć sulfonamidów 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowych z innymi podstawnikami niż dansylowy nie wykazało właściwości przeciwwirusowych w kierunku wirusa opryszczki typu 1. Wyniki badań stanowią przedmiot dwóch patentów o zasięgu krajowym, europejskiego zgłoszenia patentowego oraz publikacji naukowej.^{285,284}

Współpracując z prof. A. Olejniczak z Instytutu Biologii Medycznej Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, rozszerzyliśmy zakres badań aktywności przeciwwirusowej potencjalnych inhibitorów 2-azabicykloalkanowych o kolejne linie komórkowe. Serię *N*-heterocyklicznych sulfonamidów z

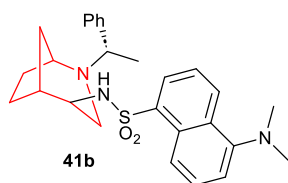
podstawnikami aromatycznymi (fenyłowymi, bifenyłowymi i dansyłowymi) przetestowano m.in. przeciw ludzkiemu adenowirusowi (AdV5), wirusowi paragrypy typu 3 (HPIV-3) oraz wirusowi zapalenia mózgu i mięśnia sercowego (EMCV). Dobór wirusów, będących przedmiotem badań, podyktowany był zapotrzebowaniem poszukiwań kandydatów na leki przeciw infekcjom, które powodują.

EMCV jest wirusem, który atakuje głównie zwierzęta, w szczególności świnie. U prosiąt charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, natomiast u dorosłych osobników powoduje zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mózgu, zaburzenia nerwowe, prowadząc często do ich śmierci. Chociaż EMCV rzadko wywołuje ciężkie objawy kliniczne u ludzi, jego występowanie na całym świecie, szeroki zakres żywicieli oraz zagrożenie produkcyjne w gospodarstwach wymaga poszerzenia wiedzy na temat wirusa i doskonalenia rozwiązań przeciwdziałających infekcji.³⁰⁸

HPIV-3, z kolei, najczęściej wywołuje zapalenie oskrzeli lub zapalenie płuc, głównie u dzieci poniżej 5. roku życia. Obecnie brakuje skutecznych metod zapobiegania infekcji wywołanych HPIV, stąd potrzeba poszukiwań środków o działaniu prewencyjnym.³⁰⁹

Ludzkie adenowirusy są powszechnymi patogenami wywołującymi raczej łagodne choroby dróg oddechowych, przewodu pokarmowego lub oczu. Znacznie poważniejsze w skutkach są infekcje adenowirusowe u osób z obniżoną odpornością. Ponieważ brak doniesień o efektywnych terapiach anty-adenowirusowych, wciąż stanowią one wyzwanie dla naukowców opracowujących nowe strategie przeciwwirusowe.³¹⁰

Mając na uwadze wysoką aktywność pochodnej dansylowej **41b** przeciw wirusowi opryszczki typu 1, postanowiłam zbadać wpływ wielkości pierścienia *N*-heterocyklicznego na właściwości przeciwwirusowe sulfonamidów dansylowych. W tym celu zaprojektowałam, zsyntetyzowałam oraz poddałam badaniom serię nowych sulfonamidów dansylowych: (1) z monocyklicznym pierścieniem pirolidynowym, (2) ze szkieletem 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowym z dodatkowym donorem wiązań wodorowych w pierścieniu oraz (3) ze szkieletem 2-azabicyklo[2.2.2]oktanowym z rozbudowanym mostkiem alkilowym (rysunek 44).



struktura wiodąca



zredukowana,
monocykliczna struktura



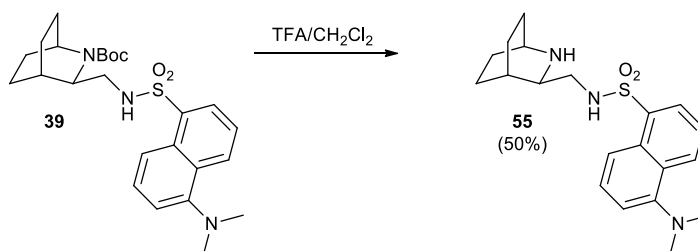
dodatkowy donor
wiązań wodorowych,
pomniejszony szkielet



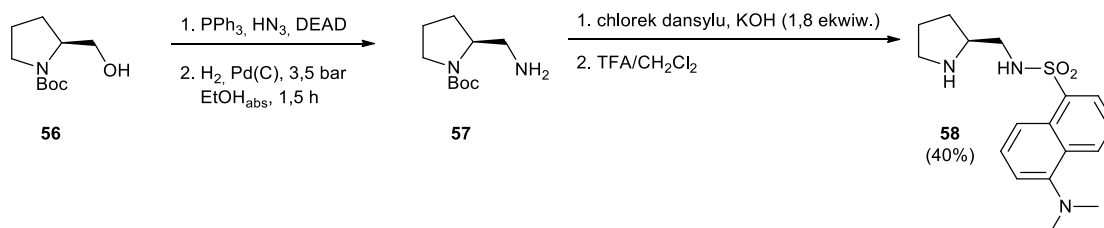
dodatkowy donor
wiązań wodorowych,
rozbudowany mostek alkilowy

Rysunek 44 Modyfikacje struktury wiodącej **41b**.

Pochodną **55** (schemat 51) zawierającą szkielet 2-azabicyklo[2.2.2]oktanowy otrzymałam zadając związek **39** mieszaniną TFA z chlorkiem metylenu (1:1 v/v). Natomiast w celu otrzymania monocyklicznej pochodnej **58** (schemat 52), dostępny komercyjnie *N*-Boc-L-prolinol poddałam reakcji Mitsunobu z kwasem azotowodorowym w obecności trifenylfosfiny oraz azodikarbonylu dietylu (DEAD). Otrzymany z wysoką wydajnością (do 81%) azydek oczyściłam stosując technikę chromatografii kolumnowej na silikażelu, elując go mieszaniną dichlorometanu i cykloheksanu (1:1 v/v). Następnie azydek zredukowałam do aminy **57** (schemat 52) używając w tym celu wodoru i palladu na węglu aktywnym. Kolejnym etapem było nukleofilowe podstawienie dostępnego handlowo chlorku dansylu aminą **57**. Otrzymany w ten sposób sulfonamid, po oczyszczeniu, potraktowałam mieszaniną TFA z chlorkiem metylenu (1:1 v/v), aby odblokować drugorzędową grupę aminową w pierścieniu pirolidynowym. Sulfonamid **58** (schemat 52) oczyściłam na silikażelu (eluent: dichlorometan + 10% metanolu (v/v)).



Schemat 51 Odblokowanie grupy aminowej w pierścieniu 2-azabicyklo[2.2.2]oktanowym.



Schemat 52 Synteza monocyklicznego sulfonamidu **58**.

Badania wykonane w IBM PAN w Łodzi potwierdziły największy potencjał pochodnej **41b**. Wykazała aktywność przeciw EMCV oraz niewielką wobec HPIV-3 i Adv5 (odpowiednio: $IC_{50} = 22.00 \mu M$, $IC_{50} = 1.55 \mu M$, $IC_{50} = 7.56 \mu M$). Indeksy selektywności, porównujące cytotoksyczność względem zdrowych komórek i w stosunku do komórek wirusa (CC_{50}/IC_{50}) wynosiły odpowiednio: 40.30 (EMCV), 2.81 (HPIV-3) oraz 1.81 (Adv5).

Chociaż brak jednoznacznej wartości, jaką powinien przyjąć indeks selektywności (w literaturze znaleźć można rekomendowane wartości od $SI > 1$ do $SI > 10$, które determinują niską toksyczność związku),³¹¹⁻³¹³ istnieje zależność wskazująca, że im wyższa wartość indeksu, tym związek jest mniej toksyczny.

Oprócz pochodnej **41b**, także dimeryczna pochodna **37a** wykazała aktywność względem EMCV oraz nieznaczną wobec HPIV-3. Indeks selektywności dla EMCV wynosił 19.64 oraz dla HPIV-3 – 1.30. Co ciekawe, żadna z pozostałych pochodnych dansylowych nie wykazała właściwości przeciwwirusowych względem linii komórkowych testowanych w badaniu.

Chociaż wyniki badań nie są w pełni satysfakcjonujące, potwierdziły ogromny potencjał pochodnej **41b** (która okazała się aktywna nie tylko względem HSV-1, ale również EMCV). Dodatkowo, udowodniono, że niektóre spośród grupy sulfonamidów są nietoksyczne względem zdrowych komórek. Wyniki tych eksperymentów stanowią podstawę do dalszych badań.

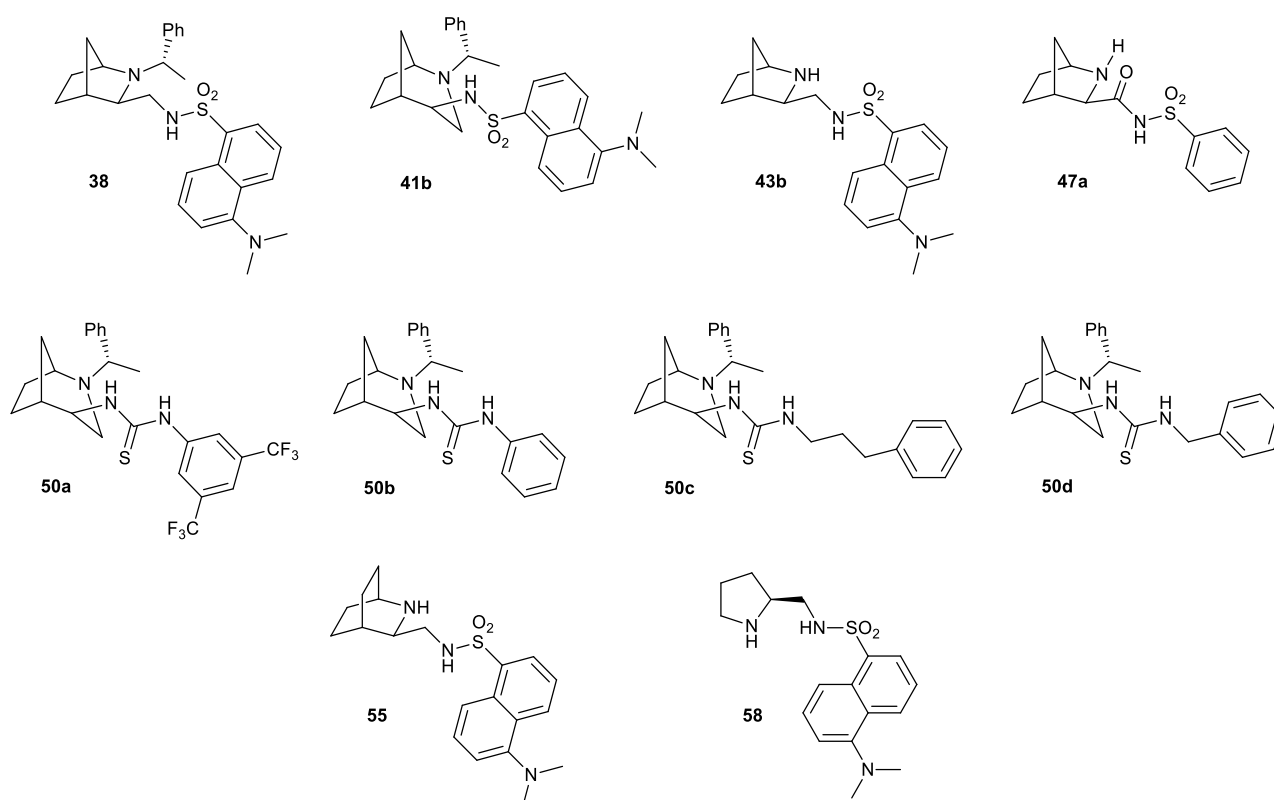
3.3.1.3. Badanie aktywności przeciwgrzybiczej i antybakteryjnej

Wielokierunkowa aktywność biologiczna tiomoczników została udowodniona w wielu pracach naukowych.²⁹² Można wyróżnić pochodne tiomocznikowe o właściwościach przeciwbakteryjnych, przeciwwirusowych czy przeciwdrobnoustrojowych.³¹⁴ W celu zbadania aktywności wybranych pochodnych tiomocznikowych zawierających szkielet 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy oraz sulfonamidowych z układem *N*-heterocyklicznym, przekazaliśmy próbki enancjomerycznie i diastereomerycznie czystych związków (rysunek 45) grupie prof. L. Wessjohanna z Instytutu Biochemii Roślin im. Leibniza w Halle. Związki przetestowano w kierunku aktywności przeciwbakteryjnej (używając szczepów Gram-ujemnej bakterii *A. Fischeri* oraz Gram-dodatniej bakterii *B. Subtilis*), przeciwgrzybiczej (przeciw *Septoria tritici*, *Botrytis cinerea*, *Phytophthora infestans*) oraz działania przeciwrzobaczego (wobec nicieni *C. elegans*).

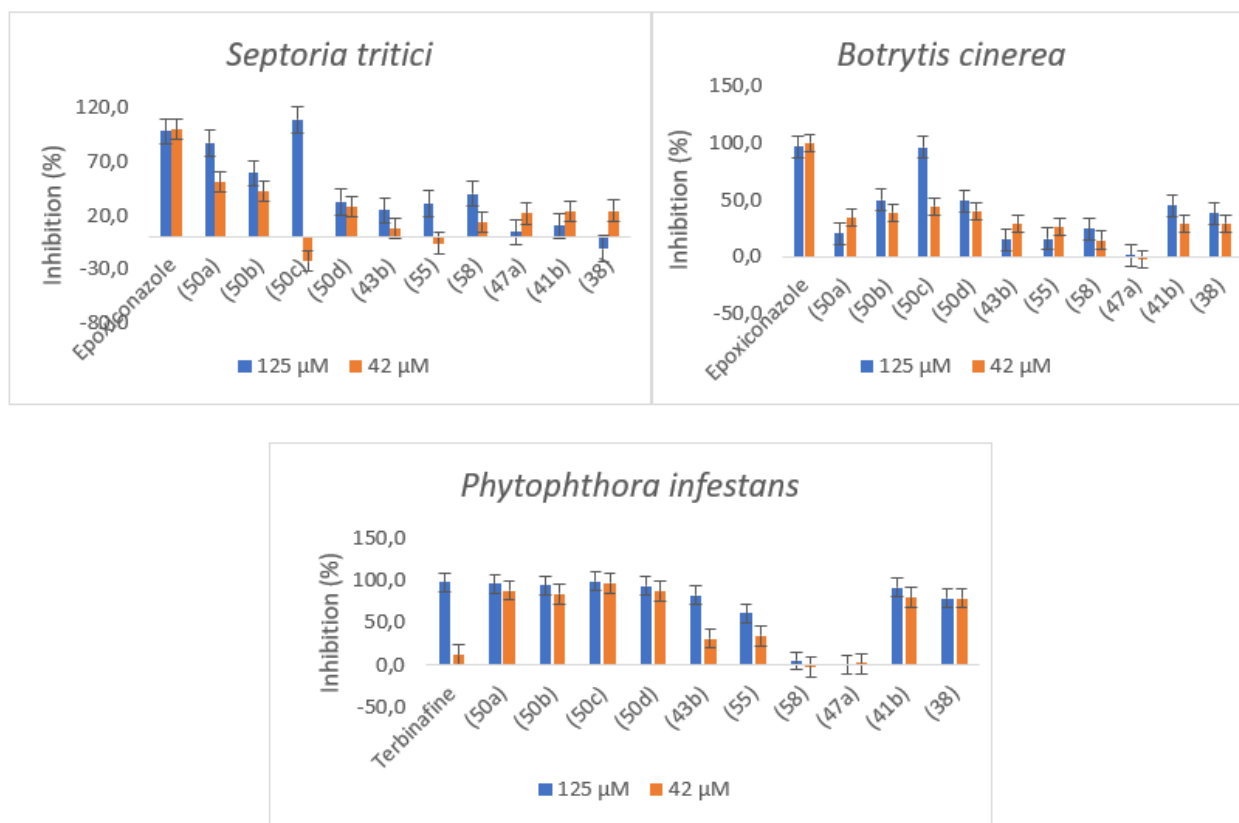
Gatunki grzybów, na których prowadzone były badania, są patogenami roślin uprawnych, m.in. pszenicy, ziemniaka czy pomidora. Stanowią istotny problem, ze względu na odporność na znane fungicydy (*Septoria tritici*) oraz szerokie rozprzestrzenienie na świecie (*Botrytis cinerea*), co wpływa bezpośrednio na straty gospodarcze. *Phytophthora infestans* uważany jest za główną przyczynę Wielkiego Głodu, który nawiedził Irlandię w XIX wieku.³¹⁵

Wyniki badań wstępnych wykazały, iż pochodna **50c** wykazuje najwyższą aktywność przeciwgrzybiczą, hamując rozwój wszystkich trzech przedstawicieli grzybów na poziomie znanych fungicydów (epoksykonazolu oraz terbinafiny), zastosowanych w eksperymencie jako związki referencyjne.

Wśród badanych próbek, zdecydowanie bardziej aktywną grupą okazały się tiomoczniki, w porównaniu z sulfonamidami. Jedynie dwa sulfonamidy **41b** oraz **43b** (*N*-acylowana pochodna) hamowały wzrost *Phytophthora infestans*, jednak dopiero przy stężeniu 125 μM . Patogen ten był najbardziej wrażliwy na działanie potencjalnych inhibitorów, tiomoczniki **50a-d** wykazywały znaczącą aktywność (> 80% inibicji) już przy stężeniu 42 μM . Wyniki badań zostały przedstawione w formie graficznej na rysunku 46.



Rysunek 45 Seria chiralnych tiomoczników i sulfonamidów testowanych w kierunku aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej w Instytucie Biochemii Roślin im. Leibniza w Halle.

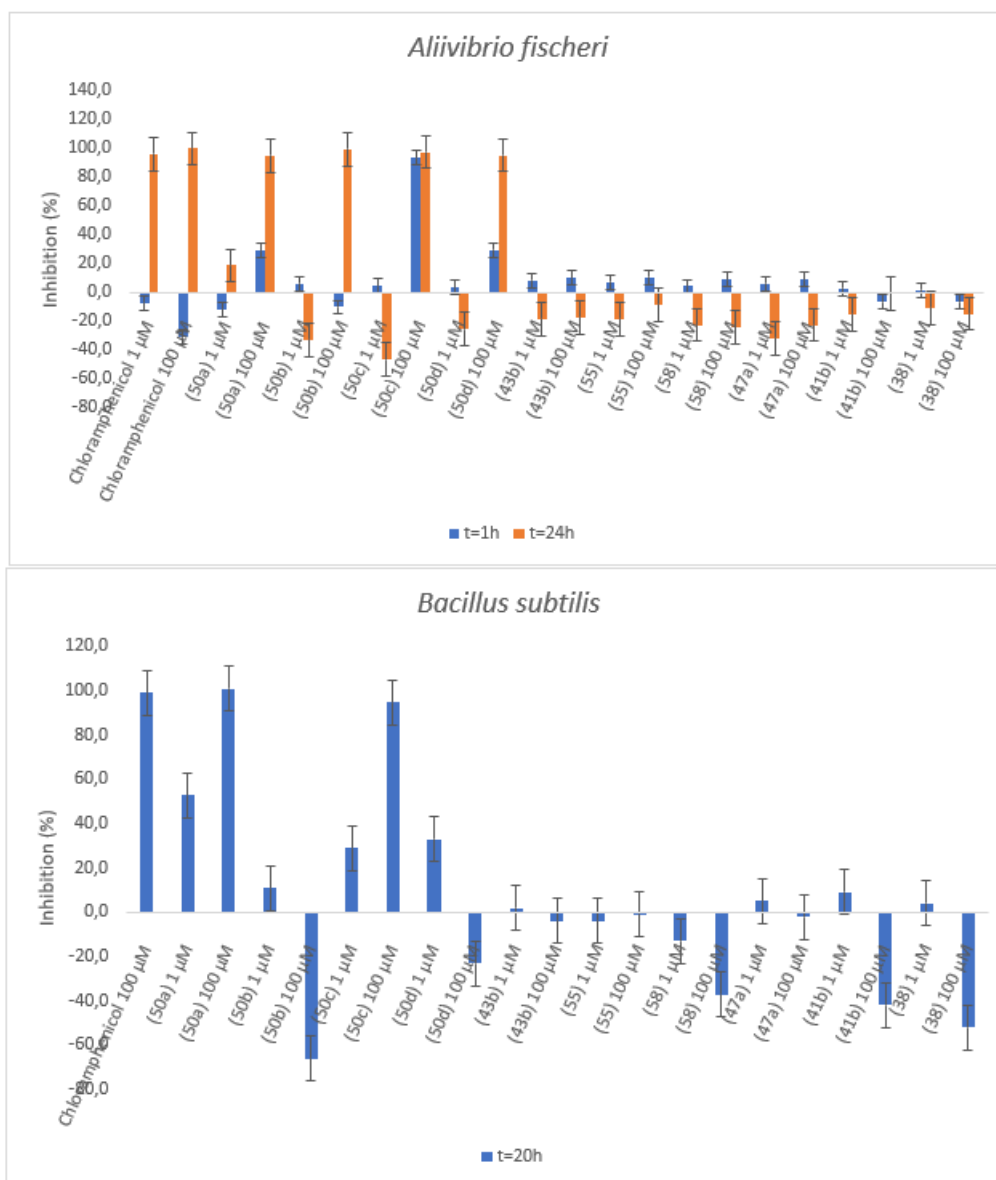


Rysunek 46 Wyniki badań aktywności przeciwgrzybiczej pochodnych tiomocznikowych i sulfonamidowych przeciw *Septoria tritici*, *Botrytis cinerea* oraz *Phytophthora infestans*.

Dodatkowo, związki zostały zastosowane w badaniach aktywności przeciwbakteryjnej. Użyte w tym celu szczepy bakterii Gram-ujemnej *A. Fischeri* oraz Gram-dodatniej bakterii *B. Subtilis*, mogą powodować infekcje przewodu pokarmowego (takie jak zapalenie żołądka lub jelit) czy posocznicy.³¹⁶ Wobec *A. Fischeri* wszystkie cztery tiomoczniki wykazały aktywność hamującą przy stężeniu 100 μM działając na bakterię przez 24 h. Rezultaty te są zbliżone do tych uzyskanych przy użyciu substancji referencyjnej – chloramfenikolu. Warto zwrócić uwagę, iż pochodna **50c** okazała się równie aktywna w zdecydowanie krótszym czasie – 1 h. W badaniu trwającym 1 h hamowała rozwój bakterii w 93%, podczas gdy chloramfenikol nie wykazał w tym czasie działania hamującego (rysunek 47). W przypadku *B. Subtilis*, aktywność wykazały dwie pochodne tiomocznikowe, **50a** oraz **50c**. W ciągu 20 h trwania badania obie pochodne hamowały rozwój bakterii na poziomie referencyjnego antybiotyku. Co interesujące, żaden z badanych sulfonamidów nie okazał się skuteczny wobec obu szczepów. Wyniki badań zostały przedstawione w formie graficznej na rysunku 47.

Jak wspomniano powyżej, zbadano również właściwości przeciwdrobnoustrojowe pochodnych tiomocznikowych i sulfonamidowych. Jako organizm modelowy wykorzystano nicienie z gatunku *C. elegans*. Niestety, wszystkie związki hamowały rozwój nicienia na poziomie poniżej 10%.

Podsumowując, badania przeprowadzone w kierunku hamowania rozwoju wybranych mikroorganizmów przez pochodne tiomocznikowe i sulfonamidowe dowiodły, że pochodne tiomocznikowe wykazują aktywność przeciwgrzybiczą oraz przeciwbakteryjną względem testowanych gatunków grzybów i szczepów bakterii. Najbardziej obiecujące wyniki otrzymano dla pochodnej **50c**, która stanowi atrakcyjny punkt wyjścia do dalszych badań, zarówno uwzględniających poszerzenie zakresu testowanych drobnoustrojów, jak i zgłębiających mechanizm działania związku. Natomiast dla badanej grupy sulfonamidów nie uzyskano satysfakcjonujących wyników względem testowanych mikroorganizmów.



Rysunek 47 Wyniki badań aktywności przeciwbakteryjnej pochodnych tiomocznikowych i sulfonamidowych przeciw *A. Fischeri* oraz *B. Subtilis*.

3.3.2. Aktywność organokatalityczna

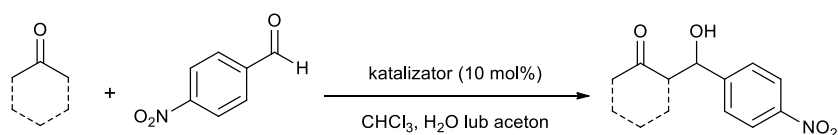
3.3.2.1. *Badania właściwości organokatalitycznych bicyklicznych poliamin, amidów oraz aminokwasu w stereoselektywnej reakcji aldolowej*

Grupa prof. Nakano badała aktywność katalityczną czynnych optycznie aminoalkoholi oraz diamin, zawierających (1*R*,3*S*,4*S*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan, w reakcji aldolowej pomiędzy izatynami i ketonami. Pomimo wysokiej efektywności (wydajność do 95%), stereoselektywność pozostawała umiarkowana (do 64% *ee*).

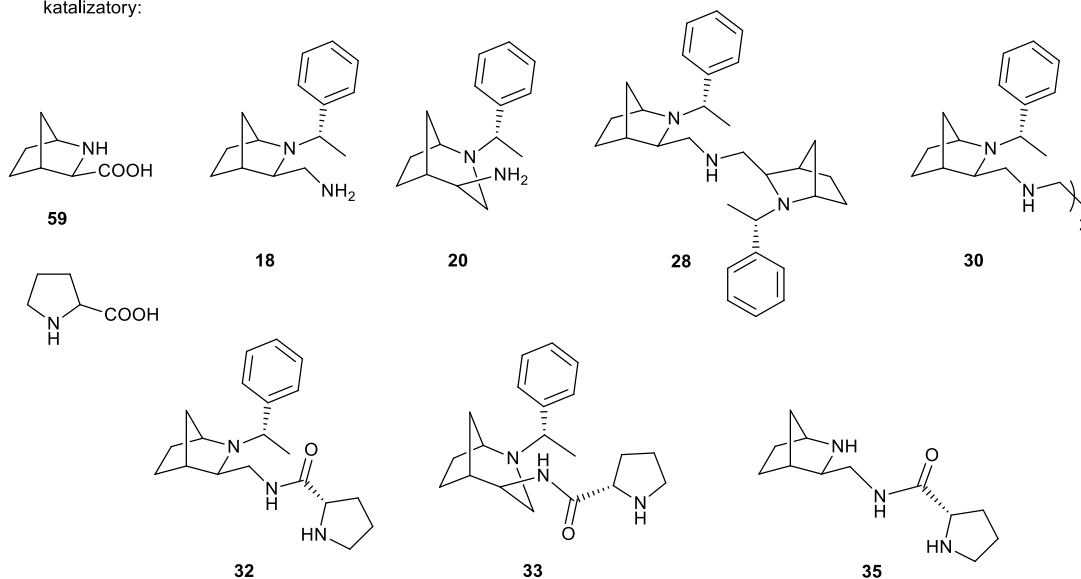
W naszym zespole postanowiliśmy zbadać aktywność pochodnych zawierających szkielet (1*S*,3*R*,4*R*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptanowy oraz (1*S*,3*R*,4*R*)-2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy: poliaminy **18**, **20**, **28**, **30**, amidy **32**, **33**, **35** oraz aminokwas **59** (rysunek 47), jako bicykliczny analog proliny. Oprócz nowych bicyklicznych organokatalizatorów, w eksperymencie uwzględniliśmy również L-prolinę, jako związek referencyjny.

Aminokwas **59** został otrzymany w wyniku zasadowej hydrolizy (15% NaOH, DMSO) aminoestru **8**. W literaturze znane są również bardzo wydajne metody syntezy jednoetapowej.³¹⁷

W celu ewaluacji zdolności katalitycznych organokatalizatorów 2-azabicykloalkanowych przeprowadziłam reakcje pomiędzy aldehydem (*p*-nitrobenzaldehyd) oraz dwoma ketonami: acyklicznym (acetonem) oraz cyklicznym (cykloheksanonem). W reakcji *p*-nitrobenzaldehydu z cykloheksanonem zbadalam również wpływ środowiska reakcji na skuteczność organokatalizatorów – reakcja była prowadzona w środowisku organicznym (chloroform) lub wodnym (przy użyciu solanki). W reakcji acetonu z *p*-nitrobenzaldehydem aceton pełnił również rolę rozpuszczalnika.



katalizatory:



Rysunek 48 Asymetryczna reakcja aldolowa pomiędzy ketonem a *p*-nitrobenzaldehydem, katalizowana przez pochodne (1*S*,3*R*,4*R*)-2-azabicykloalkanowe.

W reakcji pomiędzy *p*-nitrobenzaldehydem a acetonem przetestowałam bicykliczny aminokwas **59** oraz amidy **32**, **33** i **35**. Przy zastosowaniu 10 mol % organokatalizatora, w temperaturze pokojowej, reakcję prowadzoną przez 24 h najbardziej efektywnie katalizowały L-prolina (95% wydajności, 66% *ee*) oraz pochodna zawierająca mostkowany azepan **33** (59% wydajności, 60% *ee*). Wydłużenie czasu reakcji do 48 h, dla reakcji z organokatalizatorem **33**, skutkowało poprawą wydajności chemicznej (z 59% do 85%), ale niestety, zasadniczo nie wpłynęło na stereoselektywność (59% *ee*). Z kolei bicykliczny aminokwas **59** w temperaturze pokojowej, w ciągu 24 h był bardzo wydajny pod względem chemicznym, jednak nie prowadził do powstawania produktu w sposób stereoselektywny (22% *ee*). Obniżenie temperatury układu do 0 °C lub (-20)°C prowadziło do zmniejszenia zarówno wydajności (odpowiednio: 76% oraz 29%), jak i enancjoselektywności ($\leq 10\%$ *ee*). 2-azanorbonylowe amidy **32** oraz **35** okazały się nieskuteczne w testowanych warunkach reakcji. Niezależnie od użytego organokatalizatora, uprzywilejowane było powstawanie enancjomeru (*R*). Wyniki eksperymentu przedstawiono w tabeli 3.

W reakcji pomiędzy *p*-nitrobenzaldehydem a cykloheksanonem listę potencjalnych organokatalizatorów uzupełniłam o bicykliczne poliaminy **18**, **20**, **28**, **30**. Pierwotnie użyłam 10 mol% organokatalizatora, chloroformu jako rozpuszczalnika (1 ml), a reakcje prowadziłam w temperaturze pokojowej, przez 24 h. W tym przypadku L-prolina okazała się nieskuteczna, wydajność katalizowanej reakcji wynosiła jedynie 26%, przy czym stosunek diastereomeryczny oraz nadmiar enancjomeryczny były dość obiecujące (*dr* (*anti/syn*) 73:27, 63% *ee* (*anti*), 56% *ee* (*syn*)).

Dla reakcji katalizowanej amidem **33** uzyskałam bardzo wysoką wydajność reakcji (powyżej 95%) oraz umiarkowaną stereoselektywność (78:22 *dr* (*anti/syn*), 57% *ee* (*anti*), 15% *ee* (*syn*)). Z izomeryczną pochodną 2-azanorbornylową **32** otrzymano gorsze rezultaty pod względem wydajności (22%), natomiast stosunek diastereomeryczny był bardziej satysfakcjonujący (84:16 *dr* (*anti/syn*)). Z tego powodu postanowiłam przeprowadzić analogiczne reakcje z organokatalizatorami **32** oraz **33**, obniżając temperaturę układu do 0 °C. Dodatkowo konieczne było zastosowanie większej ilości organokatalizatora (20 mol %). Zmiana warunków nieznacznie wpłynęła na wyniki uzyskane przy użyciu organokatalizatora **33** (86% wydajności, *dr* (*anti/syn*) 77:23, 54% *ee* (*anti*), 10% *ee* (*syn*)), natomiast dla organokatalizatora **32** wydajność reakcji wzrosła do 63%, stosunek diastereomeryczny zmalał w niewielkim stopniu (71:29), a nadmiar enancjomeryczny wzrósł do 50% dla diastereoizomeru *anti*. Amid **35** okazał się ponownie nieskuteczny. Spośród poliamin najbardziej efektywna była diamina **18**, jednak zarówno wydajność, jak i stereoselektywność reakcji były niezadowalające. Interesujące, że przy użyciu wszystkich poliamin zaobserwowano tendencję do preferencyjnego powstawania diastereoizomeru *syn*, przeciwnie niż przy użyciu amidów oraz bicyklicznego aminokwasu **59**.

Przy zmianie medium reakcji na wodny nasycony roztwór NaCl większość organokatalizatorów (w tym L-prolina) była nieaktywna katalitycznie (uzyskano jedynie śladowe ilości produktu). Niemniej jednak, amid **33** oraz diamina **18** prowadziły do powstania produktu reakcji z wyśmienitą wydajnością (> 95%). Niestety, diamina **18**, pomimo dobrego stosunku diastereometrycznego (*dr* (*anti/syn*) 81:19), nie indukowała enancjoselektywności (*ee* ≤ 14%). Co ciekawe, zmiana rozpuszczalnika wpłynęła na preferencję tworzenia diastereoizomerów przy użyciu diaminy **18**, w tym przypadku izomer *anti* powstawał w przewadze. Z kolei przy użyciu amidu **33** zaobserwowałam umiarkowaną stereoselektywność (*dr* (*anti/syn*) 73:27, 63% *ee* (*anti*), 44% *ee* (*syn*)). Wyniki przeprowadzonych reakcji zostały zestawione w tabeli 3. Badania aktywności katalitycznej organokatalizatorów zostały opublikowane w artykule naukowym.²⁶⁸

Tabela 3 Wyniki badań aktywności katalitycznej pochodnych 2-azabicykloalkanowych w asymetrycznej reakcji aldolowej. ^a Jeśli nie uwzględniono innych warunków reakcji w tabeli, reakcje prowadzone były w acetonie (5 ml), w obecności 10 % molowych organokatalizatora, w temperaturze pokojowej, przez 24 h. ^b Jeśli nie uwzględniono innych warunków reakcji w tabeli, reakcje prowadzone były w CHCl₃ (1 ml), w obecności 10 % molowych organokatalizatora, w temperaturze pokojowej, przez 24 h. ^c Jeśli nie uwzględniono innych warunków reakcji w tabeli, reakcje prowadzone były w solance (1 ml), w obecności 10 % molowych organokatalizatora, 20 mol % HOAc, w temperaturze pokojowej, przez 24 h. ^d Wartości wydajności oznaczają wydajność wyizolowaną (mieszanina diastereoizomerów). ^e Stosunek diastereomeryczny określony na podstawie widm ¹H NMR surowych mieszanin reakcyjnych. ^f Stereoselektywność została określona przy użyciu analizy HPLC wyizolowanego produktu, z użyciem kolumny AS-H Daicel Chiralpak (dla 4-hydroksy-4-(4-nitrofenylo)butan-2-onu) oraz kolumny AD-H Daicel Chiralpak (dla 2-(hydroksy(4-nitrofenylo)metylo)cykloheksanonu).

Numer związku	Keton	Rozpuszczalnik	Temperatura	Wydajność (%) ^d	<i>anti/syn</i> ^e	<i>ee</i> (%) ^f
L-prolina ^a	aceton	-	tp	>95	-	66 (<i>R</i>)
59^a	aceton	-	tp	89	-	22 (<i>R</i>)
35^a	aceton	-	tp	<8	-	-
33^a	aceton	-	tp	59	-	60 (<i>R</i>)
			tp	85 (48 h)	-	59 (<i>R</i>)
32^a	aceton	-	tp	15	-	52 (<i>R</i>)
L-prolina ^b	cykloheksanon	CHCl ₃	tp	26	73:27	(<i>anti</i>) 63
						(<i>syn</i>) 56
59^b	cykloheksanon	CHCl ₃	tp	13	79:21	(<i>anti</i>) 11 (<i>syn</i>) 6
20^b	cykloheksanon	CHCl ₃	tp	16	26:74	(<i>anti</i>) 22 (<i>syn</i>) 0
35^b	cykloheksanon	CHCl ₃	tp	ślady	-	-
33^b	cykloheksanon	CHCl ₃	tp	>95	78:22	(<i>anti</i>) 57 (<i>syn</i>) 15
			0 °C	86 (20 mol %)	77:23	(<i>anti</i>) 54 (<i>syn</i>) 10
30^b	cykloheksanon	CHCl ₃	tp	ślady	-	-
18^b	cykloheksanon	CHCl ₃	tp	43	26:74	(<i>anti</i>) 20 (<i>syn</i>) 21
32^b	cykloheksanon	CHCl ₃	tp	22	84:16	(<i>anti</i>) 38 (<i>syn</i>) 40
			0 °C	63 (20 mol %)	71:29	(<i>anti</i>) 50 (<i>syn</i>) 0
28^b	cykloheksanon	CHCl ₃	tp	0	-	-
L-prolina ^c	cykloheksanon	solanka	tp	ślady	-	-
59^c	cykloheksanon	solanka	tp	ślady	-	-
20^c	cykloheksanon	solanka	tp	ślady	65:35	(<i>anti</i>) 17 (<i>syn</i>) 31
35^c	cykloheksanon	solanka	tp	ślady	-	-
33^c	cykloheksanon	solanka	tp	>95	73:27	(<i>anti</i>) 63 (<i>syn</i>) 44
30^c	cykloheksanon	solanka	tp	ślady	-	-
18^c	cykloheksanon	solanka	tp	>95	81:19	(<i>anti</i>) 3 (<i>syn</i>) 14
32^c	cykloheksanon	solanka	tp	ślady	-	-
28^c	cykloheksanon	solanka	tp	ślady	-	-

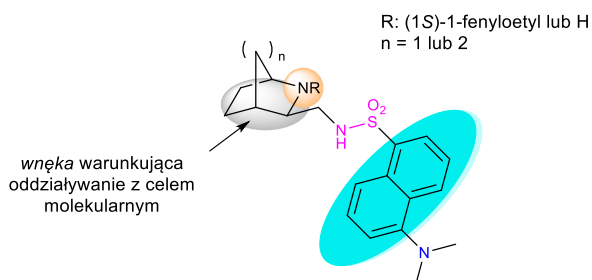
Podsumowując, badania aktywności organokatalitycznej chiralnych bicyklicznych prolinoamidów, poliamin oraz analogu proliny – bicyklicznego aminokwasu **59** w stereoselektywnej reakcji aldolowej wykazały, że największy potencjał wykazuje bicykliczny prolinoamid **33**. Pochodna ta pozwala uzyskać zbliżone lub lepsze wyniki w porównaniu z L-proliną, w reakcji z cykloheksanonem (powyżej 95% wydajności oraz do 63% *ee*), zarówno w środowisku organicznym, jak i wodnym (preferowanym z punktu widzenia zielonej chemii). Ze względu na fakt, że organokatalizator indukuje stereoselektywność jedynie w stopniu umiarkowanym, niezbędne są dalsze badania jego aktywności. Modyfikacje mogą dotyczyć zarówno doboru innych substratów, jak i ingerencji w strukturę samego organokatalizatora, np. na drodze syntezy multiwalencyjnych organokatalizatorów bazujących na cząsteczce prolinoamidu **33**.

3.3.2.2. *Badania właściwości organokatalitycznych N-heterocyklicznych sulfonamidów w wybranych przekształceniach enancjoselektywnych: addycji Michaela, reakcji aldolowej oraz reakcji α -aminowania aldehydów*

Zainspirowana doniesieniami dotyczącymi zastosowania związków *N*-heterocyklicznych jako chiralnych organokatalizatorów (przytoczonymi w podrozdziale 2.2.1.4), postanowiłam również przetestować serię sulfonamidów dansylowych z różnymi szkieletami *N*-heterocyklicznymi w reakcji aldolowej, addycji Michaela oraz reakcji α -aminowania związków karbonylowych.

Grupa sulfonamidów zawierała szkielety 2-azabicykliczne, analogiczne do znanych układów: chinuklidyny, izochinuklidyny (2-azabicyklo[2.2.2]oktan), tropanu (2-azabicyklo[3.2.1]oktan) oraz kamfory i epibatydyny (2-azabicyklo[2.2.1]heptan). Dodatkowo, z uwagi na nieprzeciętne właściwości organokatalityczne proliny, w eksperymencie użyłam także pochodnej sulfonamidowej z monocyklicznym układem pirolidynowym.

Najważniejsze cechy organokatalizatorów zostały przedstawione na rysunku 49: grupa sulfonamidowa może uczestniczyć jako donor w tworzeniu wiązań wodorowych (1), układ bicykliczny jest stosunkowo sztywny, posiada przestrzeń pod mostkiem, która może wymuszać tworzenie produktu o odpowiedniej stereochemii (2), obecność podstawnika (1*S*)-1-fenyletylowego na atomie azotu zapewnia dodatkową zawadę steryczną oraz stanowi fragment hydrofobowy (3), brak podstawnika na atomie azotu daje możliwość tworzenia enaminy lub dodatkowych wiązań wodorowych (4), układ naftalenowy w podstawniku dansylowym ma charakter hydrofobowy, może tworzyć oddziaływania π - π (5), obecność *N,N*-dimetylowanej, trzeciorzędowej aminy w podstawniku dansylowym może dodatkowo ułatwić aktywację nukleofila (np. w reakcji Michaela), ze względu na zasadowy charakter atomu azotu (6).

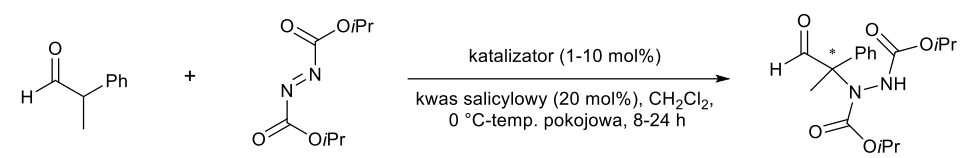


Rysunek 49 Kluczowe cechy strukturalne organokatalizatorów *N*-heterocyklicznych z podstawnikiem dansylowym.

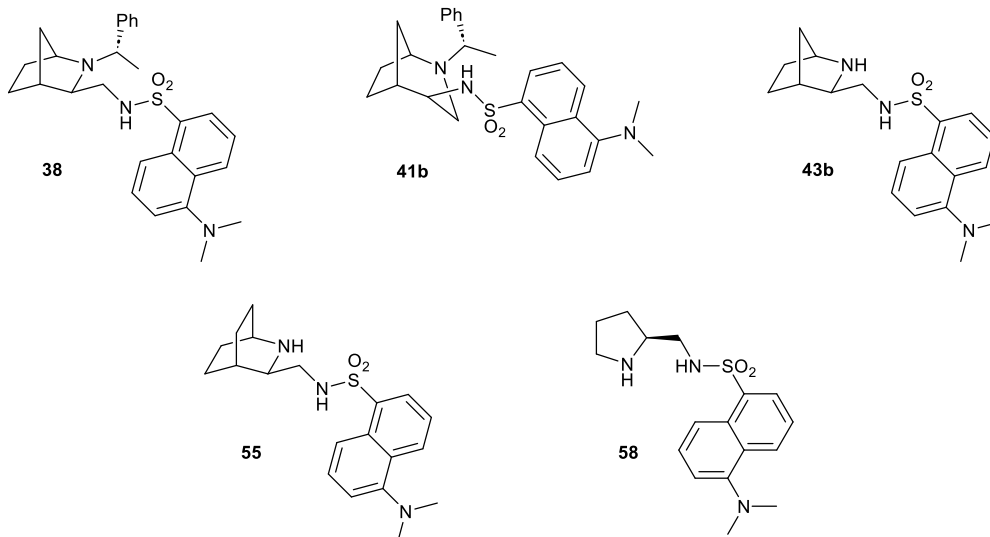
W pierwszej kolejności aktywność potencjalnych organokatalizatorów sprawdziłam w reakcji aldolowej, używając acetonu i *p*-nitrobenzaldehydu jako substratów. Aceton pełnił także funkcję rozpuszczalnika. Reakcję prowadziłam w temperaturze 0 °C lub temperaturze pokojowej, przez 24 h. Zastosowałam 10% molowych organokatalizatora. Niestety, dla wybranych warunków reakcji (substratów, czasu reakcji oraz ilości katalizatora) organokatalizatory okazały się nieskuteczne. Analiza przebiegu reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej wskazywała jedynie na śladowe ilości produktu w mieszaninach reakcyjnych dla związku **43b** oraz **58**. W pozostałych przypadkach nie obserwowałam powstawania produktu reakcji.

Równolegle testowałam sulfonamidy dansylowe w asymetrycznych reakcjach Michaela oraz w α -aminowania związków karbonylowych. Jako donor Michaela wykorzystałam aldehyd izomasłowy, natomiast za akceptor posłużył *trans*- β -nitrostyren. Przy użyciu 10% molowych organokatalizatora, w temperaturze pokojowej, w ciągu 24 h nie udało się osiągnąć pożądaných rezultatów. Z tego powodu postanowiłam wydłużyć czas reakcji do 168 h. Niestety, zmiana ta nie przyniosła poprawy. Testowane organokatalizatory okazały się nieefektywne dla tego przekształcenia.

W reakcji asymetrycznego α -aminowania użyłam racemicznego 2-fenylpropanalu oraz DIAD jako źródła azotu. W pierwszym eksperymencie zastosowałam 5% molowych katalizatora oraz 20% molowych aktywatora (kwas salicylowy) w dichlorometanie. Reakcję prowadziłam przez 24 h. Warunki reakcji dobrane zostały na podstawie standardowej procedury opisanej w artykułach naukowych,^{318,319} zmieniłam jedynie ilość organokatalizatora (rysunek 50).



katalizatory:



Rysunek 50 Asymetryczna reakcja α -aminowania aldehydu 2-fenylpropionowego, katalizowana przez sulfonamidy dansylowe.

Uzyskałam bardzo obiecujące wyniki dla pochodnej 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowej **43b** (wydajność 95%, 70% *ee*, enancjomer (*S*) jako produkt główny) oraz dla pochodnej pirolidynowej **58** (zaobserwowałam ilościowe tworzenie produktu z 97% nadmiarem enancjomerycznym, w przewadze powstawał enancjomer (*R*)). W celu zoptymalizowania warunków reakcji dla organokatalizatora **43b** wprowadziłam następujące zmiany: a) zwiększyłam ilość organokatalizatora z 5 do 10% molowych, b) skróciłam czas reakcji z 24 h do 8 h, c) obniżyłam temperaturę układu z temperatury pokojowej do 0 °C.

Zwiększenie ilości katalizatora skutkowało podwyższeniem stereoselektywności z 70% *ee* do 82% *ee*. Wydajność reakcji zmniejszyła się nieznacznie (z 95% do 92%). Skrócenie czasu reakcji również zwiększyło stereoselektywność (z 70% *ee* do 78% *ee*), jednak wydajność reakcji uległa zmniejszeniu (z 95% do 76%). Natomiast obniżenie temperatury reakcji pozwoliło na uzyskanie najwyższej enancjoselektywności (84% *ee*), jednak wydajność reakcji uległa obniżeniu (z 95% do 77%). Wszystkie bicykliczne sulfonamidy prowadziły do powstawania głównie enancjomeru (*S*). Z kolei przy użyciu pochodnej pirolidynowej otrzymywano enancjomer (*R*).

Dla sulfonamidu **58** uzyskałam znakomite wyniki (> 99% wydajności, 97% *ee*). W związku z tym postanowiłam zoptymalizować warunki reakcji tak, aby była ona korzystna nie tylko pod względem chemicznym i stereoselektywnym, ale także uwzględniając czynnik ekonomiczny. W tym celu zdecydowałam się wprowadzić następujące modyfikacje: a) skrócić czas reakcji z 24 h do 8 h, b) obniżyć zawartość organokatalizatora z 5 do 1% molowego. Badania wykazały, iż zarówno

skrócenie czasu reakcji, jak i zmniejszenie ilości katalizatora w układzie w nieznaczny sposób wpłynęło na wydajność ($\geq 95\%$) oraz stereoselektywność ($\geq 94\%$ *ee* (*R*)). Wyniki zostały przedstawione w tabeli 4.

Tabela 4 Wyniki badań aktywności organokatalitycznej wybranych pochodnych sulfonamidowych. Jeśli nie uwzględniono innych warunków reakcji w tabeli, reakcje prowadzone były w CH_2Cl_2 (1 ml), w obecności 5% molowych organokatalizatora, w temperaturze pokojowej, przez 24 h. Wartości wydajności oznaczają wydajność wyizolowaną. Stereoselektywność została określona przy użyciu analizy HPLC wyizolowanego produktu, z użyciem kolumny IH Daicel Chiralpak.

Numer związku	Zawartość katalizatora [mol %]	Temperatura	Czas [h]	<i>ee</i> (%)	Wydajność (%)
38	5	tp	24	36 (<i>S</i>)	65
41b	5	tp	24	4 (<i>S</i>)	40
43b	10	tp	24	82 (<i>S</i>)	92
	5	tp	24	70 (<i>S</i>)	95
	5	tp	8	78 (<i>S</i>)	76
	5	0 °C	24	84 (<i>S</i>)	77
55	5	tp	24	41 (<i>S</i>)	52
58	5	tp	24	97 (<i>R</i>)	> 99
	5	tp	8	94 (<i>R</i>)	> 99
	1	tp	24	95 (<i>R</i>)	95

Organokatalizator **58** okazał się niezwykle efektywny. W celu uzupełnienia projektu zsyntetyzowałam enancjomeryczną pochodną sulfonamidu **58** – *ent-58*. Zgodnie z oczekiwaniami, zastosowanie *ent-58* prowadziło do otrzymania produktu reakcji o przeciwnej konfiguracji niż przy użyciu katalizatora **58**. Wyniki badań wykazały, iż przy użyciu 5 procent molowych związku *ent-58* już po 3,5 h wydajność reakcji wynosi 92%, natomiast stereoselektywność 98% *ee* (*S*). Z kolei obniżenie zawartości organokatalizatora do 1 procenta molowego, w ciągu 24 h, prowadzi do tworzenia enancjomeru (*S*) z 88% wydajnością chemiczną i 96% enancjoselektywnością.

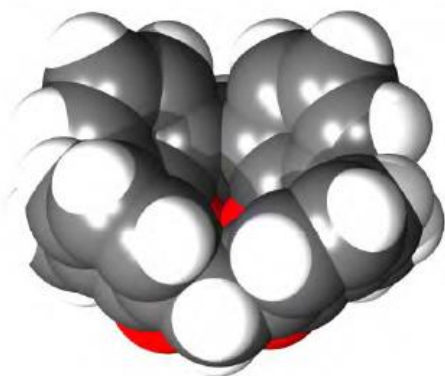
Warto podkreślić, że w badanej reakcji rozgałęziony aldehyd z dużą zawadą steryczną przekształcał się w produkt z czteropodstawionym centrum stereogenicznym. Według danych literaturowych wykorzystywanie tego typu substratów w reakcji α -aminowania stanowi wyzwanie, można odnaleźć tylko nieliczne przykłady efektywnych organokatalizatorów. Produkty reakcji są bardzo interesujące ze względu na możliwości przekształceń w związki o potencjalnej aktywności biologicznej czy katalitycznej (np. chiralne aminoalkohole lub aminokwasy). Zarówno pochodne piperolidynowe (**58** oraz *ent-58*) jak i bicykliczny sulfonamid dansylowy (**43b**) mogą z powodzeniem być stosowane w roli chiralnych organokatalizatorów prowadzących do tworzenia α,α -dipodstawionego produktu α -aminowania 2-fenylpropanalu przy użyciu azodikarbonylanu diizopropylu. Reakcja przebiega w sposób bardzo wydajny i wysoce enancjoselektywny. Wyniki zaprezentowanych eksperymentów zachęcają do dalszych badań nad zastosowaniem wymienionych organokatalizatorów w reakcji α -aminowania również innych substratów (przykładowo, ketonów, ketoestrów, estrów).

3.3.3. Organokataliza multiwalencyjna

Część badań, które są przedmiotem niniejszej dysertacji, realizowana była w ramach projektu *Multiwalencyjna organokataliza dla syntezy asymetrycznej*, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, kierowanego przez prof. E. Wojaczyńską. Pełniłam rolę współwykonawcy projektu. Odbyłam również staż naukowy na Uniwersytecie w Montpellier pod kierunkiem prof. A. Marry. Tematyka badań realizowanych podczas stażu dotyczyła wieloetapowej syntezy supramolekularnych szkieletów kaliksarenowych, które po połączeniu z czynnymi optycznie jednostkami 2-azabicykloalkanowymi prowadziły do otrzymania chiralnych multiwalencyjnych organokatalizatorów.

Główną ideą rozwiązań multiwalencyjnych jest zwiększenie aktywności katalitycznej organokatalizatora, przy użyciu go w niewielkiej ilości. Zakładamy, że występowanie kilku aktywnych katalitycznie jednostek w cząsteczce organokatalizatora przyczyni się do skuteczniejszej indukcji asymetrycznej. Aby nie zwiększać ilości organokatalizatora, należy aktywne jednostki przyłączyć do swoistego rusztowania, którego rolę w naszym projekcie pełni szkielet kaliks[4]arenu.

Kaliks[*n*]areny są cyklicznymi oligomerami fenolu połączonego grupami metylenowymi. Zazwyczaj otrzymywane są w wyniku kondensacji podstawionych fenoli z formaldehydem. Liczba w nawiasie kwadratowym wskazuje liczbę merów w pierścieniu (przykładowo, kaliks[4]aren posiada 4 jednostki fenyłowe, kaliks[6]aren 6 jednostek itd.). Nazwa *kaliksaren* nawiązuje do greckiej wazy – *calyx krater* – ze względu na podobny kształt (rysunek 51).



Model czaszowy kaliks[4]arenu

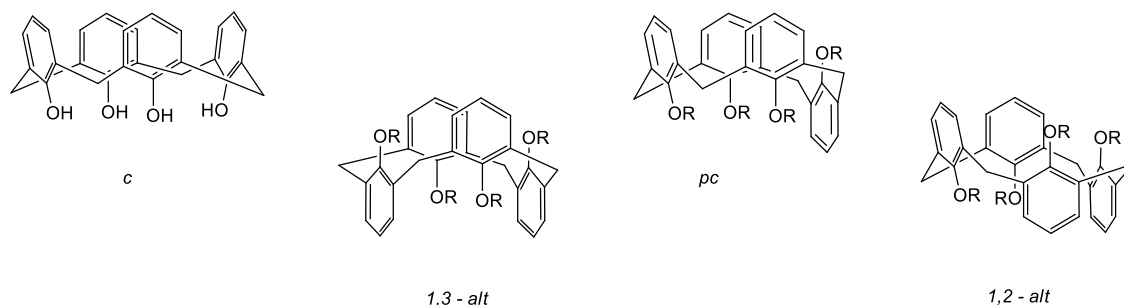


Grecka waza *calix krater*

Rysunek 51 Porównanie kształtu cząsteczki kaliks[4]arenu z kształtem greckiej wazy *calyx krater*.

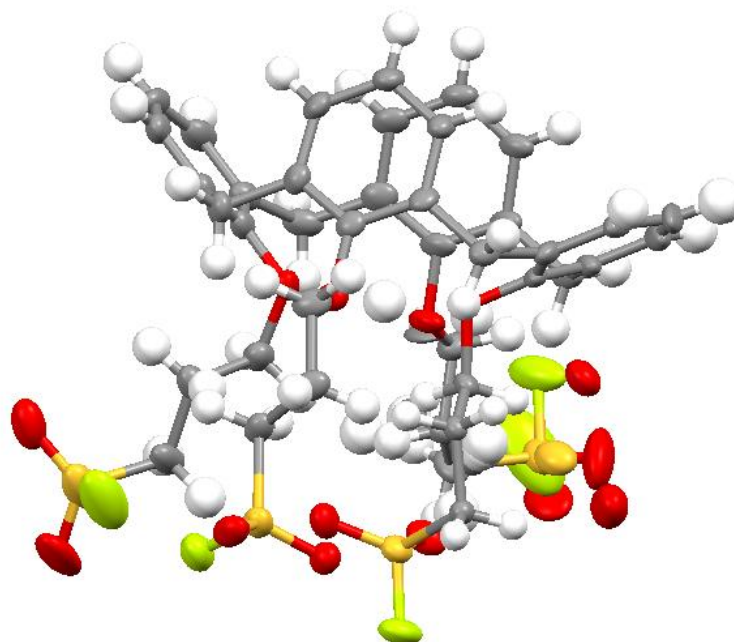
W cząsteczce kaliksarenu wyróżnia się dwie krawędzie: tzw. *obrzeże górne*, w obrębie którego pierścień jest szerszy (jednostki aromatyczne znajdują się w większej odległości od siebie) oraz *obrzeże dolne* w obrębie którego pierścień jest węższy (jednostki aromatyczne, połączone mostkami metylenowymi znajdują się bliżej siebie).

Spośród znanych kaliks[*n*]arenów, kaliks[4]areny zyskały największą popularność. Choć mogą one przyjmować różne konformacje (stożka, częściowego stożka, 1,3-naprzemienną oraz 1,2-naprzemienną, rysunek 52), konformacja stożkowa jest zazwyczaj najbardziej pożądana i stosunkowo łatwo ją zablokować, wprowadzając odpowiednie podstawniki zarówno w obrębie dolnym, jak i górnym.³²⁰ Kaliksareny z większą ilością merów nie przyjmują konformacji stożkowej.



Rysunek 52 Konformacje kaliks[4]areny: *c* = stożkowa, *pc* = częściowo stożkowa, 1,3-alt = 1,3-naprzemienna, 1,2-alt = 1,2-naprzemienna.

Mimo iż wymienione powyżej konformery kaliks[4]areny wykazują odpowiednie elementy symetrii (np. oś C_4 w przypadku konformacji stożkowej), w rzeczywistości cząsteczki mogą odbiegać od idealnej symetrii, ze względu na zmiany torsyjne w orientacji pierścieni. W związku z tym, w konformacji stożkowej często dwa naprzemianległe pierścienie są niemalże równoległe, a pozostałe dwa – odchylone.³²¹ Zjawisko to zaobserwowałam również podczas własnych badań w strukturze fluorku sulfonylowego kaliks[4]areny, którego monokryształ wyhodowałam przy okazji oczyszczania związku (rekrytalizacja z etanolu; rysunek 53).



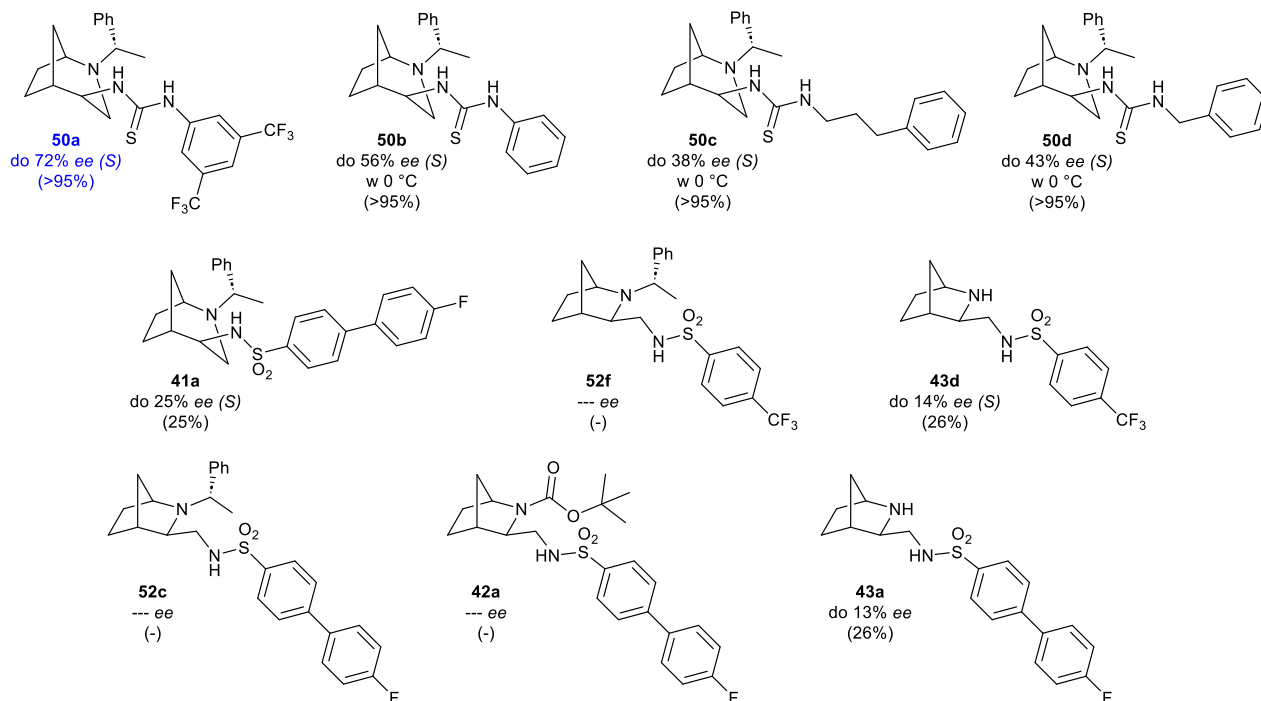
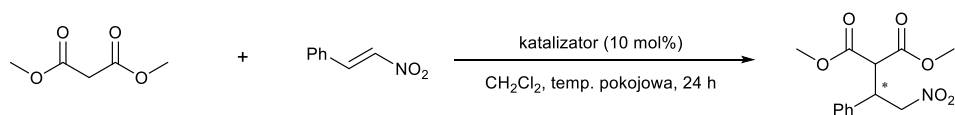
Rysunek 53 Struktura rentgenograficzna kaliks[4]arenowego fluorku sulfonylowego.

W celu otrzymania chiralnych, multiwalencyjnych organokatalizatorów postanowiliśmy wykorzystać enancjomerycznie i diastereomerycznie czyste pochodne 2-azabicykloalkanowe

(diaminy, izotiocyjaniiny) oraz odpowiednie prekursory kaliks[4]arenowe. Ze względu na wysoką aktywność pochodnych tiomocznikowych oraz sulfonamidowych w wybranych przekształceniach asymetrycznych, to właśnie tak funkcjonalizowane cząsteczki stały się przedmiotem naszego zainteresowania.

W pierwszej fazie badań przystąpiliśmy z zespołem do przetestowania aktywności katalitycznej wybranych tiomoczników oraz sulfonamidów 2-azabicykloalkanowych w asymetrycznej reakcji Michaela. Spośród przebadanych pochodnych 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowych oraz 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowych z podstawnikami aromatycznymi oraz alkilo-aromatycznymi, najbardziej aktywna okazała się pochodna **50a**.

Reakcję modelową stanowiła asymetryczna addycja Michaela pomiędzy malonianem dimetylu oraz *trans*- β -nitrostyrenem. Pomimo osiągania wysokich wydajności chemicznych w stosunkowo krótkim czasie (24 h, obserwowano nawet ilościowe tworzenie produktu), stereoselektywność pozostawała od niskiej do dobrej (do 71% *ee* dla **50a**). Spośród przebadanych rozpuszczalników (dichlorometan, acetonitryl, tetrahydrofuran oraz dimetylosulfotlenek) najlepszym medium okazał się dichlorometan. Obniżenie temperatury prowadziło do spadku wydajności reakcji przy nieznacznym wzroście stereoselektywności lub nawet jej redukcji w przypadku organokatalizatora **50a**. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie badań zostały przedstawione na rysunku 54.



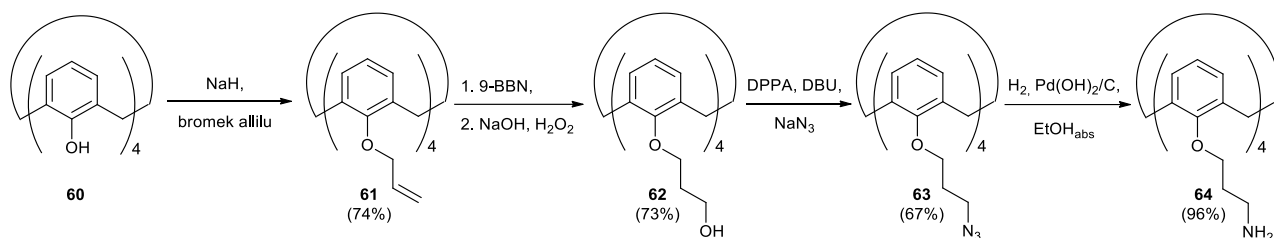
Rysunek 54 Wyniki badań wybranych organokatalizatorów 2-azabicykloalkanowych w asymetrycznej reakcji Michaela. Wartości wydajności oznaczają wydajność wyizolowaną. Stereoselektywność została określona przy użyciu analizy HPLC wyizolowanego produktu, z użyciem kolumny AD-H Daicel Chiralpak.

Poza zaprezentowanymi powyżej pochodnymi, w naszej grupie przetestowano również pseudoenancjomery tiomoczników **50a-d**, a także izomeryczne tiomoczniki 2-azanorbonylowe z drugorzędową aminą w pierścieniu. Niestety, związki prowadziły do otrzymania gorszych rezultatów niż pochodna **50a**. Opis oraz szczegółowe wyniki badań zostały zawarte w dysertacji mgr. inż. F. Steppelera.

Po wyłonieniu najbardziej aktywnego układu, monowalencyjnego organokatalizatora, przystąpiliśmy do przygotowywania nowych, tetrawalencyjnych pochodnych kaliks[4]arenowych, zawierających chiralne jednostki 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowe. W tym celu zajęliśmy się syntezą związków kaliksarenowych: tetraamin oraz tetrachlorków/fluorków sulfonylowych. Związki te są znane w literaturze, podobnie jak procedury prowadzące do ich otrzymania – były przedmiotem wieloletnich badań m.in. prof. A. Marry i jego zespołu.³²²⁻³²⁵ Poniższe schematy 53, 54 oraz 55 przedstawiają kilkietapową ścieżkę syntezy wspomnianych pochodnych.

Komercyjnie dostępny kaliks[4]aren-25,26,27,28-tetraol **60** (schemat 53) poddaliśmy reakcji z bromkiem allilowym w obecności wodoru sodu, prowadzącej do tetraallilowej pochodnej **61** (schemat 53).³²⁶ Związek ten przekształciliśmy w wyniku dwuetapowej reakcji borowodorowania-

utleniania w tetraalkohol **62** (schemat 53). Kolejnym krokiem była modyfikacja otrzymanego związku do tetraazydku **63**, przy użyciu azydki difenylofosforu (DPPA), 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-enu (DBU) jako zasady oraz azydki sodu.³²⁷ Hydrogenoliza tetraazydku **63** (schemat 53) katalizowana palladem na węglu aktywnym skutkowałą prawie ilościową redukcją do tetraaminy **64**, sfunkcjonalizowanej na obrzeżu dolnym (schemat 53). Pochodne były oczyszczane przed dalszymi transformacjami na drodze chromatografii kolumnowej oraz/lub poprzez przemywanie gorącym rozpuszczalnikiem (EtOH, MeOH lub *n*-pentanem, w którym właściwy produkt był nierozpuszczalny).

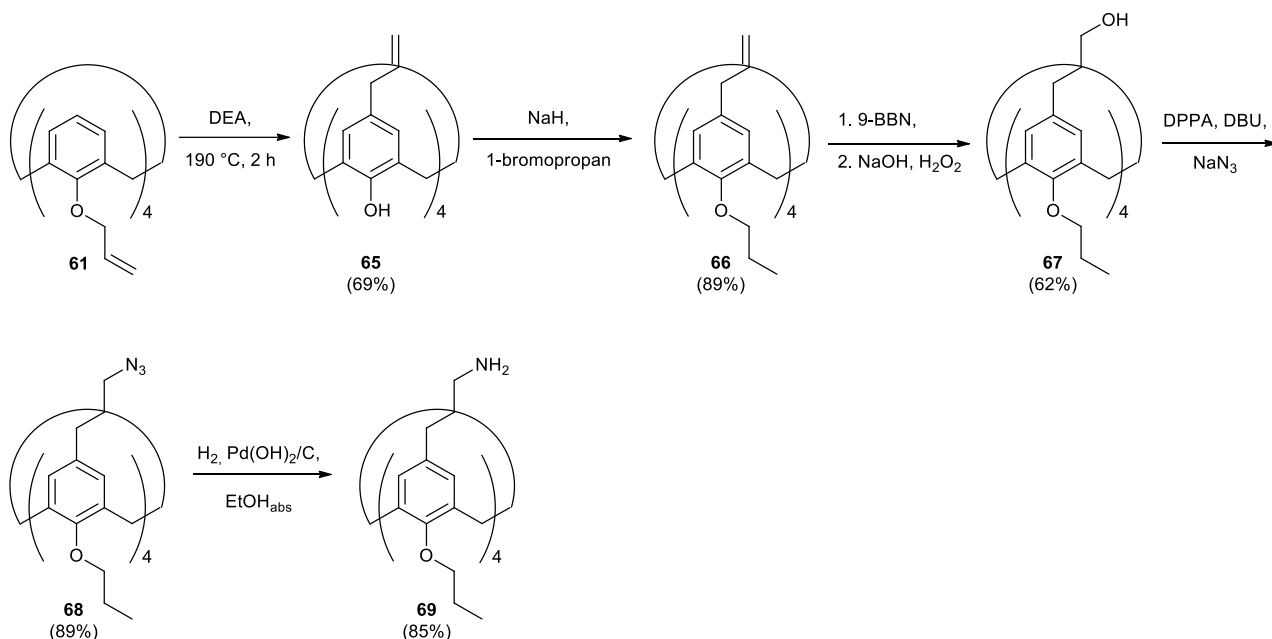


Schemat 53 Synteza tetraaminy kaliks[4]arenowej sfunkcjonalizowanej na obrzeżu dolnym.^{322,327,328}

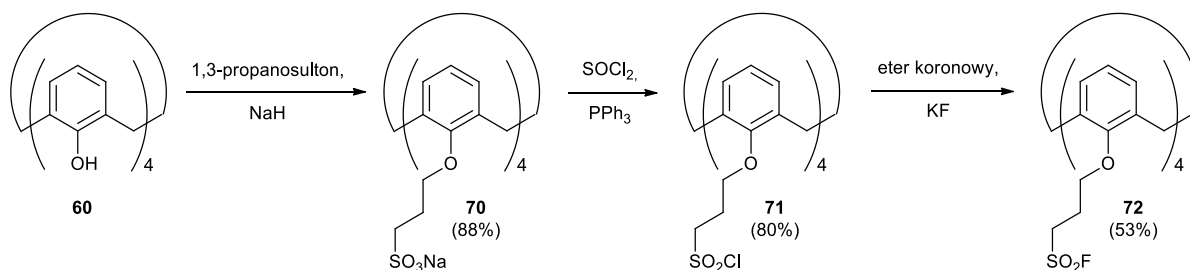
W przypadku syntezy tetraaminy sfunkcjonalizowanej w obrzeżu górnym, należy pochodną **61** poddać przegrupowaniu Claisena, podczas którego podstawnik allilowy zajmuje pozycję *para* w pierścieniu w stosunku do pierwotnej, ze względu na blokadę pozycji *orto*. W tym celu związek **61** ogrzewałam w *N,N*-dietanoloaminie (DEA) w 190 °C przez 2 h, w rezultacie otrzymując pochodną **65** (schemat 54). Jako że grupy hydroksylowe w obrzeżu dolnym, mimo tworzenia wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, stanowią niewielką zawadę steryczną, struktura kaliksarenu może ulec destabilizacji (przyjmować inne konformacje). Aby zapobiec temu zjawisku, wprowadza się grupę alkilową, tworząc eter fenylo-alkilowy. W tym celu pochodną **65** poddaliśmy reakcji z 1-bromopropanem w obecności wodoru sodu. Produkt reakcji (**66**, schemat 54) przekształciliśmy w sposób analogiczny, jak w przypadku tetraaminy podstawionej w obrzeżu dolnym **64**: w reakcji borowodorowania-utleniania, otrzymując pochodną **67** (schemat 54), następnie przeprowadzając ją w tetraazydek **68** (schemat 54) oraz poddając reakcji hydrogenolizy (schemat 54). Do oczyszczania produktów pośrednich również zastosowaliśmy chromatografię kolumnową oraz przemywanie gorącym rozpuszczalnikiem.

W celu otrzymania pochodnych sulfonowych, komercyjnie dostępny, kaliks[4]aren-25,26,27,28-tetraol **60** przekształciliśmy w tetrasulfonian sodu **70** (schemat 55), zadając substrat 1,3-propanosultonem w obecności wodoru sodu. Następnie sól sodową poddaliśmy reakcji z chlorkiem tionylu w obecności trifenylofosfiny, otrzymując tetrachlorek sulfonowy **71** (schemat 55). Synteza tetrasulfonamidu wymaga większej ostrożności niż w przypadku monowalencyjnych pochodnych, z uwagi na konieczność podstawienia aż czterech grup funkcyjnych. Ze względu na obserwację, że chlorki sulfonowe mogą ulegać dehydrochlorowaniu w warunkach zasadowych, co może

prowadzić do powstawania niesymetrycznego produktu, zalecanym krokiem jest wymiana atomu chloru na atom fluoru. Obecność kwasu fluorowodorowego, tworzącego się w trakcie reakcji, nie wpływa destrukcyjnie na strukturę kaliksarenu.³²⁹ Tak więc, pochodną **71** poddaliśmy reakcji z fluorkiem potasu w obecności eteru koronowego, prowadzącej do tetrafluorku sulfonylowego **72** (schemat 55).³²² Pochodna **70** została oczyszczona poprzez krystalizację z wody i etanolu, natomiast pochodne **71** oraz **72** stosując chromatografię kolumnową (i w razie potrzeby krystalizację).



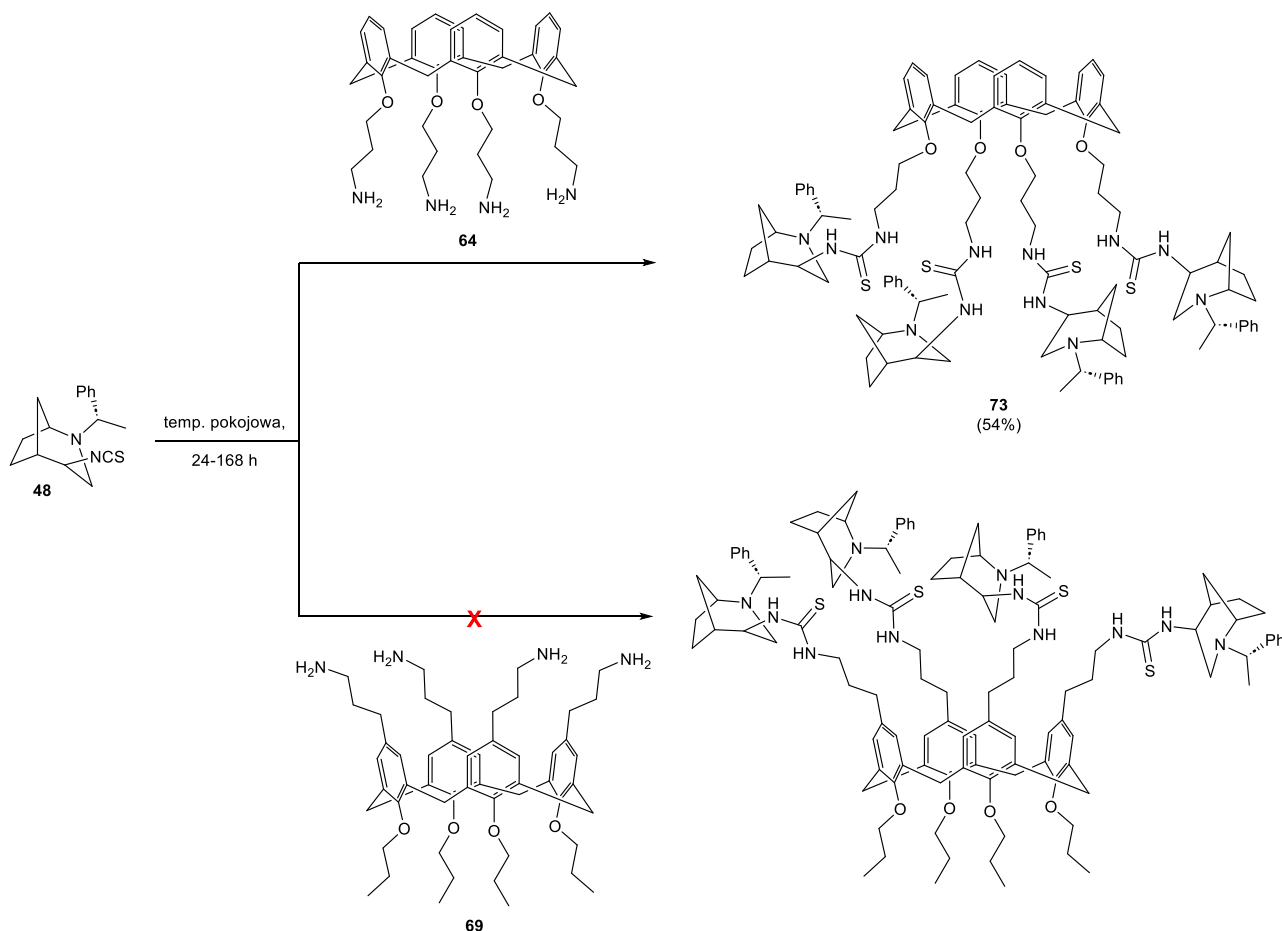
Schemat 54 Synteza tetraaminy kaliks[4]arenowej sfunkcjonalizowanej na obrzeżu górnym.^{326-328,330,331}



Schemat 55 Synteza kaliks[4]arenowych pochodnych sulfonylowych **71** oraz **72**.³²²

Przygotowawszy tetraaminy oraz tetrafluorek sulfonylowy, przystąpiliśmy do otrzymania zaplanowanych adduktów 2-azabicykloalkanowych zawierających szkielet kaliks[4]arenowy. Synteza tetratiomoczników kaliksarenowych przeprowadzona była według standardowej procedury, z odpowiednim nadmiarem izotiocyanianu 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowego **48** (4,8 równoważnika, schemat 56). W przypadku tetraaminy **64** zaobserwowaliśmy tworzenie się produktu **73** (schemat 56) z 54% wydajnością. Surową mieszaninę oczyściliśmy przy pomocy filtracji żelowej na medium dekstranowym Sephadex® LH-20. Gdy do reakcji użyta została tetraamina **69**, nie udało się zaobserwować produktu reakcji. Pomimo kilku podejść z zastosowaniem różnych rozpuszczalników (niska rozpuszczalność aminy w standardowych rozpuszczalnikach – z wyjątkiem alkoholi – stanowiła problem), widmo masowe surowej mieszaniny wskazywało na obecność głównie

substratów. Oczyszczenie mieszaniny reakcyjnej prowadziło do wyizolowania czystego izotiocyjanianu **48**.



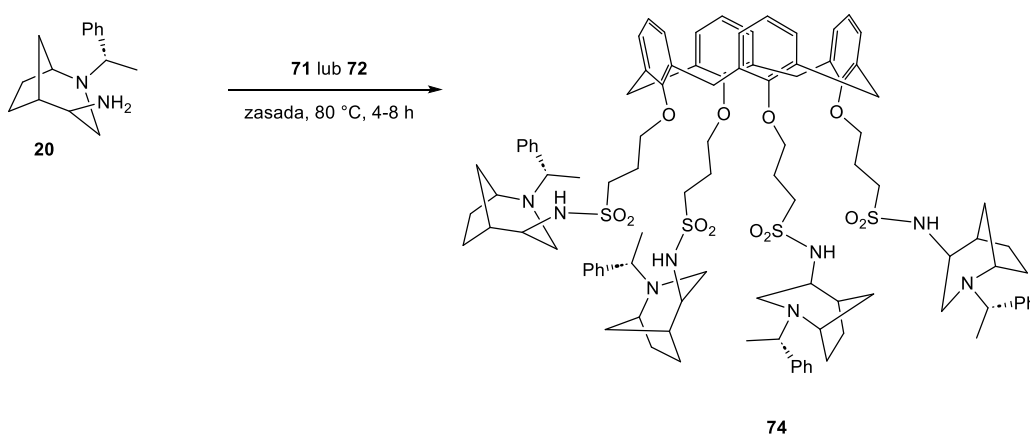
Schemat 56 Synteza tiomoczników kaliks[4]arenowych z jednostkami 2-azabicyklicznymi.

W celu otrzymania tetrasulfonamidów kaliksarenowych zastosowaliśmy dwie procedury: z wykorzystaniem fluorku sulfonylowego **72** oraz drugą, z chlorkiem sulfonylowym **71**. Fluorek sulfonylowy poddawano reakcji z bicykliczną aminą **20** (8 równoważników) w obecności zasady. Reakcja prowadzona z nadmiarem sproszkowanego wodorotlenku potasu (7,2 równoważnika), w dimetyloformamidzie, w temperaturze 80 °C, przez 4 h, była nieskuteczna, nie uzyskaliśmy pożądanego produktu reakcji. Zmiana zasady na trietyloaminę oraz wydłużenie czasu reakcji do 24 h w niewielkim stopniu wpłynęły na przebieg reakcji – widmo masowe wskazywało na obecność produktu, niemniej powstawał on w śladowych ilościach.

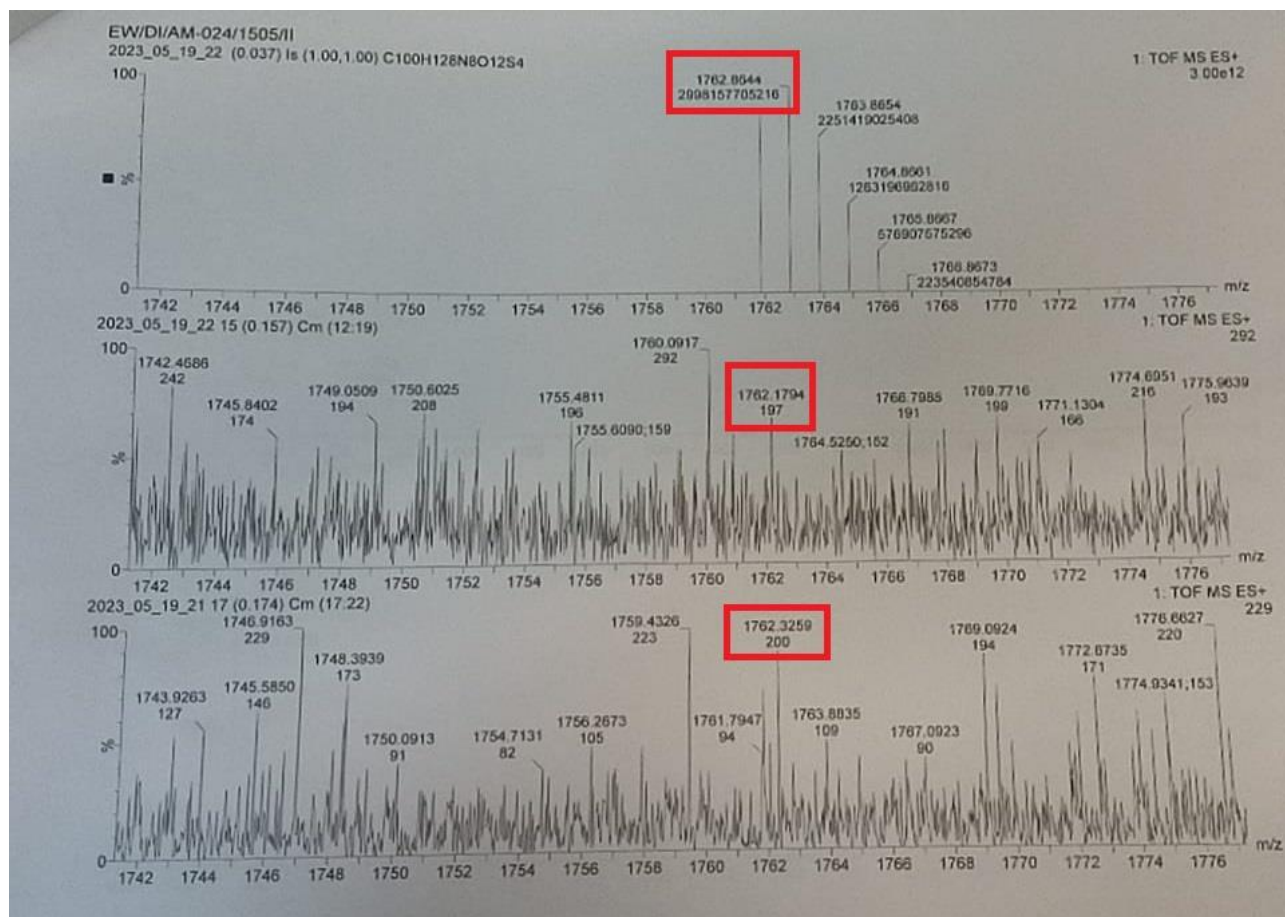
W literaturze naukowej znaleźć można również metody, według których sprzężenie tetrachlorku sulfonylowego z aminami prowadzi do powstawania w pełni podstawionych tetrasulfonamidów kaliks[4]arenowych o niezmienionej konformacji stożka.³³² Ze względu na fakt, iż przekształcenie tetrachlorku sulfonylowego w tetrafluorek sulfonylowy jest dość uciążliwe (z uwagi na dużą wrażliwość reagentów na wilgoć) oraz przebiega z niewysoką wydajnością (do 53%),³²² a w końcu wykorzystując doświadczenie w pracy z chlorkami sulfonyłowymi,

postanowiliśmy zastosować również takie podejście, aby otrzymać tetrasulfonamid kaliks[4]arenowy. Tetrachlorek sulfonylowy oraz bicykliczną aminę **20** (16 równoważników) rozpuściliśmy w pirydynie, po czym całość ogrzewana była przez 4 do 8 godzin. Analiza TLC wstępnie oczyszczonej (poprzez ekstrakcję) mieszaniny reakcyjnej wskazywała na całkowite przereagowanie substratu kaliksarenowego. Pomimo przemywania fazy organicznej 1M roztworem HCl, widmo protonowe wciąż wskazywało na zanieczyszczenie produktu pirydyną, natomiast w widmie masowym ponownie zaobserwowano pik o niskiej intensywności, odpowiadający produktowi reakcji. Niemniej, podjęliśmy próbę wyizolowania związku przy użyciu chromatografii kolumnowej, która nie przyniosła oczekiwanego rezultatu.

Ostatnim podejściem, które zastosowaliśmy w celu otrzymania tetrasulfonamidu **74** (schemat 57), była substytucja nukleofilowa tetrafluorku sulfonylowego **72** aminą **20** w suchym DMF, w temperaturze 80 °C. W miejscu zewnętrznej zasady, użyliśmy nadmiaru diaminy **20** (16 równoważników), ze względu na obecność trzeciorzędowej grupy aminowej w cząsteczce. Reakcję zakończono po 4 h, kontrolując jej przebieg techniką chromatografii cienkowsarstwowej. Analiza TLC wskazywała całkowity zanik tetrafluorku sulfonylowego **72** w mieszaninie, obecność aminy **20** (ze względu na użycie jej do reakcji w nadmiarze), a także zaobserwowano pojawienie się dodatkowej plamki o $R_f = 0,58$ (w eluencie: dichlorometan + MeOH (v/v)). Następnie mieszaninę poddano oczyszczaniu przy użyciu chromatografii kolumnowej na silikażelu. Widmo masowe potwierdziło otrzymanie pożądanego produktu (pik o niskiej intensywności odpowiadający produktowi zaznaczono na kopii widma, rysunek 55), natomiast prace nad pełną charakterystyką związku oraz optymalizacją warunków reakcji są nadal kontynuowane.



Schemat 57 Synteza tetrasulfonamidu **74**.



Rysunek 55 Widmo masowe pochodnej kaliksarenowej 74.

3.4. Podsumowanie i wnioski

W ramach pracy doktorskiej otrzymałam serię nowych, nieopisanych w literaturze, pochodnych *N*-heterocyklicznych, głównie 2-azabicykloalkanowych. W grupie tej znalazły się zarówno pochodne z ugrupowaniem sulfonamidowym, tiomoczniki, amidy oraz inne pochodne amin. Związki w pełni scharakteryzowałam używając metod spektroskopowych oraz wyznaczając wybrane stałe fizykochemiczne. Struktury 11 związków potwierdziłam dodatkowo badaniami rentgenostrukturalnymi. Były one jednoznacznym dowodem na przebieg niektórych reakcji w zadanych warunkach, przykładowo, brak ekspansji pierścienia pochodnej 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowej z elektronoakceptorowym podstawnikiem na atomie azotu w nukleofilowym podstawieniu, w warunkach reakcji Mitsunobu (1), całkowicie stereoselektywny przebieg powiększenia pierścienia 2-azabicyklo[2.2.1]heptanu z podstawnikiem 1-fenyletylowym na atomie azotu (2), tworzenie się produktów reakcji typu Mannicha przy zastosowaniu iminodienofila oraz furanu lub *N*-Boc-pirolu jako cyklicznych dienów (3).

Próbki enancjomerycznie i diastereomerycznie czystych pochodnych sulfonamidowych oraz tiomocznikowych poddałam badaniom aktywności biologicznej. Badania obejmowały

wielokierunkowe testy biochemiczne: aktywności antyproliferacyjnej, przeciwwirusowej, przeciwgrzybiczej oraz przeciwbakteryjnej. Dowiodły one, iż zsyntetyzowane związki zawierające szkielet 2-azabicykloalkanowy są związkami bioaktywnymi.

Badania aktywności antyproliferacyjnej przeprowadzone zarówno przez zespół prof. N. Rohr-Udilovej, jak i przez zespół prof. J. Wietrzyk wykazały ogromny potencjał pochodnej sulfonamidowej **52c**, zawierającej szkielet 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowy, zsyntetyzowanej i opisananej przez dr inż. Karolinę Kamińską z naszego zespołu. Pomimo że otrzymałam serię odpowiednio zmodyfikowanych pochodnych tego związku, traktowanego jako struktura wiodąca (m. in. z dodatkowym donorem wiązań wodorowych, dodatkowym układem bicyklicznym czy powiększonym pierścieniem – 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowym), testy na wybranych liniach komórkowych wykazały, iż sulfonamid **52c** jest najbardziej aktywny spośród wszystkich kandydatów, w szczególności względem nowotworu płuc oraz jelita grubego, które stanowią istotne wyzwanie w leczeniu chorób nowotworowych. Obecność dodatkowego donora wiązań wodorowych w cząsteczce pogorszyła aktywność związku wiodącego w badaniach aktywności antyproliferacyjnej. Ponadto podstawnik bifenyłowy z atomem fluoru okazał się niezbędny (pochodne 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowe z innymi podstawnikami o charakterze aromatycznym wykazywały mniejszą aktywność), ale niewystarczający. Modyfikacje w obrębie szkieletu 2-azanorbonylowego, przy zachowaniu tego samego podstawnika również nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Pochodna **52c** oraz większość fluorowanych pochodnych 2-azabicykloalkanowych jest względnie nietoksyczna wobec zdrowych komórek (w odniesieniu do cisplatyny).

W badaniach przeciwgrzybiczych oraz przeciwbakteryjnych pochodne tiomocznikowe wykazywały większą zdolność do hamowania wzrostu testowanych mikroorganizmów niż pochodne sulfonamidowe (w tym *N*-acylosulfonamidowe). Wyłoniono najbardziej aktywną pochodną tiomocznikową **50c**, zawierającą szkielet 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy, która odznaczała się lepszą lub porównywalną bioaktywnością w stosunku do stosowanych w przemyśle związków referencyjnych, użytych w badaniu.

Dansylowa pochodna **41b**, zawierająca układ 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy, sprawdziła się w roli inhibitora proteazy VP24 wirusa opryszczki typu 1 (HSV-1). Na poziomie komórkowym związek wykazywał niską cytotoksyczność względem zdrowych komórek oraz skuteczne działanie hamujące rozwój wirusa nawet w mikromolarnym zakresie stężeń. W testach *in vivo* hamował rozwój infekcji, bez żadnych widocznych objawów toksyczności oraz uchronił zwierzęta od śmierci (46,7% zwierząt przeżyło, przy zastosowaniu acyklowiru – 66,7%, natomiast w próbie kontrolnej bez inhibitora wszystkie myszy były martwe po 9 dniach od rozpoczęcia badania). Związek stanowi zatem bardzo dobre, innowacyjne rozwiązanie do wykorzystania jako inhibitor proteazy VP24 HSV-1 w monoterapii oraz w terapiach skojarzonych, w szczególności w przypadku dalszego rozwoju

oporności wirusa na dotychczas stosowane leki. Wykorzystanie związku chronią prawa patentowe o zasięgu krajowym, a wyniki badań opublikowano w czasopiśmie naukowym. Rozwiązanie zostało wyróżnione na XII Ogólnopolskim Konkursie Student-Wynalazca, organizowanego przez Politechnikę Świętokrzyską. W dodatkowych badaniach *in vitro*, na komórkach wirusów EMCV, HPIV-3, AdV5 oraz HCMV, pochodna **41b** wykazała aktywność względem wirusa EMCV, przy niskiej cytotoksyczności względem zdrowych komórek (SI= 40,30), co potwierdziło jej potencjał jako kandydata na lek przeciwwirusowy.

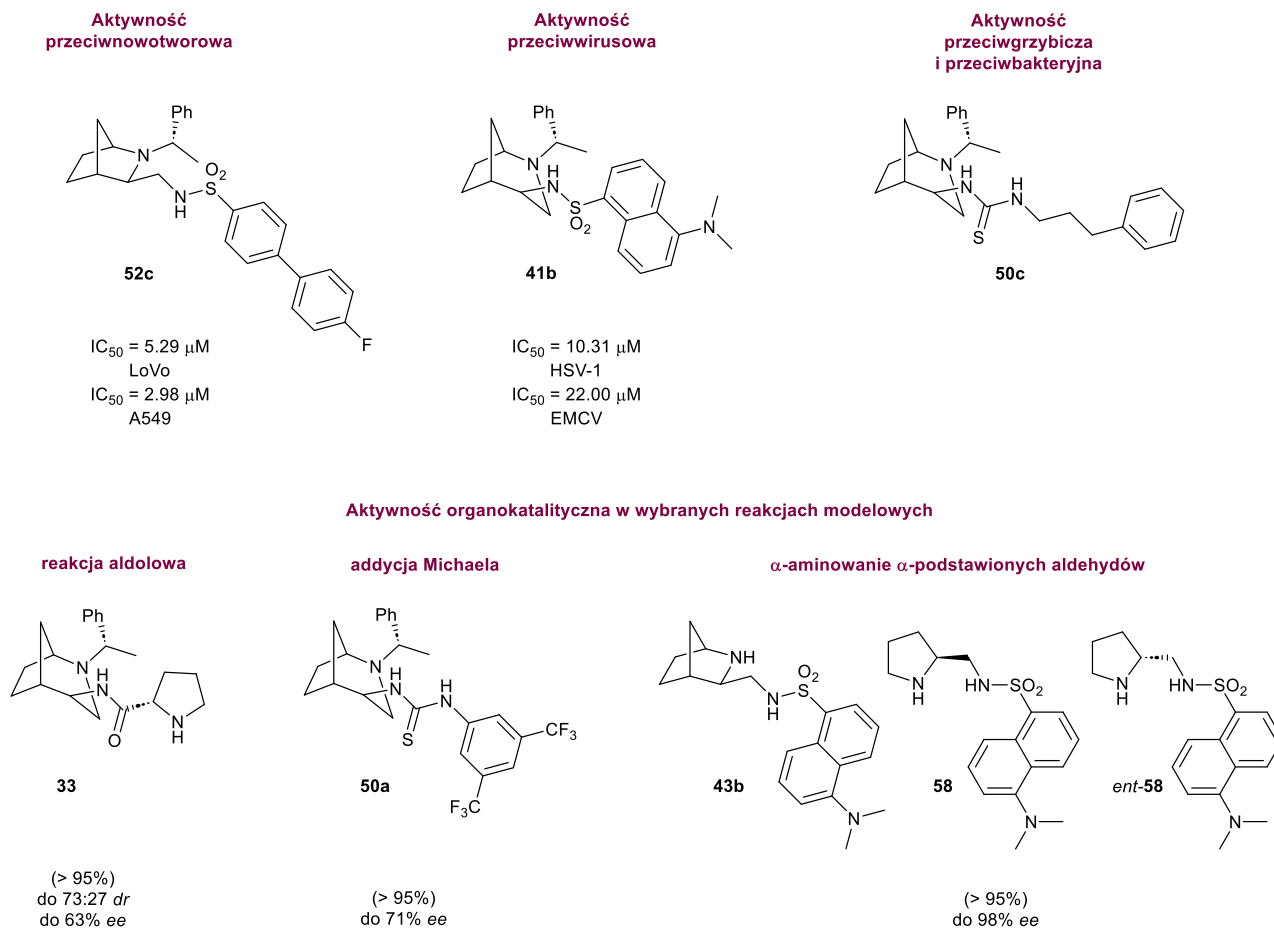
Analiza właściwości organokatalitycznych pochodnych 2-azabicykloalkanowych w asymetrycznej reakcji aldolowej dowiodła, iż spośród bicyklicznych amin, amidów oraz aminokwasu, pochodna amidowa **33** jest najskuteczniejsza (wydajność powyżej 95% oraz do 63% *ee*). O ile wydajność katalizowanych reakcji jest bardzo wysoka, stereoselektywność jest tylko umiarkowana lub dobra. W związku z tym, powinny zostać przeprowadzone dodatkowe eksperymenty (uwzględniające zmianę substratów oraz optymalizację warunków reakcji) w celu dalszego rozpoznania tego zagadnienia.

Zastosowanie serii *N*-heterocyklicznych sulfonamidów dansylowych w reakcji elektrofilowego α -aminowania aldehydu 2-fenylpropionowego pozwoliło wyłonić dwa bardzo efektywne organokatalizatory (bicykliczny **43b** oraz piroolidynowy **58**, do 100% wydajności oraz 98% *ee*). Badania wykazały, że obecność drugorzędowej aminy w strukturze ma istotny wpływ na skuteczność organokatalizatora (dla analogicznej struktury z podstawnikiem na atomie azotu w pierścieniu otrzymano zdecydowanie gorsze wyniki). Ponadto można dostrzec tendencję, według której im mniej rozbudowany jest układ heterocykliczny, tym organokatalizator bardziej aktywny.

W przypadku chiralnych tiomoczników 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowych, najlepsze wyniki w asymetrycznej reakcji Michaela pomiędzy malonianem dimetylu a *trans*- β -nitrostyrenem, uzyskałam dla pochodnej **50a** (do 71% *ee*). W celu poprawy rezultatów, zsyntetyzowano tetrawalencyjną pochodną kaliksarenową, z układami 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowymi. Niestety, zastosowanie jej w tej samej reakcji skutkowało niższą indukcją enancjoselektywności.

Celem dysertacji była synteza nowych, optycznie czynnych pochodnych *N*-heterocyklicznych oraz analiza ich właściwości organokatalitycznych oraz zdolności do wywoływania pożądanej odpowiedzi wobec wybranych patogenów i komórek nowotworowych. Opracowałam bibliotekę nowych związków, wśród których część wykazuje obiecujące zdolności organokatalityczne w reakcji asymetrycznego α -aminowania (pochodne **43b** oraz **58**, *ent-58*), a niektóre mają właściwości przeciwwirusowe (**41b**), hamują namnażanie komórek nowotworowych (**52c**) oraz rozwój wybranych mikroorganizmów (**50c**). Dodatkowo, odznaczają się stosunkowo niską cytotoksycznością wobec prawidłowych komórek. Warto zwrócić uwagę, iż zarówno związki

zawierające szkielet 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowy, jak i 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowy wykazały aktywność organokatalityczną lub biologiczną.



Rysunek 56 Struktury najbardziej aktywnych pochodnych w wybranych badaniach.

Przeprowadzone przez mnie badania, obejmujące modyfikacje szkieletu 2-azabicyklicznego, poczynione obserwacje i analiza wyników, pozwoliły wysnuć kilka wniosków dotyczących powiązania określonych motywów strukturalnych z aktywnością badanych związków. Z pewnością pozwoliły one poszerzyć stan wiedzy o związkach zawierających szkielet *N*-heterocykliczny, spełniając tym samym założenia przyświecające niniejszej pracy doktorskiej.

4. Część eksperymentalna

4.1. Informacje ogólne

Dostępne handlowo reagenty pochodziły z firmy Merck i używano ich bez dodatkowego oczyszczania. Bezwodne rozpuszczalniki organiczne oczyszczano według standardowych procedur. Reakcje wrażliwe na wilgoć oraz tlen prowadzono w układach zamkniętych w atmosferze argonu. Do chromatografii kolumnowej stosowano silikażel 60 (70-230 mesh) lub silikażel 60 (230-400 mesh) do chromatografii flash. Filtracja żelowa przeprowadzana była na złożu Sephadex® LH-20. Chromatografię cienkowarstwową prowadzono przy użyciu dostępnych handlowo płytek z folii DC-PET pokrytej żelą krzemionkowym (Silica gel 60 A, Merck) ze wskaźnikiem fluorescencji 254 nm. Widma NMR zostały zarejestrowane na aparatach: JOEL 400 ECZS, Bruker Avance DRX 500 MHz, Bruker Avance DRX 600 MHz. Do kalibracji widm wykorzystywano sygnały reszkowe rozpuszczalnika (jeżeli nie wskazano inaczej: CDCl_3 $\delta(^1\text{H}) = 7,28$ ppm, $\delta(^{13}\text{C}) = 77,0$ ppm) jako punkt odniesienia. Podane wartości J są wartościami obserwowanymi z wzorów podziału w widmie i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych stałych sprzężenia. Pomiary spektrometrii mas wykonano na aparacie microTOF-Q i WATERS LCT Premier XE, wykorzystując technikę jonizacji ESI. Pomiary w podczerwieni (pastylka KBr lub film) zostały wykonane na spektrofotometrze Perkin Elmer System 2000 FTIR. Skręcalność optyczną zmierzono za pomocą automatycznego polarymetru Optical Activity Ltd. Model AA-5. Do pomiarów używano CH_2Cl_2 , MeOH lub DMSO. Temperaturę topnienia oznaczono przy użyciu aparatu Schmelzpunkt Bestimmer Apotec. Pomiary HPLC wykonane zostały na aparacie Thermo Scientific System (SCM 1000, Spectra System P4000 i Spectra System UV 2000) lub Agilent 1260 Infinity II, z użyciem kolumn z chiralnym wypełnieniem firmy Daicel Chiralpak AD-H, Chiralpak AS-H, Chiralpak IH. Pomiary rentgenostrukturalne prowadzone były na dyfraktometrze Xcalibur, Atlas.

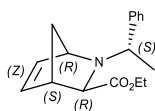
4.2. Opisy syntezy i charakterystyka związków

4.2.1. Procedury syntezy związków bazowych

4.2.1.1. Synteza cykloadduktów aza-Dielsa-Aldera **4a**, **b** oraz **5**

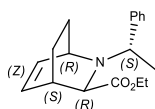
L-Winian dietylu (8.00 g, 0.039 mmol, 0.50 równoważnika) rozpuszczono w 100 ml Et_2O i ochłodzono do temperatury 0 °C. W ciągu 30 min dodawano porcjami HIO_4 (8.84 g, 0.039 mmol, 0.50 równoważnika) po czym usunięto łaźnię lodową i mieszano zawartość kolby do chwili osiągnięcia temperatury otoczenia. Następnie roztwór zdekantowano znad białego osadu nieorganicznych soli (osad przemyto dwukrotnie Et_2O i połączono z przesączem) i odparowano na

wyparce obrotowej. Powstały glioksalan etylu przeniesiono do kolby trójszyjnej, rozpuszczono w 120 ml CH₂Cl₂, dodano sita molekularne (4 Å) i w atmosferze argonu ochłodzono w łaźni lodowej. Następnie dodawano stopniowo (1*S*)-(1)-fenyloetyloaminę (0.01 g, 0.078 mmol, 10 ml, 1.0 równoważnika) pilnując, aby temperatura układu nie przekroczyła 4 °C. Całość mieszano przez przynajmniej 1 h, po czym układ schłodzono do -78 °C i dodawano kolejno w odstępach 10-minutowych: TFA (0.01 g, 0.078 mmol, 6.0 ml, 1.0 równoważnika), BF₃ · Et₂O (0.01 g, 0.078 mmol, 10.0 ml, 1.0 równoważnika) oraz cyklopentadien lub 1,3-cykloheksadien (1.2 równoważnika). Reakcję prowadzono przez 24 h, następnie zakończono ją dodając nasyconego roztworu NaHCO₃ (mieszano ok. 1 h), sącząc na warstwie celitu i ekstrahując trzykrotnie CH₂Cl₂. Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surową mieszaninę reakcyjną oczyszczono na silikażelu (eluent: *n*-heksan/EtOAc 9:1), otrzymując jako główną frakcję diastereoizomer *exo*-(1*R*,3*R*,4*S*)-**4a** lub *exo*-(1*R*,3*R*,4*S*)-**5**. Mieszaninę pozostałych diastereoizomerów odrzucono.



(1*R*,3*R*,4*S*)-2-((*S*)-1-fenyloetylo)-2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-eno-3-karboksylan etylu (**4a**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.39 – 1.27 (m, 4H), 1.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.15 – 1.01 (m, 1H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.¹⁴⁴

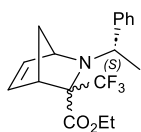


(1*R*,3*R*,4*S*)-2-((*S*)-1-fenyloetylo)-2-azabicyklo[2.2.2]okt-5-eno-3-karboksylan etylu (**5**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 6.40 – 6.36 (m, 1H), 6.26 – 6.23 (m, 1H), 3.96 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.62 – 3.61 (m, 1H), 3.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.91 – 2.88 (br s, 1H), 2.72 – 2.70 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.29 – 1.26 (m, 4H), 1.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 – 0.98 (m, 1H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³³³

Iminoester **3b** (1.70 g, 0.0062 mmol, 1.0 równoważnik) rozpuszczono w CH₂Cl₂, ochłodzono do -78 °C w atmosferze argonu i w 10-minutowych odstępach dodawano kolejno: TFA (0.70 g, 0.0062 mmol, , 0.47 ml, 1.0 równoważnika), BF₃ · Et₂O (0.88 g, 0.0062 mmol, 0.76 ml, 1.0 równoważnika) oraz cyklopentadien (0.49 g, 0.0074 mmol, 0.61 ml, 1.2 równoważnika). Reakcję prowadzono przez 24 h, następnie zakończono ją dodając nasyconego roztworu NaHCO₃ i ekstrahując trzykrotnie

CH₂Cl₂. Zebrane fazy organiczne osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surową mieszaninę reakcyjną oczyszczono na silikażelu (eluent: *n*-heksan/octan etylu 7:1 v/v).



2-((*S*)-1-fenyletylo)-3-(trifluorometylo)-2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-eno-3-karboksylan etylu (izomer 1)

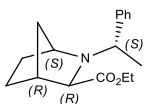
Żółtawy olej; 100 mg; wydajność 5%; $[\alpha]_D^{20} = +6.1$ (c 0.88, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.50 – 7.34 (m, 3H), 5.73 – 5.63 (m, 2H), 4.32 – 4.22 (m, 2 x q nałożone, 2H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.2, 169.7, 169.4, 169.0, 140.8, 137.2, 133.2, 130.5, 130.0, 129.6, 129.1, 128.9, 128.7, 128.4, 128.3, 127.2, 126.8, 126.4, 126.2, 123.9, 123.6, 72.4, 72.2, 66.0, 65.8, 62.7, 61.9, 44.6, 40.3, 34.5, 34.4, 34.0, 33.0, 29.8, 26.7, 20.4, 20.4, 20.3, 20.3, 14.1 ppm. IR (KBr): 2981, 1739, 1603, 1565, 1478, 1348, 1230, 1142, 1080, 1027 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₁₈H₂₀F₃NO₂]⁺ m/z: 340.1524, oznaczono [M + H]⁺: 340.1520.

2-((*S*)-1-fenyletylo)-3-(trifluorometylo)-2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-eno-3-karboksylan etylu (izomer 2)

Żółtawy olej; 296 mg; wydajność 14%; $[\alpha]_D^{20} = +20.4$ (c 0.81, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 – 7.17 (m, 3H), 7.43 – 7.17 (m, 2H), 5.67 (m, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 2.63 – 2.27 (m, 7H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 198.2, 169.3, 140.9, 137.1, 134.6, 133.1, 130.4, 129.5, 129.0, 128.6, 128.3, 128.2, 127.9, 127.3, 126.2, 65.9, 65.8, 65.6, 65.5, 62.6, 62.3, 51.9, 49.8, 47.1, 40.2, 33.9, 32.9, 26.6, 21.0, 13.9, 13.6 ppm. IR (KBr): 2981, 1739, 1603, 1565, 1478, 1348, 1230, 1142, 1080, 1027 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₁₈H₂₀F₃NO₂]⁺ m/z: 340.1524, oznaczono [M + H]⁺: 340.1529.

4.2.1.2. Synteza (1*S*,3*R*,4*R*)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksylanu etylu 7

Reakcję prowadzono wg zmodyfikowanej procedury.³³⁴ W bezwodnym etanolu (20 ml) rozpuszczono aminoester **4a** (1.0 g, 3.7 mmol), dodano 10% Pd/C (10 wt%, 0.1 g) oraz K₂CO₃ (0.51 g, 3.7 mmol, 1.0 równoważnika). Całość mieszano przez minimum 3 h, przy ciśnieniu 3.5 bar H₂, doprowadzanego z generatora wodoru. Reakcję zakończono przez filtrację mieszaniny na warstwie celitu i odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Reakcja przebiega w sposób ilościowy, bez konieczności dodatkowego oczyszczania produktu końcowego.

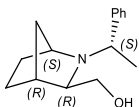


(1S,3R,4R)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksylan etylu (**7**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (m, 2H), 7.28 – 7.12 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.46 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.67 – 1.52 (m, 1H), 1.42 – 1.22 (m, 6H), 0.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.^{167, 334}

4.2.1.3. Synteza bicyklicznych aminoalkoholi **12** oraz **13**, **14**

Reakcję prowadzono wg zmodyfikowanej procedury.³³⁴ Zawiesinę LiAlH_4 (0.35 g, 9.2 mmol, 2.5 równoważnika) w suchym THF (20 ml) ochłodzono w łaźni lodowej i powoli wkraplano rozpuszczony w suchym THF (10 ml) aminoester **7** (1.0 g, 3.7 mmol, 1.0 równoważnika). Reakcję prowadzono przez 24 h, po czym zakończono wygaszając 10% wodnym roztworem NaOH. Po wytrąceniu białego osadu, ciecz zdekantowano i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad przemyto obficie Et_2O , roztwór połączono z zagęszczoną mieszaniną reakcyjną, rozpuszczalnik odparowano. Do pozostałości dodano H_2O i ekstrahowano trzykrotnie CH_2Cl_2 . Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , po czym rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej. Tak otrzymany aminoalkohol **12** poddano dalszym przekształceniom bez dodatkowego oczyszczania (wydajność > 99%).

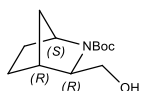


((1S,3R,4R)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylo-metanol (**12**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 – 7.21 (m, 5H), 3.64 (m, 1H), 3.52 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.76 – 2.73 (m, 1H), 2.30 (dd, $J = 10.4$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 1H), 1.86 – 1.84 (m, 1H), 1.63 – 1.57 (m, 1H), 1.41 – 1.28 (m, 5H), 1.21 – 1.18 (m, 1H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³³⁵

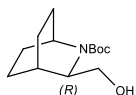
W przypadku alkoholi **13** oraz **14** zawiesinę LiAlH_4 (2.5 równoważnika) w suchym THF wkraplano powoli do roztworu aminoestru **10** lub **11** (1.0 równoważnik) w suchym THF, ochłodzonego w łaźni lodowej. Reakcję prowadzono w temperaturze 0 °C przez 1.5 h. Następnie wygaszono ją 10% wodnym roztworem NaOH, ciecz oddzielono od białego osadu poprzez dekantację i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad przemyto obficie Et_2O , roztwór połączono z zagęszczoną mieszaniną reakcyjną, rozpuszczalnik odparowano. Do pozostałości dodano H_2O i ekstrahowano trzykrotnie CH_2Cl_2 . Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym

Na₂SO₄, po czym rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej. Tak otrzymane aminoalkohole **13** oraz **14** poddano dalszym przekształceniom bez dodatkowego oczyszczania (wydajność do 93%).



(1*S*,3*R*,4*R*)-3-(hydroksymetylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**13**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.10 (m, 1H), 3.58 – 3.56 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.62 – 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 11H, [s, 9H + m, 2H]), 1.26 – 1.23 (m, 1H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³³⁶

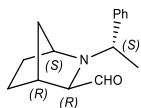


(3*R*)-3-(hydroksymetylo)-2-azabicyklo[2.2.2]oktano-2-karboksylan tert-butylu (**14**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.74 – 4.68 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.79 – 3.75 (m, 2H), 3.63 (qu, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 5H), 1.48 – 1.35 (m, 12H [s, 9H + 3H]) ppm.

4.2.1.4. Synteza bicyklicznego aldehydu **16**

W kolbie trójzszyjnej zaopatrzonej we wlot argonu, rozpuszczono chlorek oksalilu (0.66 g, 5.2 mmol, 0.44 ml, 1.2 równoważnika) w suchym CH₂Cl₂ (40 ml) i ochłodzono do -78 °C. W ciągu 2 minut dodawano DMSO (0.84 g, 10.8 mmol, 0.77 ml, 2.5 równoważnika), całość mieszano 10 minut, po czym dodano aminoalkoholu **12** (1.0 g, 4.3 mmol, 1.0 równoważnika) rozpuszczonego w suchym CH₂Cl₂ (10 ml). Reakcję prowadzono przez 15 minut w tej samej temperaturze (-78 °C). Po tym czasie dodano nadmiar Et₃N (1.52 g, 15.1 mmol, 2.09 ml, 3.5 równoważnika), łaźnię chłodzącą usunięto, a całość mieszano do momentu osiągnięcia przez układ temperatury otoczenia. Do mieszaniny dodano H₂O i ekstrahowano trzykrotnie CH₂Cl₂. Zebrane fazy organiczne przemyto solanką, a następnie osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej, na silikażelu, eluując mieszaniną *n*-heksan/Et₂O (4:1 v/v). Otrzymano czysty produkt **16** (80%).

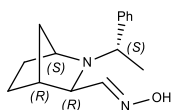


(1*S*,3*R*,4*R*)-2-((*S*)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboaldehyd (**16**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.15 (m, 5H), 3.78 (m, 1H), 3.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.39 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.52 – 1.23 (m, 6H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³³⁷

4.2.1.5. Synteza bicyklicznego oksymu **17**

Aldehyd **16** (1.0 g, 4.4 mmol, 1.0 równoważnika) rozpuszczono w MeOH (20 ml), dodano Et₃N (0.48 g, 4.8 mmol, 6.7 ml, 1.1 równoważnika) oraz sproszkowanego chlorowodoru hydroksyloaminy (0.76 g, 11.0 mmol, 2.5 równoważnika). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej, do pozostałości dodano H₂O i ekstrahowano trzykrotnie CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Zebrane fazy organiczne przemyto solanką, a następnie osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, eluując mieszaniną *n*-heksan/EtOAc (1:1 v/v). Otrzymano czysty produkt **17** (90%).

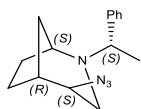


(*E*)-Oksym 2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-3-karboalehydu (**17**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.12 (m, 5H), 6.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.52 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.79 – 1.76 (m, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.50 – 1.22 (m, 6H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.²⁶³

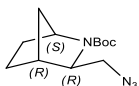
4.2.1.6. Synteza bicyklicznych azydków **19** oraz **24**, **25**

W kolbie dwuszyjnej zaopatrzonej we wlot argonu rozpuszczono alkohol **12** (1.0 równoważnika) w suchym toluenie, ochłodzono w łaźni lodowej, dodano PPh₃ (1.5 równoważnika), a następnie powoli 1 M roztwór HN₃ w toluenie (1.3 równoważnika) oraz kroplami w ciągu 1 h 40% roztwór DEAD w toluenie (1.5 równoważnika). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 18 h. Następnie rozpuszczalnik odparowano, do pozostałości dodano H₂O i poddano ekstrakcji Et₂O. Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, eluując mieszaniną *n*-heksan/EtOAc (3:1 v/v). Otrzymano czysty produkt **19** (do 88%).



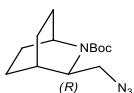
(1*S*,4*S*,5*R*)-4-azydo-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyclo[3.2.1]oktan (**19**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 – 1.28 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 2.12 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.24 (AB, dd, *J* = 13.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.56 (AB, q, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 5H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.¹⁷⁰



(1S,3R,4R)-3-(azydometylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**24**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.54 (ddd, $J = 38.4, 12.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J = 52.8, 9.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J = 45.2, 21.6, 2.4$ Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.77 – 1.50 (m, 4H), 1.43 – 1.37 (m, 11H [s, 9H + 2H]), 1.26 – 1.23 (m, 1H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi (dla enancjomerycznej formy (1*R*,3*S*,4*S*)).²⁵⁹

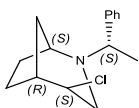


(3R)-3-(azydometylo)-2-azabicyklo[2.2.2]oktano-2-karboksylan tert-butylu (**25**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.99 – 3.86 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 50.0, 8.4$ Hz, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.87 – 1.43 (m, 17H) ppm.

4.2.1.7. Synteza bicyklicznego chlorku **21**

Alkohol **12** (1.0 g, 4.3 mmol, 1.0 równoważnika) i pirydynę (0.34 g, 4.3 mmol, 0.35 ml, 1.0 równoważnika) rozpuszczono w bezwodnym CH_2Cl_2 i ochłodzono w łaźni lodowej, a następnie dodano powoli SOCl_2 (1.0 g, 8.6 mmol, 0.62 ml, 2.0 równoważniki). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Po tym czasie mieszaninę zalkalizowano 10% wodnym roztworem NaOH i ekstrahowano trzykrotnie CH_2Cl_2 . Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , a następnie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surową mieszaninę oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikazelu, elując mieszaniną *n*-heksan/EtOAc (5:1 v/v). Otrzymano czysty produkt **21** (83%).



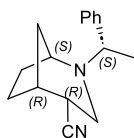
(1S,4S,5R)-4-chloro-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan (**21**)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 – 7.20 (m, 5H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.43 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.48 – 1.28 (m, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.¹⁷⁰

4.2.1.8. Synteza bicyklicznego nitrylu **22**

Rozpuszczony w EtOH (15 ml) bicykliczny chlorek **21** (0.25 g, 1 mmol, 1.0 równoważnika) wkraplano do wodnego roztworu NaCN (0.12 g, 2.4 mmol, 2.4 równoważnika w 10 ml H_2O). Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 34 h. Po tym czasie usunięto łaźnię olejową, mieszaninę

ochłodzono do temperatury otoczenia i dodano 10% wodnego roztworu NaOH oraz etanolu. Następnie całość ekstrahowano Et₂O (3 x 15 ml). Zebrane fazy organiczne zostały osuszone nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowane na wyparce rotacyjnej. Surowa mieszanina została oczyszczona techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, elując mieszaniną *n*-heksan/EtOAc (3:1 v/v). Otrzymano czysty produkt **22** (79%).

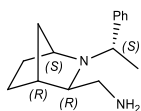


(1*S*,4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-karbonitryl (**22**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.24 (m, 4H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 3.41 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.73 – 2.76 (m, 1H), 2.53 – 2.49 (m, 1H), 2.40 – 2.38 (m, 1H), 2.22 – 2.28 (m, 1H), 2.18 – 2.15 (m, 1H), 1.89 – 1.57 (m, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 2H), 1.35 – 1.39 (m, 4H) ppm.

4.2.1.9. Synteza bicyklicznych diamin **18**, **20**, **23** oraz **26**, **27**

Zawiesinę LiAlH₄ (0.39 g, 10.2 mmol, 2.5 równoważnika) w suchym THF (20 ml) ochłodzono w łaźni lodowej, po czym powoli wkraplano oksym **17** (1.0 g, 4.1 mmol, 1.0 równoważnika) rozpuszczony w suchym THF (10 ml). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Reakcję zakończono dodając do układu 10% wodnego roztworu NaOH. Po wytrąceniu białego osadu ciecz zdekantowano i odparowano na wyparce rotacyjnej. Osad przemyto obficie Et₂O, połączono z zagęszczoną mieszaniną reakcyjną, rozpuszczalnik odparowano. Do pozostałości dodano H₂O i ekstrahowano trzykrotnie CH₂Cl₂. Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, elując mieszaniną CH₂Cl₂/MeOH (9:1 v/v). Otrzymano czysty produkt **18** (75%).

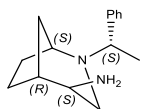


((1*S*,3*R*,4*R*)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylo)metylo-amina (**18**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 – 7.22 (m, 4H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 3.52 – 3.50 (m, 1H), 3.28 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.98 – 1.96 (m, 1H), 1.71 – 1.63 (m, 4H), 1.30 – 1.18 (m, 5H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.²⁶³

Azydek **19** (1.0 g, 3.9 mmol, 1.0 równoważnika) oraz PPh₃ (1.54 g, 5.8 mmol, 1.5 równoważnika) rozpuszczono w MeOH (15 ml). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej, przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej, a pozostałość

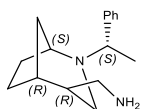
oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, eluując mieszaniną CH₂Cl₂/MeOH (9:1 v/v). Otrzymano czysty produkt **20** (92%).



(1*S*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-amina (**20**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 – 7.28 (m, 4H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.34 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.58 – 2.57 (m, 1H), 2.25 – 2.24 (m, 2H), 2.16 – 2.13 (m, 1H), 2.04 – 2.02 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 4H), 1.36 – 1.22 (m, 6H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.¹⁷⁰

Do zawiesiny LiAlH₄ (0.11 g, 3.0 mmol, 3.0 równoważniki) w suchym THF (15 ml) ochłodzonej w łaźni lodowej, wkraplano powoli bicykliczny nityryl **22** (0.24 g, 1.0 mmol, 1.0 równoważnika) rozpuszczony w suchym THF (10 ml). Łaźnię lodową usunięto, reakcję mieszano na mieszadle magnetycznym przez 24 h. Następnie wygaszono ją dodając 10% wodnego roztworu NaOH. Ciecz zdekantowano z białego osadu, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad przemyto obficie Et₂O, połączone z odparowaną mieszaniną reakcyjną i ponownie rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej. Pozostałość ekstrahowano trzykrotnie CH₂Cl₂ (15 ml) z H₂O. Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, a następnie odparowano. Surową mieszaninę oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, eluując mieszaniną CH₂Cl₂/MeOH (95:5 v/v). Otrzymano czysty produkt **23** (64%).

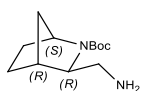


((1*S*,4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-yl)metyloamina (**23**)

Żółtawy olej; 156 mg; wydajność 64%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 – 7.26 (m, 4H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 3.58 – 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.33 – 3.28 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.82 – 2.72 (s, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.31 – 2.28 (m, 1H), 2.21 – 2.18 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.13 – 2.08, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 1H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.56 (br s, 3H), 1.39 – 1.27 (m, 5H), 1.24 – 1.18 (m, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 146.3, 128.4, 127.3, 126.7, 62.8, 56.2, 46.8, 44.3, 43.8, 36.7, 34.3, 29.8, 21.8, 21.7 ppm. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₁₉H₂₄N₂]⁺ m/z: 245.2018, oznaczono [M + H]⁺: 245.2014.

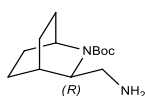
Azydek **24** lub **25** (1.0 równoważnika) rozpuszczono w bezwodnym EtOH i dodano 10% Pd/C (10 wt%). Całość mieszano przez minimum 1.5 h, przy ciśnieniu 3.5 bar H₂, doprowadzanego z generatora wodoru.²⁵⁹ Reakcję zakończono przez filtrację mieszaniny na warstwie celitu

i odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Reakcja przebiega w sposób ilościowy, bez konieczności dodatkowego oczyszczania produktu końcowego.



(1*S*,3*R*,4*R*)-3-(aminometylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**26**)

Żółtawy olej; 219.5 mg; wydajność 97%. Mieszanina rotamerów: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.99 (s, 1H), 3.17 – 3.14 (m, 1H), 2.86 – 2.81 (dd, $J = 8.0$ Hz, 5.2 Hz, 1 H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 5H), 1.54 – 1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 – 1.16 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 156.2, 79.54, 66.7, 57.9, 45.5, 39.6, 35.0, 30.2, 28.6, 27.7 ppm. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ m/z: 227.1759, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 227.1760.^{259,282}

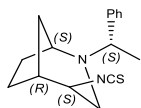


(3*R*)-3-(aminometylo)-2-azabicyklo[2.2.2]oktano-2-karboksylan tert-butylu (**27**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98 – 3.84 (m, 1H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 3.04 (dd, $J = 12.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 1.94 – 1.29 (m, 20H) ppm.

4.2.1.10. Synteza bicyklicznego izotiocyjanianu **48**

DCC (1.40 g, 6.8 mmol, 1.0 równoważnika) oraz CS_2 (3.30 g, 43.3 mmol, 2.6 ml, 6.4 równoważnika) rozpuszczono w Et_2O (30 ml), schłodzono do -10 °C, po czym dodano bicyklicznej aminy **20** (1.56 g, 6.8 mmol, 1.0 równoważnika). Łaźnię chłodzącą usunięto, reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 h. Po tym czasie mieszaninę przesączono przez warstwę celitu, rozpuszczalnik usunięto na wyparce rotacyjnej i oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, eluując mieszaniną *n*-heksan/ EtOAc (3:1 v/v). Otrzymano czysty produkt **48** (79%).

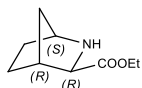


(1*S*,4*S*,5*R*)-4-izotiocyjano-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan (**48**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.46 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.18 – 2.15 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.48 – 1.37 (m, 1H), 1.35 – 1.24 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 145.3, 131.2, 128.6, 127.4, 127.0, 62.1, 57.3, 55.7, 49.7, 40.1, 34.5, 27.0, 22.3, 21.7$ ppm. IR (KBr): 3053, 2928, 2111, 1685, 1628, 1453, 1342, 1135, 957, 701 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}]^+$ m/z: 273.1425, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 273.1429.

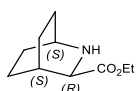
4.2.1.11. Hydrogenoliza aminoestrów **4a** oraz **5**

W bezwodnym etanolu (20 ml) rozpuszczono aminoester **4a** lub **5** (1.0 równoważnika) i dodano 10% Pd/C (10 wt%). Całość umieszczono w reaktorze, w atmosferze H₂ przy ciśnieniu 7 bar i mieszano przez 24h. Reakcję zakończono przez filtrację mieszaniny na warstwie celitu i odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Reakcja przebiega zazwyczaj w sposób ilościowy, bez konieczności dodatkowego oczyszczania produktu końcowego.



(1*S*,3*R*,4*R*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksylan etylu (**8**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.61 – 2.60 (m, 1H), 2.25 (br s, 2H), 1.65 – 1.36 (m, 5H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³³⁸

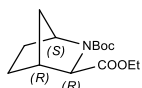


(1*S*,3*R*,4*S*)-2-azabicyklo[2.2.2]oktano-3-karboksylan etylu (**9**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.70 – 3.69 (m, 1H), 2.91 – 2.89 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 1.99 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.45 (m, 8H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi (dla enancjomerycznej formy (1*R*,3*S*,4*S*)).¹²⁶

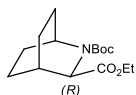
4.2.1.12. Synteza zabezpieczonych aminoestrów **10** oraz **11**

W kolbie dwuszyjnej zaopatrzonej we wlot argonu rozpuszczono aminoester **8** lub **9** (1.0 równoważnika) w CH₂Cl₂, dodano Et₃N (1.0 równoważnika) oraz Boc₂O (1.1 równoważnika). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 18 h. Po tym czasie dodano H₂O i ekstrahowano trzykrotnie CH₂Cl₂. Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, elując mieszaniną *n*-heksan/EtOAc (1:1 v/v). Otrzymano czysty produkt **10** lub **11** (do 83%)



(1*S*,3*R*,4*R*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2,3-dikarboksylan 3-etylu-2-tert-butylu (**10**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.37 – 4.11 (m, 3H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 2.65 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.93 – 1.57 (m, 4H), 1.54 – 1.38 (m, 11, [s, 9H + m, 2H]), 1.28 – 1.22 (m, 3H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi (dla enancjomerycznej formy (1*R*,3*S*,4*S*)).⁹⁰

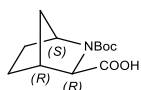


(3R)-2-azabicyklo[2.2.2]oktano-2,3-dikarboksylan 2-*tert*-butylu-3-etylu (**11**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.23 – 4.08 (m, 4H), 2.17 – 1.96 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.69 – 1.50 (m, 5H), 1.45 – 1.37 (m, 10H), 1.27 – 1.20 (m, 3H) ppm.

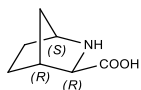
4.2.1.13. *Hydroliza zasadowa aminoestrów 8 oraz 10*

Aminoester **10** (0.27 g, 1.0 mmol, 1.0 równoważnika) rozpuszczono w minimalnej ilości DMSO, po czym dodano 6 ml 10% wodnego roztworu NaOH. Całość mieszano w temperaturze wrzenia przez 24 h, po czym zneutralizowano 6 M wodnym roztworem HCl, dodano CH₂Cl₂ i ekstrahowano trzykrotnie (3 x 15 ml). Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczono przez krystalizację z Et₂O. Otrzymano czysty produkt **31** (84%). Pochodną **59** otrzymano tą samą metodą, przy czym izolacja produktu jest dość uciążliwa, stąd zaleca się zastosowanie innej procedury, np. opisanej przez zespół Anderssona.³¹⁷



Kwas (*1S,3R,4R*)-2-(*tert*-butoksykarbonylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksylowy (**31**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.54 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.02 – 2.97 (m, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.46 – 1.37 (m, 2H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³³⁹



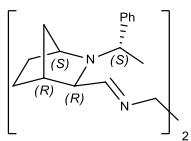
Kwas (*1S,3R,4R*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksylowy (**59**)

¹H NMR (400 MHz, MeOH – d₄) δ 4.07 (s, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 4H), 1.61 – 1.54 (m, 2H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi (dla enancjomerycznej formy (*1R,3S,4S*)).³⁴⁰

4.2.1.14. *Synteza dimerycznej iminy 29*

Imina **29** została przygotowana wg zmodyfikowanej procedury.²⁶³ Aldehyd **16** (1.0 g; 4.6 mmol, 1.0 równoważnika) oraz etylenodiaminę (0.14 g; 0.16 ml, 2.3 mmol, 0.5 równoważnika) rozpuszczono w suchym CH₂Cl₂, dodano bezwodnego Na₂SO₄. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej, przez 24 h. Następnie środek suszący odfiltrowano, rozpuszczalnik usunięto na wyparce rotacyjnej. Do pozostałości dodano H₂O i ekstrahowano trzykrotnie Et₂O (3 x 10 ml). Zebrane fazy

organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany osad poddano krystalizacji z eteru naftowego. Otrzymano czysty produkt **29** (74%).

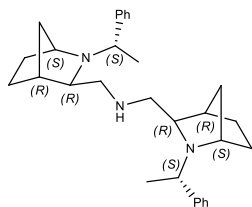


(N¹E,N²E)-N¹,N²-bis(((1S,3R,4R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylo)metyleno)etano-1,2-diamina (29)

Bezbarwne kryształy; 800 mg; wydajność 74%; tt 89 – 90 °C. $[\alpha]_D^{20} = +78.1$ (*c* 0.8, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 – 7.20 (m, 9H), 7.16 – 7.14 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (br s, 2H), 3.51 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.58 – 2.50 (m, 4H), 2.19 – 2.18 (m, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.75 – 1.58 (m, 4H), 1.42 – 1.25 (m, 10H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.3, 145.5, 128.2, 128.1, 127.2, 71.8, 60.9, 60.7, 58.5, 43.6, 36.1, 29.5, 22.8, 22.6 ppm. IR (KBr): 3083, 3059, 3024, 2967, 2868, 2843, 1666, 1110, 1053 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₃₂H₄₂N₄]⁺ m/z: 483.3478, oznaczono [M + H]⁺: 483.3488.

4.2.1.15. Synteza poliamin **28** oraz **30**

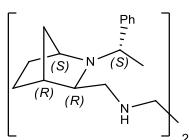
Aldehyd **16** (1.0 g, 4.4 mmol, 1.0 równoważnika) oraz diaminę **18** (1,0 g, 4.4 mmol, 1.0 równoważnika) rozpuszczono w suchym CH₂Cl₂, dodano bezwodnego Na₂SO₄. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 h. Następnie środek suszący odfiltrowano, rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Surową mieszaninę rozpuszczono w MeOH (15 ml), dodano NaBH₄ (0.22 g, 5.7 mmol, 1.3 równoważnika) i całość mieszano w temperaturze pokojowej, przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodano H₂O i ekstrahowano CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Surową mieszaninę oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, elując mieszaniną CH₂Cl₂/MeOH (7:3 v/v). Otrzymano czysty produkt **28** (78%).



Bis-(((1S,3R,4R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylo)metylo)amina (28)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.25 – 7.21 (m, 10H), 3.52 (br s, 2H), 3.36 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 4H), 1.76 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 6H), 1.34 – 1.14 (m, 16H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.²⁶³

Iminę **29** (1.0 g, 2.3 mmol, 1.0 równoważnika) rozpuszczono w MeOH (15 ml), dodano NaBH₄ (0,11 g, 3.0 mmol, 1.3 równoważnika) i całość mieszano w temperaturze pokojowej, przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodano H₂O i ekstrahowano CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano na wyparce rotacyjnej. Surową mieszaninę oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, eluując mieszaniną CH₂Cl₂/MeOH (9:1 → 7:3 v/v). Otrzymano czysty produkt **30** (88%).

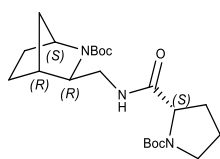


N,N'-Bis[2-((1*S*,3*R*,4*R*)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylo)metylo]etylo-1,2-diamina (**30**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 – 7.31 (m, 4H), 7.27 – 7.19 (m, 6H), 3.59 (br s, 2H), 3.45 – 3.41 (m (2 x q nałożone), 4H), 2.14 – 2.13 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 8H), 1.74 – 1.52 (m, 8H), 1.39 – 1.22 (m, 12H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.²⁶³

4.2.2. Procedura syntezy pochodnych amidowych **34** oraz **35**

Diaminę **26** (0.32 g, 1.4 mmol, 1.0 równoważnika), N-Boc-prolinę (0.32 g, 1.5 mmol, 1.1 równoważnika), K₂CO₃ (0.39 g, 2.8 mmol, 2.0 równoważniki) oraz DCC (0.29 g, 1.4 mmol, 1.0 równoważnika) rozpuszczono w CH₃CN (15 ml) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Następnie mieszaninę przesączono przez warstwę celitu, rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, eluując mieszaniną CH₂Cl₂/MeOH (9:1 v/v). Otrzymano czysty produkt **34** (71%).

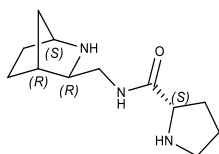


(1S,3R,4S)-3-(((*S*)-1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyno-2-karboksyamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan *tert*-butylu (**34**)

Białe krystaliczne ciało stałe; 417 mg; wydajność 71%; tt 73-75 °C; [α]_D²⁰ = -7.7 (c 0.65, CH₂Cl₂).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 – 7.79 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.52 – 3.33 (m, 4H), 3.10 – 3.05 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.14 – 1.80 (m, 4H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.50 – 1.43 (s, 21H), 1.30 – 1.25 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 173.1, 157.0, 79.9, 63.5, 61.4, 60.7, 58.3, 47.0, 45.4, 40.5, 35.4, 31.4, 29.9, 28.6, 28.5, 27.7, 24.3, 23.7 ppm. IR (KBr): 3431,

2976, 2931, 1693, 1676, 1395, 1366, 1166, 1118, 1092, cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5]^+$ m/z: 424.2812, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 424.2816.

Amid **34** zadano mieszaniną TFA/ CH_2Cl_2 (1:1 v/v) i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Następnie zneutralizowano 25% wodnym roztworem amoniaku, dodano CH_2Cl_2 i ekstrahowano trzykrotnie (3 x 15 ml). Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, elując mieszaniną $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1 v/v) oraz przez rekrytalizację z Et_2O . Otrzymano czysty produkt **35** (64%).

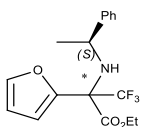


(S)-*N*-((*1S,3R,4R*)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ylometylo)pirolidyno-2-karboksyamid (**35**)

Białe kryształy; 84.5 mg; wydajność 64%; tt 65°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.3$ (c 0.57, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 1.53 – 1.57 (m, 1H), 1.71 – 1.94 (m, 6H), 2.02 – 2.11 (m, 3H), 2.41 – 2.48 (m, 1H), 2.58 (br s, 1H), 3.34 – 3.50 (m, 4H), 4.10 (br s, 1H), 4.30 – 4.34 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOH- d_4): δ 27.7, 29.1, 30.9, 33.5, 38.0, 42.5, 44.7, 50.0, 62.4, 63.7, 66.9, 173.6 ppm. IR (KBr): 3432, 2927, 2113, 1680, 1123, 637, 616 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}]^+$ m/z: 224.1765, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 224.1756.

4.2.3. Ogólna procedura prowadząca do heterocyklicznych aminoestrów **6**

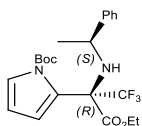
Iminoester **3b** rozpuszczono w CH_2Cl_2 , ochłodzono do -78 °C w atmosferze argonu i w 10-minutowych odstępach dodawano kolejno: TFA (1.0 równoważnika), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.0 równoważnika) oraz furan lub *N*-Boc-pirol (1.2 równoważnika). Reakcję prowadzono przez 24 h, następnie zakończono ją dodając nasyconego roztworu NaHCO_3 i ekstrahując trzykrotnie CH_2Cl_2 . Zebrane fazy organiczne osuszono nad Na_2SO_4 i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surową mieszaninę reakcyjną oczyszczono na silikażelu (eluent: cykloheksan/ CH_2Cl_2 1:1 v/v dla **6a**; flash, eluent: eter naftowy/ CH_2Cl_2 30:1 \rightarrow 20:1 v/v dla **6b**)



3,3,3-Trifluoro-2-(furan-2-yl)-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)propionian etylu (**6a**)

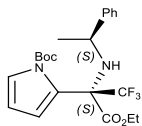
Mieszanina diastereoizomerów. Bezbarwny olej; 737 mg; wydajność 29%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 4H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.34 – 6.33

(m, 1H), 6.22 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 2H), 3.80 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.77 (br s, 1H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 146.2, 145.8, 142.8, 127.9, 126.3, 125.2, 122.3, 111.7, 110.4, 68.8 (q, $J = 112.0$ Hz), 63.2, 53.8, 26.2, 13.9 ppm. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3]^+$ m/z: 342.1317, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 342.1317.



2-((*R*)-3-etoksy-1,1,1-trifluoro-3-okso-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)propan-2-ylo)-1*H*-pirolilo-1-karboksylan tert-butylu (**6b**)

Żółto-brązowy olej; 366 mg; wydajność 11%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -122.9$ (c 0.78, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 5H), 6.39 – 6.37 (m, 1H), 6.18 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 3.48 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.27 (br s, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.4, 149.0, 147.1, 128.3, 127.9, 126.6, 126.4, 126.3, 125.8, 123.0, 117.9 (q, $J = 11.6$ Hz), 110.2, 84.6, 69.3 (q, $J = 103.2$ Hz), 62.7, 53.5, 28.0, 26.2, 14.0 ppm. IR (KBr): 3402, 2981, 1739, 1603, 1565, 1478, 1348, 1230, 1142, 1080, 1027, 917, 732 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4]^+$ m/z: 441.2001, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 441.2003.



2-((*R*)-3-etoksy-1,1,1-trifluoro-3-okso-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)propan-2-ylo)-1*H*-pirolilo-1-karboksylan tert-butylu (**6b**)

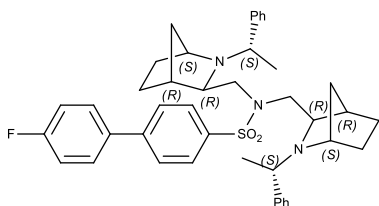
Bezbarwne kryształy; 280 mg; wydajność 9%; $t_{\text{t}} = 45\text{-}46$ °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +74.4$ (c 0.24, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.12 – 7.06 (m, 3H), 6.95 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.86 – 6.75 (m, 2H), 6.56 – 6.54 (m, 1H), 6.12 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.26 – 4.05 (m, 2H), 3.74 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.24 (br s, 1H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 166.9, 148.2, 146.3, 128.2, 127.0, 126.4, 126.0, 123.5, 122.8, 117.1 (q, $J = 11.6$ Hz), 109.6, 83.9, 68.9 (q, $J = 103.2$ Hz), 62.6, 53.4, 27.8, 25.8, 13.9 ppm. IR (KBr): 3402, 2981, 1739, 1603, 1565, 1478, 1348, 1230, 1142, 1080, 1027, 917, 732 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4]^+$ m/z: 441.2001, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 441.2003.

4.2.4. Ogólna procedura syntezy pochodnych sulfonamidowych

Poliaminę **18**, **20**, **23**, **26-28** (1.0 równoważnika), rozpuszczono w CH_2Cl_2 , dodano odpowiedni chlorek sulfonylowy (1.0 równoważnika) oraz nadmiar sproszkowanego KOH (1.8

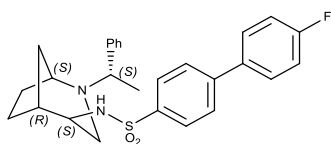
równoważnika). Całość mieszano w temperaturze pokojowej, przez 24 h. Po tym czasie dodano H₂O i ekstrahowano trzykrotnie CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu.

Sulfonamidy **39** oraz **42a-e** zadano mieszaniną TFA/CH₂Cl₂ (1:1 v/v) i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Następnie zneutralizowano 25% wodnym roztworem amoniaku, dodano CH₂Cl₂ i ekstrahowano trzykrotnie (3 x 10 ml). Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu.



*4'-fluoro-N,N-bis(((1S,3R,4R)-2-((S)-1-fenyloetylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylo)metylo)-[1,1'-bifenylo]-4-sulfonamid (**37b**)*

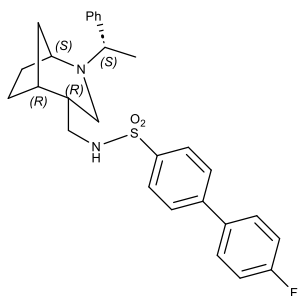
Kremowe ciało stałe; 261 mg; wydajność 77%; tt 96–98 °C; $[\alpha]_D^{20} = +76.5$ (c 0.8; CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.53 (m, 3H), 7.40 – 7.37 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 8H), 6.98 – 6.96 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.46 – 3.42 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.30 – 2.29 (m, 2H), 2.20 – 2.16 (dd, *J* = 7.2, *J* = 3.6 Hz), 2.00 – 1.84 (m, 4H), 1.69 – 1.67 (m, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 1.27 – 1.16 (m, 11H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 163.9, 162.2, 146.6, 143.4, 135.8 (d, *J* = 12.0 Hz), 135.5, 128.9 (d, *J* = 30.0 Hz), 128.4, 128.1, 127.9, 127.0 – 126.8 (d, *J* = 84.0 Hz), 116.1 – 116.0 (d, *J* = 21.6 Hz), 67.0, 61.1, 59.2, 53.3, 38.9, 35.1, 28.4, 23.4, 22.6 ppm. IR (KBr): 3435, 2970, 2871, 1603, 1519, 1343, 1166, 1092, 823, 702, 630 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₄₂H₄₈FN₃O₂S]⁺ m/z: 678.3435, oznaczono [M + H]⁺: 678.3804.



*4'-fluoro-N-(((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenyloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)-[1,1'-bifenylo]-4-sulfonamid (**41a**)*

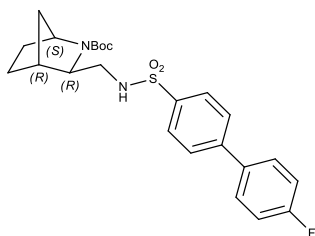
Bezbarwne ciało stałe; 180 mg; wydajność 76%; tt 139-140 °C; $[\alpha]_D^{20} = -18.0$ (c 0.7; CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 – 7.64 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 3H), 7.18 – 7.14 (m, 4H), 5.04 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.18 – 3.17 (m, 1H), 3.02 (br s, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.86 – 1.84 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.32 – 1.22 (m, 5H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 164.4, 161.9, 145.4, 144.0, 139.3, 135.5 (d, *J* = 14.0 Hz), 129.0 (d, *J* = 32.0 Hz), 128.5, 127.4 (d, *J* = 20.4), 127.2, 127.0, 116.0 (d, *J* = 86.8 Hz), 62.3, 55.7, 52.7, 49.2,

40.0, 34.4, 27.2, 21.7 (d, $J = 164.4$ Hz) ppm. IR (KBr): 3436, 3294, 1927, 1601, 1520, 1491, 1319, 1043, 823, 664 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ m/z: 465.2012, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 465.2016.



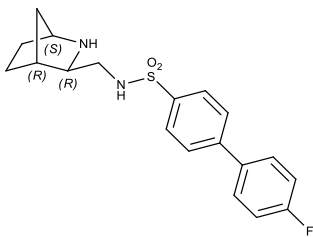
4'-fluoro-N-(((1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)metylo)-[1,1'-bifenylo]-4-sulfonamid (40)

Białe ciało stałe; 180 mg; wydajność 77%; tt 128-129 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29.4$ (c 0.7; CH_2Cl_2). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 4H), 7.55 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H) 5.48 (br s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.32 – 3.31 (m, 1H), 3.14 – 3.13 (m, 1H), 3.08 – 3.05 (m, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 3H), 1.19 – 1.92 (m, 1H), 1.73 – 1.72 (m, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 163.9, 162.3, 144.2, 138.7, 135.6, 129.0 (d, $J = 30.0$ Hz), 128.5, 127.7, 127.4, 127.4, 116.1, 115.9, 62.8, 56.1, 46.5, 46.0, 38.2, 38.0, 34.3, 29.4, 22.1, 21.0 ppm. IR (KBr): 3438, 3259, 2926, 1736, 1603, 1490, 1327, 1157, 1096, 825, 702, 631 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ m/z: 479.2169, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 479.2162.



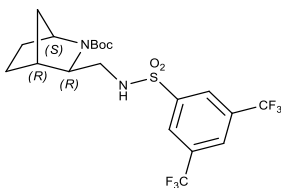
(1S,3R,4S)-3-((4'-fluoro-[1,1'-bifenylo]-4-ylo-sulfonamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (42a)

Bezbarwne kryształy. 392 mg; wydajność 78%; tt 87-89 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.4$ (c 0.9; CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91 – 7.89 (m, 2H), 7.64 – 7.62 (m, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.81 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.34 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.13 – 3.08 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.70 – 1.52 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.39 – 1.21 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 164.4, 161.9, 135.7, 129.1, 129.0, 127.7, 127.5, 116.2, 166.0, 80.6, 63.3, 58.0, 40.8, 38.7, 34.8, 29.8, 28.5, 27.6 ppm. IR (KBr): 3435, 2975, 2930, 1691, 1393, 1163, 1098 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}]^+$ m/z: 461.1910, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 461.1909.



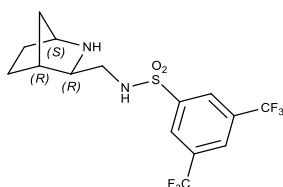
N-((1S,3R,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ylometylo)-4'-fluoro-[1,1'-bifenylo]-4-sulfonamid
(43a)

Bezbarwne ciało stałe; 8 mg; wydajność 46%; tt 155 °C; $[\alpha]_D^{20} = -20.9$ (*c* 0.4; CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 7.91 – 7.88 (m, 2H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.52 – 1.50 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 1.21 – 1.18 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 164.4, 161.9, 144.4, 138.7, 135.6 (d, *J* = 14.0 Hz), 129.1 – 129.0 (d, *J* = 25.2 Hz), 127.7 – 127.6 (d, *J* = 7.8 Hz), 116.2 – 166.0 (d, *J* = 84.4 Hz), 60.7, 56.5, 47.3, 39.4, 34.7, 31.8, 28.4 ppm. IR (KBr): 3436, 3319, 1606, 1520, 1326, 1158, 1097, 816, 632 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₁₉H₂₁FN₂O₂S]⁺ m/z: 361.1386, oznaczono [M + H]⁺: 361.1386.



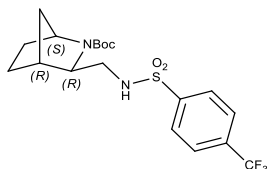
(1S,3R,4R)-3-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo-sulfonamido)metylo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (42c)

Białe ciało stałe; 134 mg; wydajność 58%; tt 141-143 °C; $[\alpha]_D^{20} = +39.2$ (*c* 1.1; CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.33 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.16 – 3.14 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.28 – 2.27 (m, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.27 – 1.24 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 143.6, 133.0, 132.8, 127.4, 125.9, 121.8, 81.2, 63.3, 58.4, 49.1, 40.9, 35.6, 29.6, 28.4, 27.7 ppm. IR (KBr): 3435, 3300, 2983, 2885, 1685, 1402, 1367, 1342, 1279, 1196, 1169, 1134, 1060 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₂₀H₂₄F₆N₂O₄S]⁺ m/z: 503.1439, oznaczono [M + H]⁺: 503.1447.



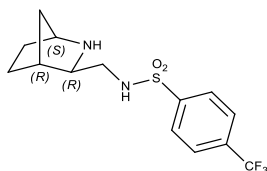
N-((1S,3R,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ylometylo)-3,5-bis(trifluoro-metylo)benzeno-sulfonamid (43c)

Kremowe ciało stałe. 75 mg; wydajność 69%; tt 174-176 °C; $[\alpha]_D^{20} = -32.9$ (*c* 0.88; CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 14.4, 4.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 14.4, 10.0 Hz, 1H), 2.51 (br s, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.82 – 1.79 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.33 – 1.14 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.9, 133.1 (q, *J* = 137.2 Hz), 127.3, 126.4, 123.9, 121.2, 64.1, 58.6, 44.5, 38.8, 35.4, 27.7, 26.4 ppm. IR (KBr): 3435, 2962, 2926, 1676, 1446, 1362, 1279, 1180, 1165, 1141, 1099 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₁₅H₁₆F₆N₂O₄S]⁺ *m/z*: 403.0840, oznaczono [M + H]⁺ 403.0837.



(1S,3R,4R)-3-((4-(trifluorometylo)fenylo-sulfonamido)metylo)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (42d)

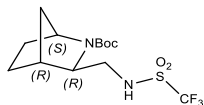
Bezbarwne kryształy. 442 mg; wydajność 77%; tt 174-176 °C; $[\alpha]_D^{20} = +45.4$ (*c* 0.54; CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (br s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.33 – 3.31 (m, 1H), 3.12 – 3.09 (m, 1H), 2.86 – 2.82 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.69 – 1.53 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.43 – 1.19 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 144.0, 127.6, 126.18, 124.8, 80.8, 63.3, 58.2, 48.9, 40.8, 35.5, 29.6, 28.5, 27.6 ppm. IR (KBr): 3435, 2984, 2883, 1697, 1661, 1405, 1325, 1174, 1133, 1064, 1051 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₁₉H₂₅F₃N₂O₄S]⁺ *m/z*: 435.1565, oznaczono [M + H]⁺: 435.1565.



N-((1S,3R,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ylometylo)-4-(trifluorometylo)benzeno-sulfonamid (43d)

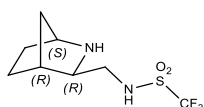
Bezbarwne ciało stałe. 256 mg; wydajność 75%; tt 195-197 °C; $[\alpha]_D^{20} = -27.6$ (*c* 1.28; CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 14.4, 10.0 Hz, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (150 MHz,

CDCl₃): δ 143.23, 134.76, 134.54, 134.32, 127.70, 126.59, 126.57, 126.54, 126.52, 119.9, 64.4, 58.8, 44.1, 38.8, 35.5, 27.7, 25.8 ppm. IR (KBr): 3428, 2922, 1348, 1327, 1165, 1126, 1063, 842 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₁₄H₁₇F₃N₂O₂S]⁺ m/z: 335.1041, oznaczono [M + H]⁺: 335.1037.



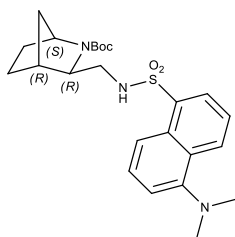
(1S,3R,4R)-3-((trifluorometylosulfonamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**42e**)

Bezbarwny olej; 496 mg; wydajność 52%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (br s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 3.37 – 3.34 (m, 1H), 3.15 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 2H), 1.63 – 1.60 (m, 2H), 1.49 – 1.46 (m, 10H), 1.34 – 1.32 (m, 1H) ppm. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₁₃H₂₁F₃N₂O₄SNa]⁺ m/z: 381.1072, oznaczono [M + Na]⁺: 381.0972.



N-((*1S,3R,4R*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylo)-1,1,1-trifluorometano-sulfonamid (**43e**)

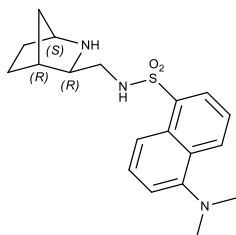
Bezbarwne kryształy; 139 mg; wydajność 39%; tt 235 °C, zwęglenie; [α]_D²⁰ = -3.7 (*c* 0.89; MeOH). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 3.95 (br s, 1H), 3.24 – 3.18 (m, 2H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 3H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), 1.59 – 1.56 (m, 1H), 1.51 – 1.47 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, MeOH-*d*₄): δ 121.8 (q), 65.7, 57.9, 47.7 (nałożony z pikiem rozpuszczalnika), 38.3, 34.1, 27.2, 25.6 ppm. IR (KBr): 3436, 3152, 3080, 2989, 2925, 1272, 1210, 1188, 1152, 1141, 1088 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₈H₁₃F₃N₂O₂S]⁺ m/z: 259.0728, oznaczono [M + H]⁺: 259.0727.



(1S,3R,4R)-3-((5-(dimetylo-amino)naftaleno-1-sulfonamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**42b**)

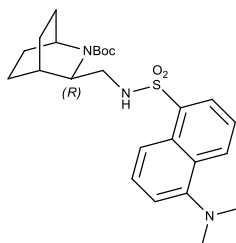
Zielonkawe ciało stałe; 190 mg; wydajność 30%; tt 90 °C; [α]_D²⁰ = +12.4 (*c* 3.25; MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.52 – 8.50 (m, 1H), 8.33 – 8.31 (m, 1H), 8.22 – 8.19 (m, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.18 – 7.16 (m, 1H), 7.01 – 7.00 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.31 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.83 – 2.78 (m, 1H), 2.25 – 2.24 (m, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 4H), 1.44 – 1.38 (m, 10H, [s, 9H + m, 1H]), 1.18 – 1.16 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.9, 151.5, 135.2, 130.0, 129.8, 129.3, 128.2, 123.2, 119.5, 115.2, 80.4, 63.5, 58.2, 48.6, 45.6, 40.8, 35.4, 29.7,

28.5, 27.4 ppm. IR (KBr): 3435, 2975, 2873, 1694, 1670, 1479, 1456, 1394, 1367, 1163, 1146, 1118, 1095, 1072 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+$ m/z: 460.2265, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 460.2270.



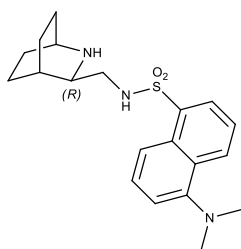
N-((1S,3R,4R)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylo)-5-(dimetylo-amino)naftaleno-1-sulfonamid (43b)

Żółto-zielone ciało stałe. 197 mg; wydajność 55%; tt 100–102 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.8$ (c 1.21, DCM). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.25 – 1.29 (m, 2H), 1.38 – 1.39 (m, 1H), 1.53 – 1.61 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.50 – 2.54 (m, 1H), 2.78 – 2.81 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.89 – 2.95 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 3.45 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.51 – 7.57 (m, 2H), 8.21 – 8.22 (m, 1H), 8.29 – 8.32 (m, 2H), 8.52 – 8.54 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 28.3, 31.8, 34.5, 39.3, 45.5, 47.3, 56.3, 60.4, 115.3, 119.1, 123.3, 128.4, 129.3, 129.7, 129.9, 130.3, 135.1, 152.0 ppm. IR (KBr): 790, 1143, 1319, 1406, 1455, 1575, 2949, 3437 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}]^+$ m/z: 360.1746, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 360.1747.



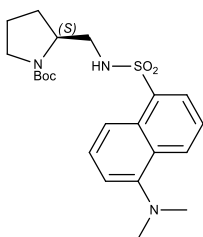
(3R)-3-((5-(dimetylo-amino)naftaleno-1-sulfonamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.2]oktano-2-karboksylian tert-butylu (39)

Zielono-żółte ciało stałe; 571 mg; wydajność 58%; tt 79–81 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.3$ (c 1.25; MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 – 8.52 (m, 1H), 8.37 – 8.35 (m, 1H), 8.22 – 8.17 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 7.00 – 6.99 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.65 – 3.63 (m, 1H), 3.13 – 2.99 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.74 – 1.51 (m, 7H), 1.40 – 1.24 (m, 10H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.3, 135.4, 129.9, 129.1, 128.2, 123.2, 119.7, 115.3, 80.3, 57.9, 49.4, 46.3, 45.6, 45.4, 44.0, 29.0, 28.5, 27.4, 26.0, 25.7, 24.7, 18.7 ppm. IR (KBr): 3293, 2941, 2867, 1690, 1665, 1395, 1327, 1163, 1146, 1122, 1101, 1072 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+$ m/z: 474.2426, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 474.2422.



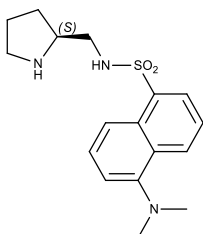
N-((3R)-2-azabicyclo[2.2.2]oktan-3-ylometylo)-5-(dimetyloamino)naftaleno-1-sulfonamid (55)

Żółtawe ciało stałe. 186 mg; wydajność 50%; tt 193–195 °C. $[\alpha]_D^{20} = -62.4$ (c 0.96, DCM). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (dt, $J = 8.7, 1.2$ Hz, 1H), 8.33 – 8.31 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H), 3.82 (dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 14.8, 10.4$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.876 (s, 6H), 2.28 – 2.14 (m, 2H), 1.88 – 1.62 (m, 8H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 19.3, 24.3, 24.5, 25.2, 25.9, 45.0, 45.5, 45.7, 55.8, 115.4, 119.2, 123.2, 128.5, 129.2, 129.6, 130.0, 130.4, 151.9 ppm. IR (KBr): 791, 1143, 1313, 1406, 1455, 1575, 2943, 3292 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}]^+$ m/z: 374.1902, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 374.1899.



(S)-2-((5-(dimetyloamino)naftaleno-1-sulfonamido)metylo)pirolidyno-1-karboksylan tert-butylu

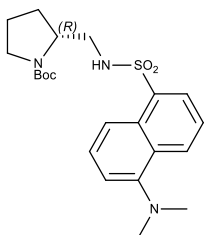
Zielonkawe ciało stałe; 590 mg; wydajność 49%; tt 103-105 °C; $[\alpha]_D^{20} = -17.0$ (c 0.48; MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.56 (m, 1H), 8.35 – 8.21 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.37 – 3.06 (m, 3H), 2.91 – 2.84 (m, 7H), 1.93 – 1.51 (m, 4H), 1.41 – 1.33 (m, 9H), ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.4, 151.6, 135.3, 130.1, 129.4, 128.3, 123.2, 119.6, 115.3, 80.3, 56.9, 48.6, 47.4, 46.8, 45.5, 29.8, 28.5, 23.9, 23.0 ppm. IR (KBr): 3436, 2975, 2930, 2874, 1693, 1670, 1397, 1162, 1145, 1112 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+$ m/z: 434.2114, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 434.2106.



(S)-5-(dimetyloamino)-N-(pirolidyn-2-ylometylo)naftaleno-1-sulfonamid (58)

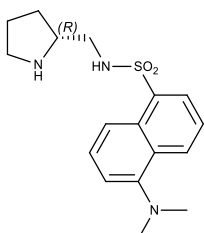
Żółto-zielone ciało stałe. 390 mg; wydajność 40%; tt 68–70 °C. $[\alpha]_D^{20} = +28.8$ (c 0.50, DCM). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 – 1.37 (m, 1H), 1.63 – 1.82 (m, 3H), 2.69 – 2.80 (m, 4H), 2.85 – 2.96 (m, 8H), 3.26 – 3.33 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.59 (m, 2H), 8.22 – 8.24

(m, 1H), 8.29 – 8.31 (m, 1H), 8.52 – 8.54 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 25.5, 28.7, 45.5, 46.0, 46.5, 57.9, 115.3, 119.0, 123.2, 128.4, 129.4, 129.7, 129.9, 130.4, 134.9, 152.0 ppm. IR (KBr): 3292, 2943, 1575, 1455, 1406, 1313, 1143, 791 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}]^+$ m/z: 334.1595, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 334.1589.



(R)-2-((5-(dimetylo-amino)naftaleno-1-sulfonamido)metylo)pirolidyno-1-karboksylan tert-butylu

Żółto-zielone ciało stałe. 170 mg; wydajność 53%; tt 105 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.1$ (c 0.95 MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (m, 1H), 8.34 – 8.20 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.20 – 7.18 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.32 – 3.05 (m, 3H), 2.90 (m, 7H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.41 – 1.33 (m, 9H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.4, 151.8, 135.3, 130.06, 129.2, 128.3, 123.2, 119.5, 115.3, 80.3, 56.9, 48.6, 47.4, 46.7, 45.5, 29.8, 28.5, 23.9, 23.0 ppm. IR (KBr): 3395, 3294, 2975, 2929, 2874, 1694, 1670, 1397, 1162, 1145, 1110, 1073, 1062 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+$ m/z: 434.2114, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 434.2114.



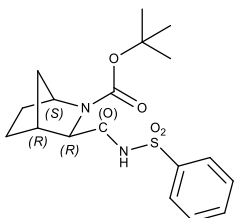
(R)-5-(dimetylo-amino)-*N*-(pirolidyn-2-ylo-metylo)naftaleno-1-sulfonamid (*ent*-58)

Żółto-zielone ciało stałe. 55 mg; wydajność 82%; tt 70 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.4$ (c 2.75 MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 – 8.52 (m, 1H), 8.34 – 8.32 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 24.4, 8.4, 7.6$ Hz, 2H), 7.18 – 7.16 (m, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 3H), 2.98 – 2.94 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 1.96 – 1.76 (m, 3H), 1.60 – 1.51 (m, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.0, 135.0, 130.4, 130.0, 129.8, 129.4, 128.6, 123.2, 119.1, 115.3, 57.9, 47.6, 46.0, 45.5, 28.7, 25.5 ppm. IR (KBr): 3292, 2943, 1575, 1455, 1406, 1313, 1143, 791 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}]^+$ m/z: 434.2114, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 434.2106.

4.2.5. Ogólna procedura syntezy *N*-acylosulfonamidów

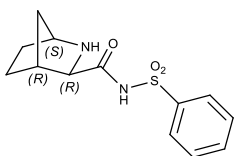
Do roztworu aminokwasu **31** (1.0 równoważnika) w CH₂Cl₂ dodano odpowiedniego sulfonamidu (1.0 równoważnika), DMAP (0.16 równoważnika) oraz EDC (1.0 równoważnika). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 48 h, po czym rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano EtOAc oraz 1M wodnego roztworu HCl. Całość mieszano jeszcze przez przynajmniej 0.5 h. Następnie ekstrahowano trzykrotnie EtOAc, zebrane fazy organiczne przemyto solanką, osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano na wyparce obrotowej. Surowy produkt oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu.

W kolejnym etapie *N*-acylosulfonamidy zadano mieszaniną TFA/CH₂Cl₂ (1:1 v/v) i całość mieszano w temperaturze pokojowej, przez 24 h. Następnie zneutralizowano 25% wodnym roztworem amoniaku, dodano CH₂Cl₂ lub EtOAc i ekstrahowano trzykrotnie (3 x 15 ml). Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu.



(1S,3R,4R)-3-((fenylo-sulfonyl)karbamoilo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan *tert*-butylu (**46a**)

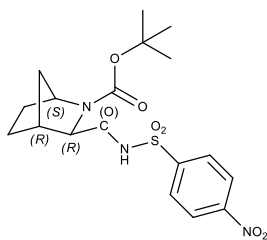
Bezbarwne kryształy. 260 mg; wydajność 34%; tt 145–47 °C. $[\alpha]_D^{20} = +154$ (c 0.30 DCM). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.8 (br s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.73 – 1.25 (m, 15H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 157.6, 139.03, 133.7, 128.91, 128.35, 82.2, 66.6, 58.4, 38.6, 36.8, 29.9, 28.4, 25.9 ppm. IR (KBr): 3450, 2950, 2872, 1736, 1646, 1479, 1434, 1353, 1191, 1164, 1143, 1087 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₁₈H₂₄N₂O₅SNa]⁺ m/z: 403.1304, oznaczono [M + Na]⁺: 403.1302.



(1S,3R,4R)-*N*-(fenylo-sulfonyl)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksyamid (**47a**)

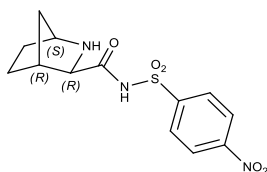
Białe ciało stałe. 145 mg; wydajność 52%; tt 172–175 °C (rozkład). $[\alpha]_D^{20} = +38.4$ (c 0.27, DMSO). ¹H NMR (CDCl₃ + MeOH-*d*₄, 400 MHz): δ 1.04 – 1.20 (m, 3 H), 1.24 – 1.30 (m, 1 H), 1.41 – 1.49 (m, 2 H), 1.56 – 1.69 (m, 2 H), 2.80 (s, 1 H), 3.37 – 3.39 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 7.25 – 7.42 (m, 5 H), 7.74 – 7.79 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃ + MeOH-*d*₄, 125 MHz): δ 29.6, 30.7, 37.9, 44.8, 62.1, 69.3, 130.7, 132.1, 135.4, 175.1 ppm. IR (KBr): 3436, 2998, 2952, 1595, 1564, 1443, 1390, 1352,

1278, 1260, 1137, 1091 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}]^+$ m/z: 281.0960, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 281.0950.



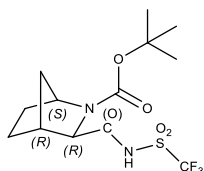
(1S,3R,4R)-3-(((4-nitrofenylo)sulfonylo)karbamoilo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**46b**)

Białe ciało stałe. 154 mg; wydajność 43%; tt 203 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +152.4$ (*c* 0.53 MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.18 (br s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.69 (br s, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.64 – 1.60 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 1.37 – 1.34 (m, 2H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 157.9, 150.8, 144.6, 129.9, 124.2, 82.6, 66.6, 58.5, 38.5, 36.9, 29.9, 28.5, 26.0 ppm. IR (KBr): 3436, 2925, 2878, 1650, 1540, 1457, 1356, 1186, 1087 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF): obliczono dla $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}]^+$ m/z: 448.1154, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 448.1155.



(1S,3R,4R)-N-((4-nitrofenylo)sulfonylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksyamid (**47b**)

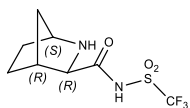
Kremowe ciało stałe. 32 mg; wydajność 64%; tt > 250 °C (rozkład). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.8$ (*c* 0.60 DMSO). ^1H NMR (600 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 8.33 – 8.30 (m, 2H), 8.15 – 8.11 (m, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.57 (br s, 1H), 2.92 – 2.89 (m, 1H), 1.84 – 1.46 (m, 6H) ppm. ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 171.4, 151.0, 148.6, 128.5, 123.6, 65.0, 58.0, 40.8, 33.9, 26.6, 25.2 ppm. IR (KBr): 3435, 1680, 1436, 1401, 1209, 1138 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}]^+$ m/z: 326.0811, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 326.0813.



(1S,3R,4R)-3-(((trifluorometylo)sulfonylo)carbamoilo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**46c**)

Białe ciało stałe. 564 mg; wydajność 61%; tt 139–141 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +185.4$ (*c* 0.33, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.13 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.67 – 1.64 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 12H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.7, 165.8, 157.8, 82.4, 65.7, 58.1,

39.5, 36.8, 30.00, 28.5, 26.4 ppm. IR (KBr): 2974, 2880, 1744, 1639, 1426, 1368, 1199, 1159, 1111 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5]^+$ m/z: 371.0889, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 371.0892.

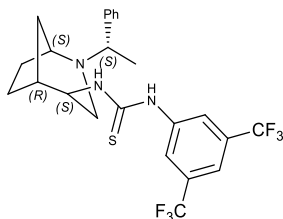


(1S,3R,4R)-*N*-((trifluorometylo)sulfonylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksyamid (**47c**)

Bezbarwne kryształy. 186 mg; wydajność 48%; tt 190 °C. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 4.10 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 1.86 – 1.5 (m, 5H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOH- d_4): δ 172.9, 118.7 (q), 65.8, 58.7, 41.2, 33.5, 26.5, 25.2 ppm. IR (KBr): 3433, 3134, 1681, 1627, 1399, 1209, 1133 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}]^+$ m/z: 273.0521, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 273.0507.

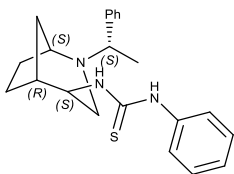
4.2.6. Ogólna procedura syntezy pochodnych tiomocznikowych

Bicykliczny izotiocyanian **48** (1.0 równoważnika) i odpowiednią aminę (1.0 równoważnika) rozpuszczono w CHCl_3 i mieszano w temperaturze pokojowej, przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej, a pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu.



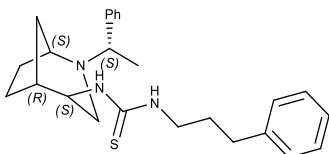
1-(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)-3-((*1S,4S,5R*)-2-((*S*)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)tiomocznik (**50a**)

Białe ciało stałe. 195 mg; wydajność 29%; tt 80 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +82.8$ (c 0.42, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.83 (br s, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 3H), 7.17 – 6.98 (m, 5H), 4.12 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 3H), 1.43 – 1.26 (m, 7H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 178.5, 144.5, 139.0, 133.3, 133.0, 128.5, 127.4, 127.1, 124.3, 121.6, 119.4, 62.4, 56.6, 54.4, 48.8, 37.4, 35.2, 29.8, 27.1, 22.2, 20.7 ppm. IR (KBr): 3288, 3030, 2955, 2870, 1622, 1522, 1474, 1384, 1278, 1178, 1134, 701, 682 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}]^+$ m/z: 502.1752, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 502.1751.



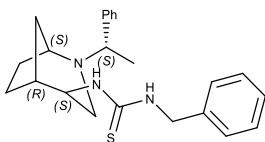
1-fenyl-3-((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)tiomocznik (50b)

Żółte ciało stałe. 53 mg; wydajność 16%; tt 89 °C. $[\alpha]_D^{20} = +66.9$ (c 0.28, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 – 7.54 (m, 3H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.17 – 7.16 (m, 3H), 6.97 (br s, 2H), 6.65 (br s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.74 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 2.18 – 2.15 (m, 1H), 1.76 – 1.54 (m, 3H), 1.44 – 1.20 (m, 7H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.6, 145.4, 136.3, 130.2, 128.5, 127.4, 126.8, 125.4, 62.1, 55.9, 54.2, 49.4, 37.5, 35.2, 27.1, 22.1, 21.0 ppm. IR (KBr): 3368, 3187, 2950, 2863, 1596, 1524, 1496, 1451, 1296, 1168, 1109, 699 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₂₂H₂₇N₃S]⁺ m/z: 366.2004, oznaczono [M + H]⁺: 366.2004.



1-((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)-3-(3-fenylpropyl)tiomocznik (50c)

Kremowe ciało stałe. 180 mg; wydajność 48%; tt 96–98 °C. $[\alpha]_D^{20} = +47.2$ (c 0.55, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 8H), 6.12 (br s, 1H), 5.91 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 2.74 – 2.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (br s, 1H), 2.31 (AB, dd, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 2H), 1.95 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 3H), 1.44 – 1.30 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 179.7, 145.0, 140.9, 128.7, 128.6, 128.5, 127.2, 126.4, 62.4, 56.3, 53.7, 49.2, 43.0, 37.9, 35.0, 33.3, 30.4, 27.2, 22.0, 21.1 ppm. IR (KBr): 3437, 3305, 3210, 3054, 2937, 1599, 1562, 1526, 1304, 1234, 1207, 1127, 1033, 737, 694 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla [C₂₅H₃₃N₃S]⁺ m/z: 408.2473, oznaczono [M + H]⁺: 408.2472.



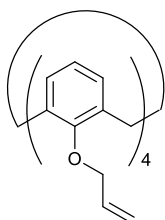
1-benzyl-3-((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)tiomocznik (50d)

Żółtawe ciało stałe. 78 mg; wydajność 22%; tt 90-92 °C. $[\alpha]_D^{20} = +39.9$ (c 0.45, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.20 (m, 10H), 6.49 – 6.32 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 1H), 3.49 – 3.32 (m, 2H), 2.68 (br s, 1H), 2.32 – 2.08 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 7H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 180.4, 136.8, 129.0, 128.6, 128.48, 128.0, 127.5, 127.4, 62.6, 56.7, 53.8, 49.1, 48.1, 37.8, 34.4, 27.1, 22.2, 20.7 ppm. IR (KBr): 3271, 3060, 3028, 2931, 2864, 1650, 1604,

1537, 1494, 1453, 1344, 1218, 1029, 699 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}]^+$ m/z: 380.2160, oznaczono $[\text{M} + \text{H}]^+$: 380.2160.

4.2.7. Opis procedur prowadzących do otrzymania pochodnych kaliksarenowych

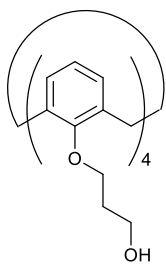
Dostępny handlowo kaliks[4]aren **60** (2.1 g, 5.0 mmol, 1.0 równoważnik) rozpuszczono w bezwodnym DMF (15 ml) i dodano NaH (60% w oleju mineralnym; 1.60 g, 40.0 mmol, 8.0 równoważników) kontrolując temperaturę, aby nie przekroczyła 40 °C, po czym wkroplono bromek allilu (2.59 ml, 30.0 mmol, 6.0 równoważników). Całość mieszano przez 3 h, po czym reakcję wygaszono dodając kilka kropli MeOH. Następnie dodano H₂O (50 ml) i ekstrahowano trzykrotnie Et₂O (3 x 100 ml). Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄, po czym rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt przemyto gorącym MeOH. Otrzymano czysty produkt **61** w postaci białego ciała stałego (76%).



25,26,27,28-Tetraalliloksykaliks[4]aren (**61**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.68 – 6.62 (m, 8H), 6.62 – 6.55 (m, 4H), 6.35 (m, 4H), 5.25 (m, 4H), 5.18 (m, 4H), 4.47 (dt, $J = 6.4, 1.2$ Hz, 8H), 4.42 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H), 3.16 (d, $J = 13.4$ Hz, 4H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³²⁶

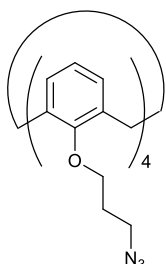
25,26,27,28-Tetraalliloksykaliks[4]aren **61** (0.58 g, 1.0 mmol, 1.0 równoważnik) rozpuszczono w bezwodnym THF (5 ml), zawartość kolby ochłodzono do 0 °C, po czym wkroplono 0.5 M roztwór 9-BBN w THF (24 ml, 12.0 mmol, 12.0 równoważników). Łażnię chłodzącą usunięto, reakcję mieszano przez 1.5 h w temperaturze pokojowej, po czym ponownie całość ochłodzono do 0 °C. Następnie powoli dodano 10 M wodnego roztworu NaOH (0.75 ml) oraz 35% wodnego roztworu H₂O₂ (1.9 ml). Łażnię chłodzącą usunięto, całość mieszano przez 30 min, po czym układ był ogrzewany w temperaturze 60 °C, przez 1.5 h. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano bufor fosforanowy (pH = 7, 1 M, 25 ml), rozpuszczalnik organiczny usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahowano dwukrotnie CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Otrzymany produkt **62** (73%) poddano dalszym przekształceniom bez konieczności dodatkowego oczyszczania.



25,26,27,28-Tetrakis(3-hydroksypropoksy)kaliks[4]aren (**62**)

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 8H), 6.57 – 6.51 (m, 4H), 4.46 (d, $J = 13.2$ Hz, 4H), 4.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 8H), 3.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 8H), 3.16 (d, $J = 13.4$ Hz, 4H), 2.23 – 2.12 (m, 8H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³²⁷

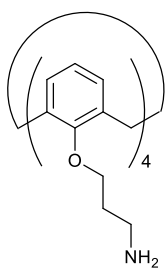
Tetraalkohol **62** (0.28 g, 0.43 mmol, 1.0 równoważnik) rozpuszczono w DMF (4 ml), po czym dodawano kolejno: NaN_3 (0.23 g, 3.44 mmol, 8.0 równoważników), DPPA (0.55 ml, 2.58 mmol, 6.0 równoważników) oraz DBU (0.26 ml, 1.72 mmol, 4.0 równoważniki). Całość mieszano w temperaturze 120 °C, przez 24 h. Po tym czasie reakcję ochłodzono do temperatury pokojowej, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano Et_2O , przemyto dwukrotnie H_2O , a następnie fazę organiczną osuszone nad Na_2SO_4 i odparowano. Produkt **63** (67%) oczyszczono poprzez krystalizację z MeOH.



25,26,27,28-Tetrakis(3-azydopropoksy)kaliks[4]aren (**63**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.64 – 6.57 (m, 12H), 4.33 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H), 3.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 8H), 3.52 (t, $J = 6.7$ Hz, 8H), 3.21 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H), 2.16 (p, $J = 6.9$ Hz, 8H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³²⁷

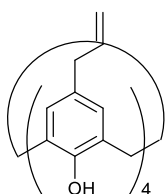
Tetraazydek **63** (0.18 g, 0.24 mmol, 1.0 równoważnik) rozpuszczono w EtOAc (4 ml), po czym dodano $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.95 g) i doprowadzono H_2 pod ciśnieniem atmosferycznym. Reakcję prowadzono na mieszadle magnetycznym przez 4 h. Następnie całość poddano filtracji przez watkę, przemywając obficie MeOH, po czym rozpuszczalniki usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Reakcja przebiega ilościowo, bez konieczności oczyszczania produktu **64**.



25,26,27,28-Tetrakis(3-aminopropoxy)kaliks[4]aren (**64**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.69 – 6.58 (m, 12H), 4.36 (d, $J = 13.4$ Hz, 4H), 4.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 8H), 3.63 – 3.47 (m, 8H), 3.24 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H), 2.20 (q, $J = 6.9$ Hz, 8H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³²²

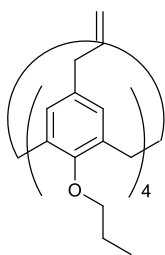
Pochodną **61** (0.58 g, 1.0 mmol, 1.0 równoważnik) rozpuszczono w DEA (10 ml), po czym mieszano w atmosferze argonu, w temperaturze wrzenia, przez 2 h. Następnie całość ochłodzono do temperatury pokojowej, zawartość kolby przelano do zlewki z lodem, dodano stężonego HCl (80 ml), co spowodowało wytrącenie osadu. Surowy produkt (osad) przemyto gorącym EtOH. Otrzymano produkt w postaci ciała stałego (69%).



5,11,17,23-Tetraallilo-25,26,27,28-tetrahydroksykaliks[4]aren (**65**)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.16 (s, 4H), 6.85 (s, 8H), 5.87 (m, 4H), 5.09 – 4.99 (m, 8H), 4.21 (s, 4H), 3.46 (s, 4H), 3.19 (dt, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 8H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³²⁸

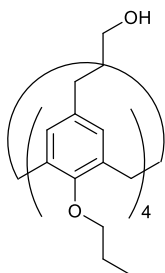
Pochodną **65** (0.40 g, 0.68 mmol, 1.0 równoważnika) rozpuszczono w DMF (7 ml), powoli dodano NaH (60% w oleju mineralnym; 0.22 g, 5.47 mmol, 8.0 równoważników) kontrolując temperaturę reakcji, aby nie przekroczyła 40 °C. Następnie wkroplono 1-bromopropan (0.5 ml, 5.47 mmol, 8.0 równoważników). Całość mieszano w temperaturze pokojowej, przez 24 h. Po tym czasie do mieszaniny dodano bufor fosforanowy (pH = 7, 1 M, 25 ml), po czym ekstrahowano ją dwukrotnie CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Zebrane fazy organiczne osuszono nad Na_2SO_4 i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surową mieszaninę oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej typu flash na silikażelu, elując mieszaniną cykloheksan/EtOAc (9:1, v/v). Otrzymano produkt **66** (89%).



5,11,17,23-Tetraallilo-25,26,27,28-tetrapropoksykaliks[4]aren (66)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.47 (s, 8H), 5.81 (m, 4H), 4.96 (m, 4H), 4.91 (m, 4H), 4.40 (d, $J = 13.0$ Hz, 4H), 3.86 – 3.72 (m, 8H), 3.14 – 3.03 (m, 12H), 2.01 – 1.87 (m, 8H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 12H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³³⁰

Pochodną **66** (0.51 g, 0.67 mmol, 1.0 równoważnik) rozpuszczono w bezwodnym THF (4 ml), zawartość kolby ochłodzono do 0 °C, po czym wkroplono 0.5 M roztwór 9-BBN w THF (16.1 ml, 8.0 mmol, 12.0 równoważników). Łaźnię chłodzącą usunięto, reakcję mieszano przez 1.5 h w temperaturze pokojowej, po czym ponownie całość ochłodzono do 0 °C. Następnie powoli dodano 10 M wodnego roztworu NaOH (0.51 ml) oraz 35% wodnego roztworu H_2O_2 (1.3 ml). Łaźnię chłodzącą usunięto, całość mieszano przez 30 min, po czym układ był ogrzewany w temperaturze 60 °C, przez 1.5 h. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano bufor fosforanowy (pH = 7, 1 M, 25 ml), rozpuszczalnik organiczny usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahowano dwukrotnie CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Otrzymany produkt **67** poddano krystalizacji z CH_3CN (62%).

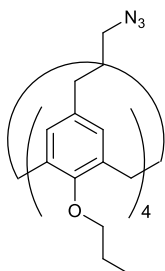


5,11,17,23-Tetrakis(3-hydroksypropylo)-25,26,27,28-tetrapropoksykaliks[4]aren (67)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ 6.49 (s, 8H), 4.41 (d, $J = 12.9$ Hz, 4H), 3.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 8H), 3.48 (t, $J = 6.5$ Hz, 8H), 3.06 (d, $J = 13.0$ Hz, 4H), 2.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 8H), 1.97 (p, $J = 7.5$ Hz, 8H), 1.67 – 1.59 (m, 8H), 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 12H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³³⁰

Pochodną **67** (0.33 g, 0.41 mmol, 1.0 równoważnik) rozpuszczono w DMF (4 ml), po czym kolejno dodawano: NaN_3 (0.21 g, 3.24 mmol, 8.0 równoważników), DPPA (0.52 ml, 2.43 mmol, 6.0 równoważników) oraz DBU (0.24 ml, 1.62 mmol, 4.0 równoważniki). Całość mieszano

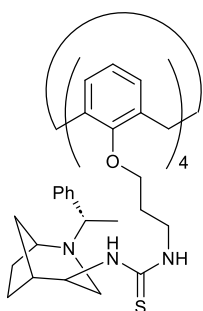
w temperaturze 120 °C, przez 24 h. Po tym czasie reakcję ochłodzono do temperatury pokojowej, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano Et₂O, przemyto dwukrotnie H₂O, a następnie fazę organiczną osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano. Produkt oczyszczono poprzez krystalizację z MeOH (67%).



5,11,17,23-Tetrakis(3-azydopropyl)-25,26,27,28-tetrapropoksykaliks[4]aren (68)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (s, 8H), 4.39 (d, *J* = 13.0 Hz, 4H), 3.86 – 3.77 (m, 8H), 3.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 8H), 3.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H), 2.37 (dd, *J* = 8.2, 6.7 Hz, 8H), 1.99 – 1.88 (m, 8H), 1.71 (m, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 8H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³³¹

Tetraaminę **64** (0.04 g, 0.06 mmol, 1.0 równoważnik) oraz bicykliczny izotiocyjanian (1*S*,5*S*,5*R*)-**48** (0.08 mg, 0.30 mmol, 4.8 równoważnika) rozpuszczono w CH₂Cl₂ (0.8 ml) i całość mieszano w temperaturze pokojowej, przez 24 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano, pozostałość oczyszczono techniką filtracji żelowej (Sephadex® LH-20), eluując mieszaniną CH₂Cl₂/MeOH 1:1 (v/v). Otrzymano czysty produkt w postaci ciała stałego. (54%)

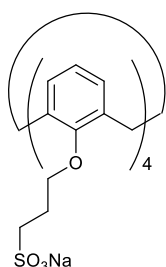


25,26,27,28-Tetrakis[3-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo]tiomoczniko]propoksy]kaliks[4]aren (73)

Czerwonawe ciało stałe; 58 mg; wydajność 54%; [α]_D²⁰ = +26.0 (c 0.41, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.69 (s, 4H), 7.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 8H), 7.25 (s, 8H), 7.16 (s, 4H), 6.58 (s, 12H), 4.31 (s, 4H), 4.01 (s, 4H), 3.89 (s, 8H), 3.56 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H), 3.32 (s, 8H), 3.15 (d, *J* = 13.3 Hz, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.25 (s, 4H), 2.13 (s, 8H), 1.79 (d, *J* = 10.5 Hz, 4H), 1.59 (s, 8H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 24H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.9, 156.6, 147.6, 134.7, 128.5, 128.2, 127.9, 122.2, 71.2, 63.2, 57.9, 53.6, 49.2, 41.9, 37.8, 34.1, 30.4, 29.9, 26.2, 22.0,

21.4 ppm. HRMS (ESI-TOF) obliczono dla $[C_{104}H_{132}N_{12}O_4S_4]^+$ m/z: 1742.9486, oznaczono $[M + H]^+$: 1742.9470; 871.9782, oznaczono $[M + 2H]^{2+}$: 871.9741.

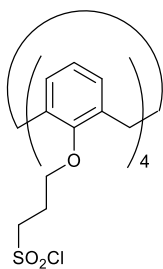
Dostępny handlowo kaliks[4]aren **60** (0.30 g, 0.71 mmol, 1.0 równoważnik) rozpuszczono w bezwodnym DMF (7.1 ml), po czym dodano 1,3-propanosulton (0.69 g, 5.68 mmol, 8.0 równoważników) oraz porcjami NaH (60% w oleju mineralnym; 0.34 g, 8.52 mmol, 12.0 równoważników). Całość mieszano w temperaturze pokojowej, przez 3 h. Po tym czasie reakcję wygaszono dodając MeOH (2 ml), a następnie zagęszczono na wyparce obrotowej. Do pozostałości dodano H₂O (do momentu otrzymania klarownego roztworu), a następnie rozcieńczono EtOH do wytrącenia się osadu. Osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto EtOH i osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano czysty produkt (88%).



Sól sodowa 25,26,27,28-tetrakis(propoksy-3-sulfoniano)kaliks[4]arenu (70)

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 8H), 6.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 4.75 (d, $J = 13.4$ Hz, 4H), 4.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 8H), 3.37 (d, $J = 13.4$ Hz, 8H), 3.09, (t, $J = 7.4$ Hz, 8H), 2.35 (m, 8H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³²²

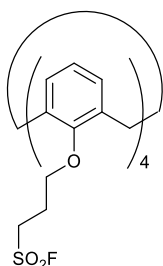
Do zawiesiny tetrasulfonianu sodu **70** (0.05 g, 0.05 mmol, 1.0 równoważnik) w bezwodnym CH₃CN (1.9 ml) dodano PPh₃ (0.16 g, 0.60 mmol, 12.0 równoważników) oraz SO₂Cl (58 μ l, 0.80 mmol, 16.0 równoważników). Całość mieszano w temperaturze pokojowej, przez 3 h, po czym rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej. Do pozostałości dodano EtOAc i mieszaninę poddano filtracji na warstwie celitu. Przesącz zagęszczono i oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, eluując mieszaniną EtOAc/cykloheksan 2:1 (v/v). Otrzymano czysty produkt w postaci białego proszku (80%).



Chlorek 25,26,27,28-tetrakis(propoksy-3-sulfonylo)kaliks[4]arenu (71)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.64 (br s, 12H), 4.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 8H), 4.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 8H), 3.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 8H), 3.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 8H), 2.56 (m, 8H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³²²

Do tetrachlorku sulfonylowego **71** (40 mg, 41.0 μmol , 1.0 równoważnika) rozpuszczonego w bezwodnym CH_3CN (1 ml) dodano eter koronowy (18-korona-6; 2.2 mg, 8.2 μmol , 0.2 równoważnika) oraz nadmiaru KF (9 mg, 0.32 mmol, 8.0 równoważników). Całość mieszano w temperaturze pokojowej, przez 4 h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano, do pozostałości dodano H_2O (10 ml) i ekstrahowano trzykrotnie CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Surową mieszaninę oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, eluując mieszaniną CH_2Cl_2 /cykloheksan (od 3:1 do 1:0). Otrzymano czysty produkt **72** (53%).

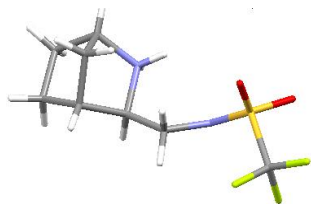


Fluorek 25,26,27,28-tetrakis(propoksy-3-sulfonylo)kaliks[4]arenu 72

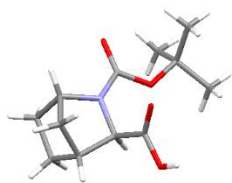
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.64 (br s, 12H), 4.26 (d, $J = 13.5$ Hz, 8H), 4.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 8H), 3.59 (m, 8H), 3.26 (d, $J = 13.5$ Hz, 8H), 4.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 8H), 3.59 (m, 8H), 2.48 (m, 8H) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z danymi literaturowymi.³²²

4.3. Tabele z danymi krystalograficznymi

Tabela A1. Dane krystalograficzne dla związku **43e**

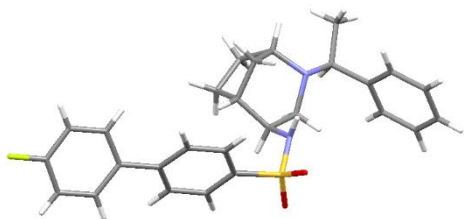


Wzór empiryczny	C ₈ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ S
<i>M_r</i>	258.26
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna	Jednoskośny, <i>P2₁</i>
Temperatura (K)	100
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	6.20431 (12), 20.2535 (5), 8.6806 (2)
β (°)	95.235 (2)
<i>V</i> (Å ³)	1086.25 (4)
<i>Z</i>	4
Typ promieniowania	Mo <i>K</i> α
<i>m</i> (mm ⁻¹)	0.33
Wymiary kryształu (mm)	0.56 × 0.17 × 0.12
Dyfraktometr	Xcalibur, Atlas
Korekta absorpcji	Analityczna
<i>T_{min}</i> , <i>T_{max}</i>	0.901, 0.966
Liczba zmierzonych, niezależnych i zaobserwowanych [<i>I</i> > 2 <i>s</i> (<i>I</i>)] refleksów	23209, 5330, 5070
<i>R_{int}</i>	0.030
(sin <i>q</i> / <i>l</i>) _{max} (Å ⁻¹)	0.676
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2 <i>s</i> (<i>F</i> ²)], <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.028, 0.067, 1.02
Liczba refleksów	5330
Liczba parameterów	289
Ilość ograniczeń	1
<i>D</i> ρ _{max} , <i>D</i> ρ _{min} (e Å ⁻³)	0.30, -0.29
Parametr Flacka	-0.02 (2)

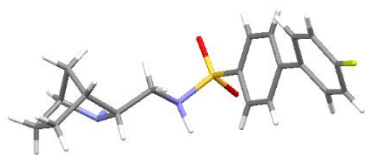
Tabela A2. Dane krystalograficzne dla związku **31**

Wzór empiryczny	C ₁₂ H ₁₉ NO ₄
M_r	241.28
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna	Rombowy, $P2_12_12_1$
Temperatura (K)	100
a, b, c (Å)	7.98467 (12), 11.94592 (17), 13.05249 (19)
V (Å ³)	1245.00 (3)
Z	4
Typ promieniowania	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.10
Wymiary kryształu (mm)	0.37 × 0.34 × 0.21
Dyfraktometr	Xcalibur, Atlas
Korekta absorpcji	Analityczna
T_{\min}, T_{\max}	0.974, 0.987
Liczba zmierzonych, niezależnych i zaobserwowanych [$I > 2s(I)$] refleksów	38723, 3971, 3822
R_{int}	0.026
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.725
$R[F^2 > 2s(F^2)], wR(F^2), S$	0.027, 0.072, 1.09
Liczba refleksów	3971
Liczba parameterów	159
$D\rho_{\text{max}}, D\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.32, -0.16
Parametr Flacka	-0.09 (17)

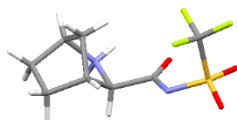
Tabela A3. Dane krystalograficzne dla związku 40



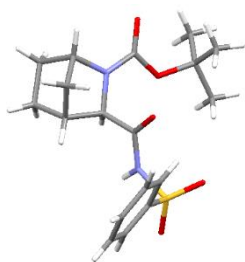
Wzór empiryczny	C ₂₇ H ₂₉ FN ₂ O ₂ S
M_r	464.58
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna	Jednoskośny, $P2_1$
Temperatura (K)	100
a, b, c (Å)	9.8261 (2), 11.35426 (16), 22.1811 (5)
β (°)	96.959 (2)
V (Å ³)	2456.46 (9)
Z	4
Typ promieniowania	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.17
Wymiary kryształu (mm)	0.55 × 0.48 × 0.07
Dyfraktometr	Xcalibur, Atlas
Korekta absorpcji	Analytical
T_{\min}, T_{\max}	0.928, 0.989
Liczba zmierzonych, niezależnych i zaobserwowanych [$I > 2s(I)$] refleksów	67582, 11737, 10612
R_{int}	0.038
$(\sin \theta / \lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.667
$R[F^2 > 2s(F^2)], wR(F^2), S$	0.038, 0.090, 1.03
Liczba refleksów	11737
Liczba parameterów	604
Ilość ograniczeń	1
$D\rho_{\text{max}}, D\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.41, -0.28
Parametr Flacka	-0.004 (16)

Tabela A4. Dane krystalograficzne dla związku **43a**

Wzór empiryczny	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₂ S
M_r	360.44
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna	Jednoskośny, <i>I</i> 2
Temperatura (K)	295
a, b, c (Å)	21.1016 (16), 5.8230 (2), 30.4387 (19)
β (°)	108.877 (8)
V (Å ³)	3539.0 (4)
Z	8
Typ promieniowania	Mo Ka
μ (mm ⁻¹)	0.21
Wymiary kryształu (mm)	0.44 × 0.05 × 0.04
Dyfraktometr	Xcalibur, Atlas
Korekta absorpcji	Analityczna
T_{\min}, T_{\max}	0.954, 0.993
Liczba zmierzonych, niezależnych i zaobserwowanych [$I > 2s(I)$] refleksów	13986, 7487, 5611
R_{int}	0.024
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.633
$R[F^2 > 2s(F^2)], wR(F^2), S$	0.048, 0.106, 1.02
Liczba refleksów	7487
Liczba parameterów	451
Ilość ograniczeń	1
$D\rho_{\text{max}}, D\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.28, -0.34
Parametra Flacka	-0.03 (5)

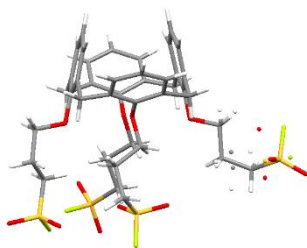
Tabela A5. Dane krystalograficzne dla związku **47c**

Wzór empiryczny	C ₈ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ S
M_r	272.25
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna	Jednoskośny, $P2_1$
Temperatura (K)	100
a, b, c (Å)	6.7665 (3), 8.7983 (4), 9.4441 (5)
β (°)	94.654 (4)
V (Å ³)	560.39 (4)
Z	2
Typ promieniowania	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.33
Wymiary kryształu (mm)	0.62 × 0.44 × 0.10
Dyfraktometr	Xcalibur, Atlas
Korekta absorpcji	Gaussian
T_{\min}, T_{\max}	0.880, 0.975
Liczba zmierzonych, niezależnych i zaobserwowanych [$I > 2s(I)$] refleksów	5785, 2509, 2315
R_{int}	0.033
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.649
$R[F^2 > 2s(F^2)], wR(F^2), S$	0.045, 0.118, 1.05
Liczba refleksów	2509
Liczba parameterów	154
Ilość ograniczeń	1
$D\rho_{\text{max}}, D\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.88, -0.28
Parametr Flacka	-0.03 (6)

Tabela A6. Dane krystalograficzne dla związku **46a**

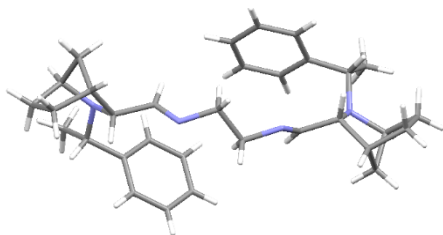
Wzór empiryczny	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₅ S
M_r	380.45
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna	Rombowy, $P2_12_12_1$
Temperatura (K)	295
a, b, c (Å)	10.1365 (2), 12.4992 (2), 15.5467 (4)
V (Å ³)	1969.73 (7)
Z	4
Typ promieniowania	Mo Ka
μ (mm ⁻¹)	0.19
Wymiary kryształu (mm)	0.64 × 0.44 × 0.24
Dyfraktometr	Xcalibur, Atlas
Korekta absorpcji	Gaussian
T_{\min}, T_{\max}	0.926, 0.966
Liczba zmierzonych, niezależnych i zaobserwowanych [$I > 2s(I)$] refleksów	22333, 4433, 3904
R_{int}	0.022
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.649
$R[F^2 > 2s(F^2)], wR(F^2), S$	0.032, 0.083, 1.04
Liczba refleksów	4433
Liczba parameterów	238
$D\rho_{\text{max}}, D\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.13, -0.23
Parametr Flacka	-0.018 (17)

Tabela A7. Dane krystalograficzne dla związku 72

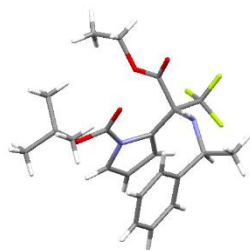


Wzór empiryczny	C ₄₀ H ₄₄ F ₄ O ₁₂ S ₄
<i>M_r</i>	920.99
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna	Jednoskośny, <i>Cc</i>
Temperatura (K)	100
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	10.3569 (3), 24.9377 (6), 16.5025 (4)
<i>b</i> (°)	101.710 (3)
<i>V</i> (Å ³)	4173.51 (18)
<i>Z</i>	4
Typ promieniowania	Mo <i>K</i> _α
<i>m</i> (mm ⁻¹)	0.31
Wymiary kryształu (mm)	0.29 × 0.26 × 0.20
Dyfraktometr	Xcalibur, Atlas
Korekta absorpcji	Analityczna
<i>T_{min}</i> , <i>T_{max}</i>	0.935, 0.958
Liczba zmierzonych, niezależnych i zaobserwowanych [<i>I</i> > 2 <i>s</i> (<i>I</i>)] refleksów	43468, 9142, 8529
<i>R_{int}</i>	0.039
(<i>sin</i> <i>q</i> / <i>l</i>) _{max} (Å ⁻¹)	0.641
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2 <i>s</i> (<i>F</i> ²)], <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.056, 0.144, 1.03
Liczba refleksów	9142
Liczba parameterów	605
Ilość ograniczeń	67
<i>D</i> ρ _{max} , <i>D</i> ρ _{min} (e Å ⁻³)	1.37, -1.06
Parametr Flacka	0.033 (17)

Tabela A8. Dane krystalograficzne dla związku 29



Wzór empiryczny	C ₃₂ H ₄₂ N ₄
M_r	482.69
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna	Rombowy, $P2_12_12$
Temperatura (K)	295
a, b, c (Å)	26.9325 (4), 10.85868 (15), 9.87020 (17)
V (Å ³)	2886.56 (8)
Z	4
Typ promieniowania	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.07
Wymiary kryształu (mm)	0.54 × 0.37 × 0.25
Dyfraktometr	Xcalibur, Atlas
Korekta absorpcji	Gaussian
T_{\min}, T_{\max}	0.975, 0.986
Liczba zmierzonych, niezależnych i zaobserwowanych [$I > 2s(I)$] refleksów	87011, 6612, 5453
R_{int}	0.025
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.649
$R[F^2 > 2s(F^2)], wR(F^2), S$	0.038, 0.099, 1.05
Liczba refleksów	6612
Liczba parameterów	327
$D\rho_{\text{max}}, D\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.10, -0.18
Parametr Flacka	0.1 (3)

Tabela A9. Dane krystalograficzne dla związku **6b**

Wzór empiryczny	C ₂₂ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₄
M_r	440.45
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna	Rombowy, $P2_12_12_1$
Temperatura (K)	295
a, b, c (Å)	10.2515 (4), 13.6641 (6), 16.8532 (8)
V (Å ³)	2360.77 (18)
Z	4
Typ promieniowania	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.10
Wymiary kryształu (mm)	0.55 × 0.16 × 0.07
Dyfraktometr	Xcalibur, Atlas
Korekta absorpcji	Gaussian
T_{\min}, T_{\max}	0.968, 0.993
Liczba zmierzonych, niezależnych i zaobserwowanych [$I > 2s(I)$] refleksów	17581, 5006, 2818
R_{int}	0.036
$(\sin \theta)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.633
$R[F^2 > 2s(F^2)], wR(F^2), S$	0.049, 0.144, 1.01
Liczba refleksów	5006
Liczba parameterów	288
$D\rho_{\text{max}}, D\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.33, -0.20
Parametr Flacka	0.5 (4)

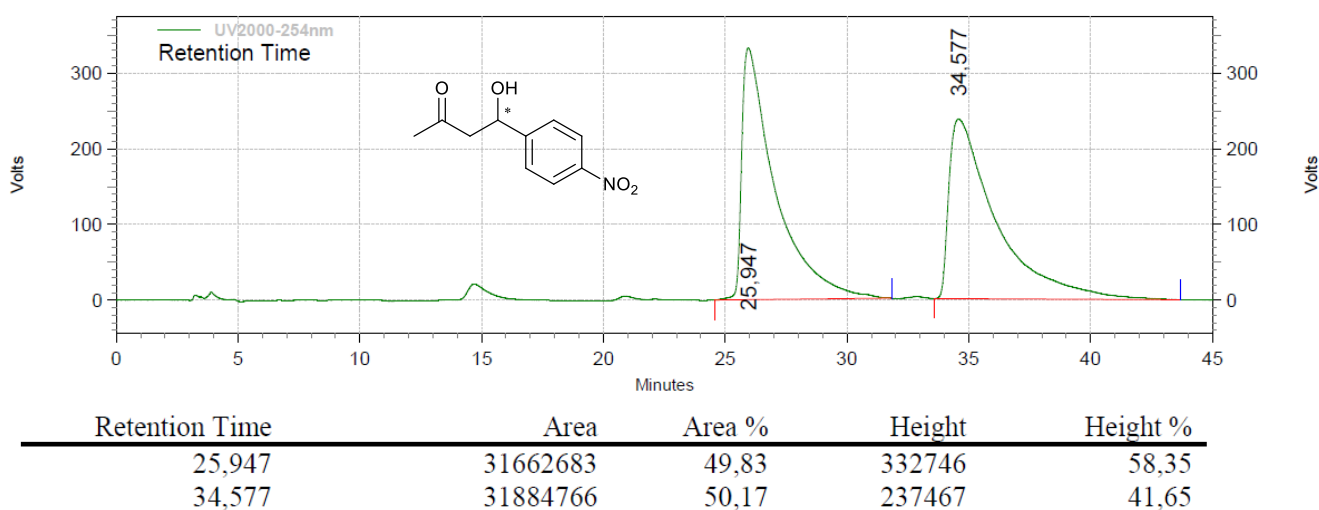
4.4. Procedury reakcji stereoselektywnych i chromatogramy wybranych produktów syntezy asymetrycznej

4.4.1. Asymetryczna reakcja aldolowa acetonu z *p*-nitrobenzaldehydem

Jeżeli nie wskazano innych warunków: organokatalizator (0.1 równoważnika) rozpuszczono w acetonie (5 ml), mieszano przez 15 min, po czym dodano *p*-nitrobenzaldehydu (1.0 równoważnika). Po 24 h z mieszaniny reakcyjnej pobrano 100 µl próbkę, rozcieńczono w CH₂Cl₂ (1 ml) i wykonano pomiar techniką HPLC. Reakcję zakończono poprzez odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, a mieszaninę oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, elując mieszaniną *n*-heksan/EtOAc (3:1 v/v). Nadmiar enancjomeryczny został oznaczony techniką HPLC (kolumna Chiralpak AS-H, heksan/izopropanol 85:15 (v/v), λ = 254 nm, 1.0 ml/min. Konfiguracja absolutna produktu została przypisana na podstawie danych literaturowych.²⁰²

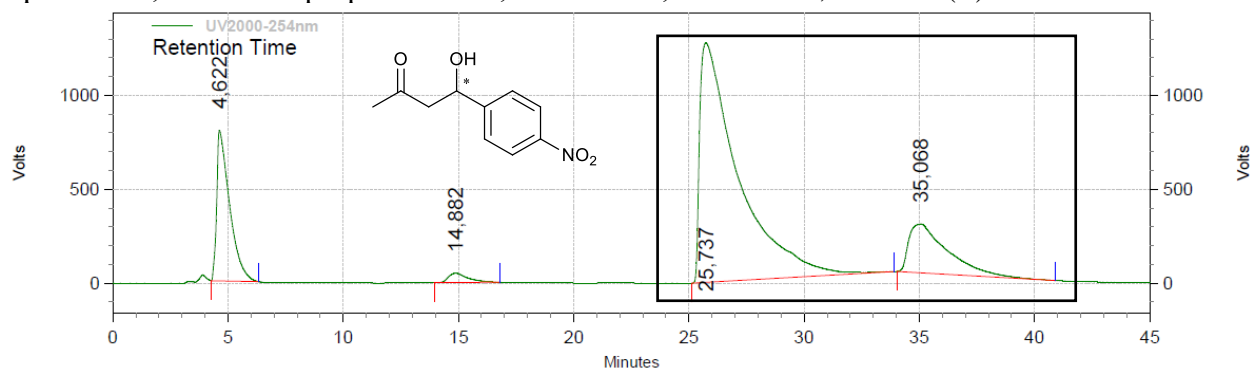
Mieszanina racemiczna

Chiralpak AS-H, heksan/izopropanol 85:15, λ = 254 nm, 1.0 ml/min



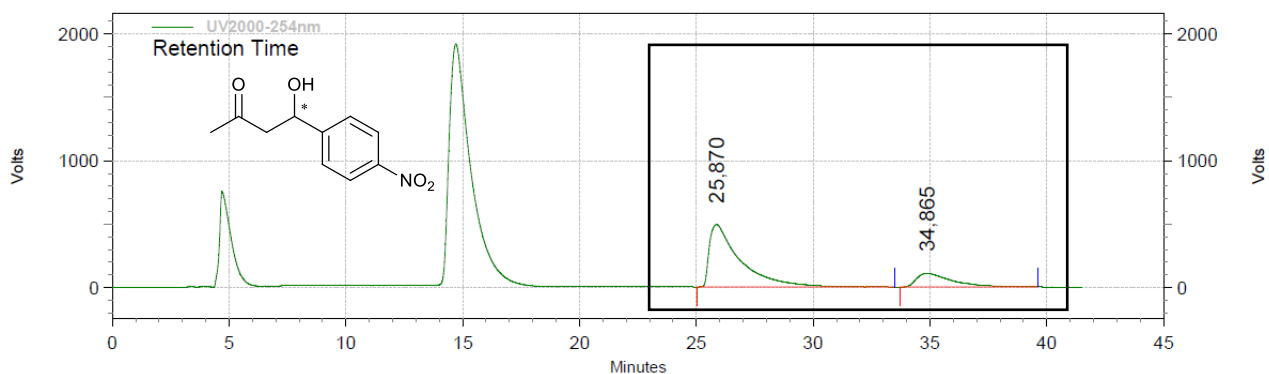
10 mol% L-proliny, aceton, temp. pokojowa

Chiralpak AS-H, heksan/izopropanol 85:15, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 66 % *ee* (*R*)



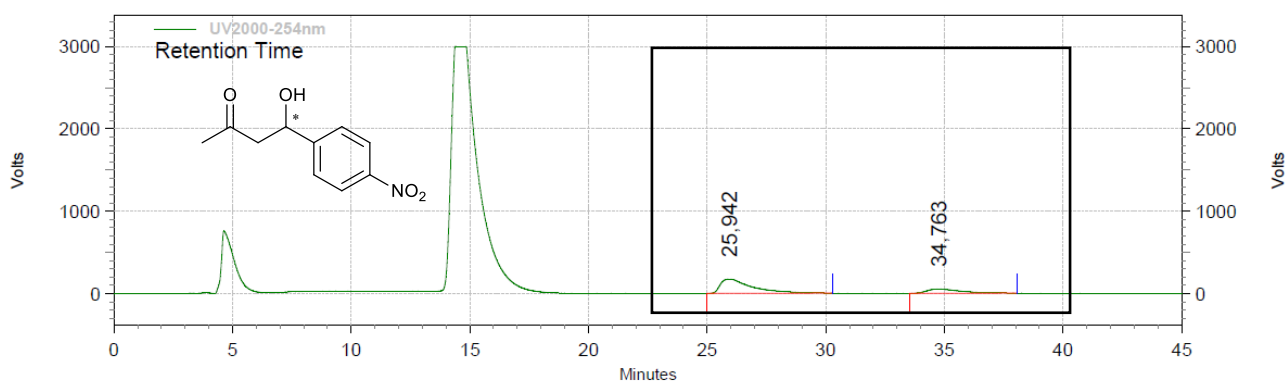
Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
4,622	31136529	14,69	802669	33,61
14,882	2868562	1,35	49269	2,06
25,737	147501851	69,59	1276016	53,43
35,068	30446184	14,36	260415	10,90

10 mol% katalizatora **33**, aceton, temp. pokojowa
Chiralpak AS-H, heksan/izopropanol 85:15, $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min, 60% *ee* (*R*)



Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
25,870	45181056	79,86	492286	82,23
34,865	11393450	20,14	106380	17,77

10 mol% katalizatora **32**, aceton, temp. pokojowa
Chiralpak AS-H, heksan/izopropanol 85:15, $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min, 52% *ee* (*R*)



Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
25,942	16050395	75,91	172561	76,96
34,763	5094183	24,09	51662	23,04

4.4.2. Asymetryczna reakcja aldolowa cykloheksanonu z *p*-nitrobenzaldehydem w chloroformie lub solance

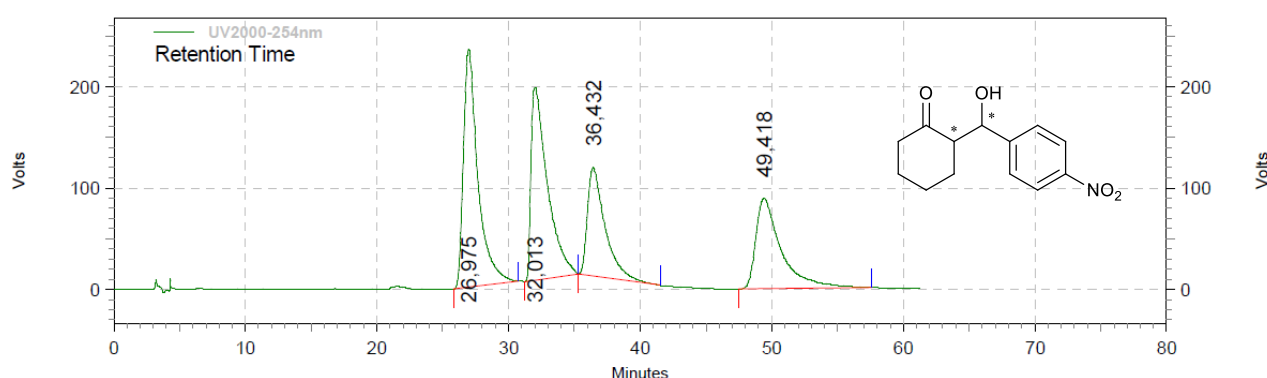
Jeżeli nie wskazano innych warunków: organokatalizator (0.1 równoważnika) oraz cycloheksanon (5.0 równoważników) rozpuszczono w CHCl_3 (1 ml), mieszano przez 15 min, po czym dodano *p*-nitrobenzaldehydu (1.0 równoważnika). Po 24 h rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na

silikażelu, eluując mieszaniną *n*-heksan/EtOAc (3:1 v/v). Nadmiar enancjomeryczny został oznaczony techniką HPLC (kolumna Chiralpak AD-H, heksan/izopropanol 95:5 (v/v), $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min). Konfiguracja absolutna produktu została przypisana na podstawie danych literaturowych.³⁴¹

Jeżeli nie wskazano innych warunków: organokatalizator (0.1 równoważnika), cycloheksanon (5.0 równoważników) oraz HOAc (0.2 równoważnika) rozpuszczono w solance (1 ml), mieszano przez 15 min, po czym dodano *p*-nitrobenzaldehydu (1.0 równoważnika). Po 24 h reakcję wygaszono nasyconym roztworem NH₄Cl i ekstrahowano trzykrotnie EtOAc. Zebrane fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano na wyparce obrotowej. Pozostałość oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, eluując mieszaniną *n*-heksan/EtOAc (3:1 v/v). Nadmiar enancjomeryczny został oznaczony techniką HPLC (kolumna Chiralpak AD-H, heksan/izopropanol 95:5 (v/v), $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min). Konfiguracja absolutna produktu została przypisana na podstawie danych literaturowych.³⁴¹

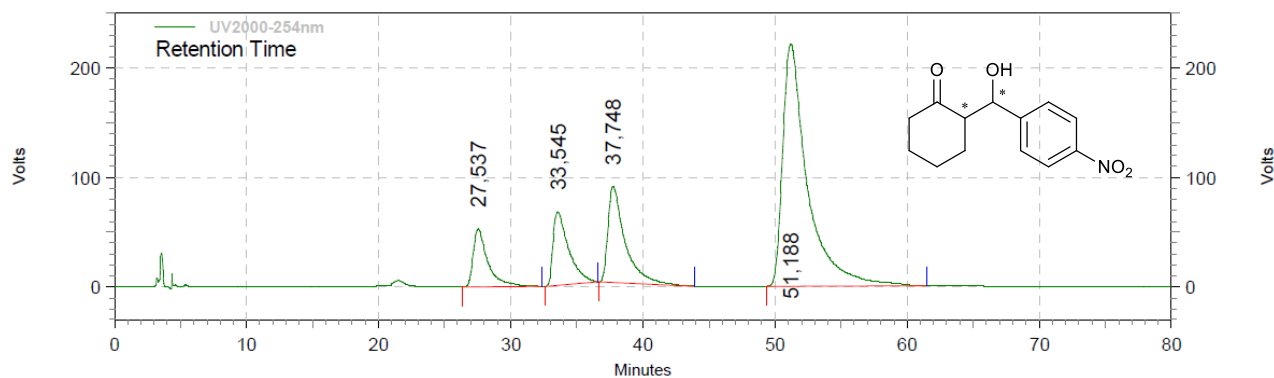
Mieszanina racemiczna

Chiralpak AD-H, heksan/izopropanol 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min



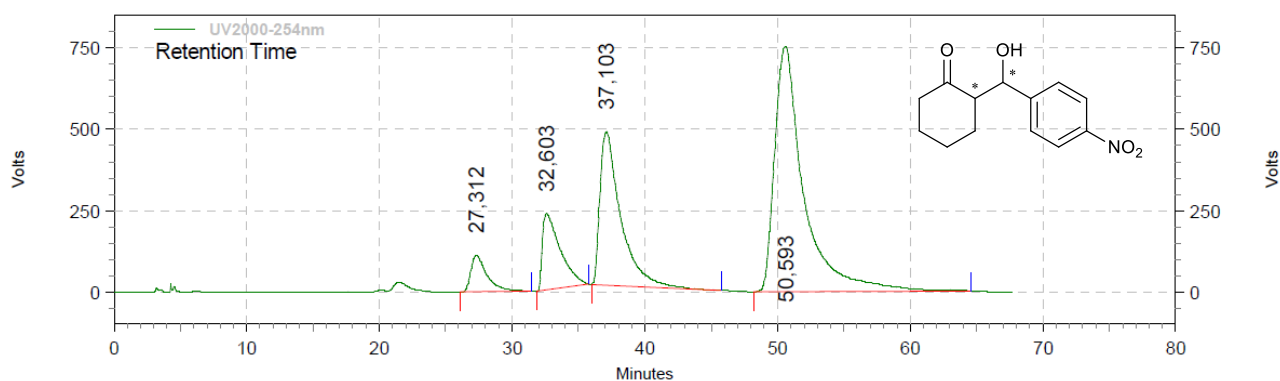
Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
26,975	18019742	31,96	235088	37,88
32,013	16480261	29,23	189980	30,61
36,432	9928603	17,61	106711	17,19
49,418	11955573	21,20	88817	14,31

10 mol% katalizatora **33**, CHCl₃, temp. pokojowa
 Chiralpak AD-H, heksan/izopropanol 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min, *dr* 78:22 (*anti/syn*), 57% *ee*
 (*anti*)



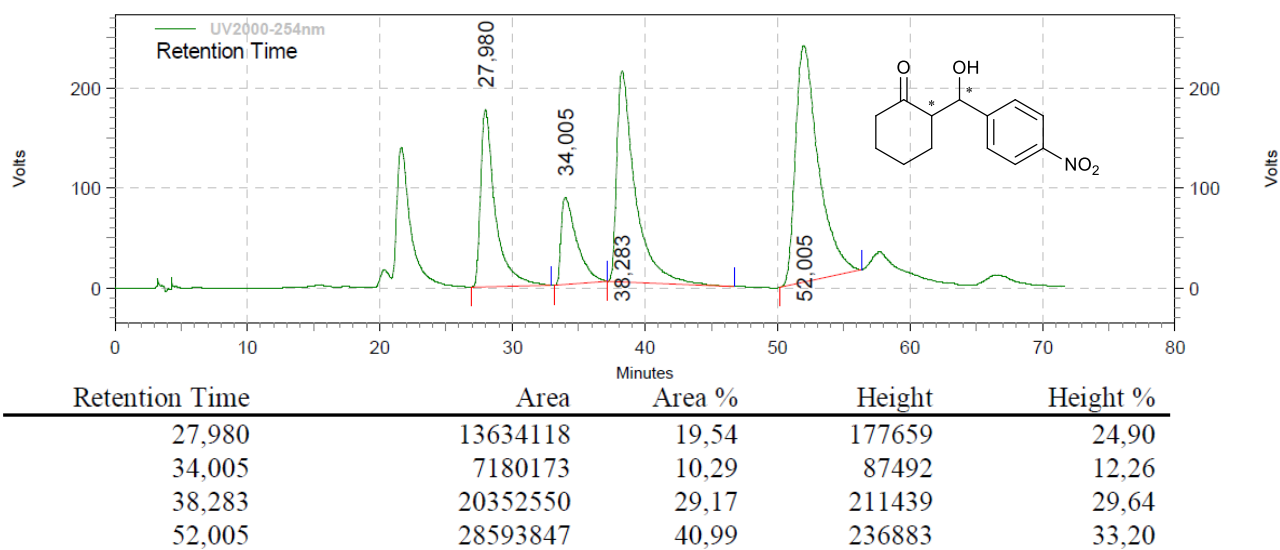
Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
27,537	4082268	8,82	52729	12,27
33,545	5547946	11,98	67205	15,64
37,748	7919310	17,10	87997	20,48
51,188	28753002	62,10	221643	51,60

10 mol% katalizatora **32**, CHCl₃, temp. pokojowa
 Chiralpak AD-H, heksan/izopropanol 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min, *dr* 84:16 (*anti/syn*), 38% *ee*
 (*anti*)

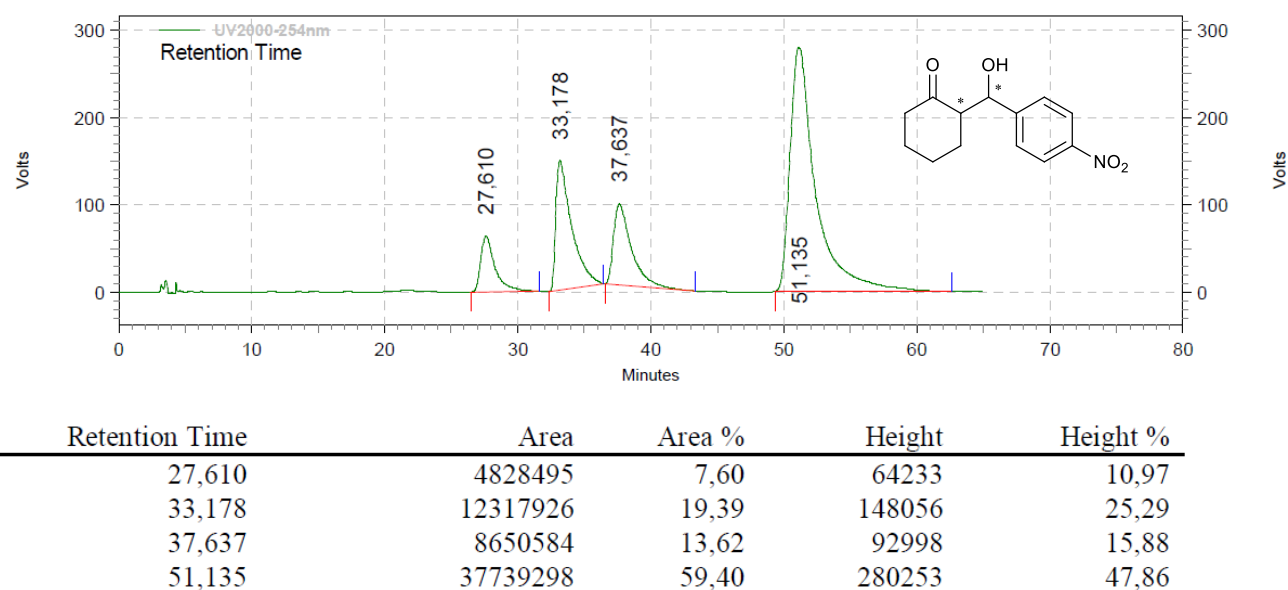


Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
27,312	9488431	4,81	111311	7,11
32,603	21918533	11,12	234077	14,94
37,103	51059117	25,90	469625	29,98
50,593	114698791	58,17	751363	47,97

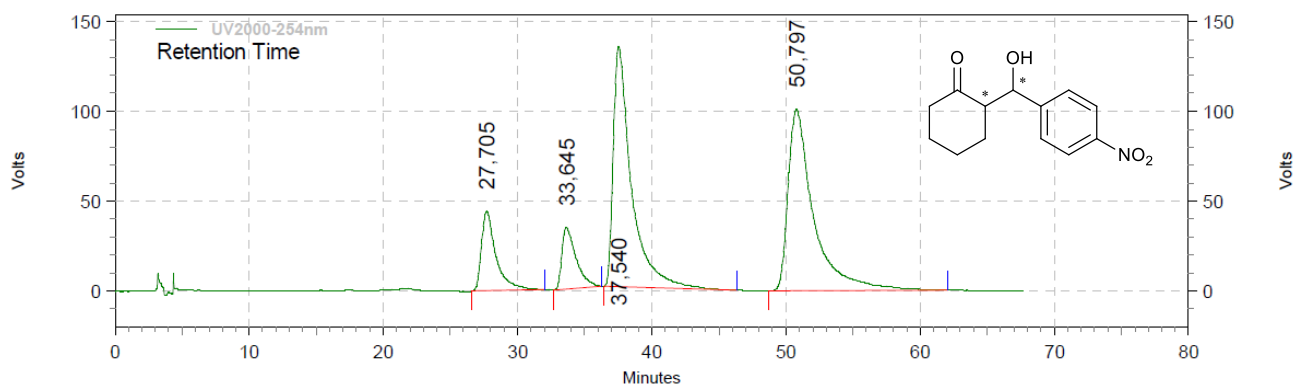
10 mol% katalizatora **20**, 20 mol% HOAc, solanka, temp. pokojowa
 Chiralpak AD-H, heksan/izopropanol 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min, *dr* 84:16 (*anti/syn*), 31% *ee*
 (*syn*)



10 mol% katalizatora **33**, 20 mol% HOAc, solanka, temp. pokojowa
 Chiralpak AD-H, heksan/izopropanol 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min *dr* 73:27 (*anti/syn*), 63% *ee*
 (*anti*)



10 mol% katalizatora **18**, 20 mol% HOAc, solanka, temp. pokojowa
 Chiralpak AD-H, heksan/izopropanol 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min, *dr* 81:19 (*anti/syn*), 14% *ee* (*syn*)

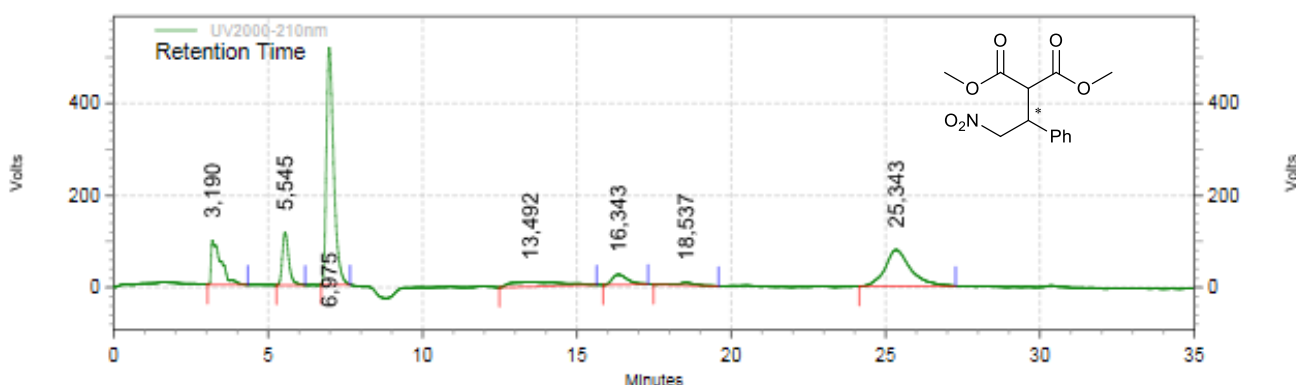


Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
27,705	3361346	10,51	44262	14,12
33,645	2525043	7,90	34119	10,88
37,540	12613926	39,46	133951	42,73
50,797	13468111	42,13	101172	32,27

4.4.3. Asymetryczna reakcja Michaela malonianu dimetylu z β -nitrostyrenem

Jeżeli nie wskazano innych warunków: do roztworu *trans*- β -nitrostyrenu (1.0 równoważnika) w CH_2Cl_2 (2 ml) dodano organokatalizatora (0.1 równoważnika) i mieszano przez 15 minut. Po tym czasie dodano malonianu dimetylu (1.5 równoważnika). Reakcję prowadzono przez 24 h, a następnie rozpuszczalnik odparowano. Nadmiar enancjomeryczny został oznaczony techniką HPLC dla surowej mieszaniny (Chiralpak AD-H, heksan/izopropanol 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min).³⁴²

10 mol% katalizatora **50a**, CH_2Cl_2 , temp. pokojowa
 Chiralpak AD-H, heksan/izopropanol 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1.0 ml/min, 72% *ee* (*S*)



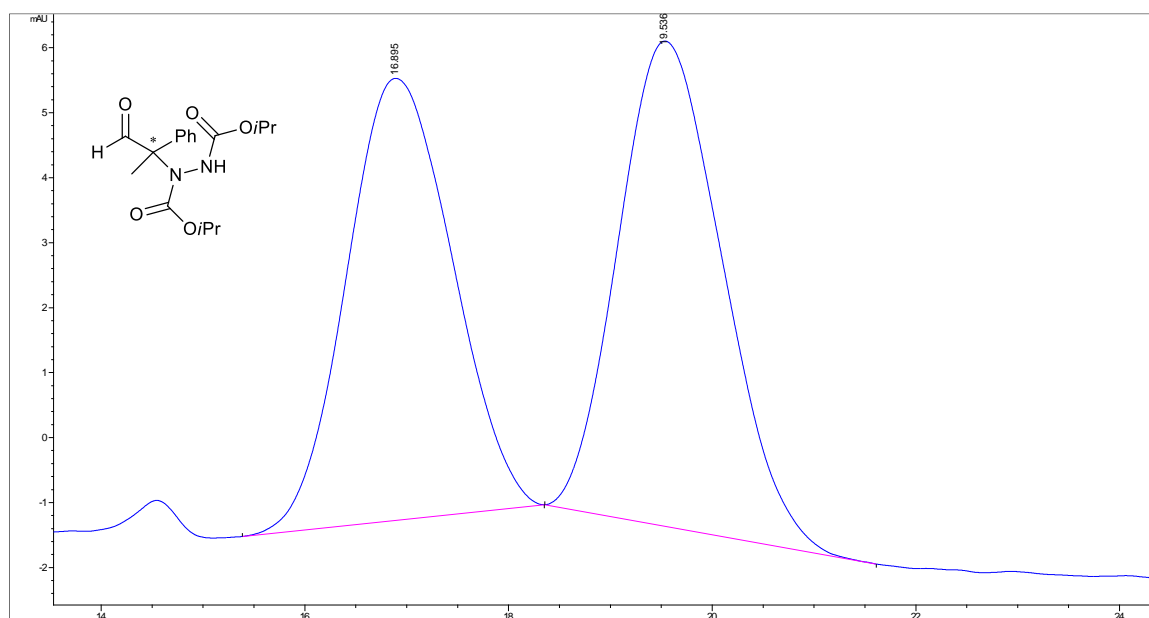
Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
3,190	2163849	11,42	95884	11,39
5,545	1651708	8,72	114101	13,56
6,975	8443095	44,56	514996	61,20
13,492	1108093	5,85	9831	1,17
16,343	740035	3,91	21981	2,61
18,537	253327	1,34	5642	0,67
25,343	4585820	24,20	79029	9,39

4.4.4. Asymetryczna reakcja α -aminowania 2-fenylopropanalu

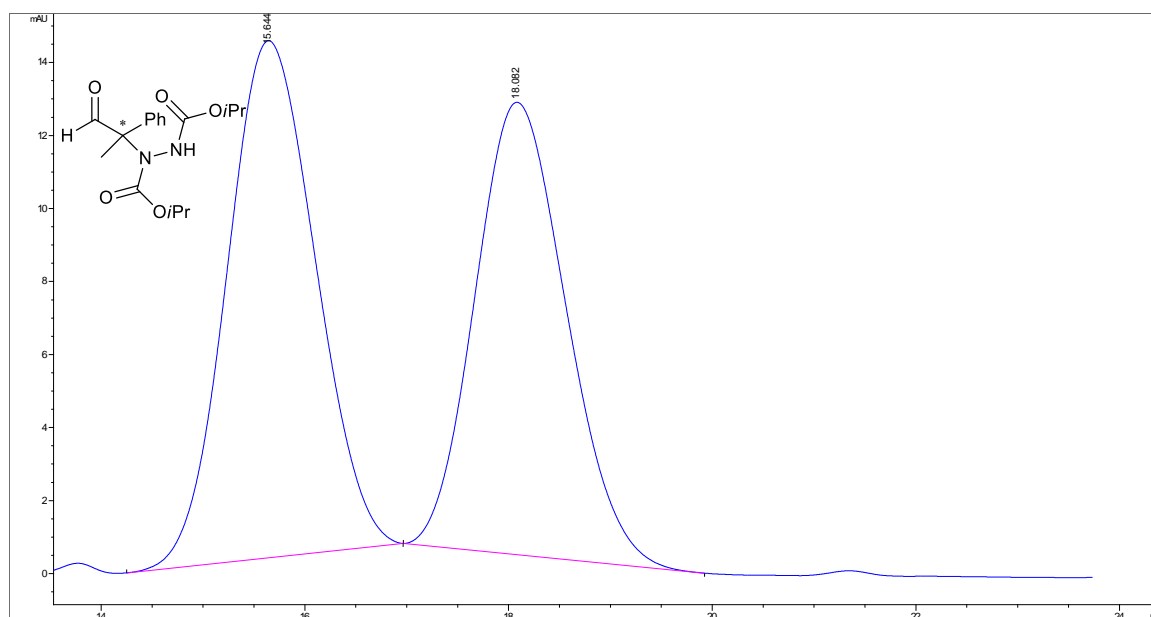
Jeżeli nie wskazano innych warunków: do organokatalizatora (0.05 równoważnika), kwasu salicylowego (0.2 równoważnika) oraz 2-fenylopropanau (1.0 równoważnika) rozpuszczonych w CH_2Cl_2 (1 ml) dodano DIAD (1.5 równoważnika). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h, po czym rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surową mieszaninę oczyszczono techniką chromatografii kolumnowej na silikażelu, elując mieszaniną *n*-heksan/EtOAc (3:1 v/v). Nadmiar enancjomeryczny został oznaczony techniką HPLC (kolumna Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10 (v/v), $\lambda = 254 \text{ nm}$, 1.0 ml/min). Konfiguracja absolutna produktu została przypisana na podstawie danych literaturowych.²⁵⁰

Mieszanina racemiczna

Chiralpak HH, heksan/izopropanol 90:10, $\lambda = 254 \text{ nm}$, 1.0 ml/min

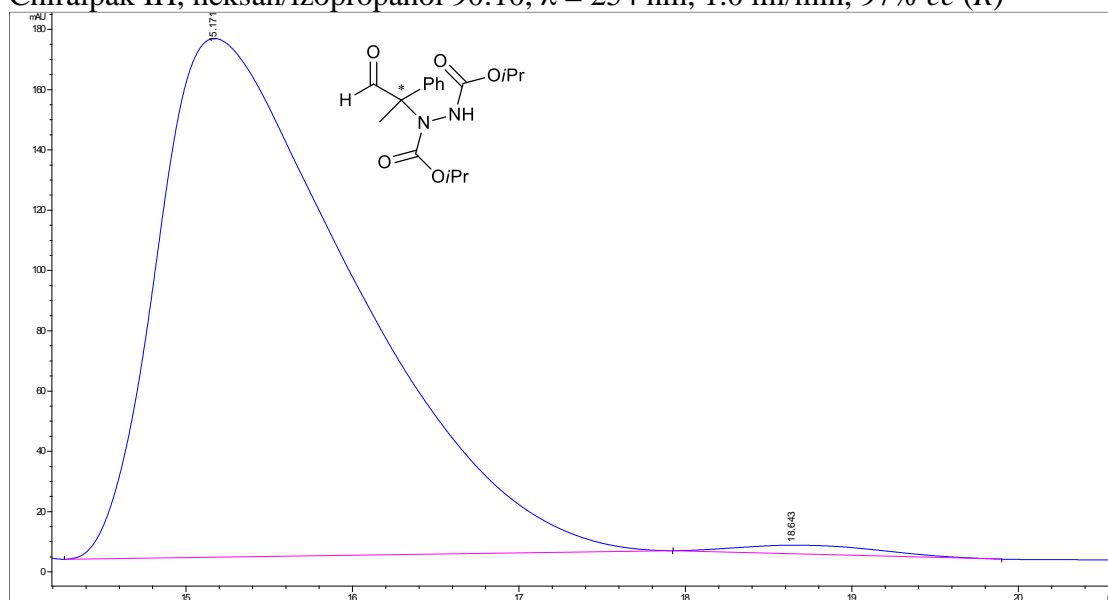


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.895	BB	1.0519	490.87491	6.80272	47.9907
2	19.536	BB	1.0512	531.97986	7.46664	52.0093



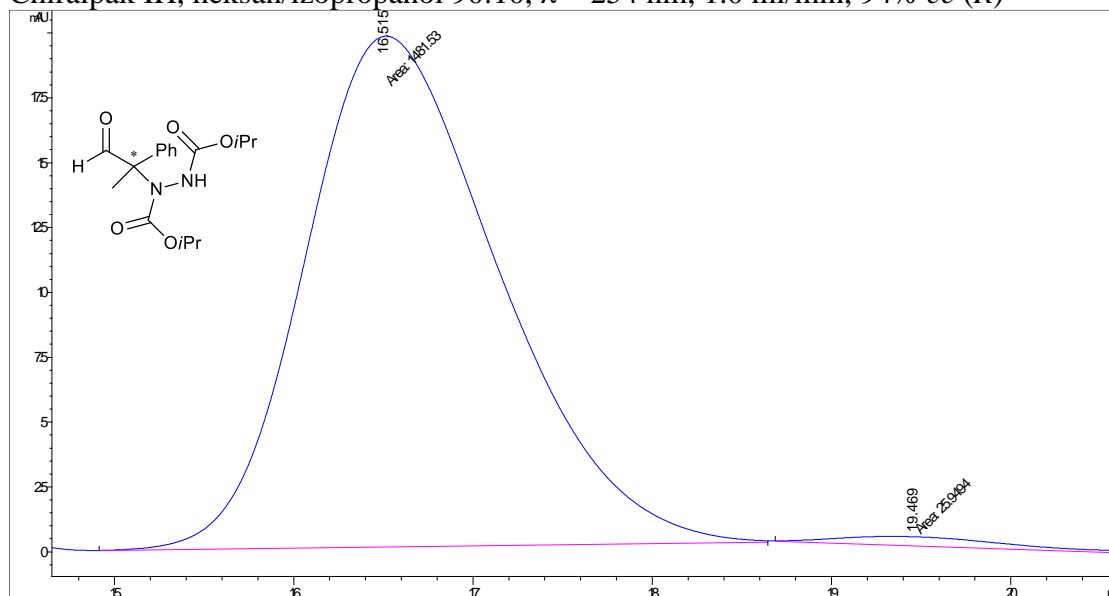
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.644	BB	0.9277	855.45386	14.16238	52.6145
2	18.082	BB	0.9405	770.43536	12.38991	47.3855

5 mol% katalizatora **58**, 20 mol% 2-(OH)C₆H₄COOH, CH₂Cl₂, temp. pokojowa
Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 97% *ee* (*R*)



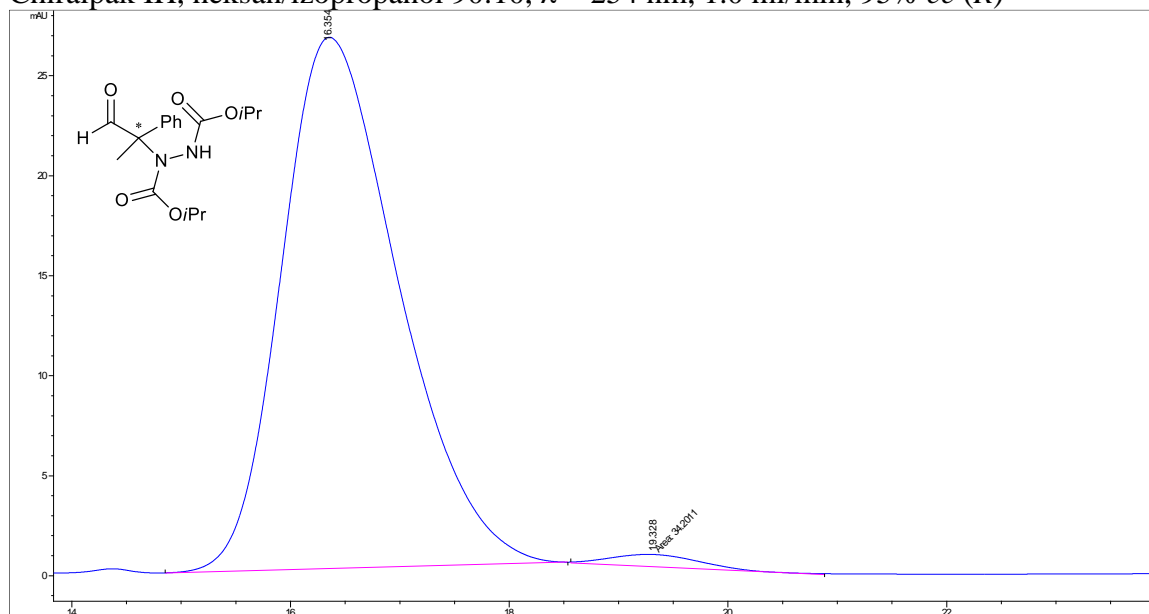
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.171	BB	1.1817	1.40658e4	172.05945	98.7980
2	18.643	BB	0.7822	171.12483	2.81892	1.2020

5 mol% katalizatora **58**, 20 mol% 2-(OH)C₆H₄COOH, CH₂Cl₂, temp. pokojowa
Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 94% *ee* (*R*)



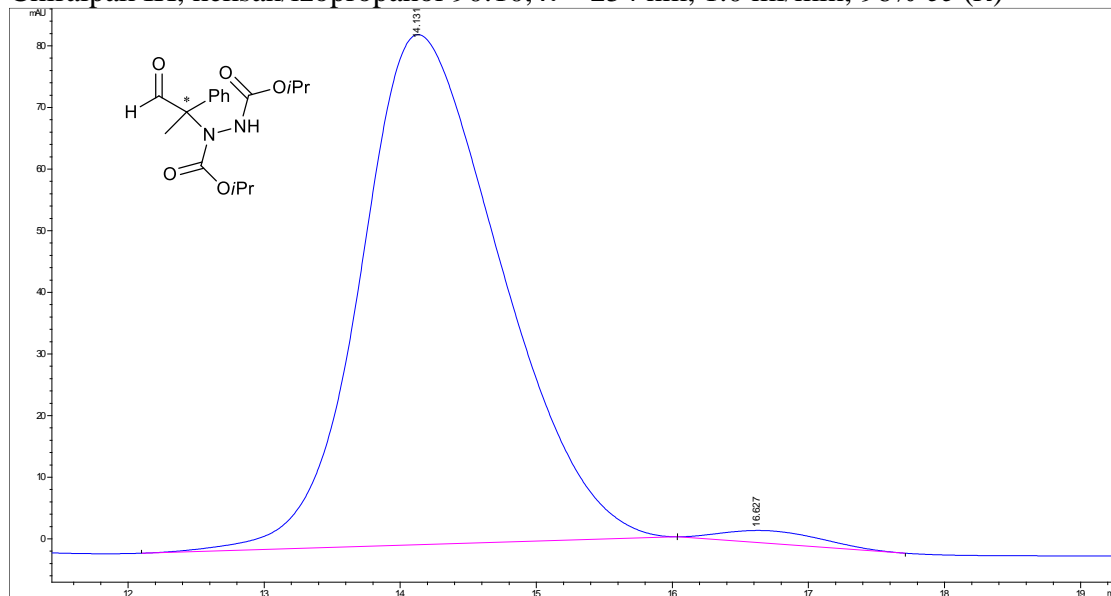
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.515	MM	1.2537	1481.53479	19.69533	98.2786
2	19.469	MM	1.2082	25.94942	3.57956e-1	1.7214

1 mol% katalizatora **58**, 20 mol% 2-(OH)C₆H₄COOH, CH₂Cl₂, temp. pokojowa
Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 95% *ee* (*R*)



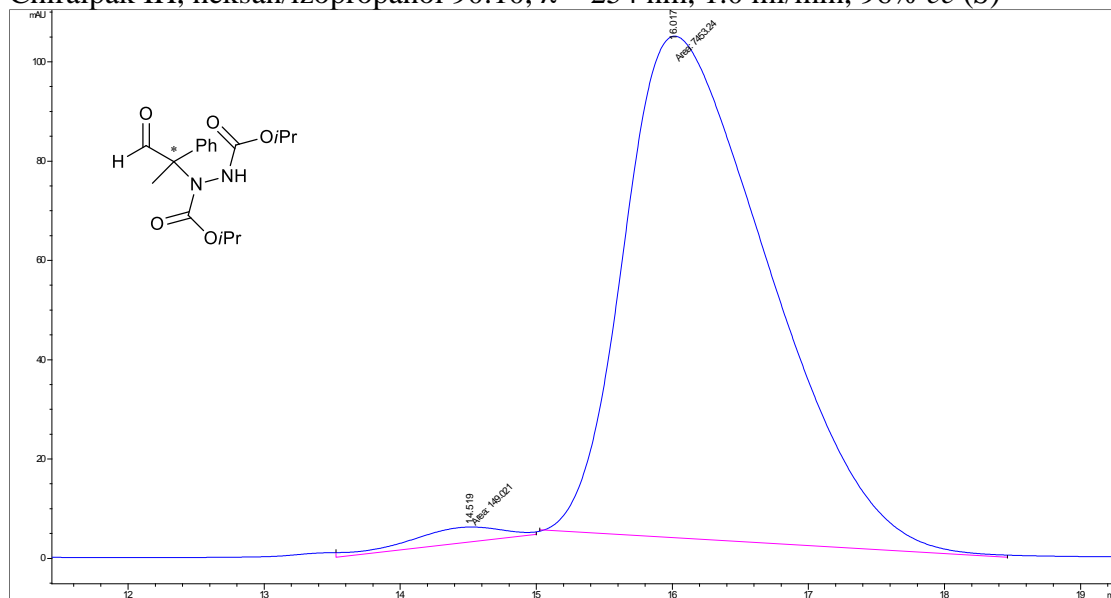
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.354	BB	1.1477	1975.15479	26.55755	98.3575
2	19.328	MM	0.9359	32.98458	5.87385e-1	1.6425

1 mol% katalizatora **58**, 20 mol% 2-(OH)C₆H₄COOH, CH₂Cl₂, temp. pokojowa, 3.5 h
Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 96% *ee* (*R*)



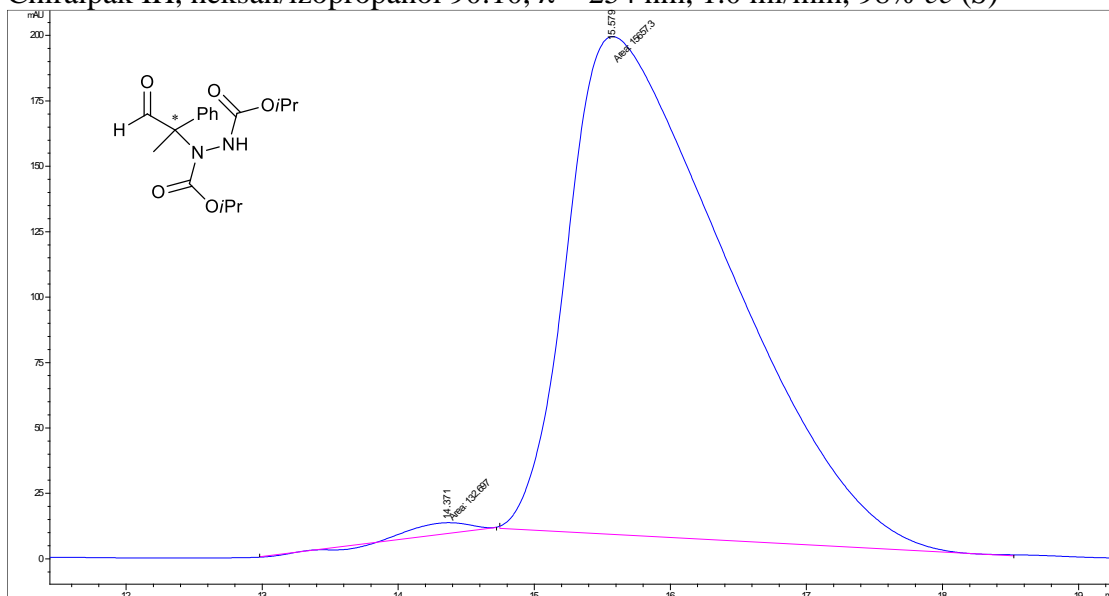
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.131	BB	1.0962	5905.07764	82.78088	98.2831
2	16.627	BB	0.8381	103.15588	1.96630	1.7169

1 mol% katalizatora **58-ent**, 20 mol% 2-(OH)C₆H₄COOH, CH₂Cl₂, temp. pokojowa
Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 96% *ee* (*S*)



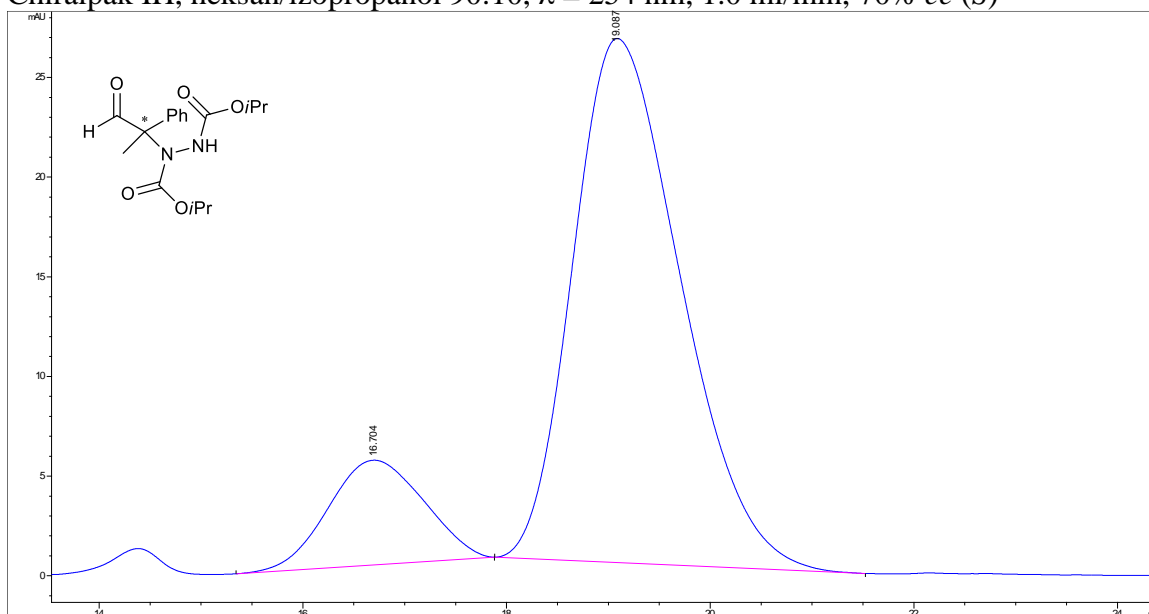
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.519	MM	0.8304	149.02110	2.99109	1.9602
2	16.017	MM	1.2299	7453.24316	100.99992	98.0398

5 mol% katalizatora **58-ent**, 20 mol% 2-(OH)C₆H₄COOH, CH₂Cl₂, temp. pokojowa, 3.5 h
Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 98% *ee* (*S*)



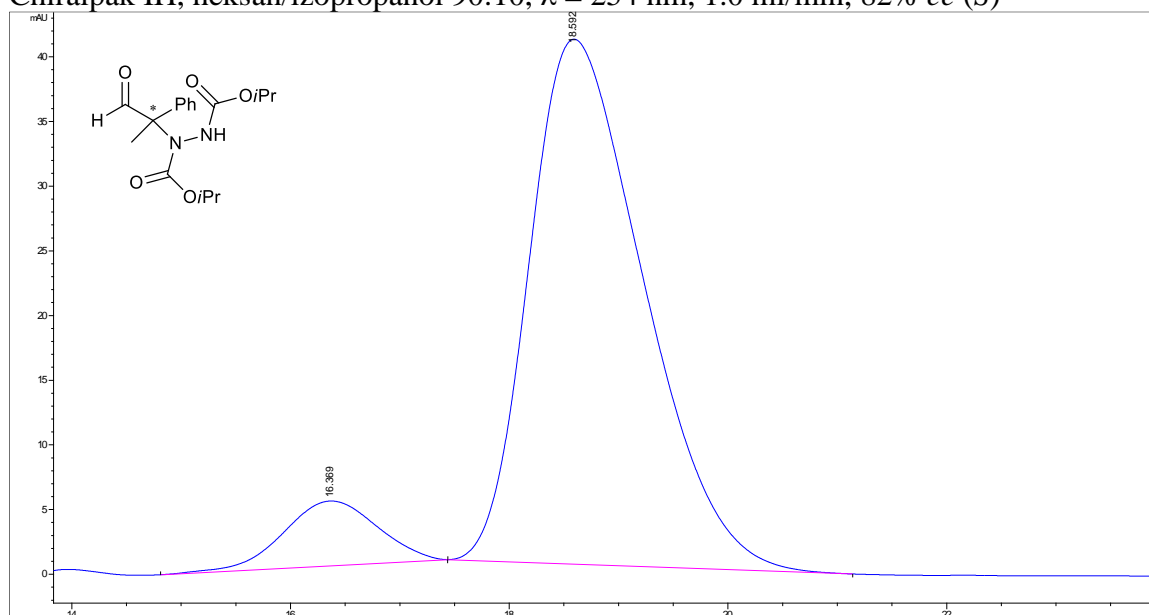
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.371	MM	0.5373	132.69675	4.11636	0.8404
2	15.579	MM	1.3714	1.56573e4	190.28842	99.1596

5 mol% katalizatora **43b**, 20 mol% 2-(OH)C₆H₄COOH, CH₂Cl₂, temp. pokojowa
Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 70% *ee* (*S*)



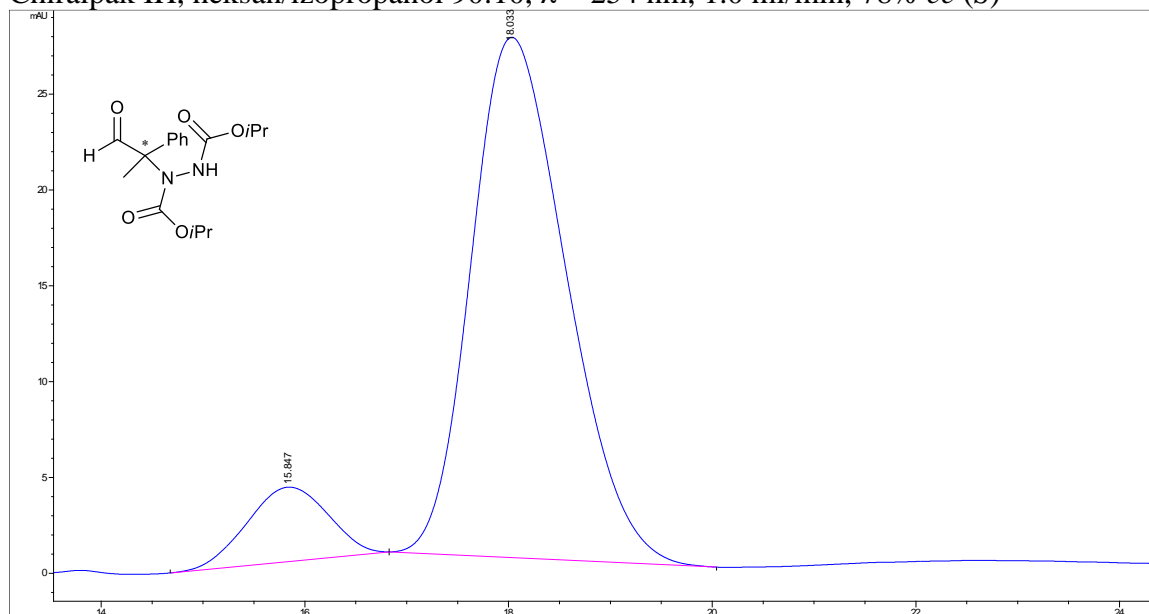
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.704	BB	0.9406	341.39981	5.25034	15.0072
2	19.087	BB	1.1219	1933.50232	26.29389	84.9928

10 mol% katalizatora **43b**, 20 mol% 2-(OH)C₆H₄COOH, CH₂Cl₂, temp. pokojowa
Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 82% *ee* (S)



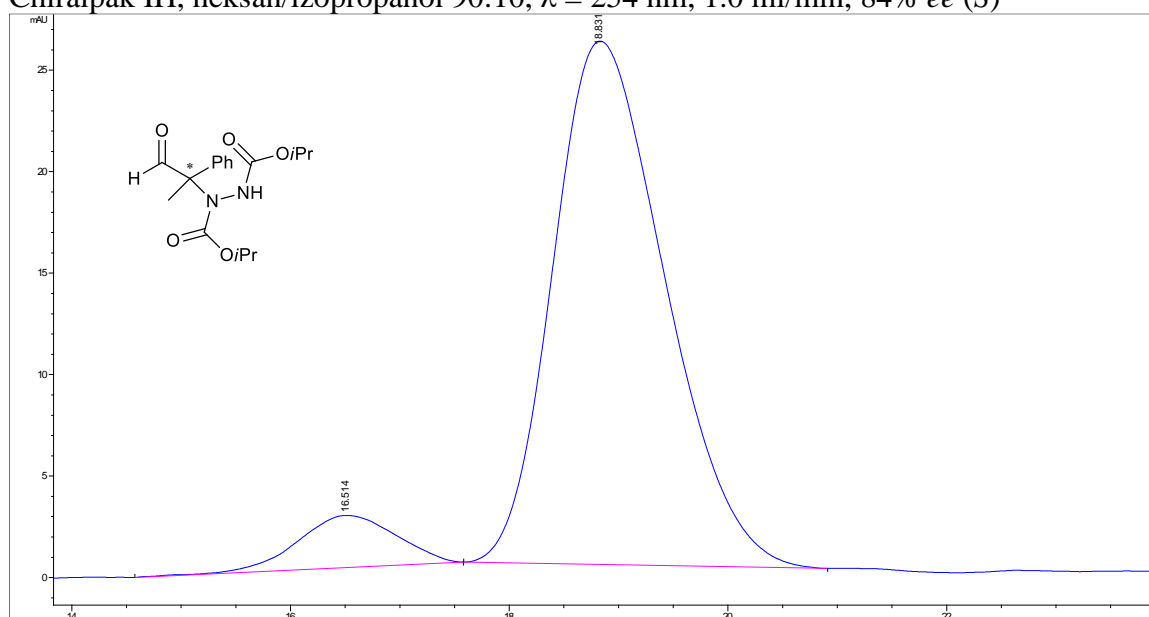
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.369	BB	0.8982	298.62613	5.00451	9.2109
2	18.592	BB	1.0953	2943.46069	40.57783	90.7891

5 mol% katalizatora **43b**, 20 mol% 2-(OH)C₆H₄COOH, CH₂Cl₂, temp. pokojowa, 8h
Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 78% *ee* (S)



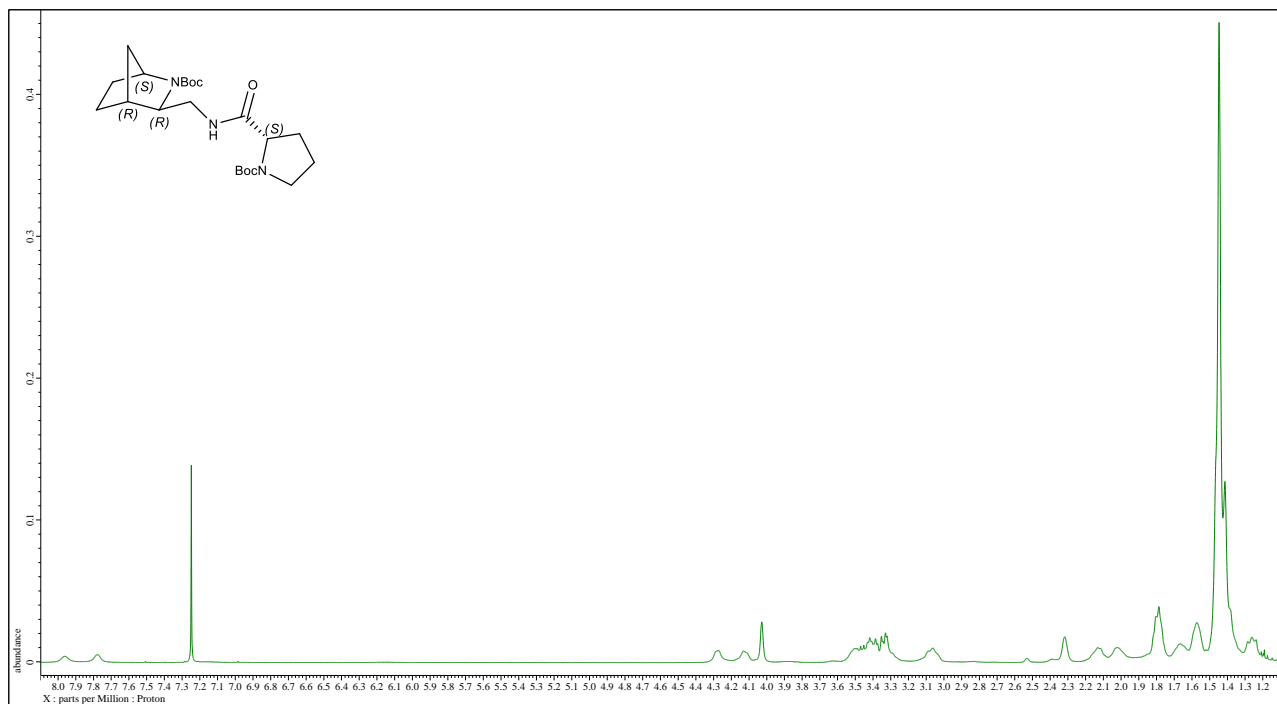
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.847	BB	0.8349	214.55054	3.88123	10.8420
2	18.033	BB	1.0023	1764.33923	27.14419	89.1580

5 mol% katalizatora **43b**, 20 mol% 2-(OH)C₆H₄COOH, CH₂Cl₂, 0 °C
Chiralpak IH, heksan/izopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 ml/min, 84% *ee* (S)

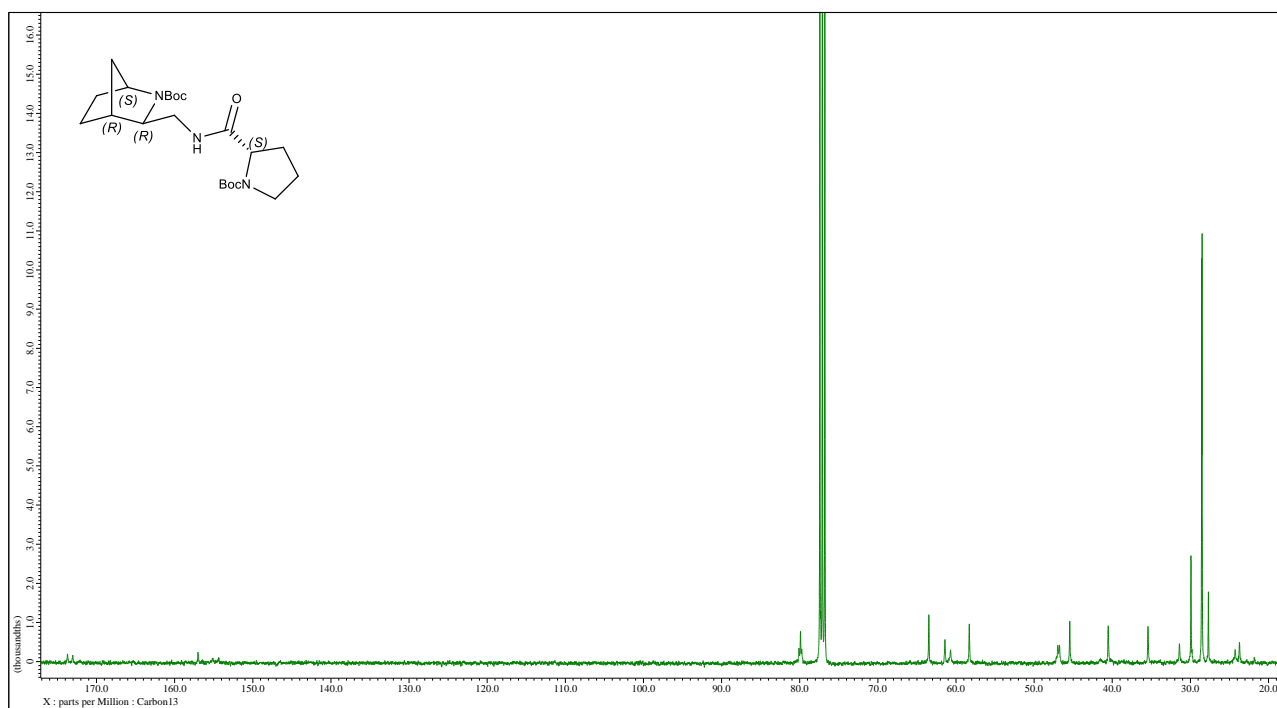


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.514	BB	0.8100	160.54115	2.56567	8.0484
2	18.831	BB	1.0599	1834.16284	25.78499	91.9516

4.5. Wybrane widma ^1H i ^{13}C nowych pochodnych 2-azabicykloalkanowych i pirolidynowych
(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(((*S*)-1-(*tert*-butoksykarbonylo)pirolidyno-2-karboksyamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan *tert*-butylu (**34**)

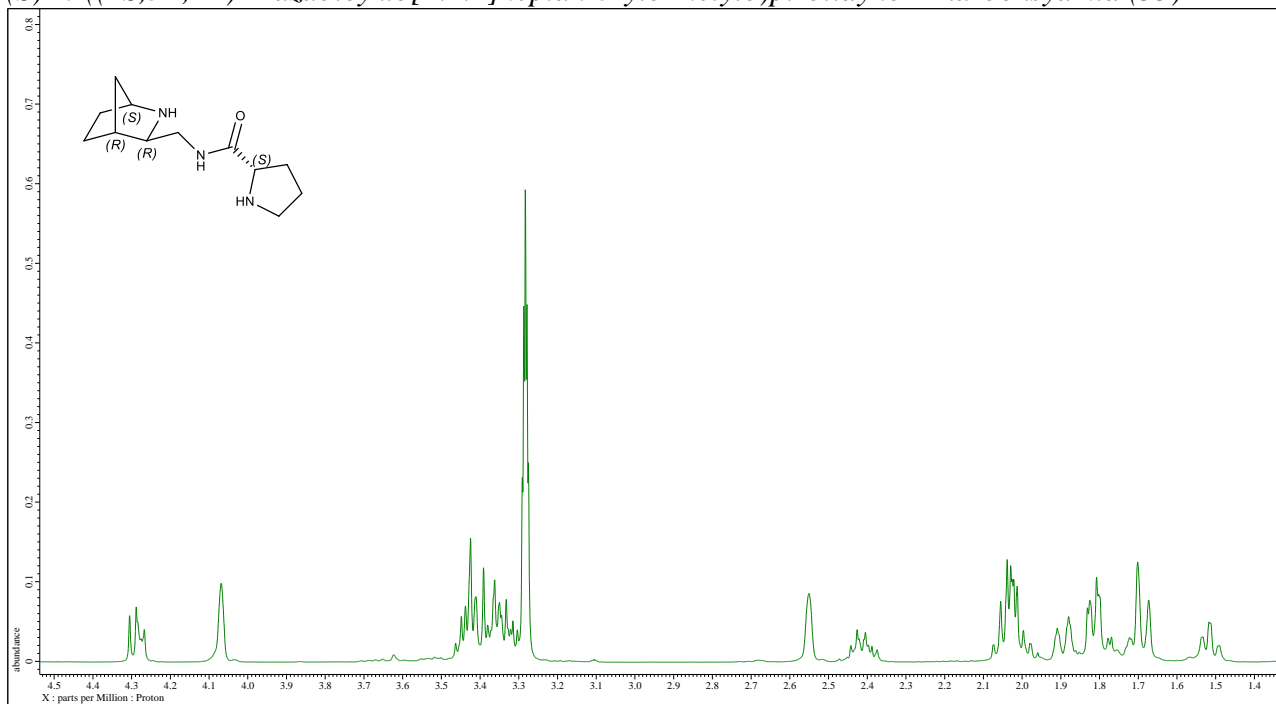


Widmo ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3).

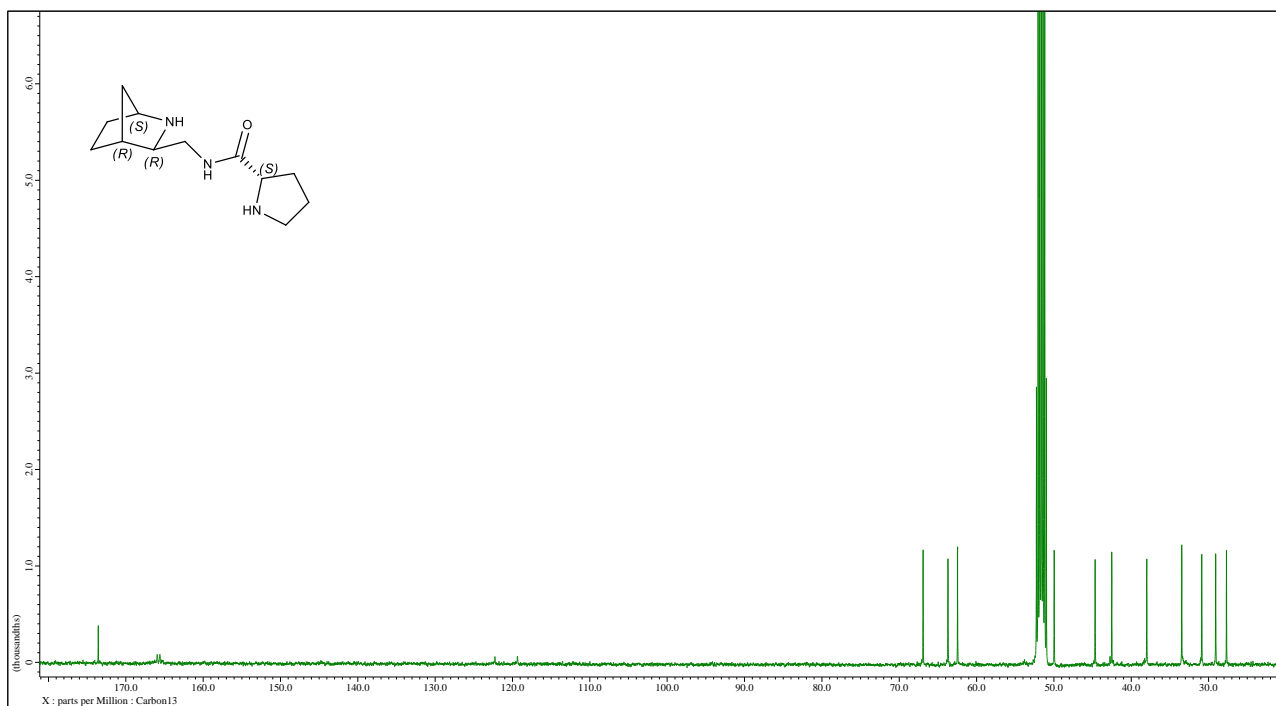


Widmo ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3).

(S)-*N*-((1*S*,3*R*,4*R*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylo-metylo)pirolidyno-2-karboksyamid (35)

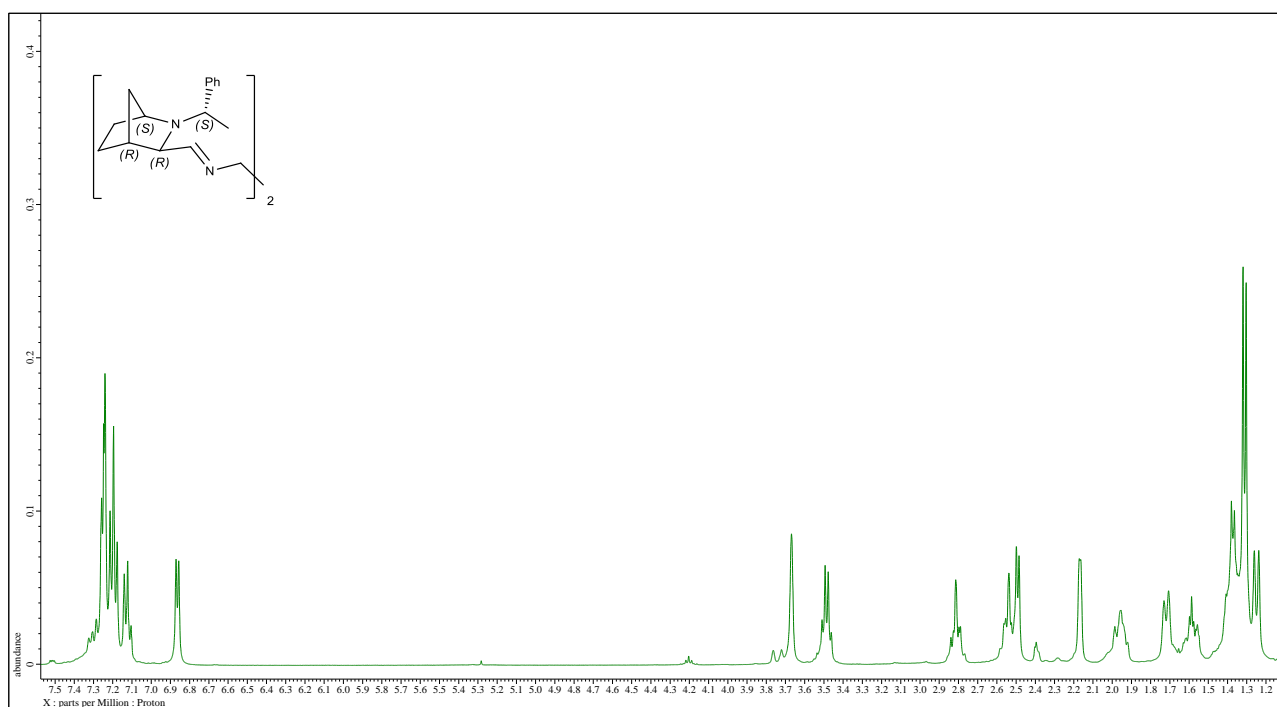


Widmo ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4).

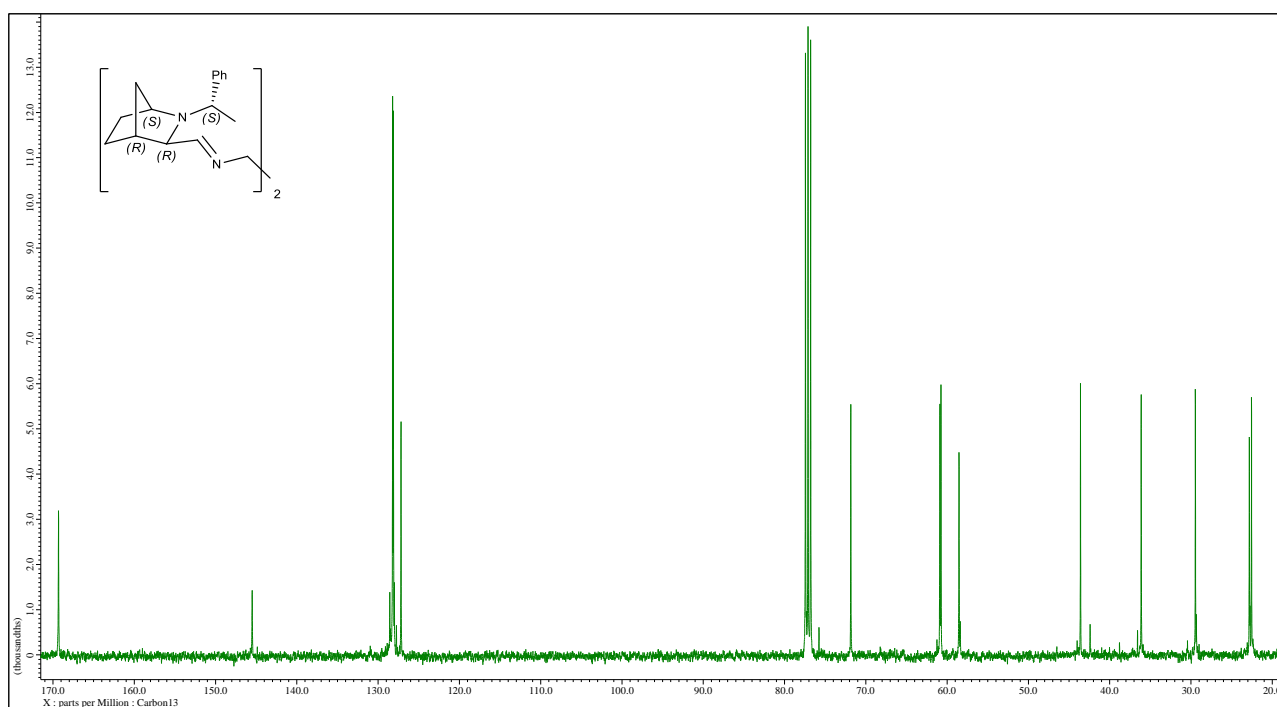


Widmo ^{13}C NMR (100 MHz, MeOH- d_4).

(N¹E,N²E)-N¹,N²-bis(((1S,3R,4R)-2-((S)-1-fenyleto)lo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-yl)metyleno)etano-1,2-diamina (29)

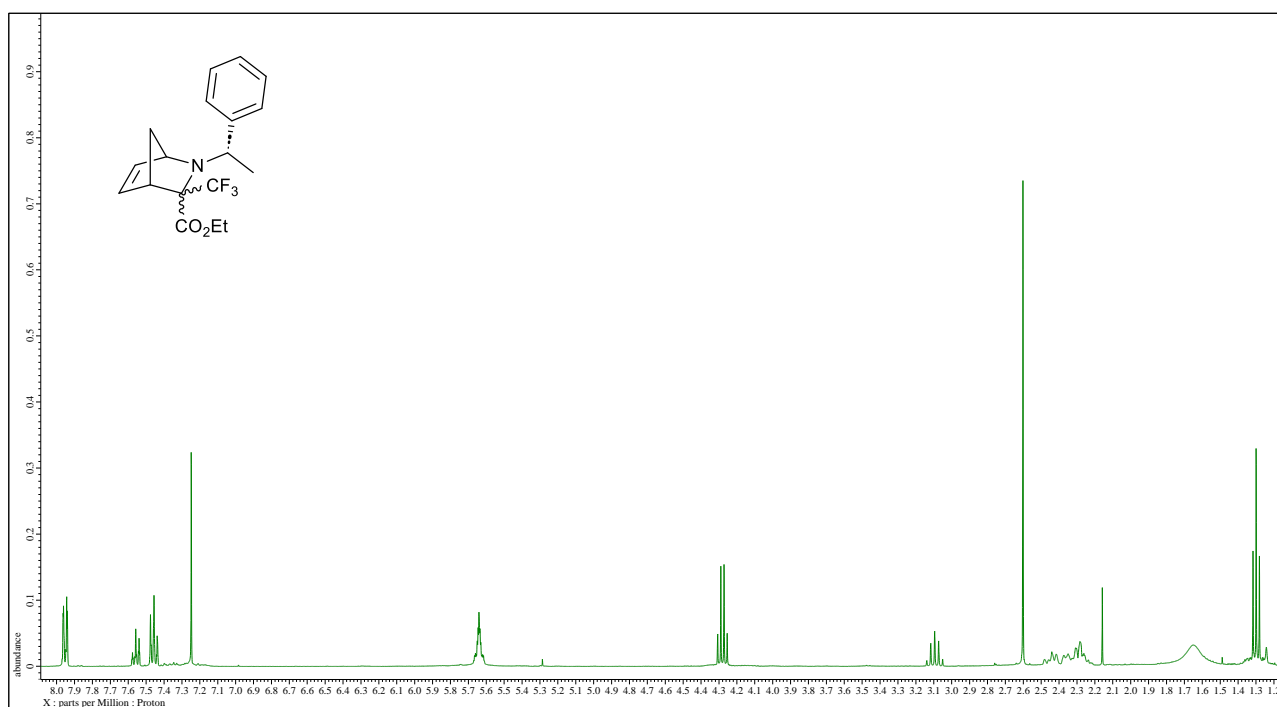


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

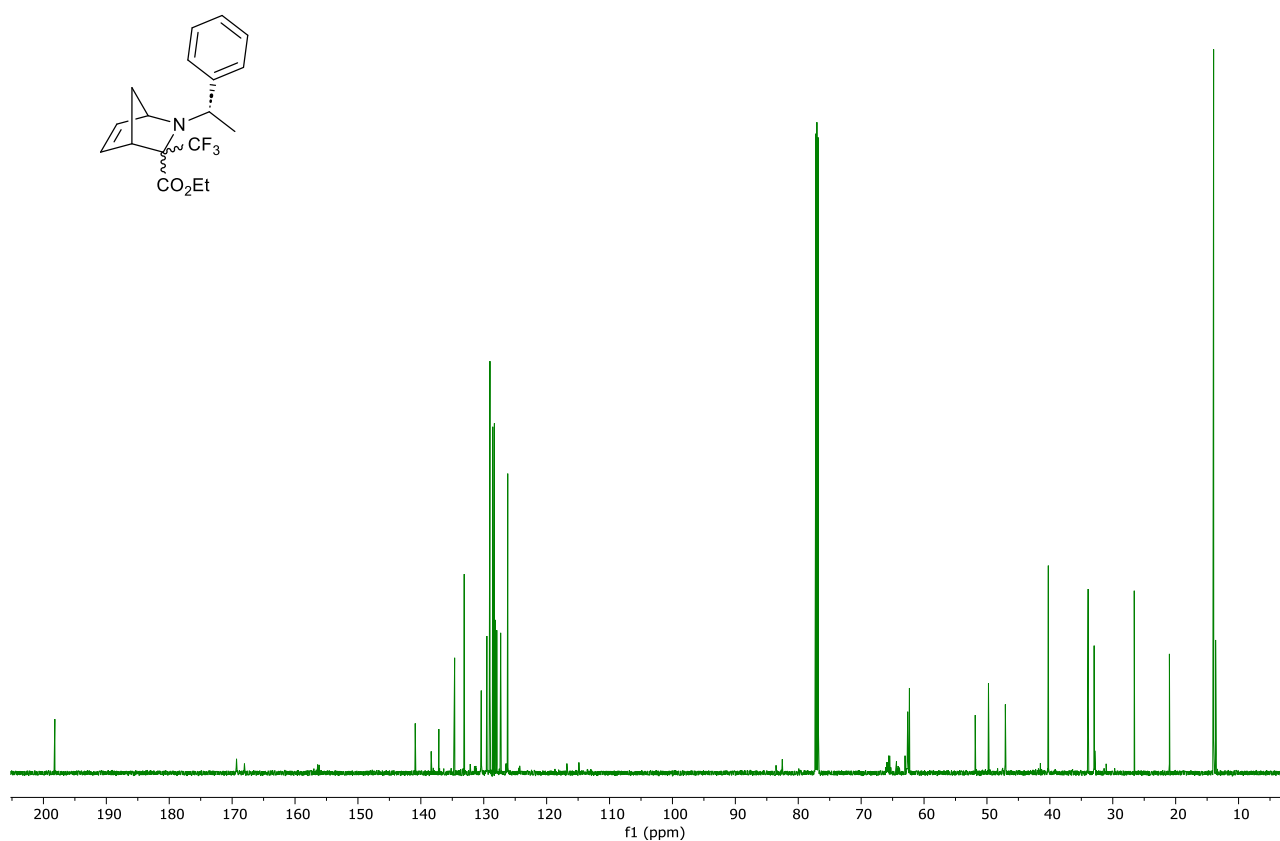


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

2-((S)-1-fenylotylo)-3-(trifluorometylo)-2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-eno-3-karboksylan etylu (**4b**) – izomer 1

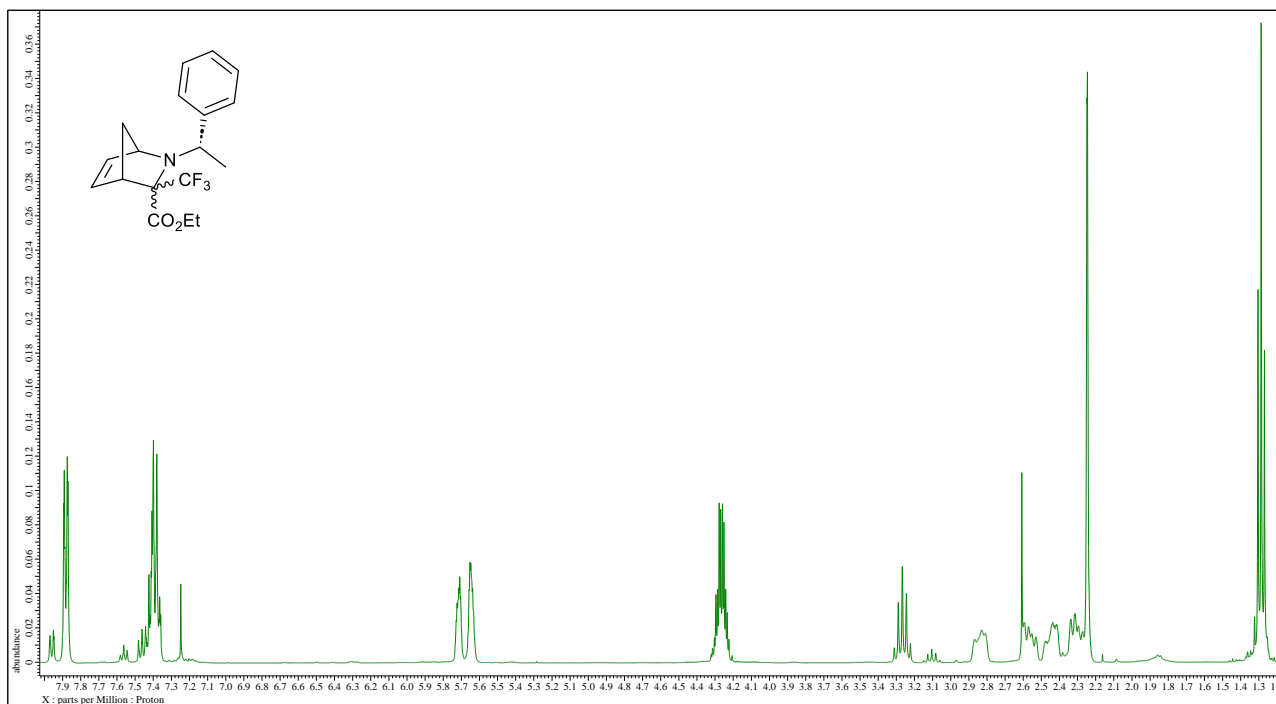


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

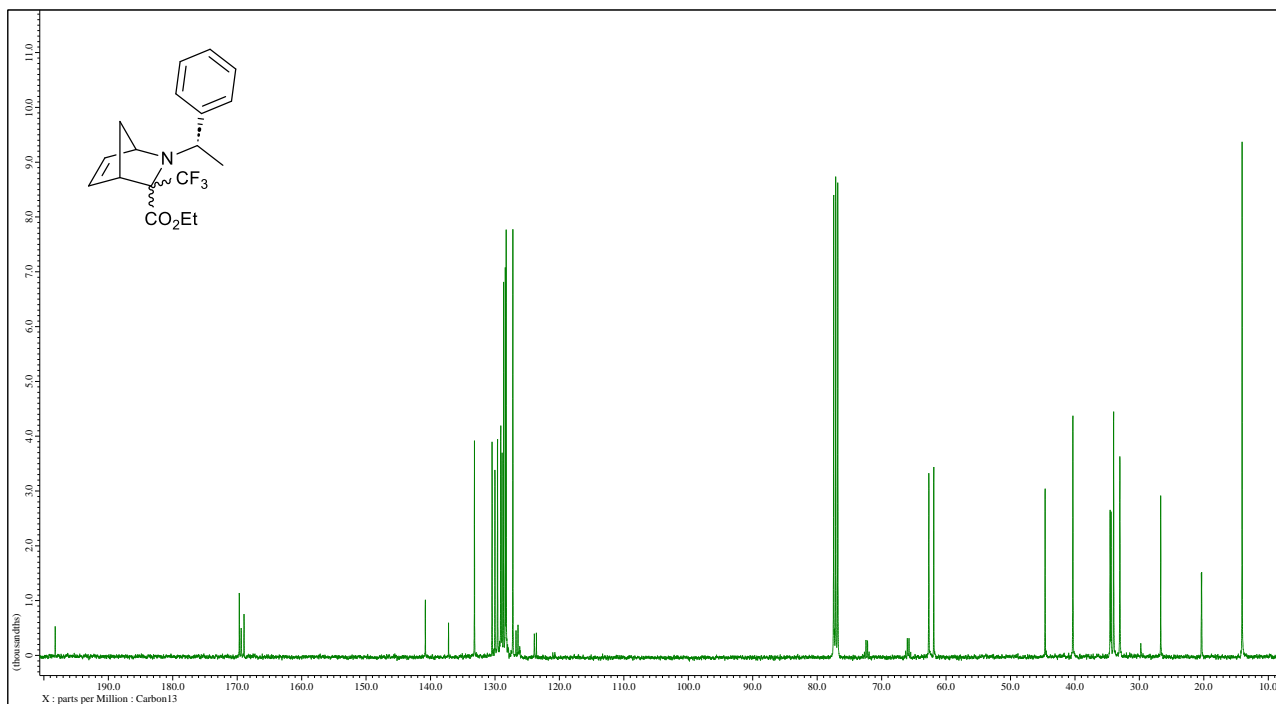


Widmo ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃).

2-((S)-1-fenylotylo)-3-(trifluorometylo)-2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-eno-3-karboksylan etylu (**4b**) – izomer 2

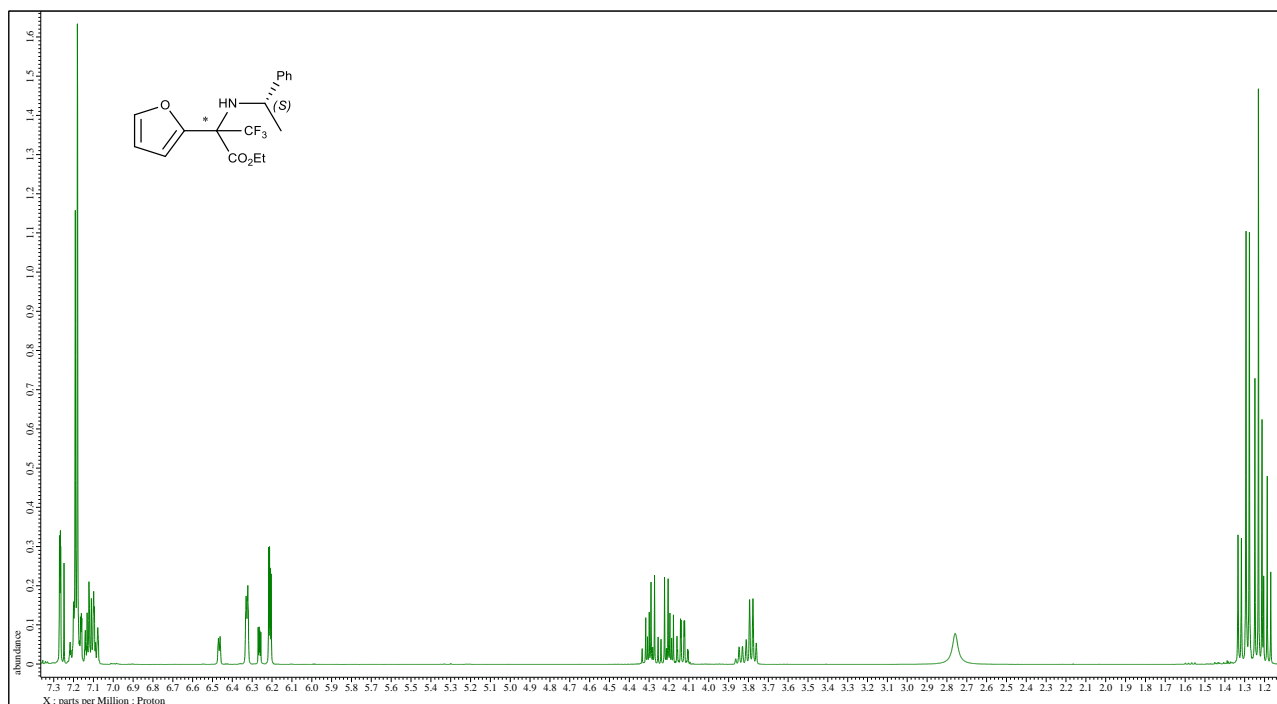


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

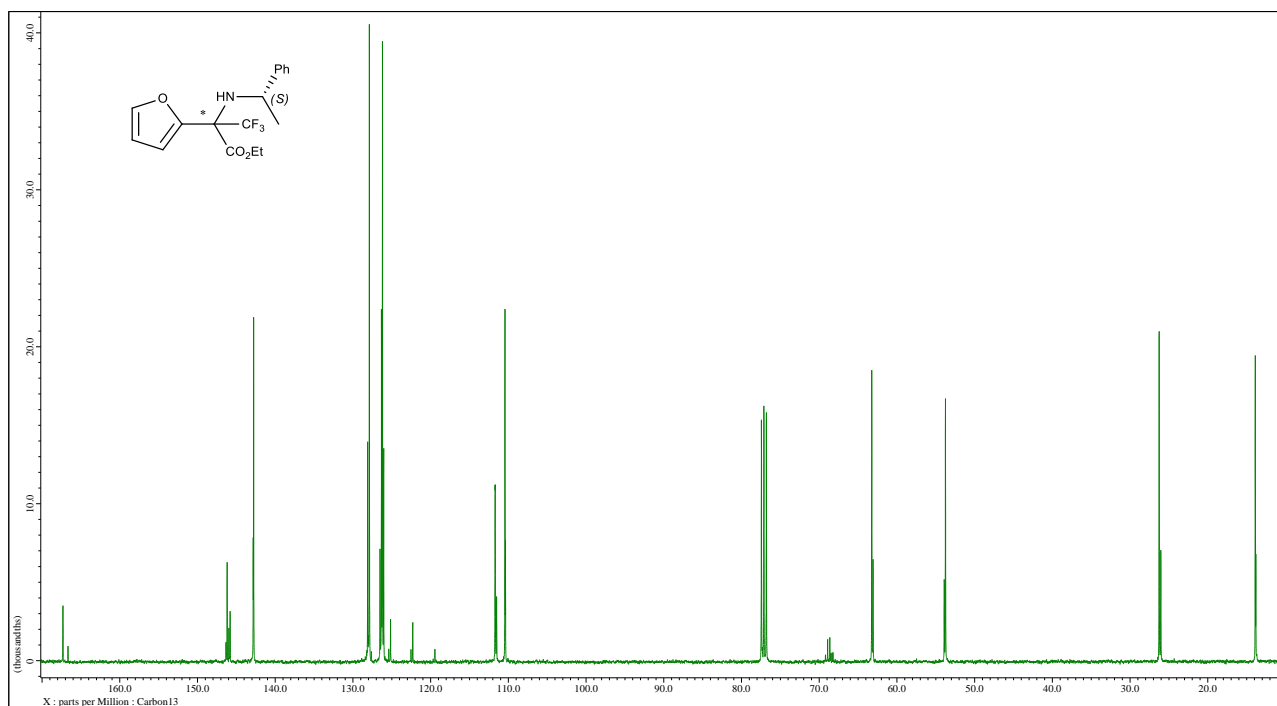


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

3,3,3-Trifluoro-2-(furan-2-yl)-2-(((S)-1-phenylethyl)amino)propionic ethyl (**6a**)

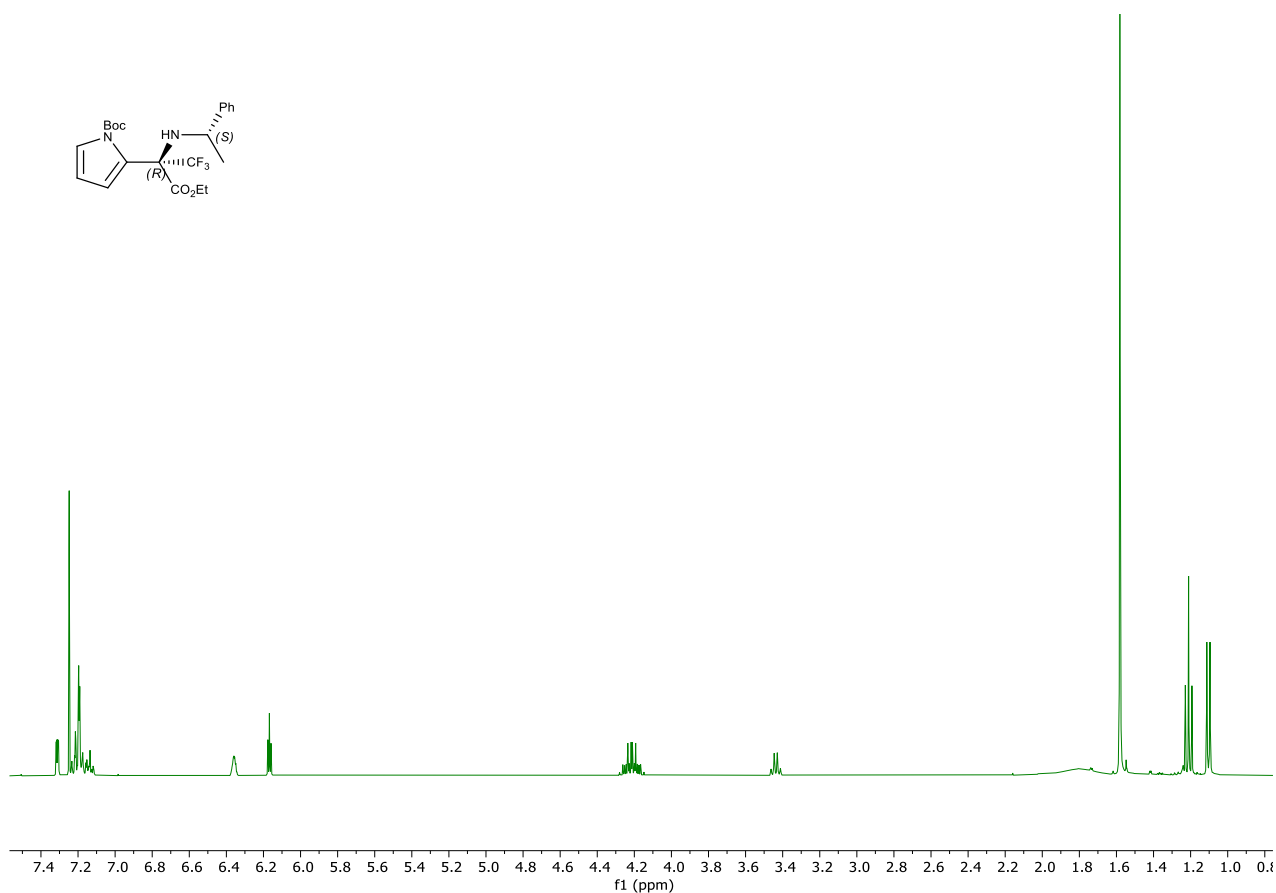
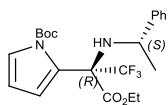


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

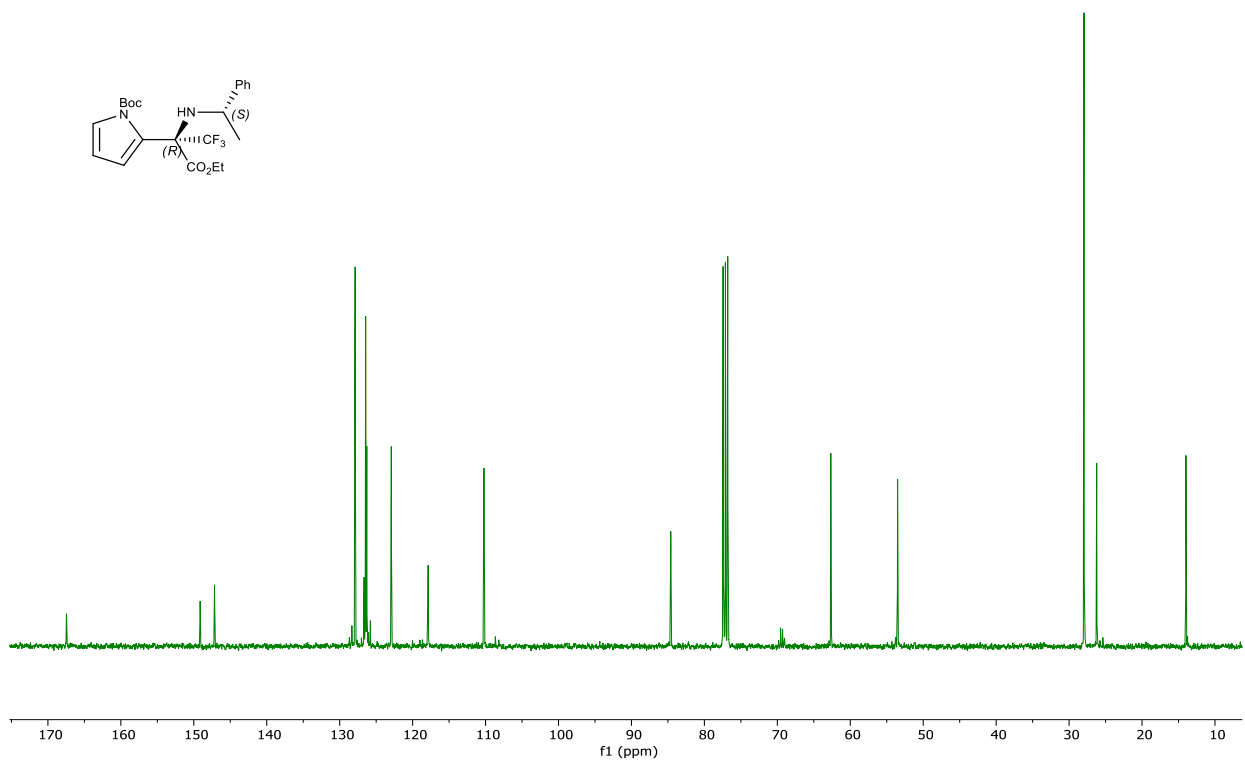
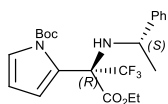


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

2-((*R*)-3-etoksy-1,1,1-trifluoro-3-okso-2-(((*S*)-1-fenyl)amino)propan-2-yl)-1*H*-pirolilo-1-karboksylan tert-butylu (**6b**)

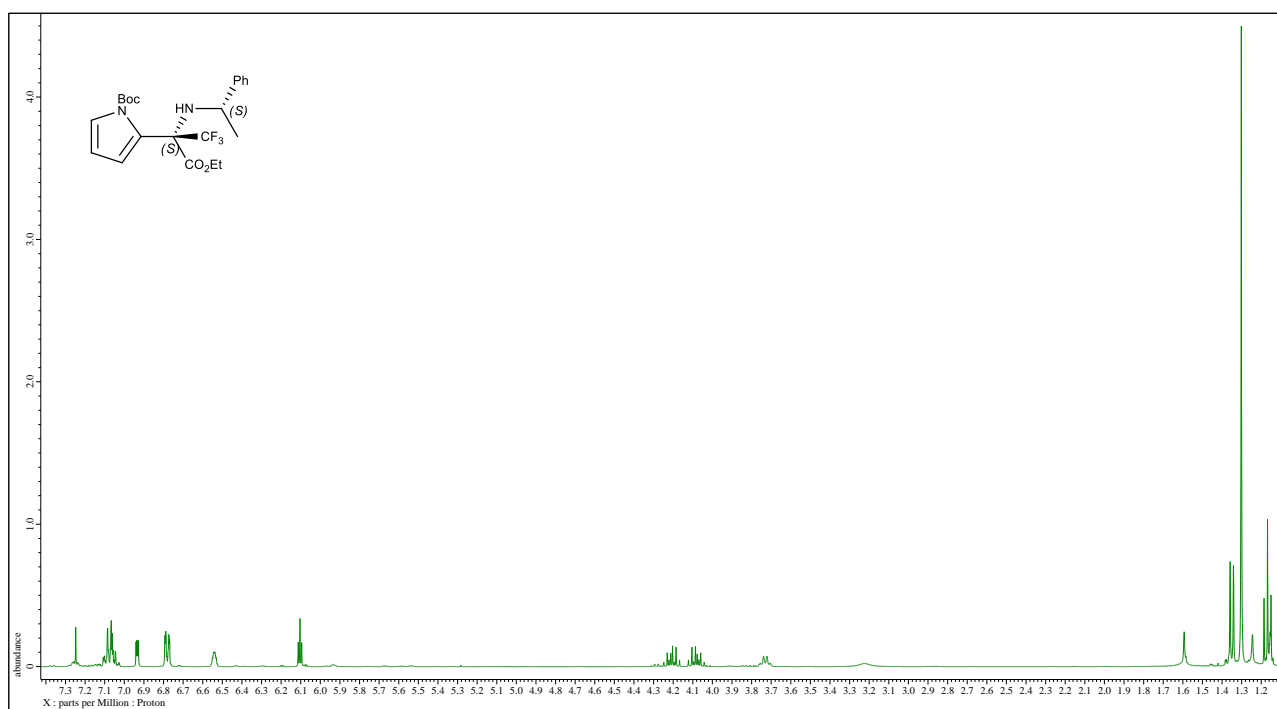


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

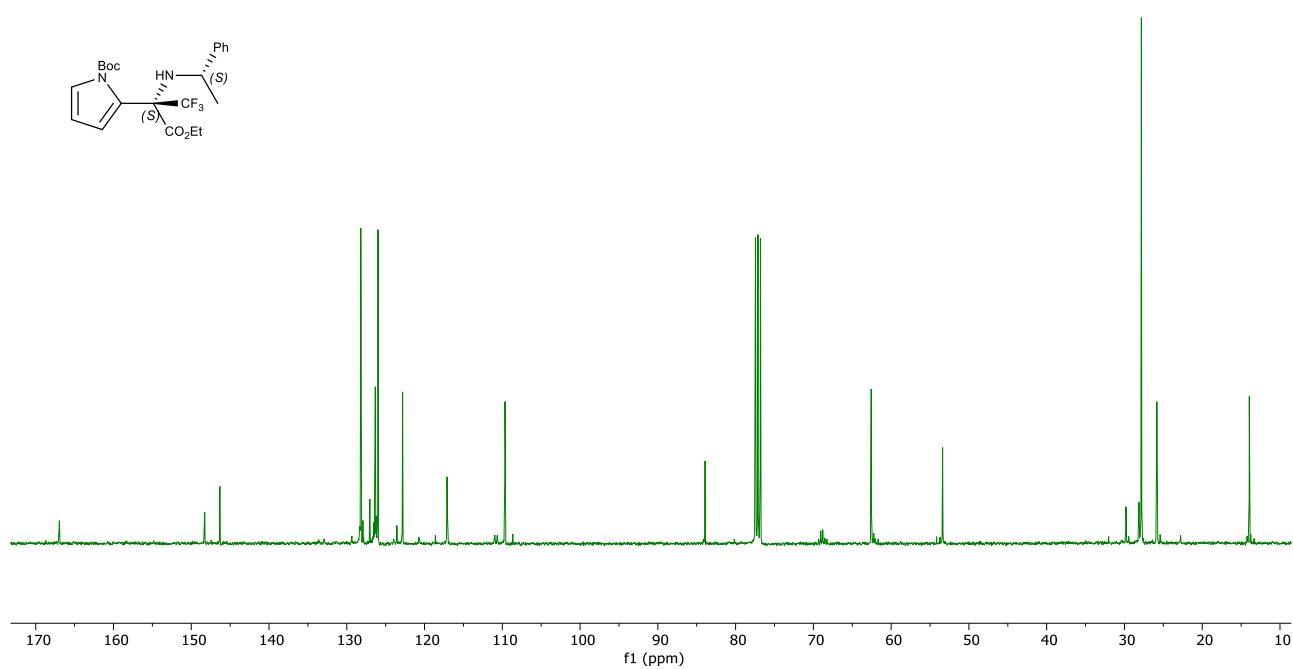


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

2-((*S*)-3-etoksy-1,1,1-trifluoro-3-okso-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)propan-2-ylo)-1*H*-pirolilo-1-karboksylan tert-butylu (**6b**)

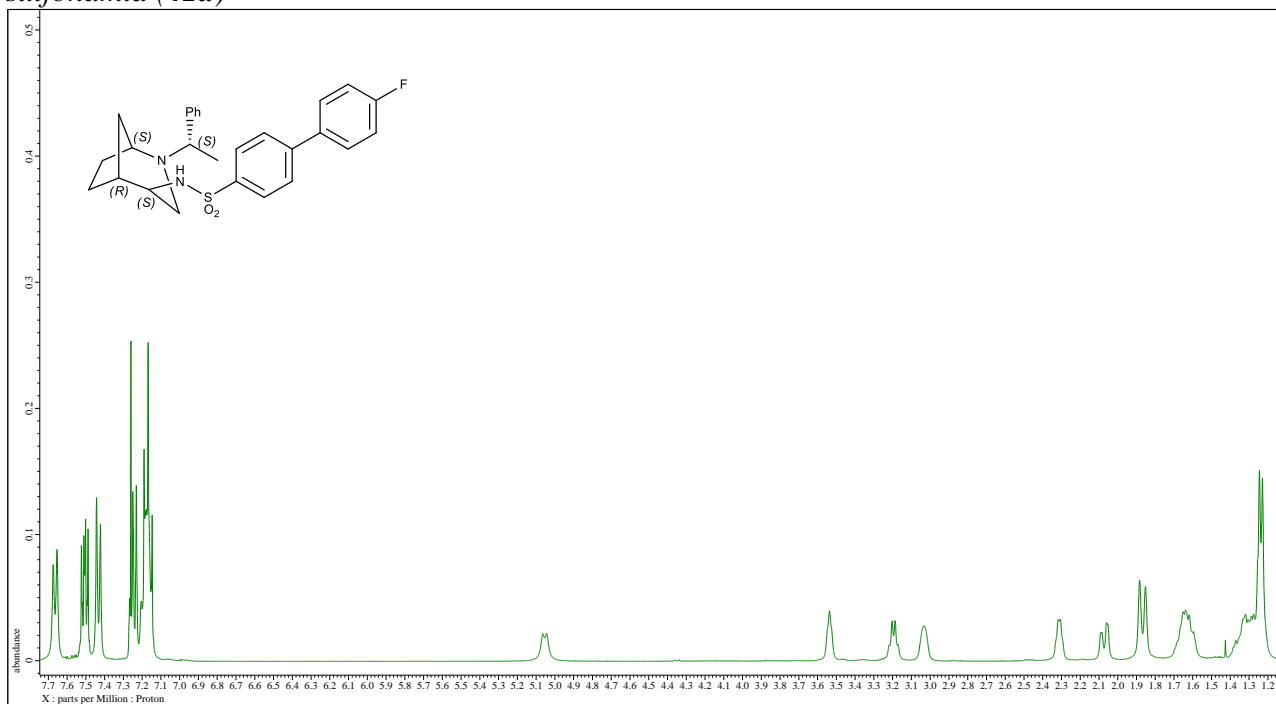


Widmo ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3).

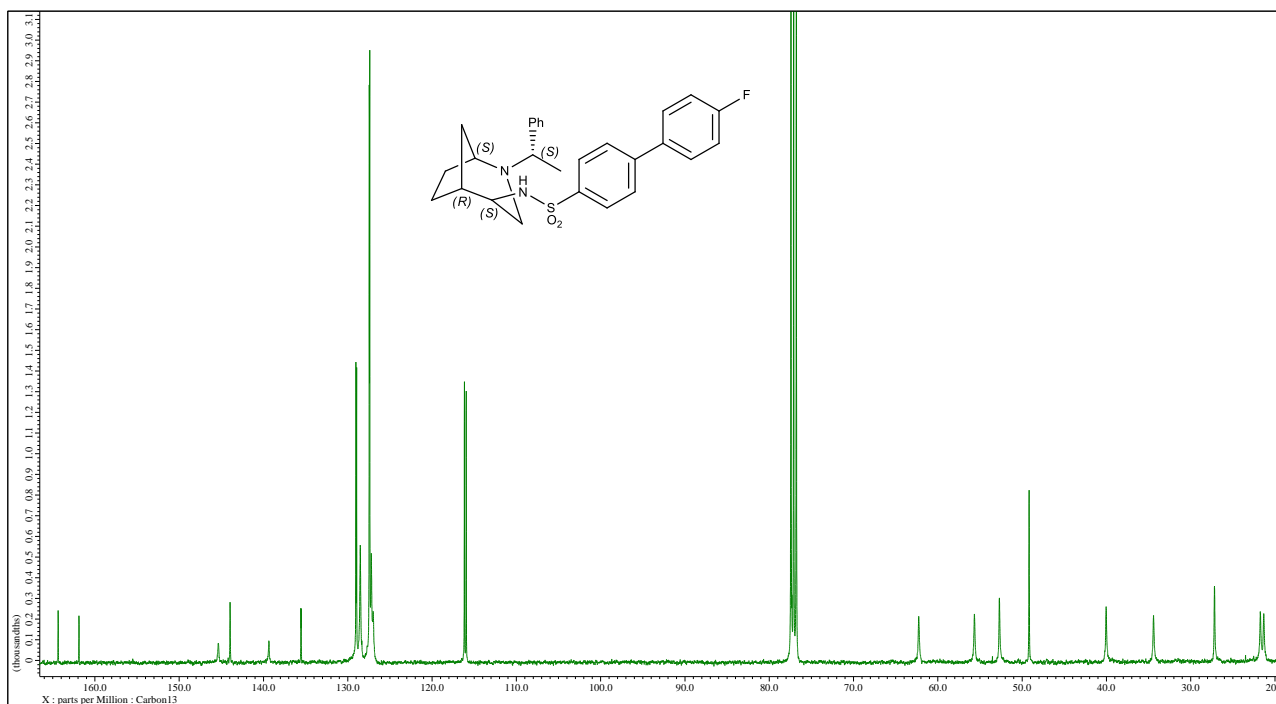


Widmo ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3).

4'-fluoro-N-((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)-[1,1'-bifenilo]-4-sulfonamid (41a)



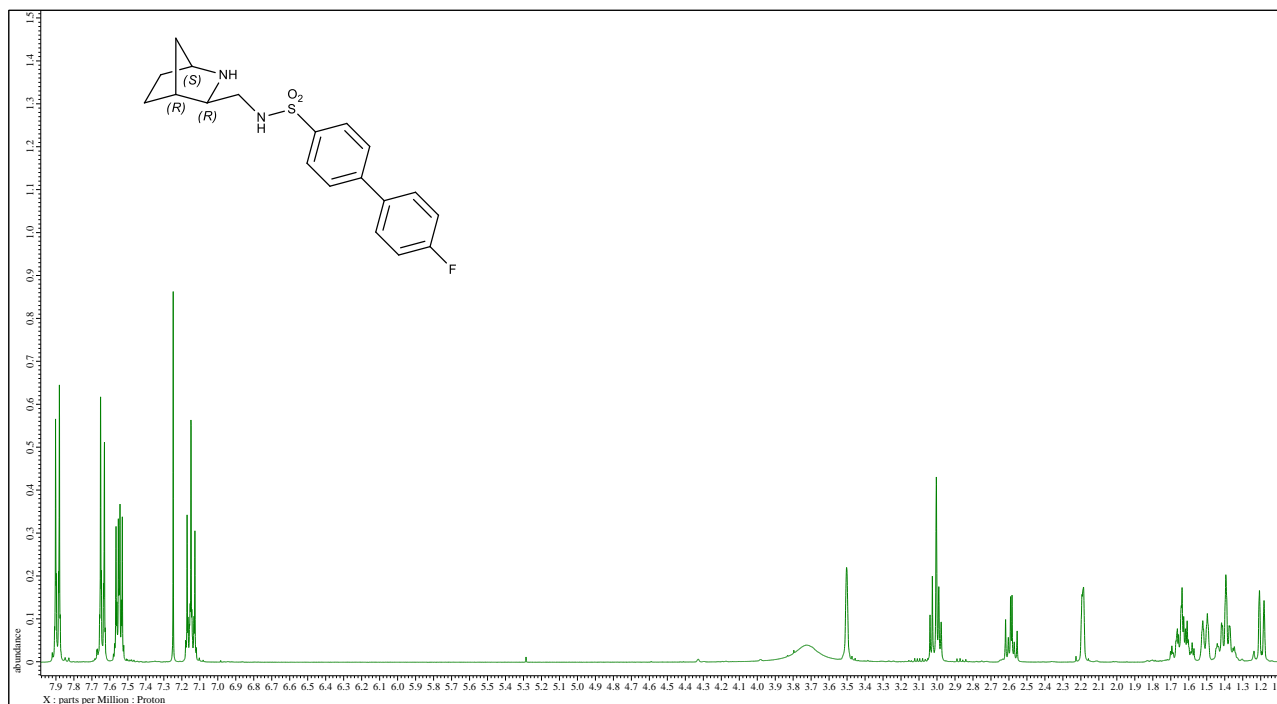
Widmo ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3).



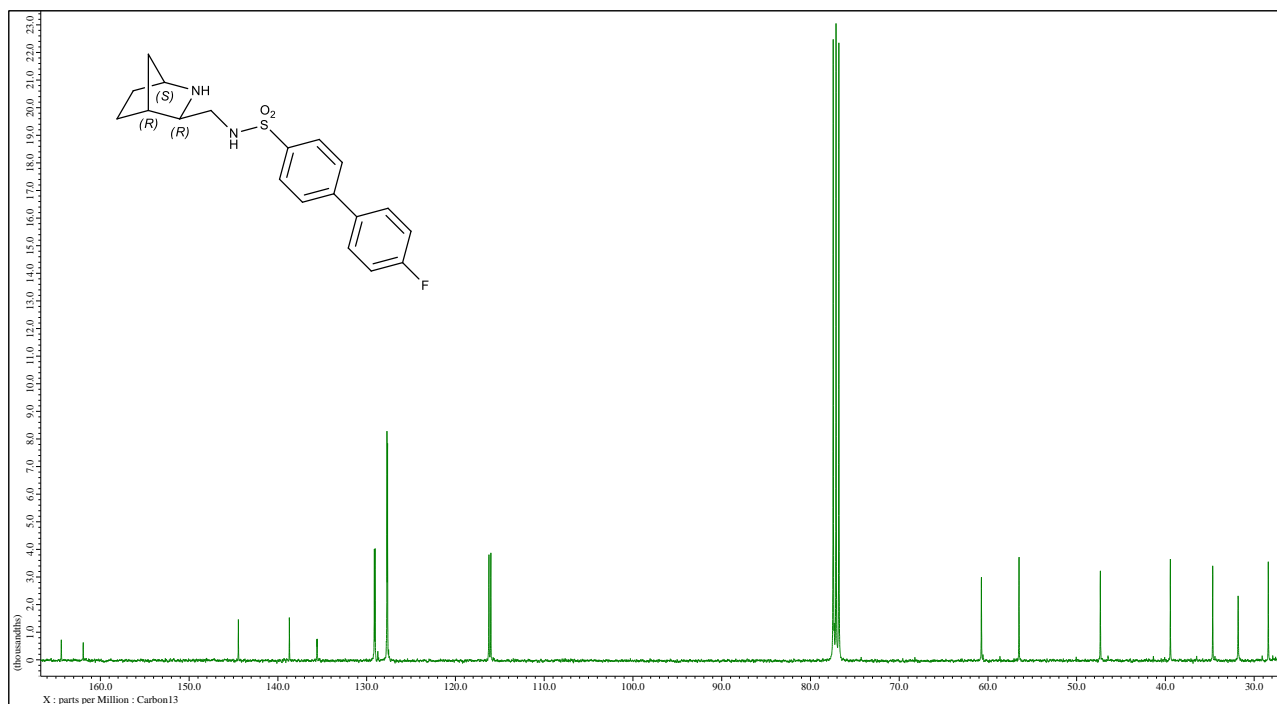
Widmo ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3).

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylo-metylo)-4'-fluoro-[1,1'-bifenylo]-4-sulfonamid

(43a)

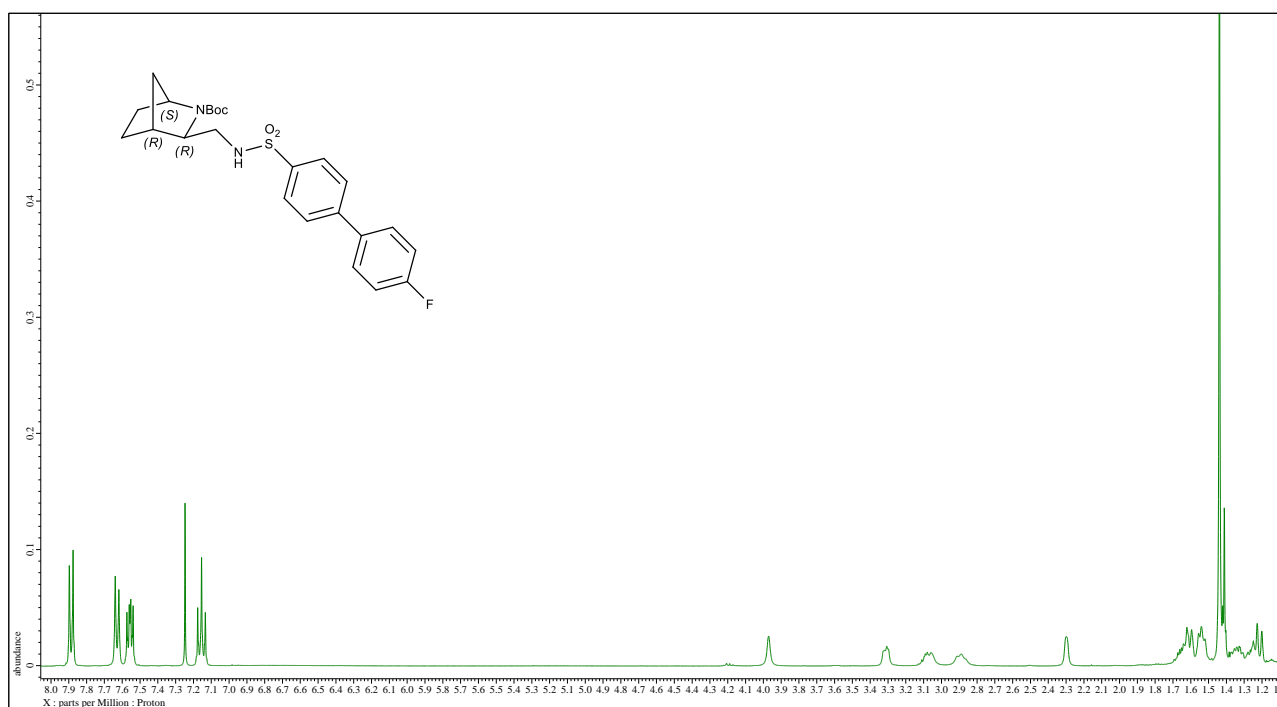


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

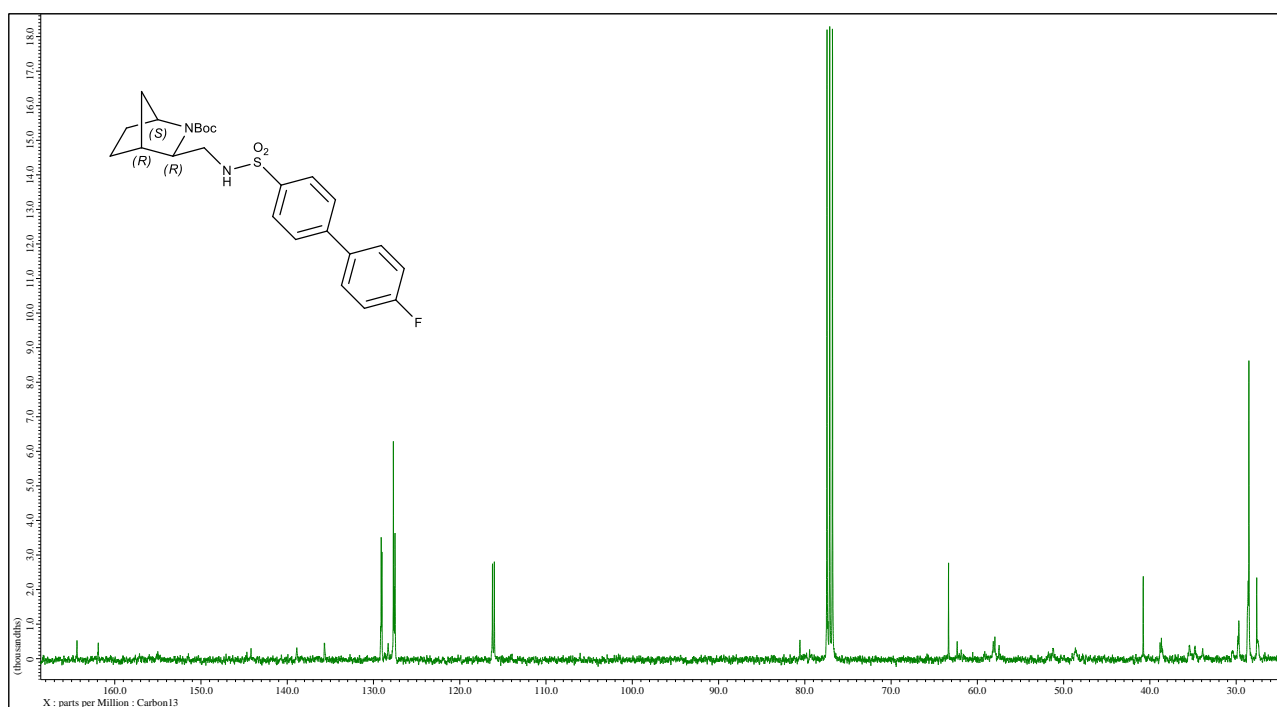


Widmo ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃).

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-((4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)sulfonamido)metylo-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**42a**)

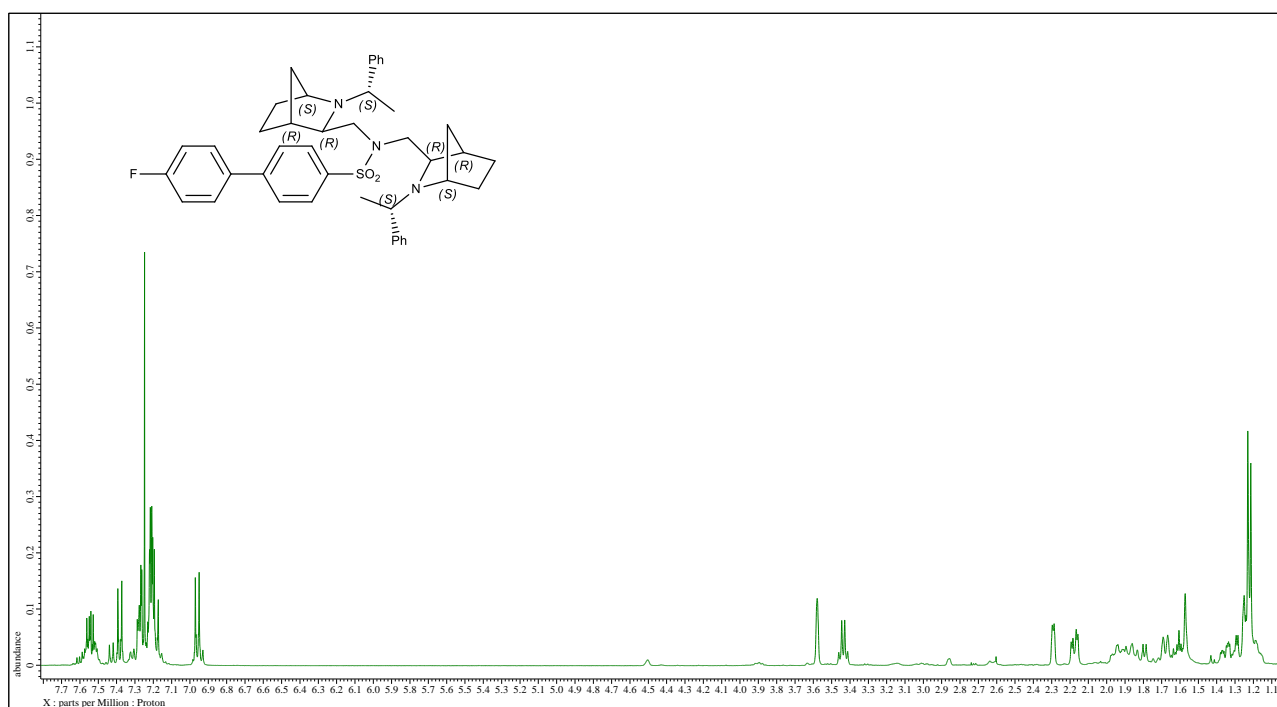


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

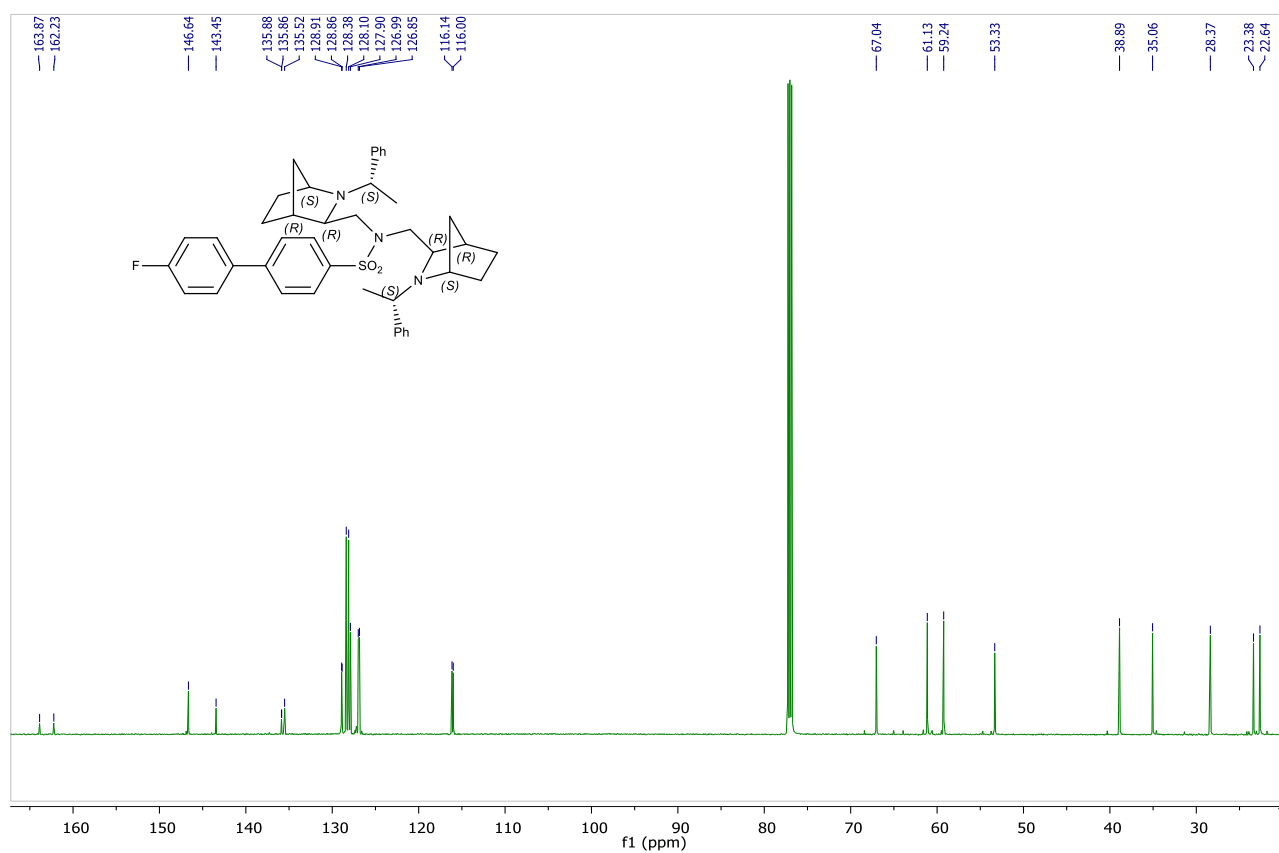


Widmo ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃).

4'-fluoro-N,N-bis(((1S,3R,4R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylo)metylo)-[1,1'-bifenylo]-4-sulfonamid (37b)

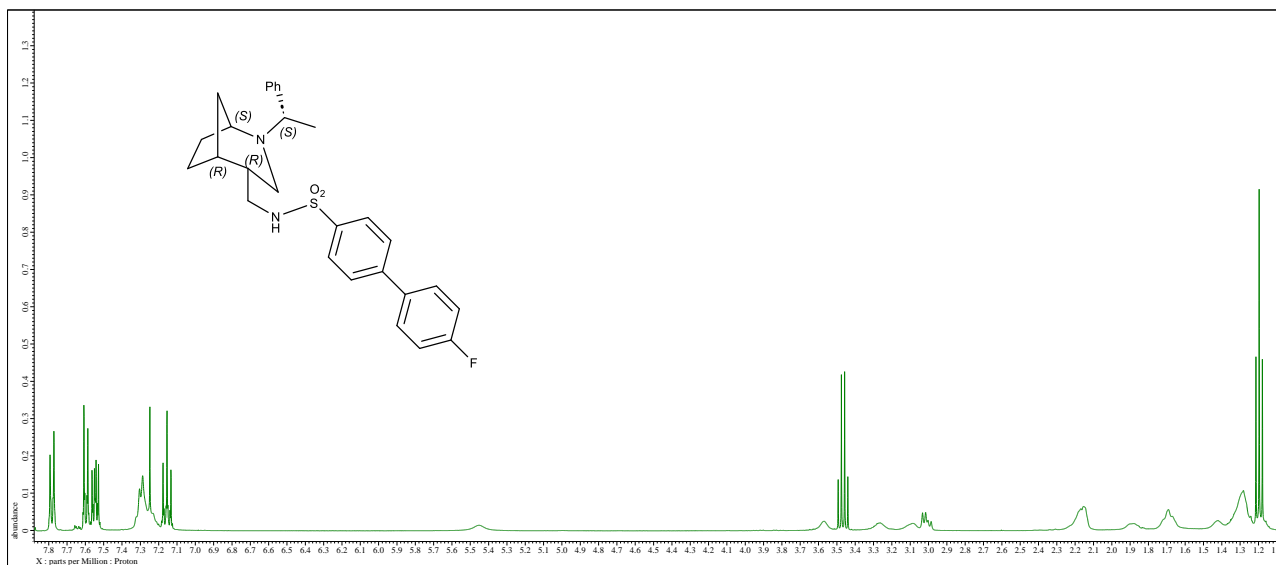


Widmo ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3).

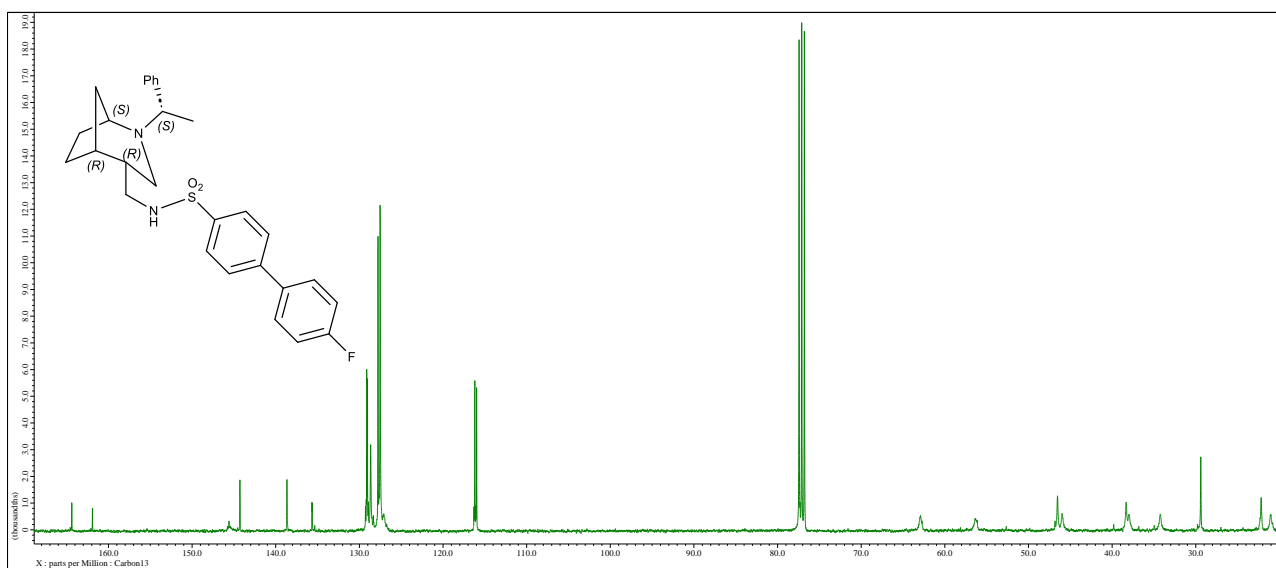


Widmo ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3).

4'-fluoro-N-(((1S,4R,5R)-2-((S)-1-fenyl-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-yl)metylo)-[1,1'-bifenylo]-4-sulfonamid (40)

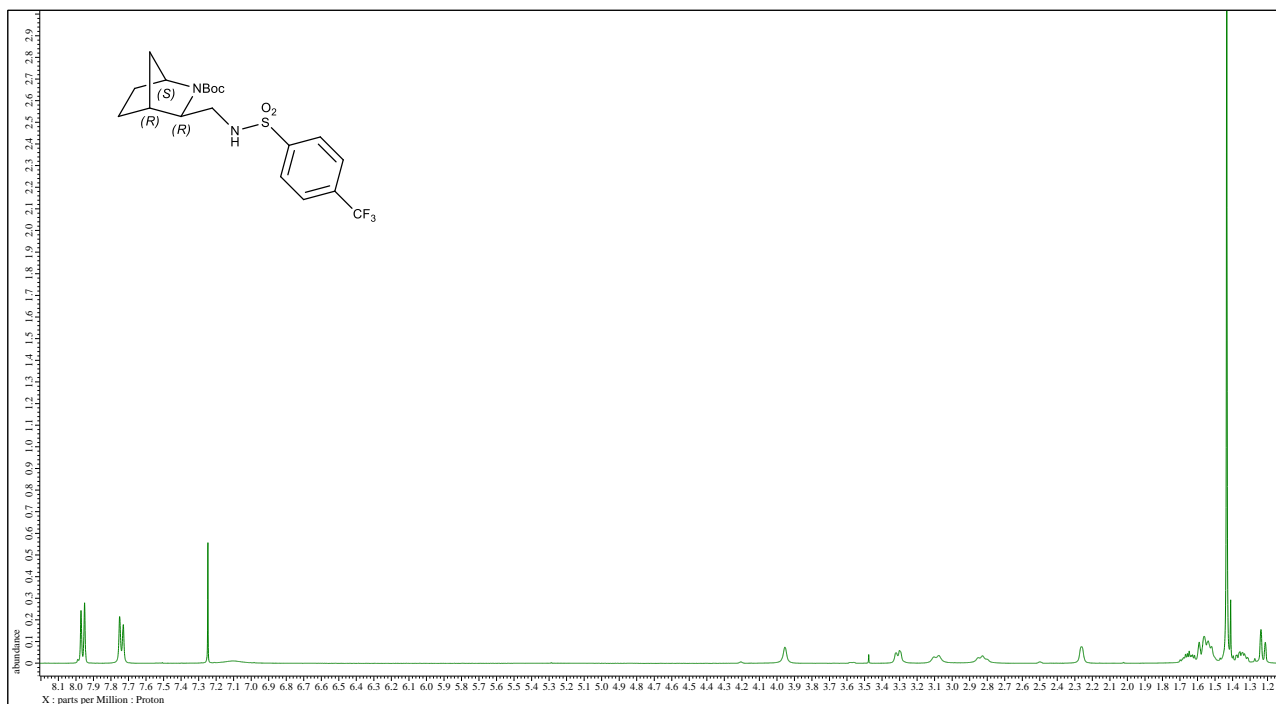


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

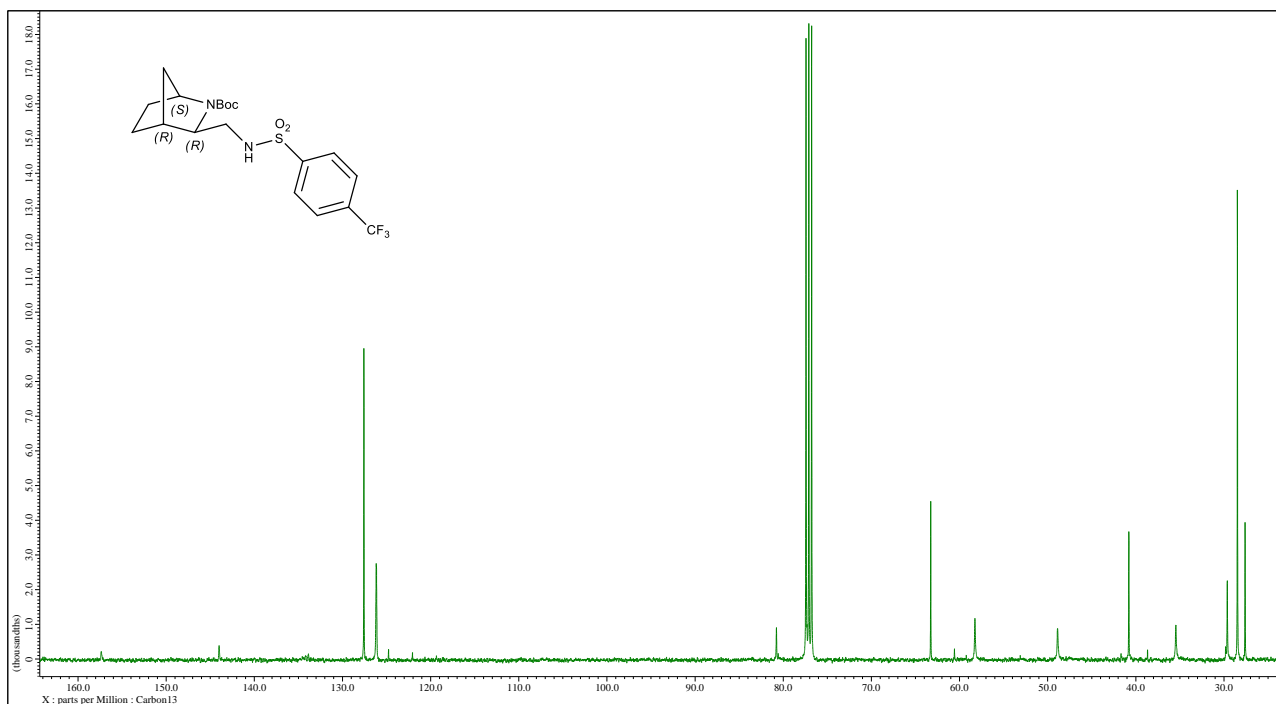


Widmo ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃).

(1*S*,3*R*,4*R*)-3-((4-(trifluorometylo)fenylo-sulfonamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**42d**)



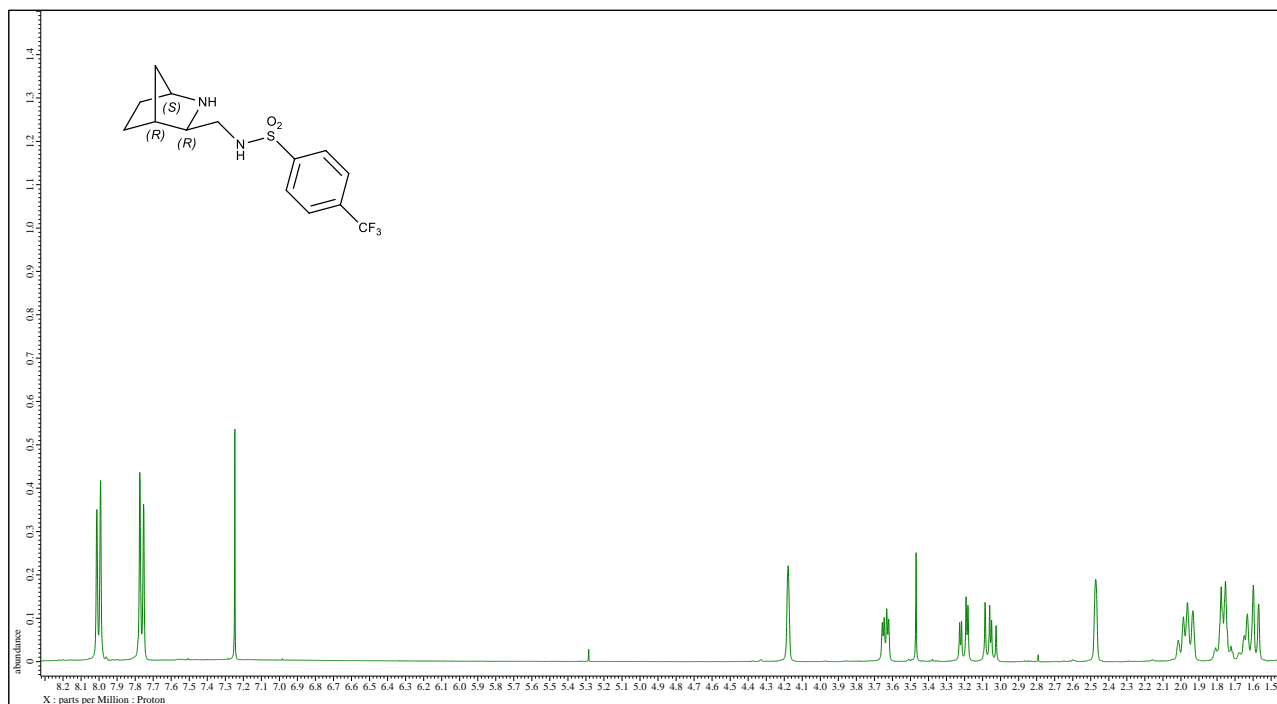
Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).



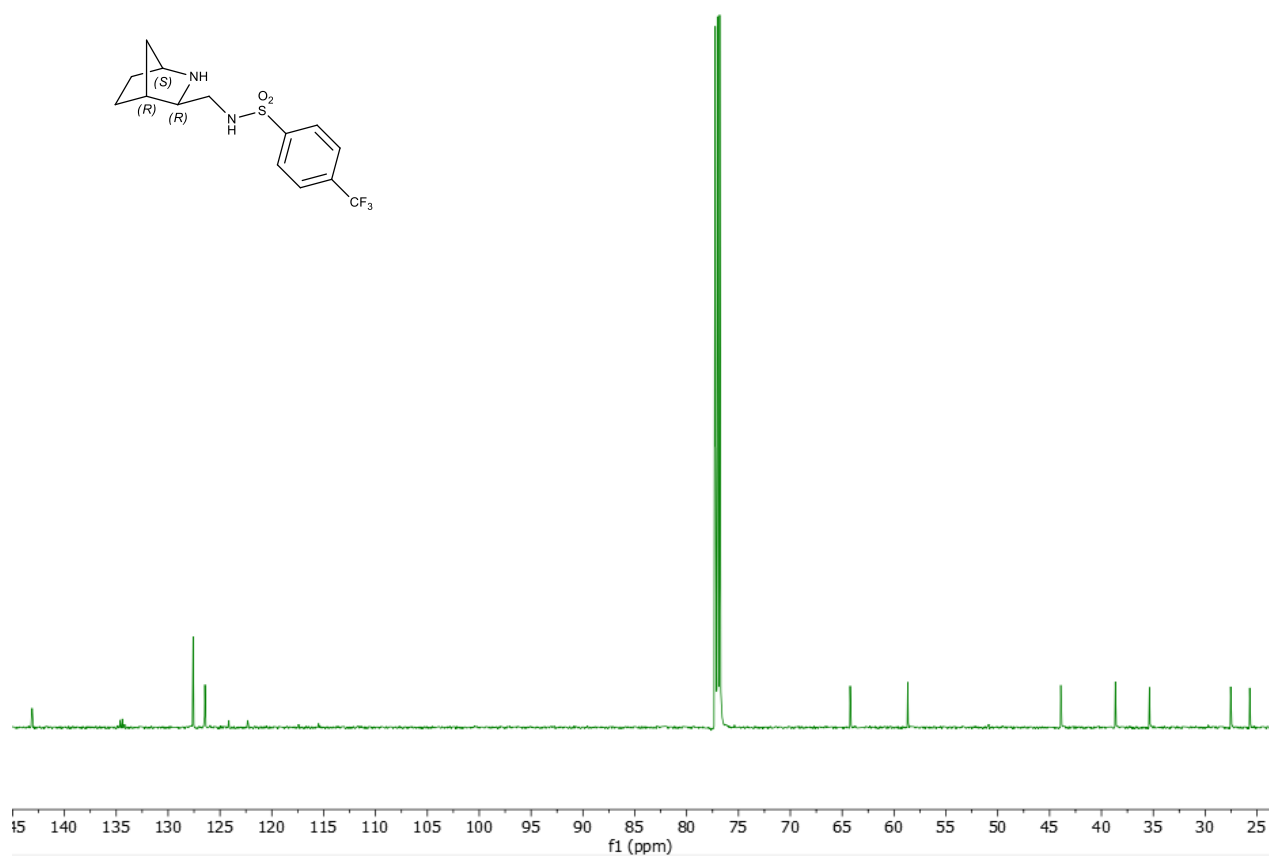
Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

N-((1S,3R,4R)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylo)-4-(trifluorometylo)benzeno-sulfonamid

(43d)

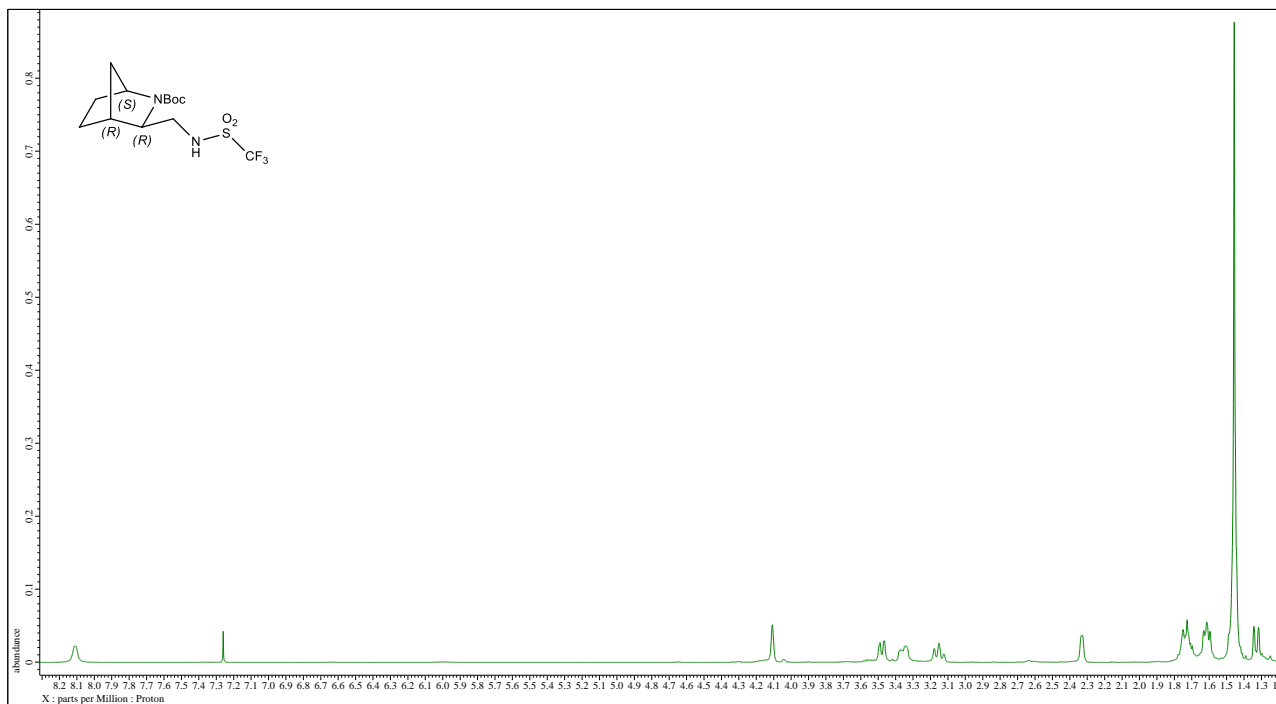


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).



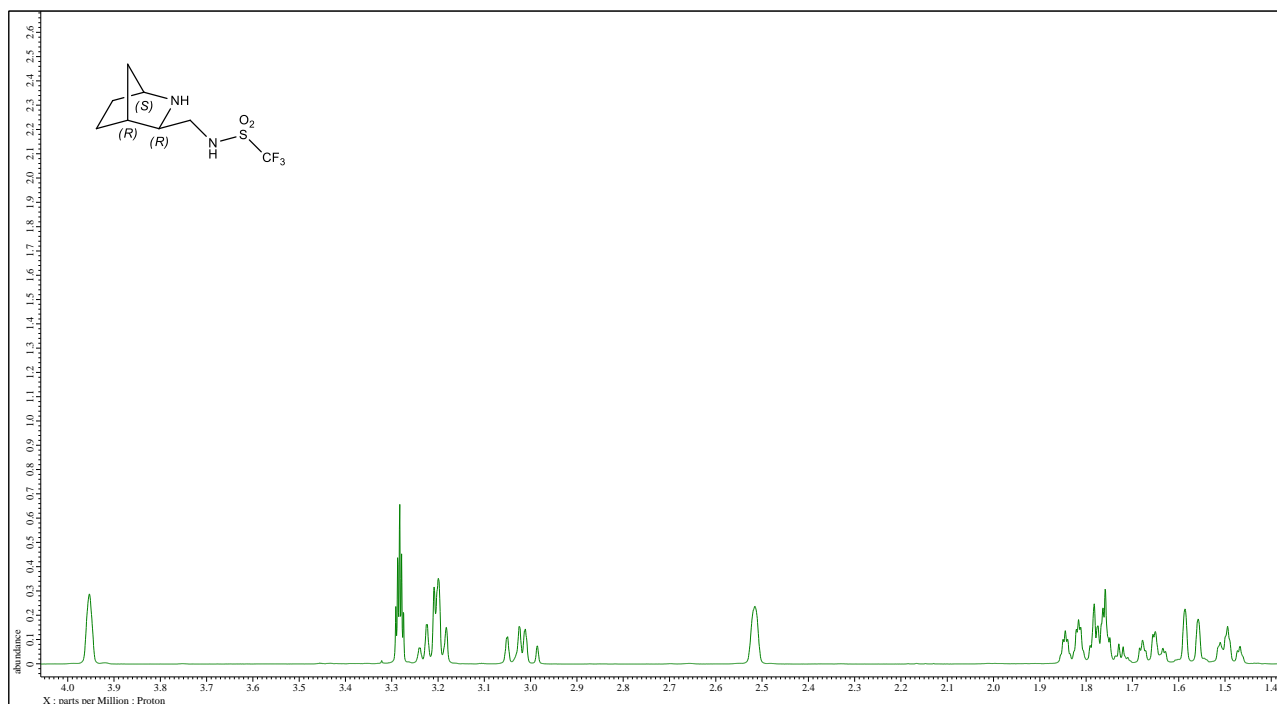
Widmo ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃).

(1S,3R,4R)-3-((trifluorometylosulfonamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**42e**)

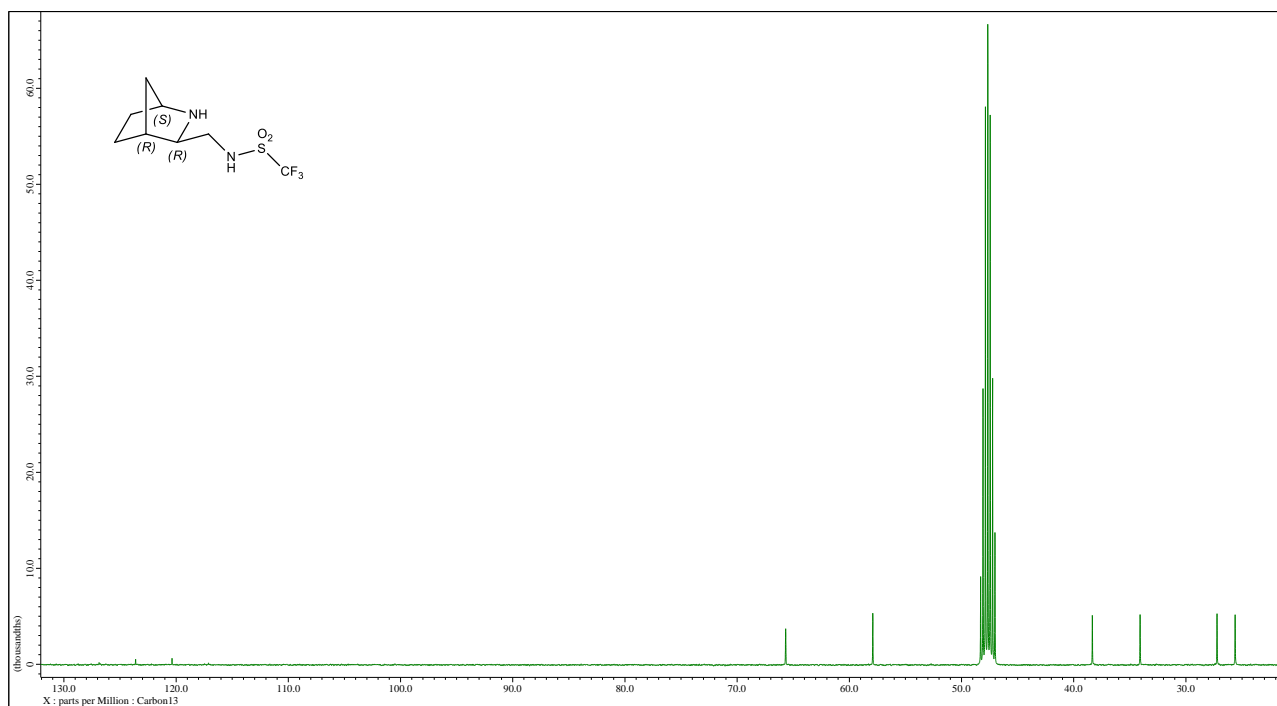


Widmo ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3).

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylo)-1,1,1-trifluorometano-sulfonamid (**43e**)

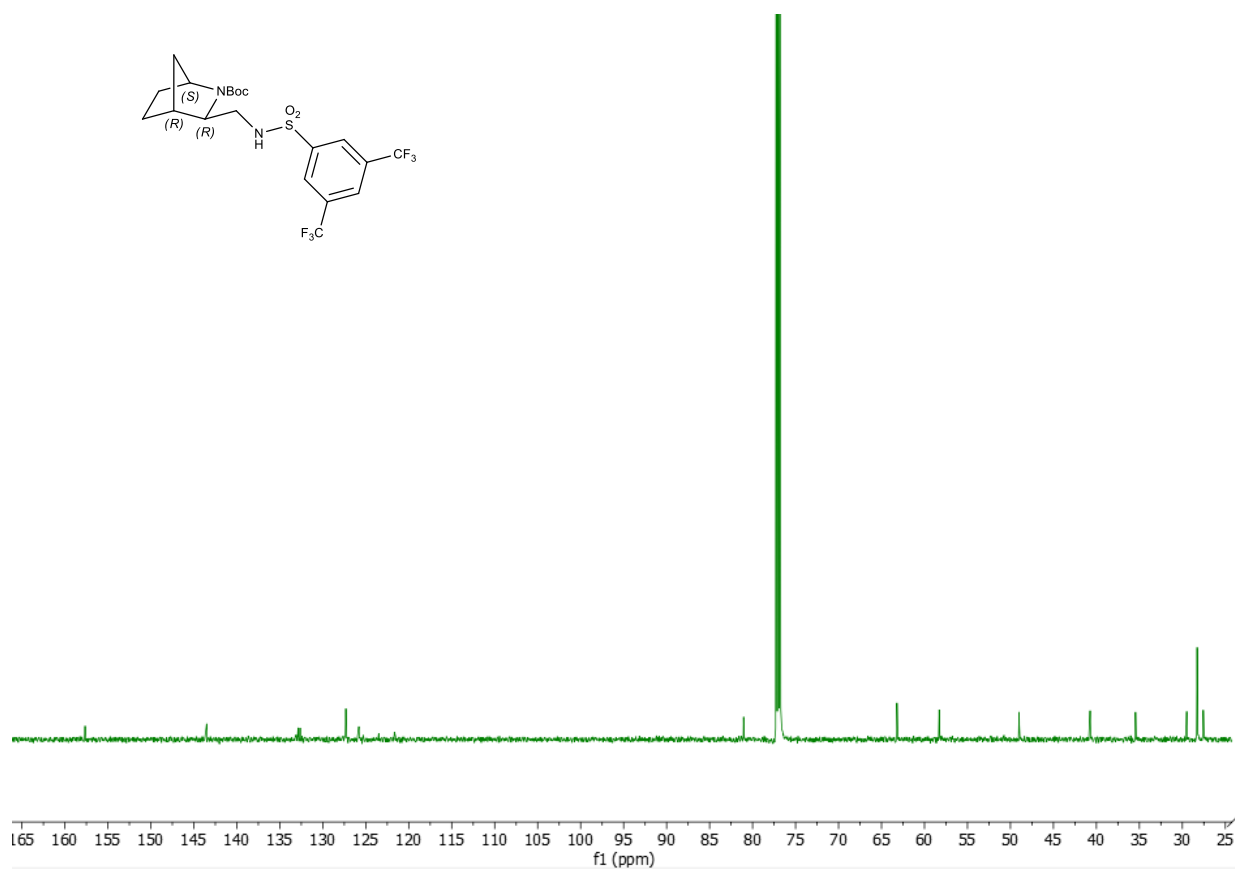
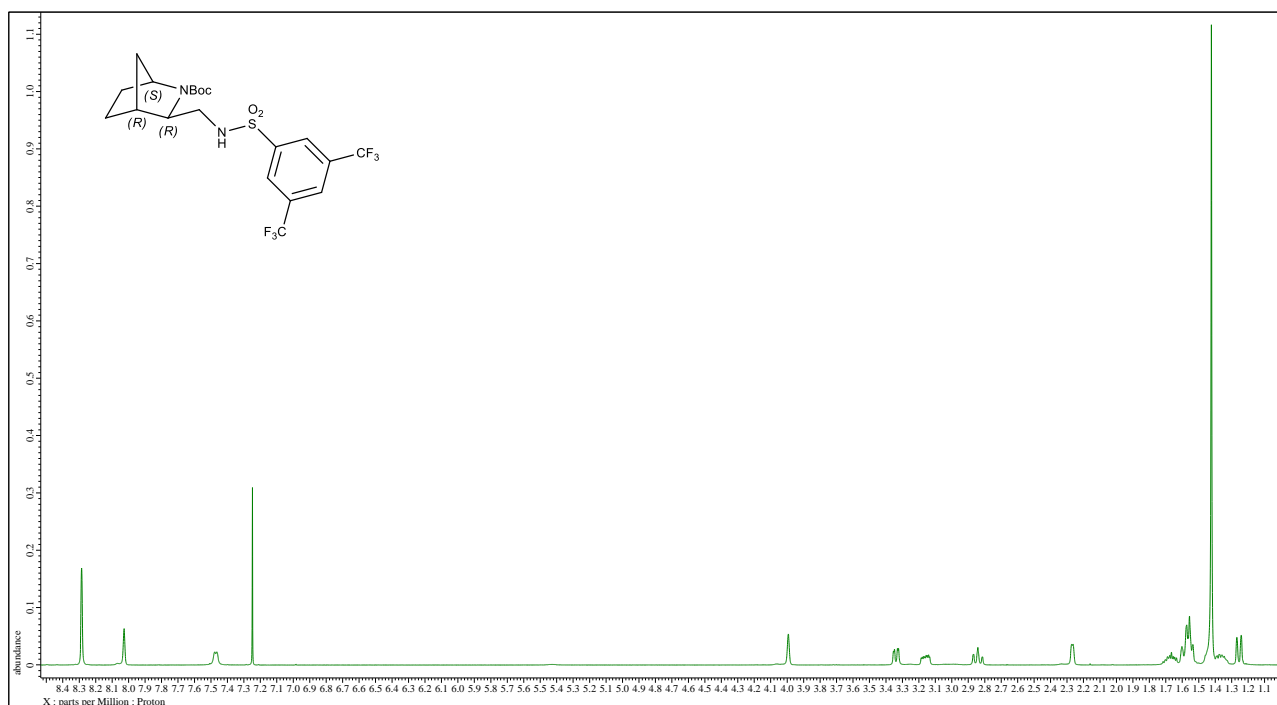


Widmo ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4).

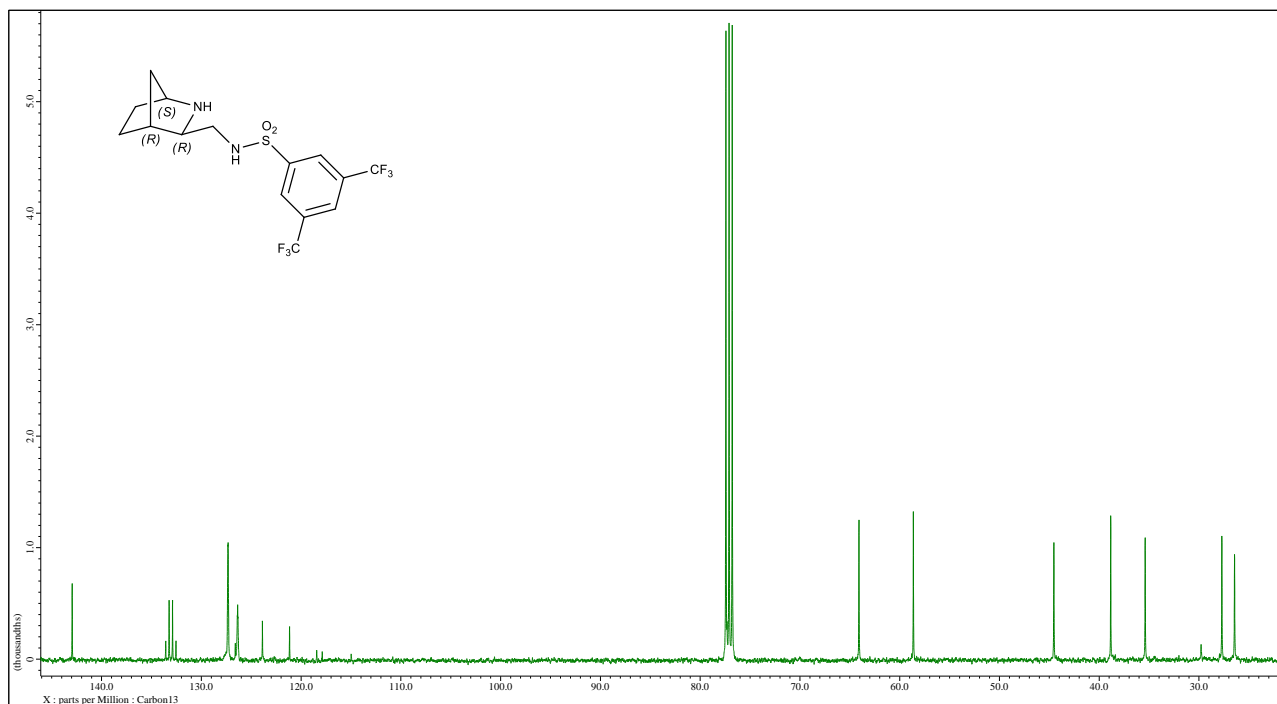


Widmo ^{13}C NMR (100 MHz, MeOH- d_4).

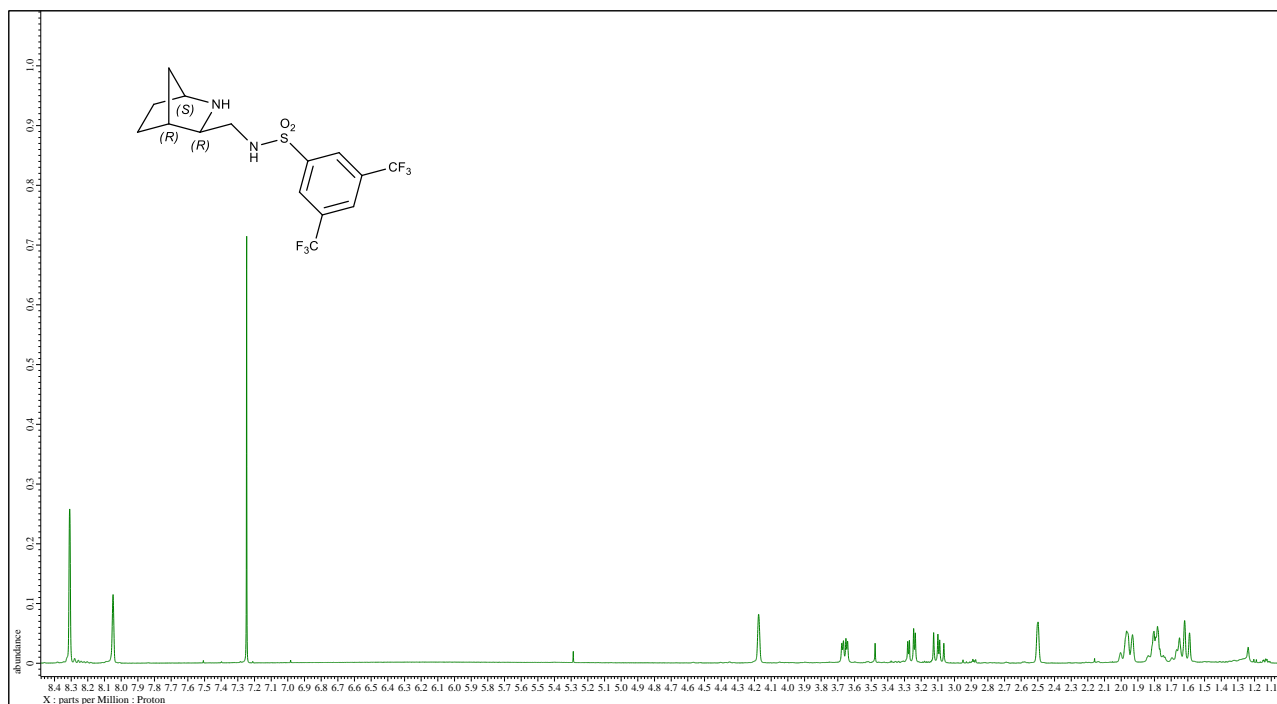
(1*S*,3*R*,4*R*)-3-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo-sulfonamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylian tert-butylu (**42c**)



N-((1*S*,3*R*,4*R*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylo)-3,5-bis(trifluorometylo)benzeno-sulfonamid (**43c**)

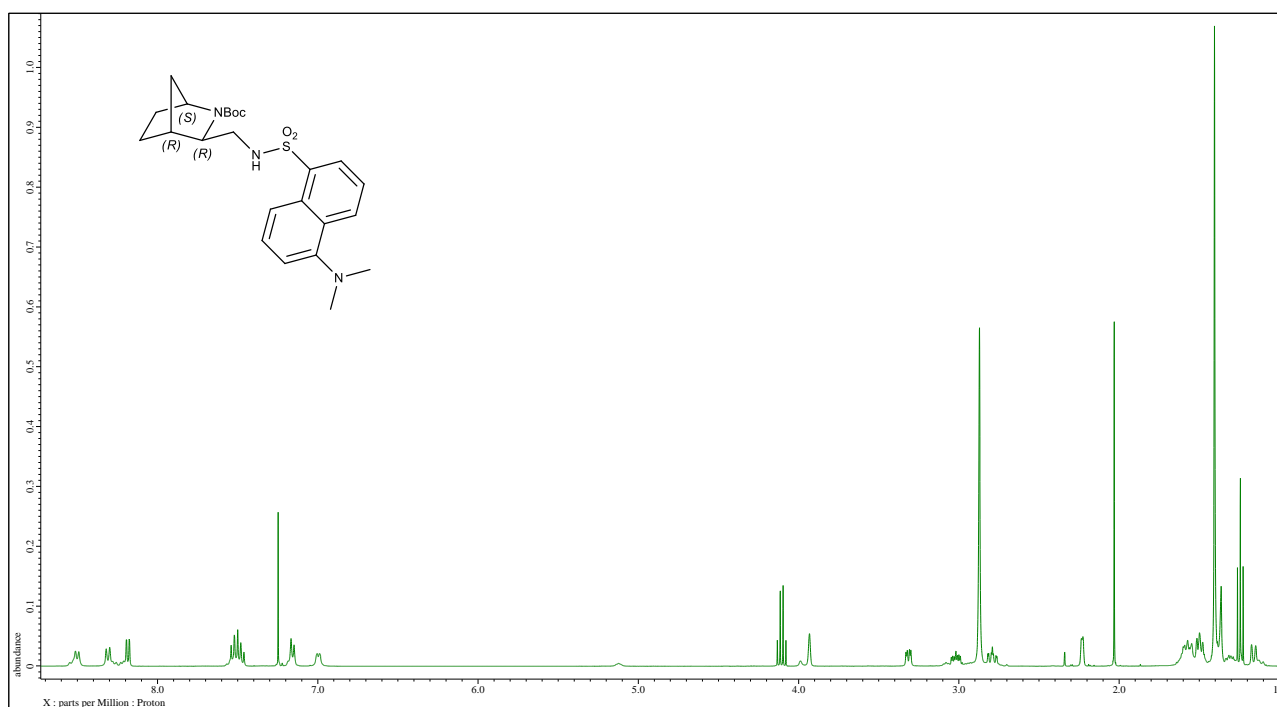


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

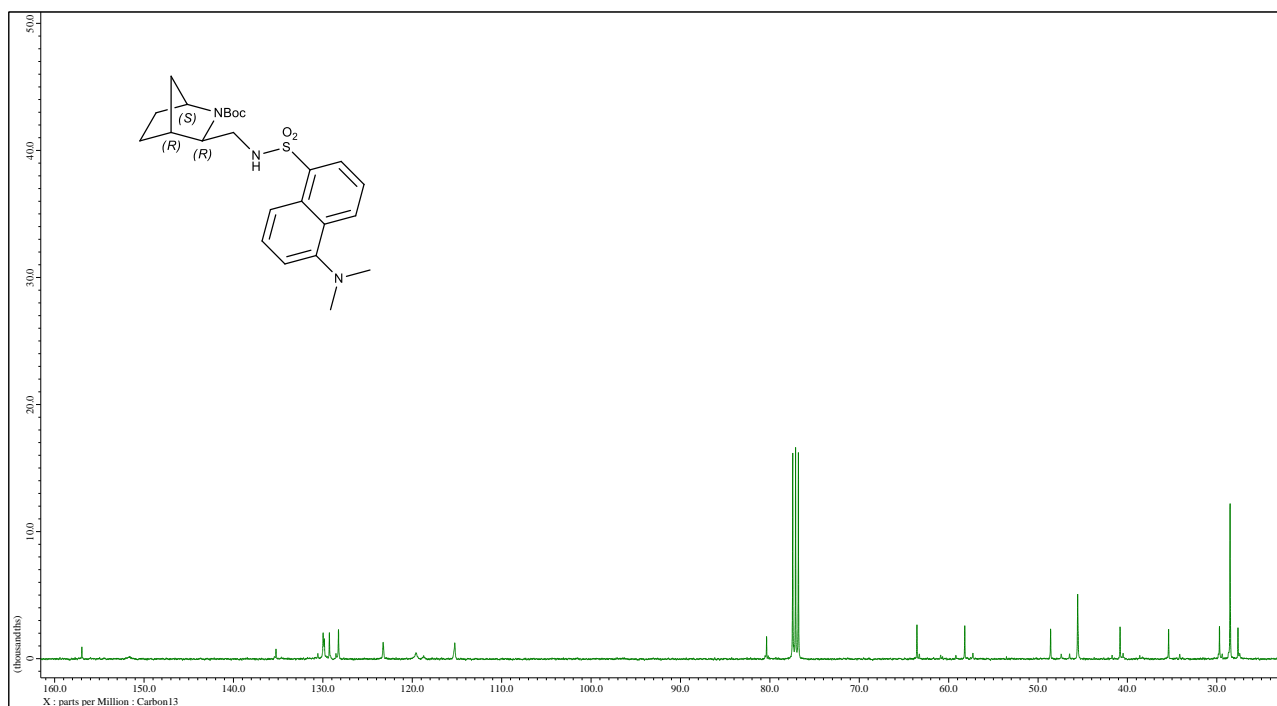


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

(1S,3R,4R)-3-((5-(dimetylo-amino)naftaleno-1-sulfonamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**42b**)

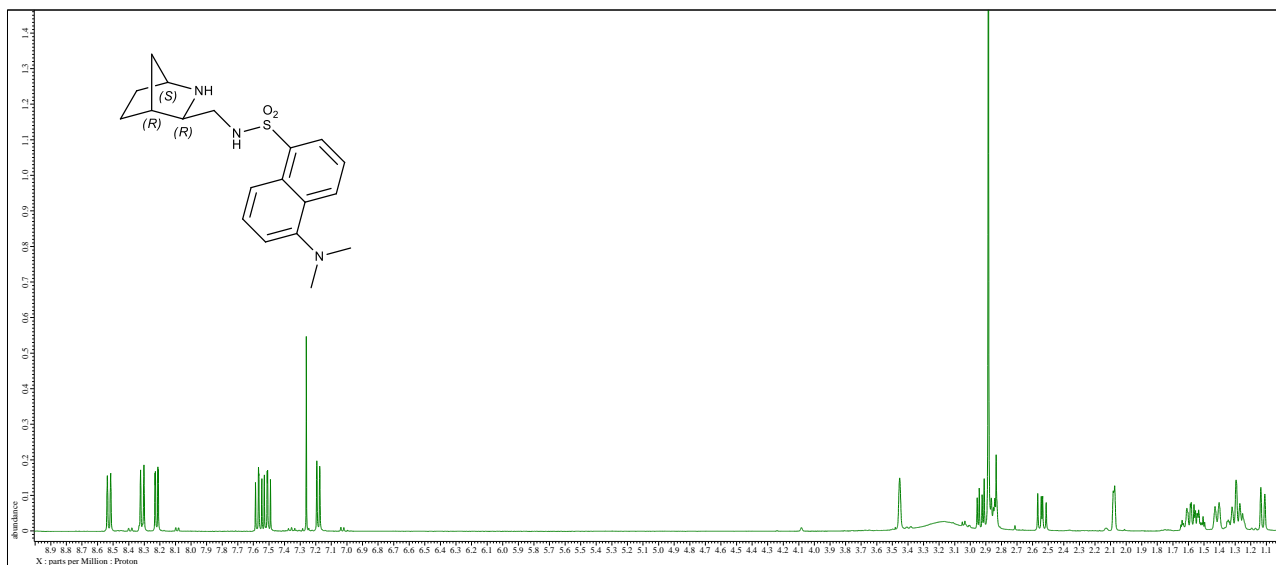


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

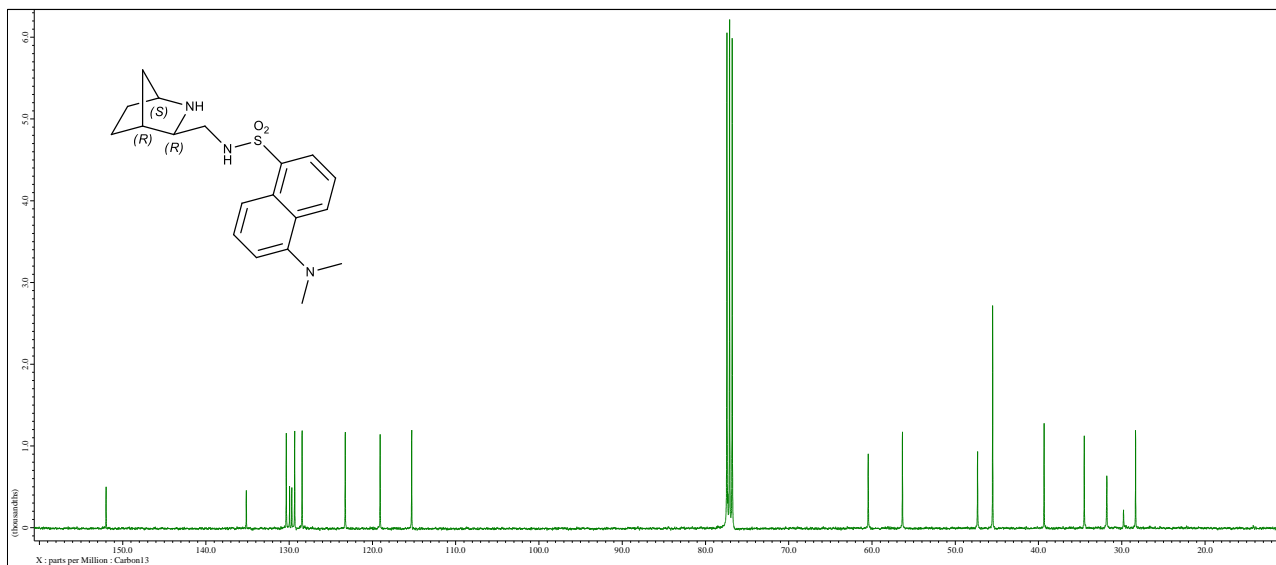


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylo-metylo)-5-(dimetylo-amino)naftaleno-1-sulfonamid
(43b)

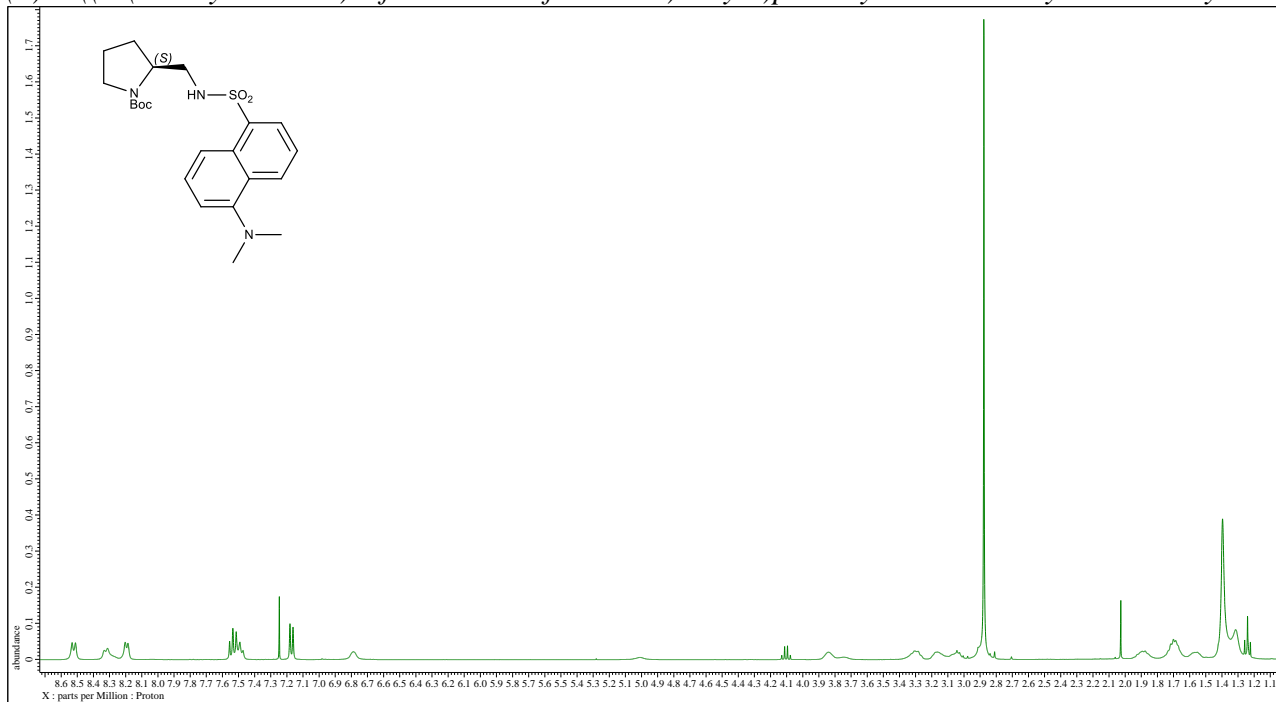


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

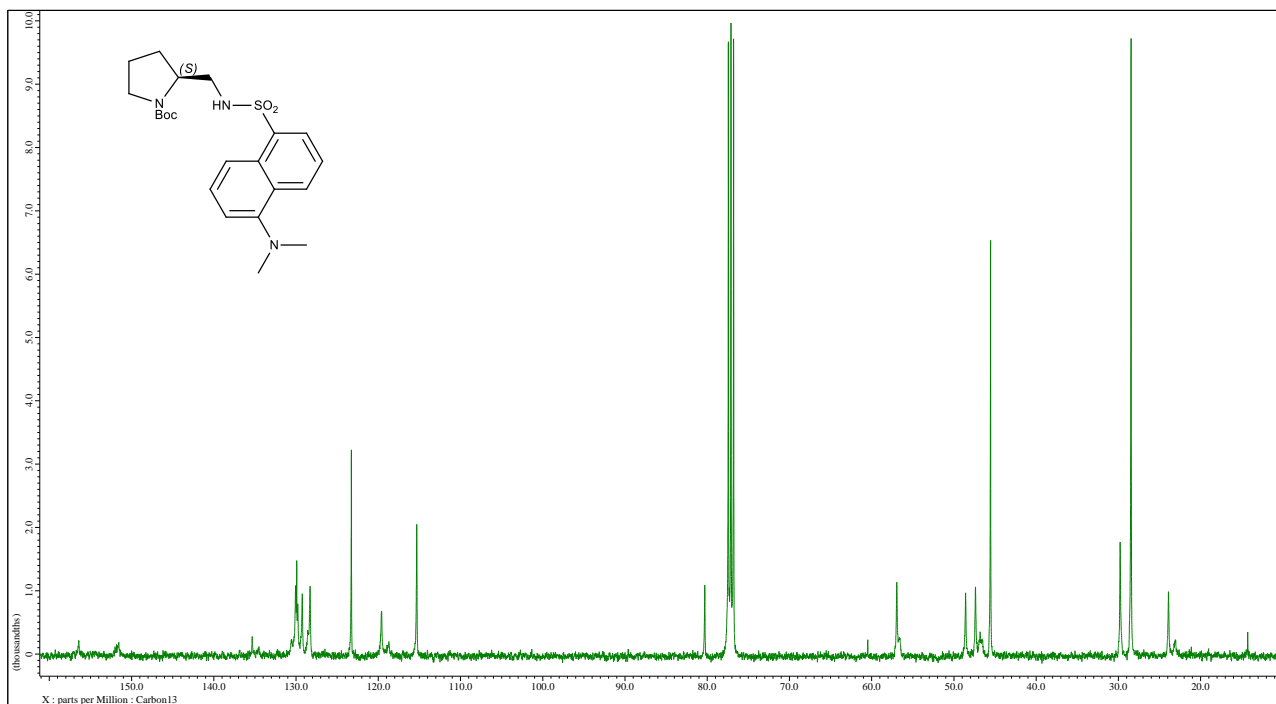


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

(S)-2-((5-(dimetylo-amino)naftaleno-1-sulfonamido)metylo)piolidyno-1-karboksylan tert-butylu

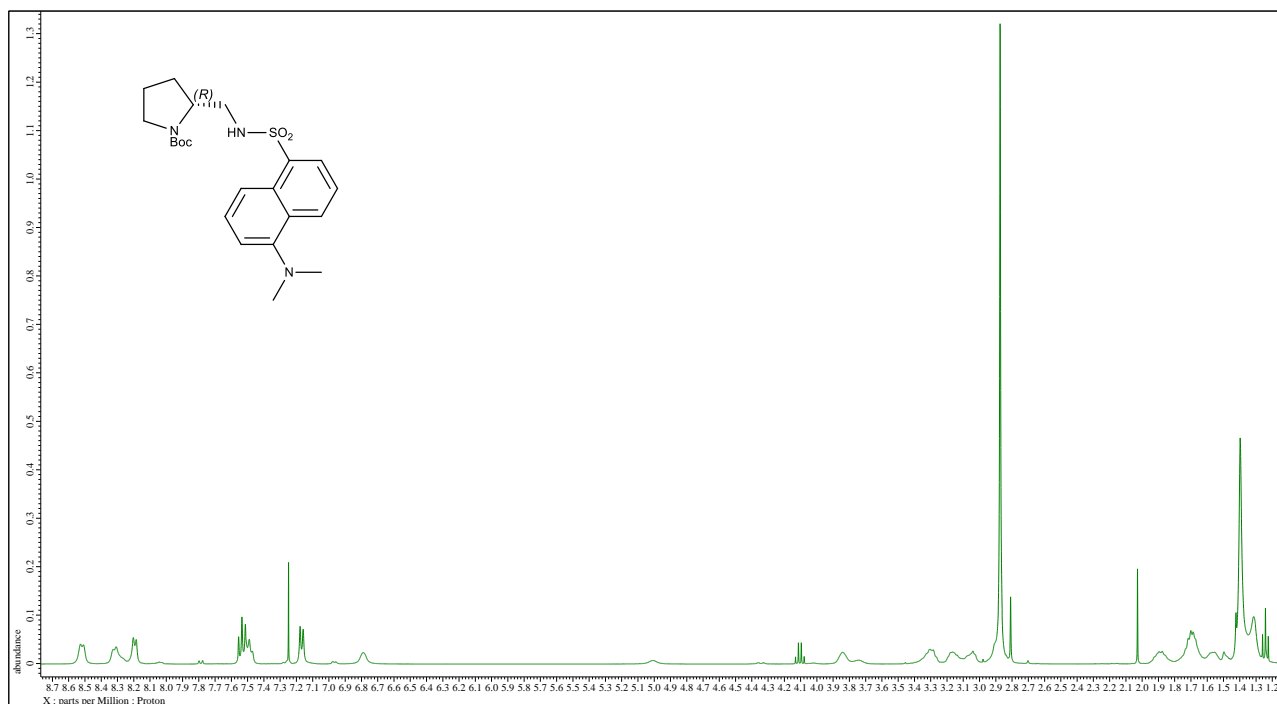


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

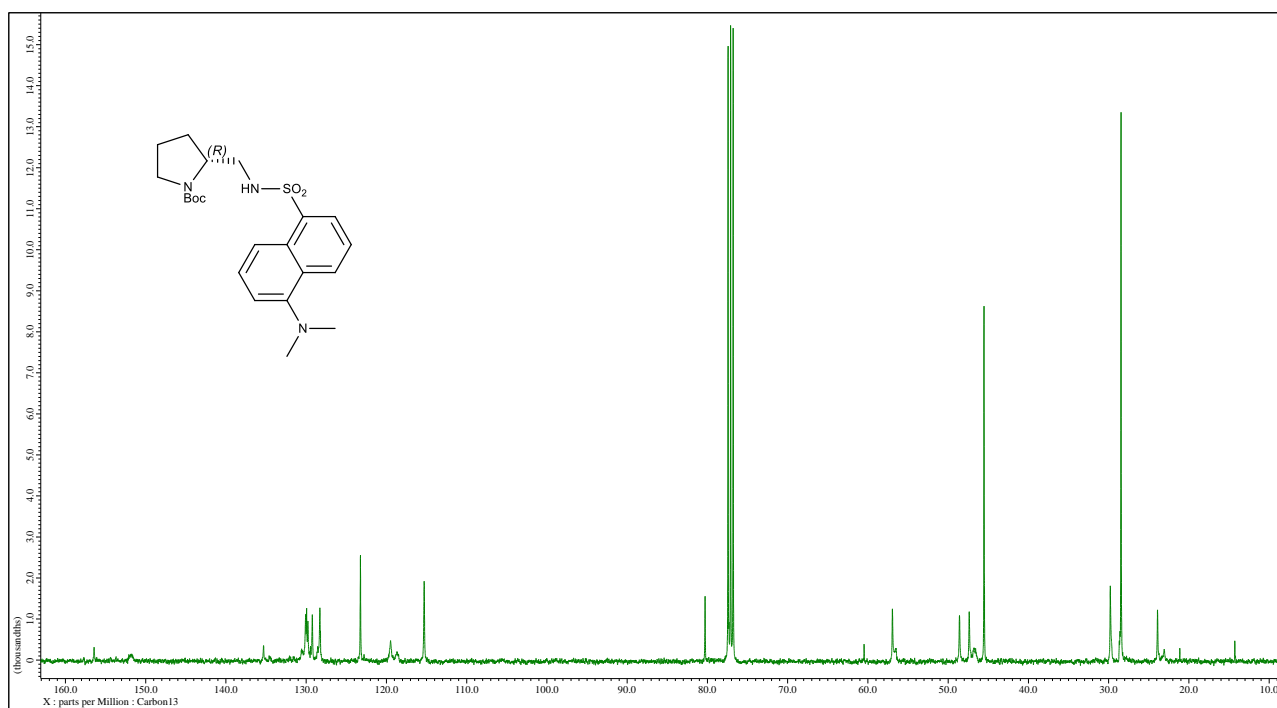


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

(R)-2-((5-(dimetylo-amino)naftaleno-1-sulfonamido)metylo)pirolidyno-1-karboksylan tert-butylu

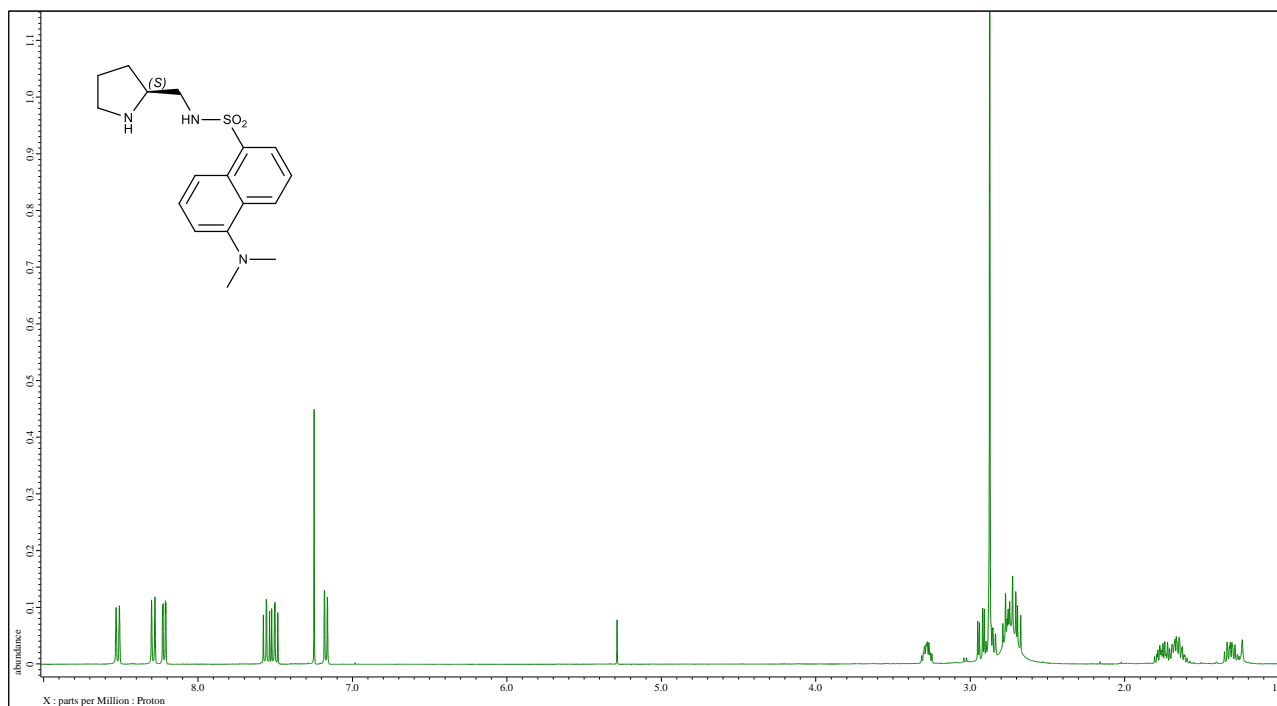


Widmo ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3).

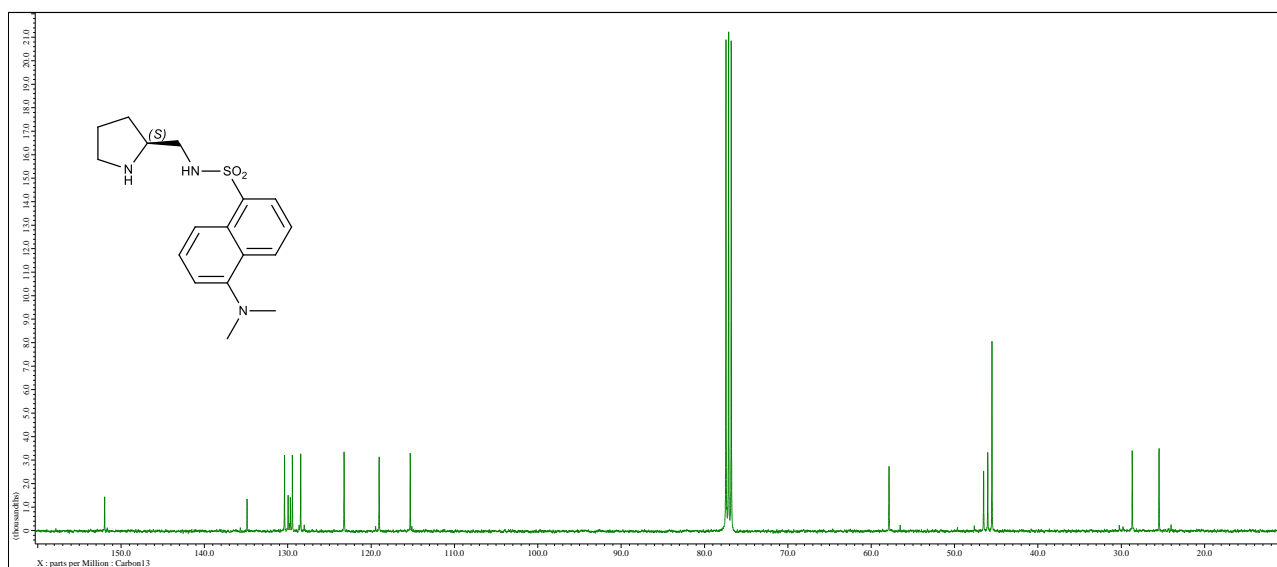


Widmo ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3).

(S)-5-(dimetylo-amino)-*N*-(pirolidyn-2-ylo-metylo)naftaleno-1-sulfonamid (**58**)

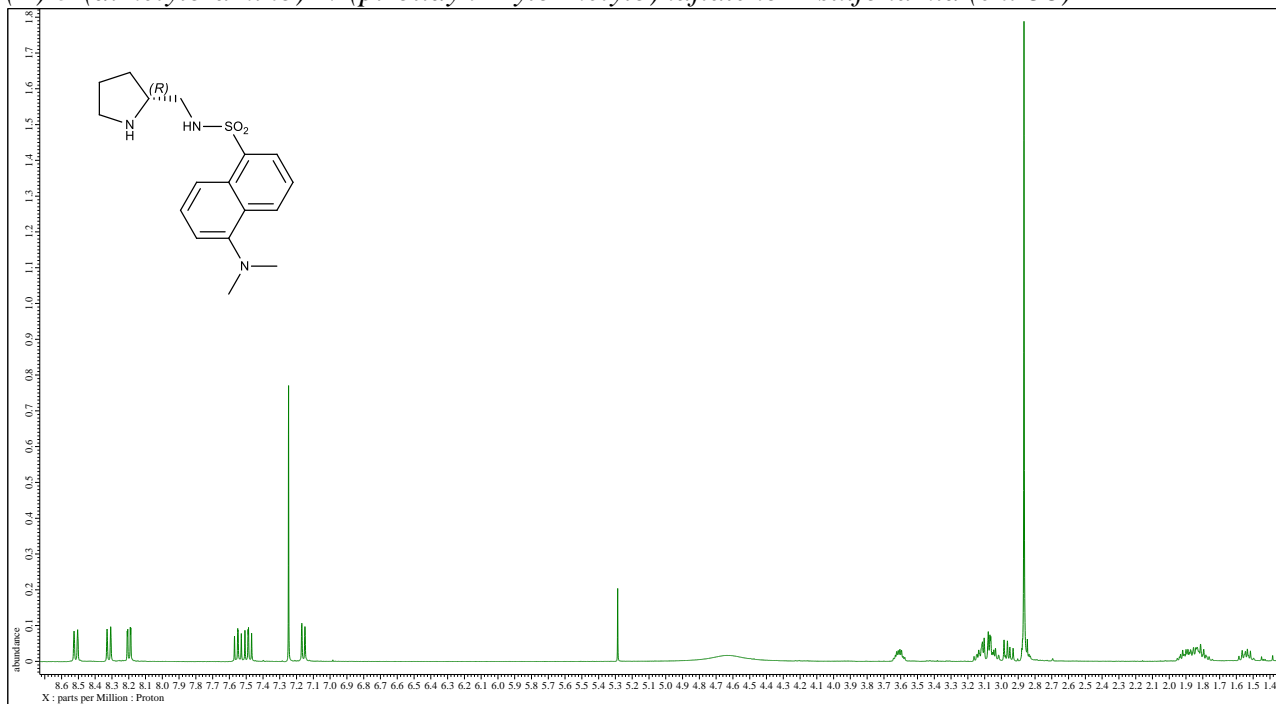


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

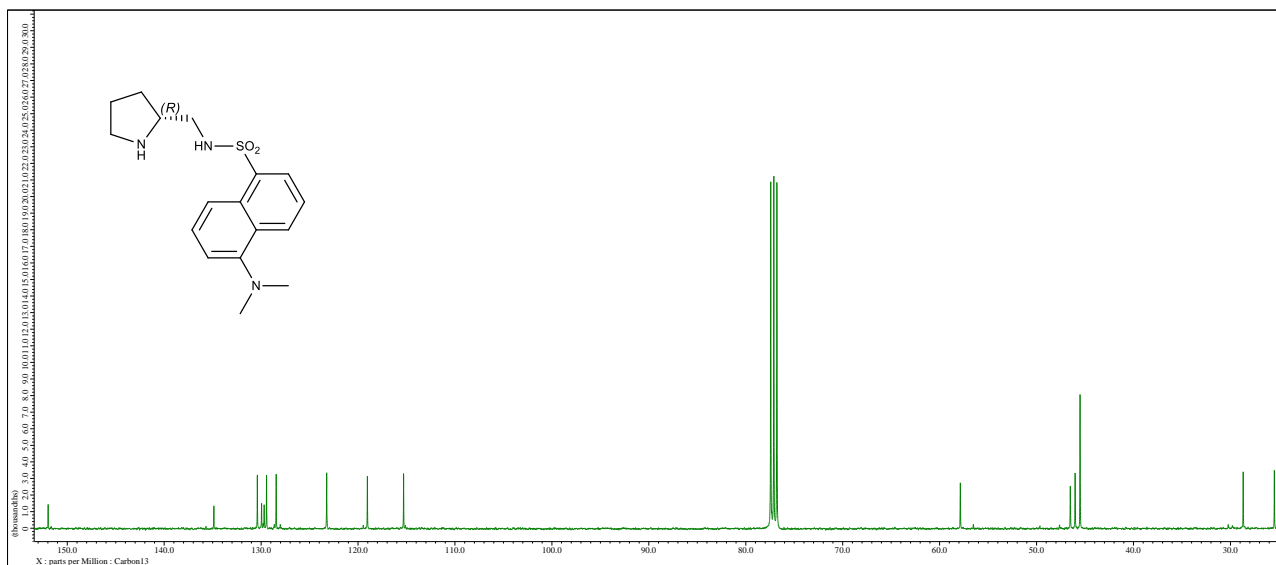


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

(R)-5-(dimetylo-amino)-*N*-(pirolidyn-2-ylo-metylo)naftaleno-1-sulfonamid (*ent*-58)

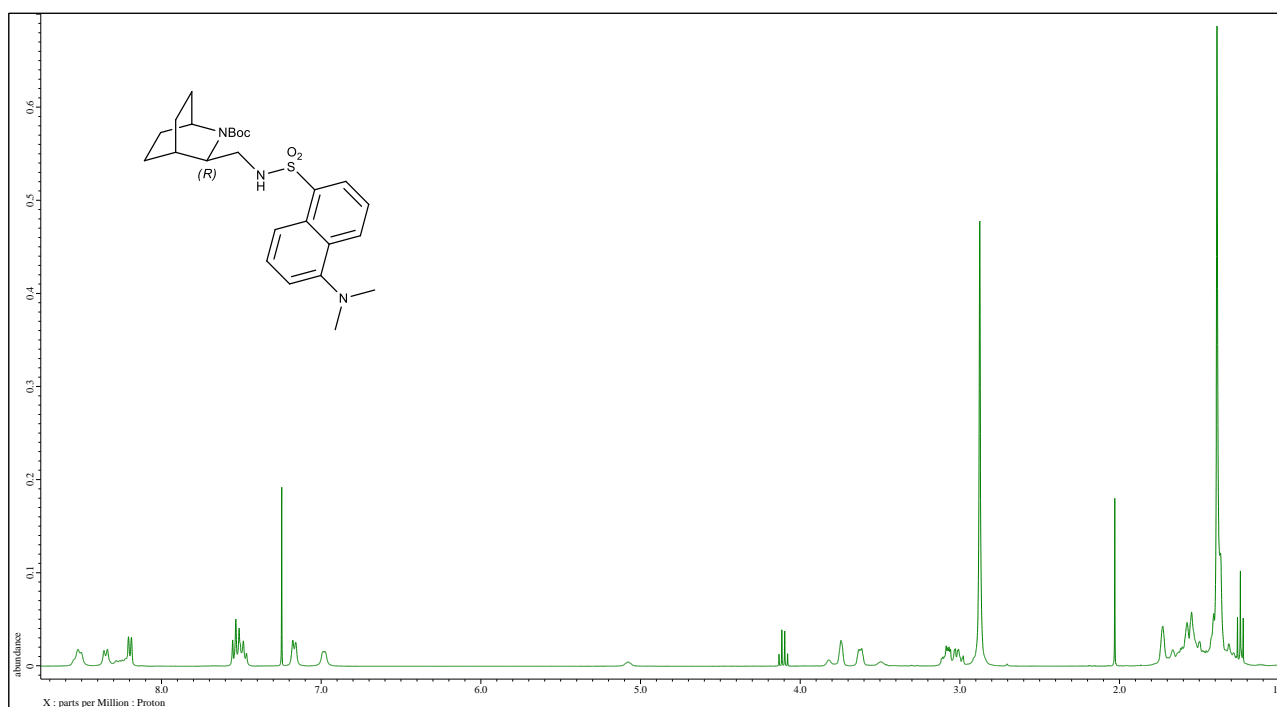


Widmo ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3).

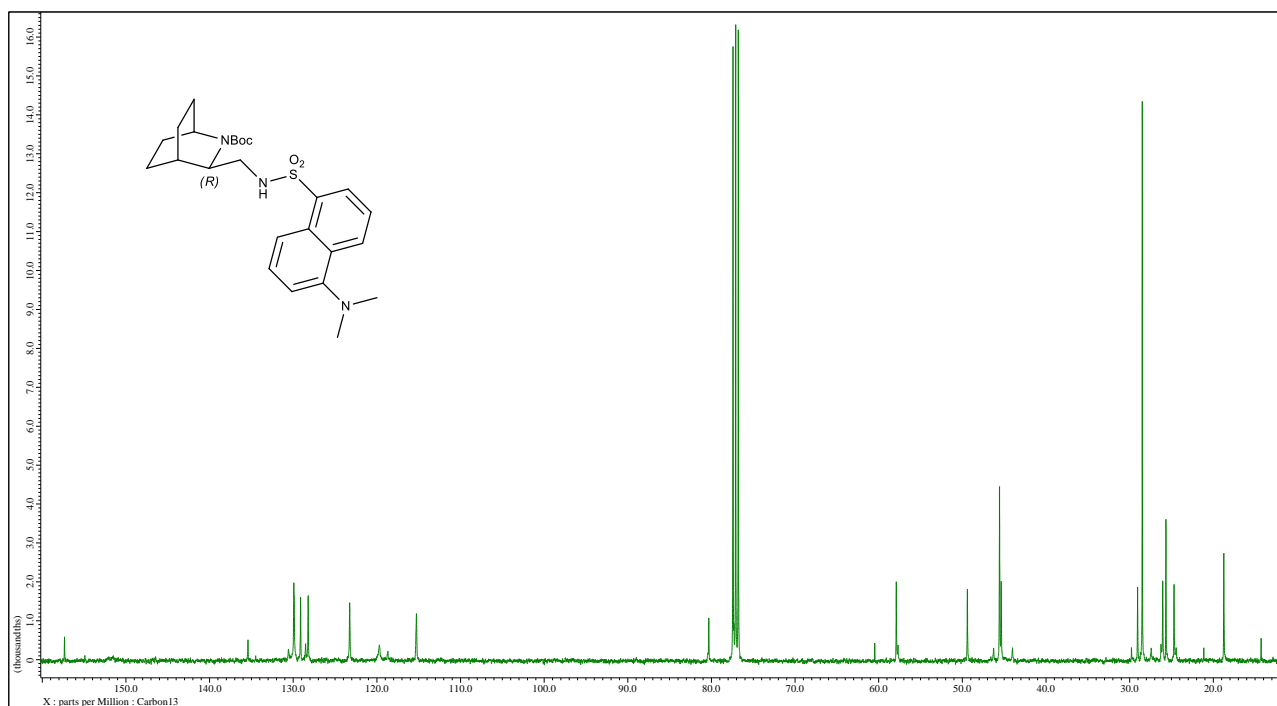


Widmo ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3).

(3R)-3-((5-(dimetylo-amino)naftaleno-1-sulfonamido)metylo)-2-azabicyklo[2.2.2]oktano-2-karboksylan tert-butylu (**39**)

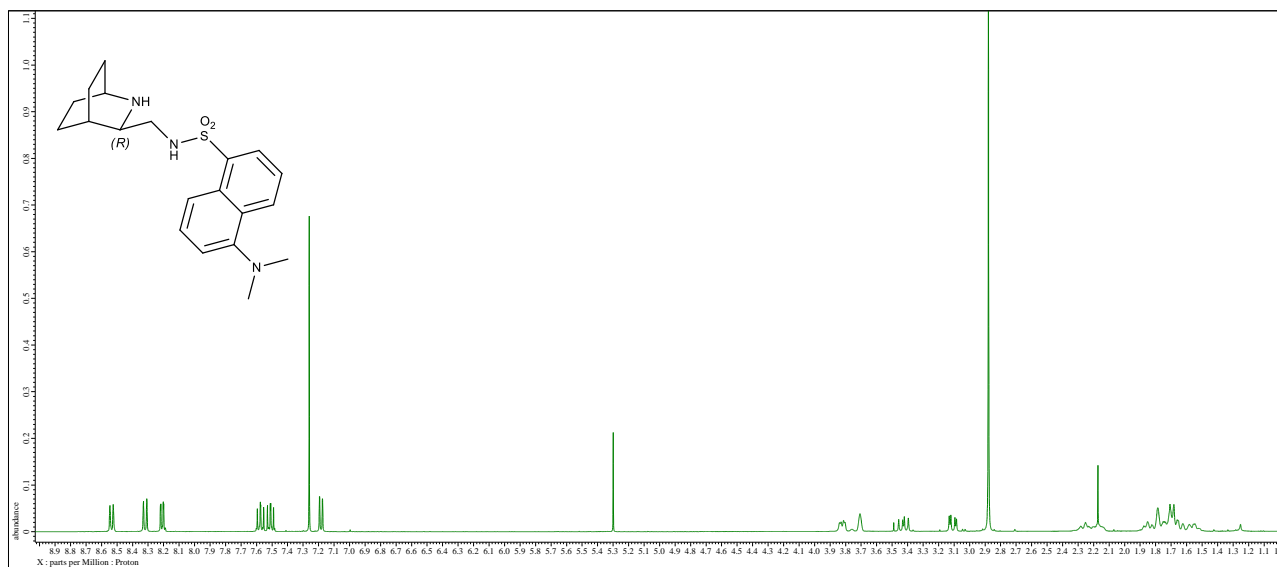


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

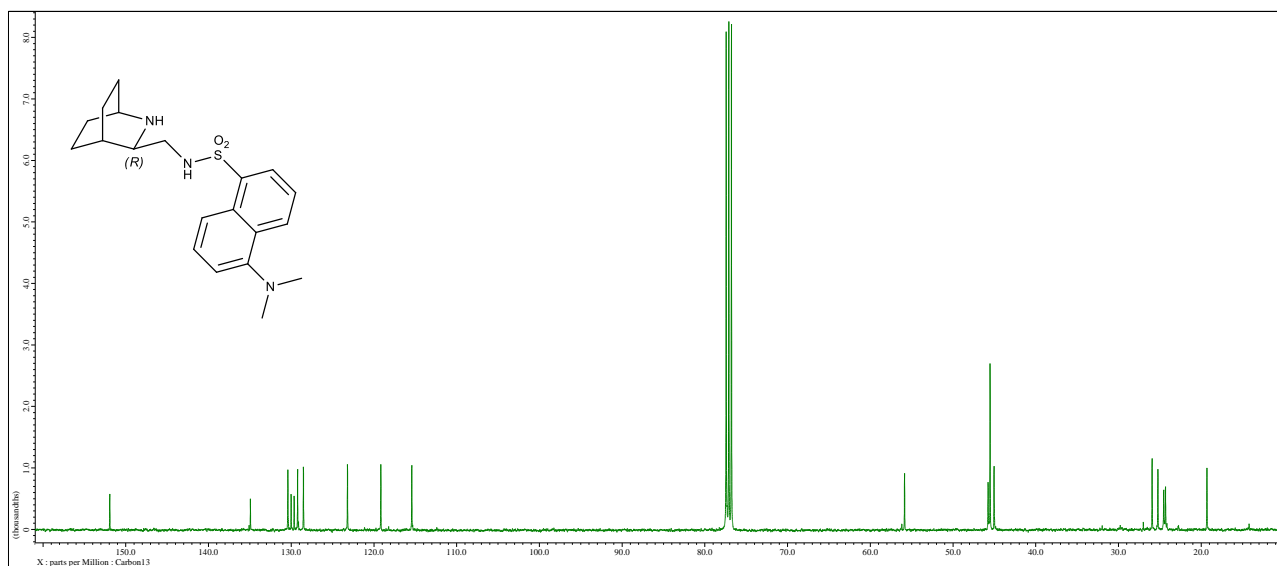


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

N-((3*R*)-2-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo-metylo)-5-(dimetylo-amino)naftaleno-1-sulfonamid (**55**)

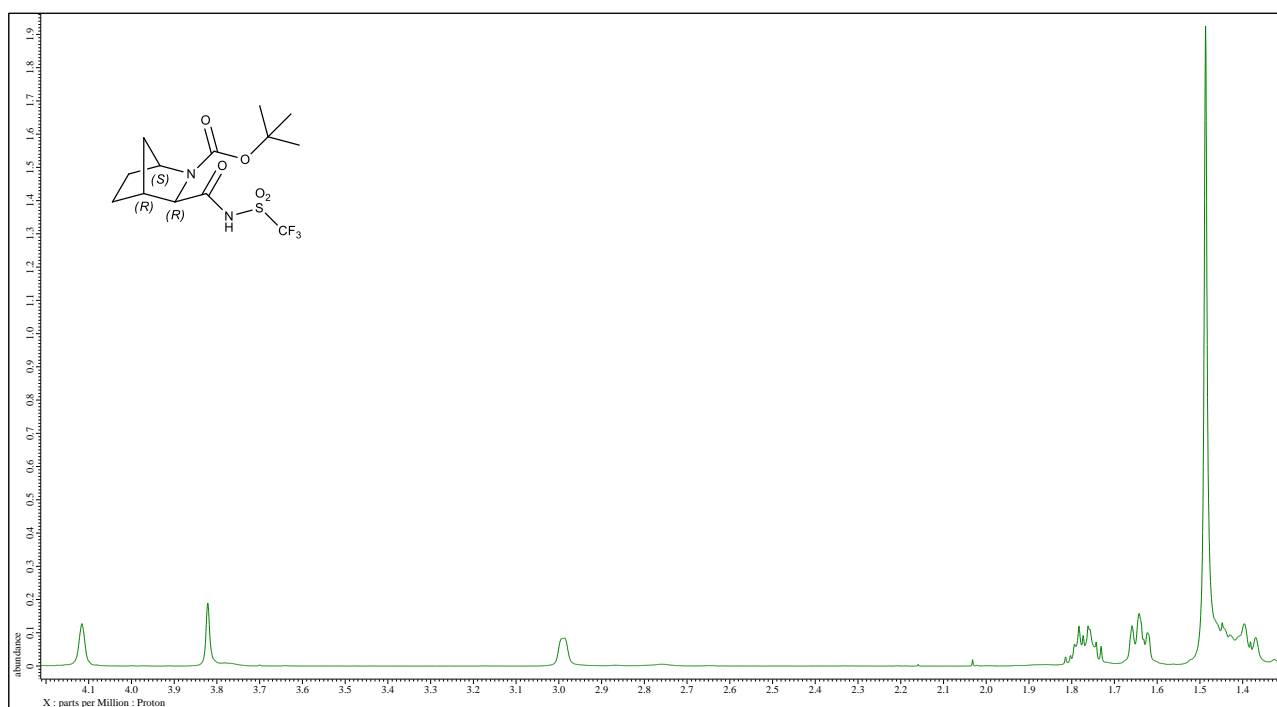


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

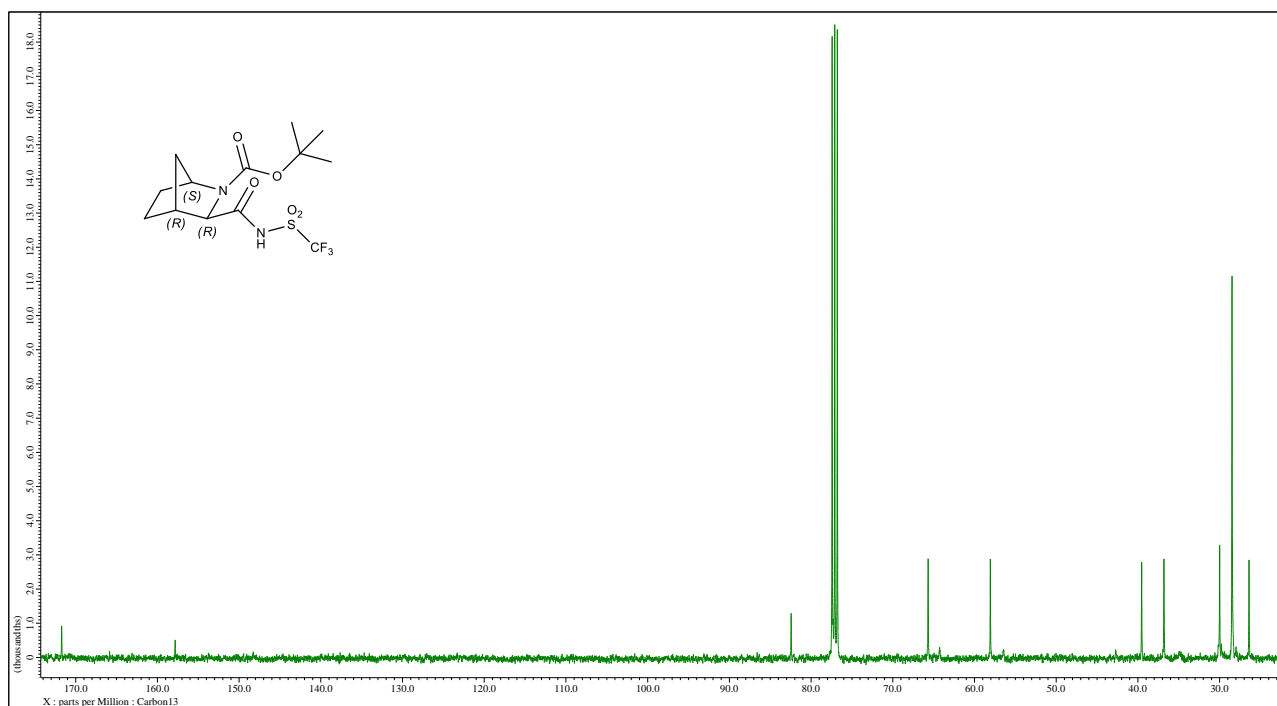


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

(1*S*,3*R*,4*R*)-3-(((trifluorometylo)sulfonylo)carbamoilo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**46c**)

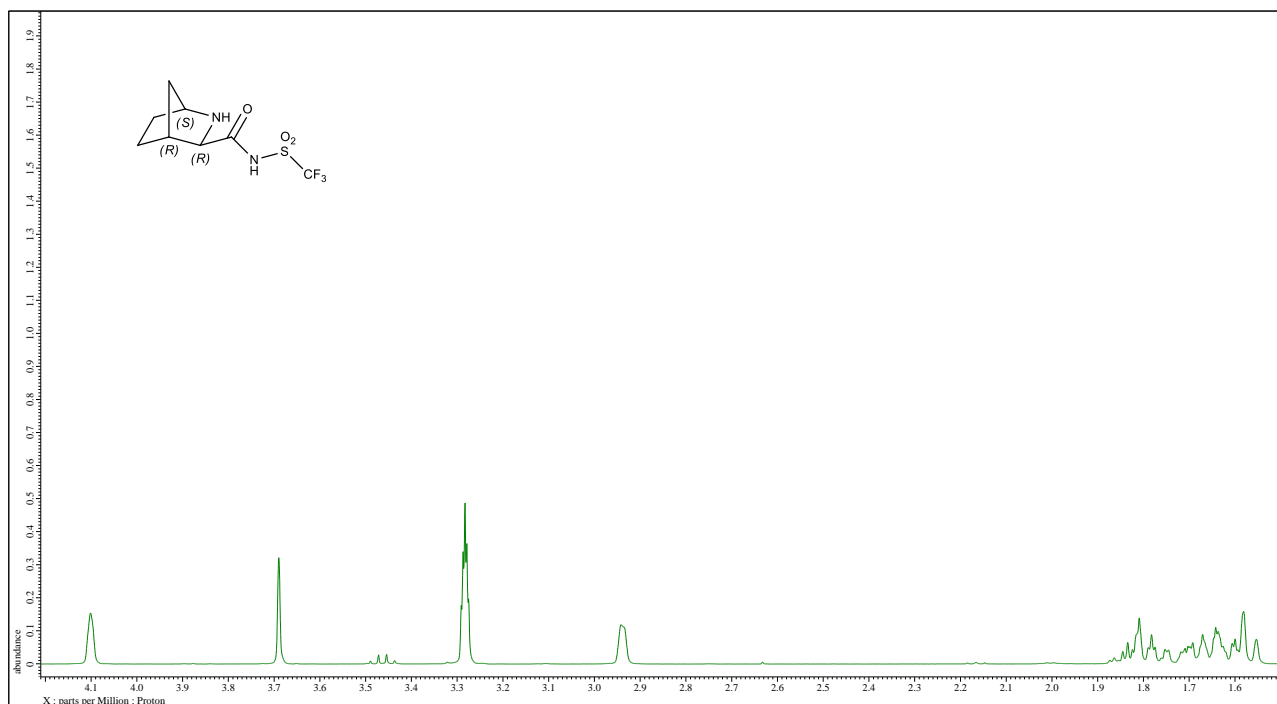


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

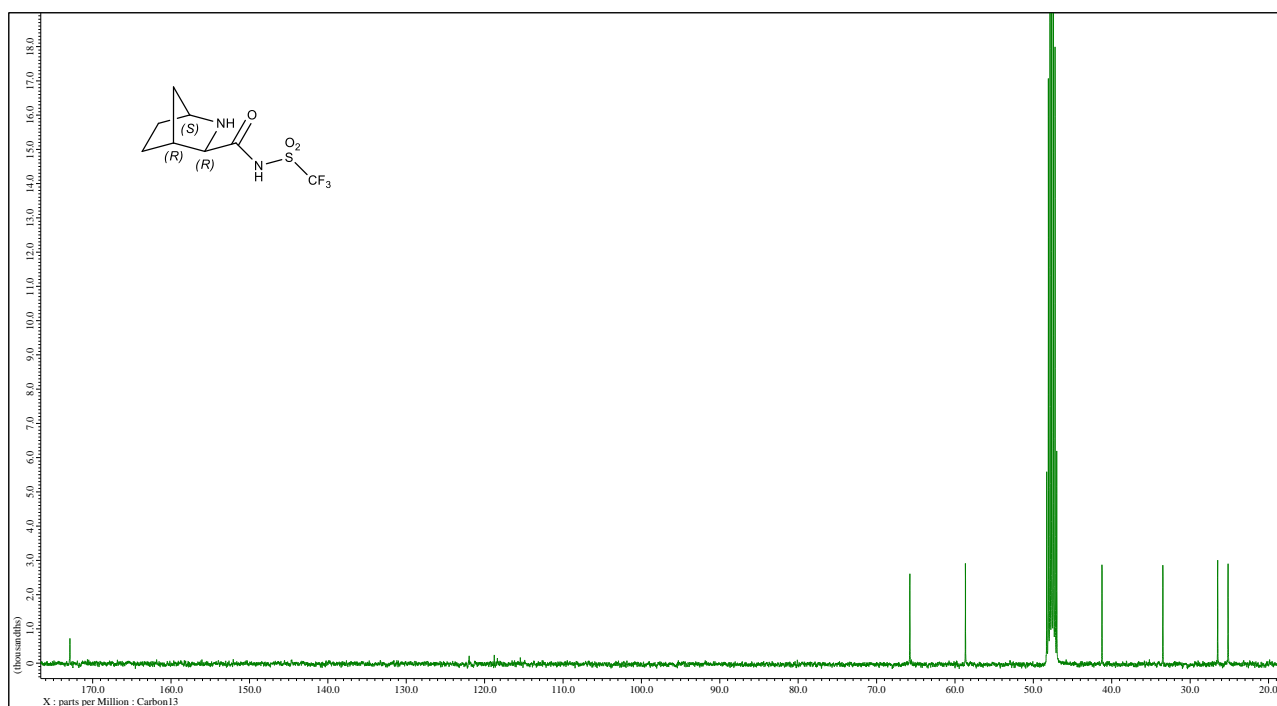


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

(1*S*,3*R*,4*R*)-*N*-(fenylo-sulfonylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksyamid (**47c**)

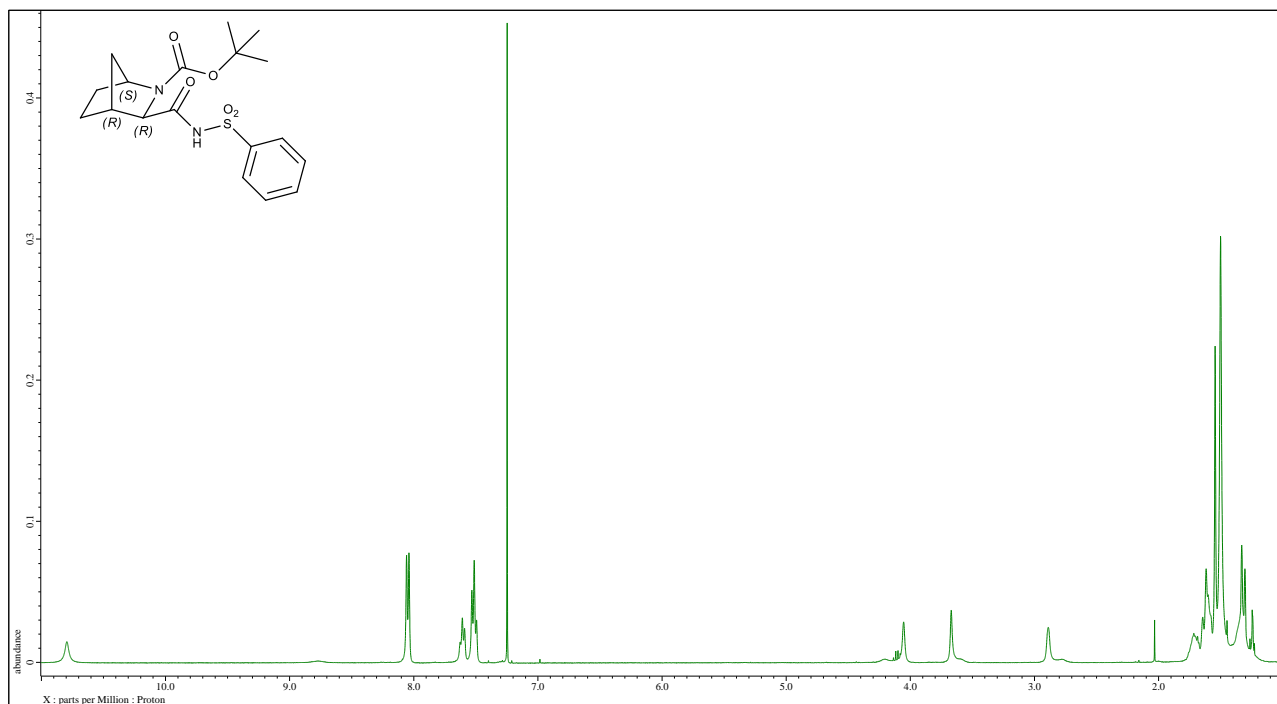


Widmo ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4).

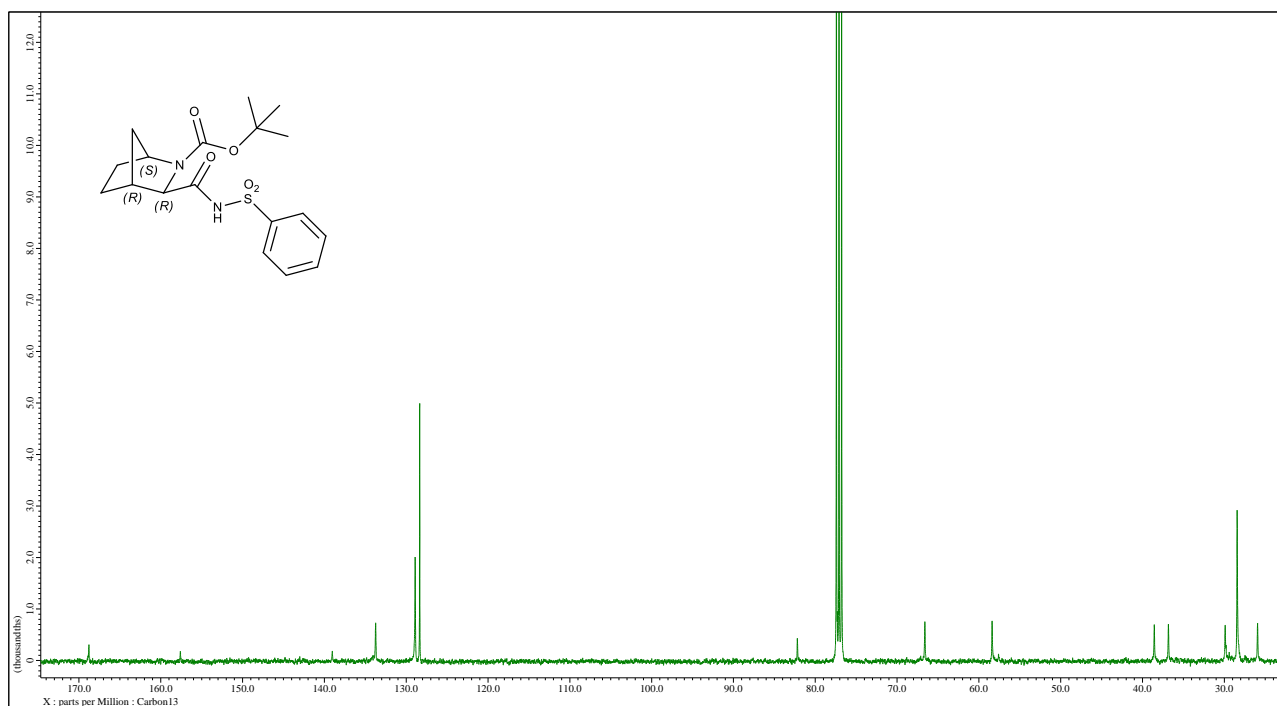


Widmo ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3).

(1*S*,3*R*,4*R*)-3-((fenylo-sulfonylo)karbamoilo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu
(46a)

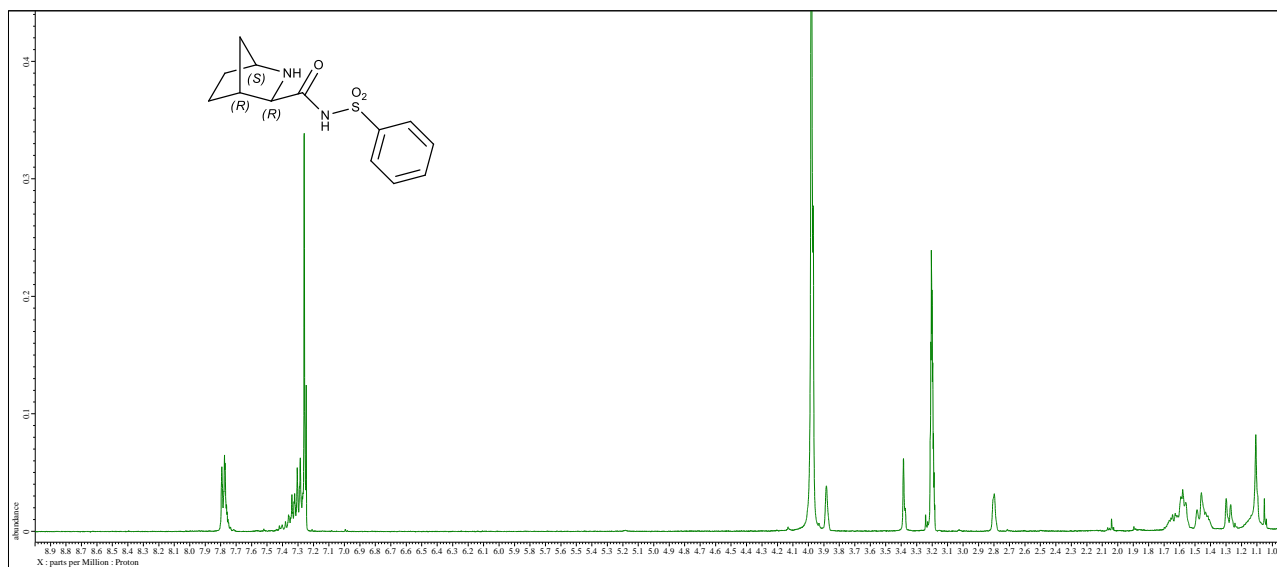


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

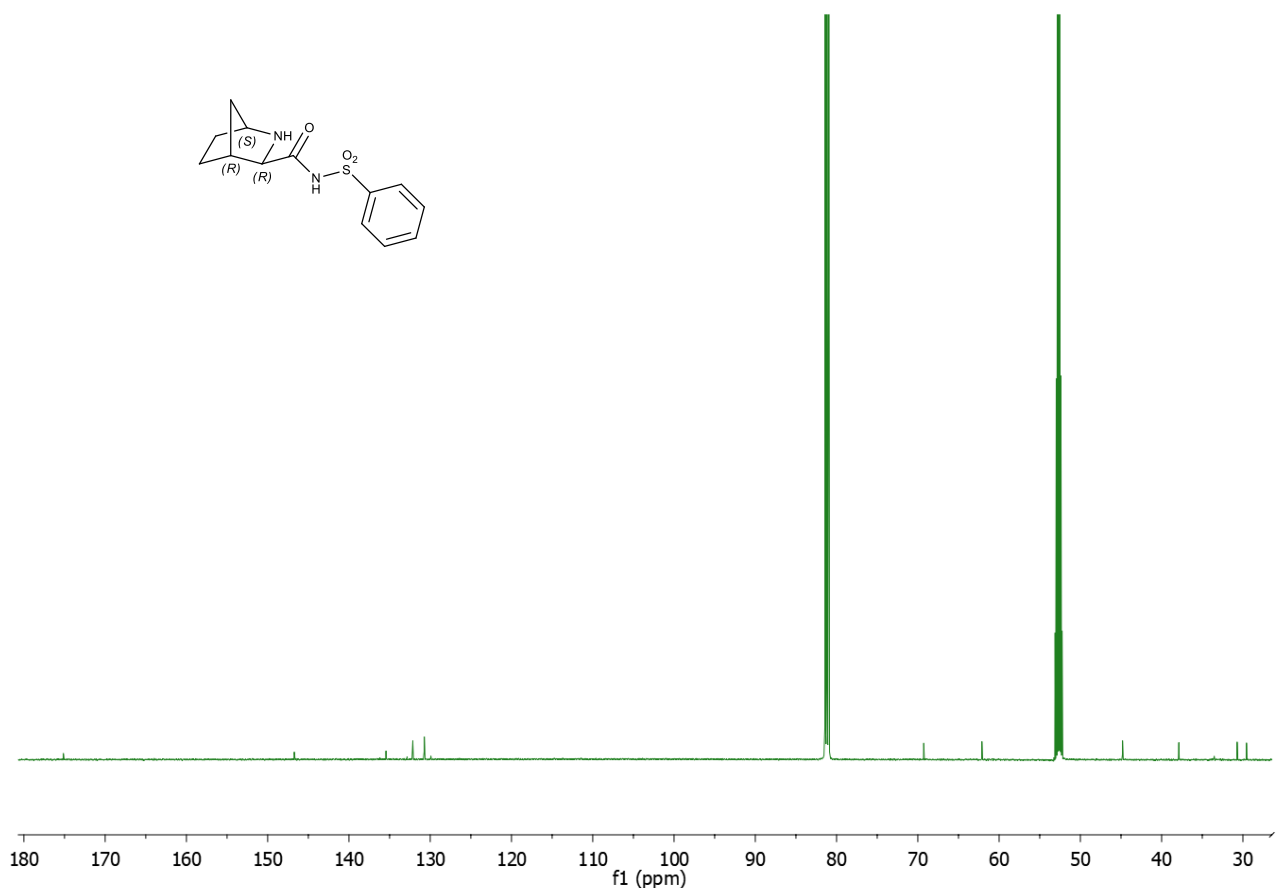


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

(1*S*,3*R*,4*R*)-*N*-(fenylo-sulfonylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksyamid (47a)

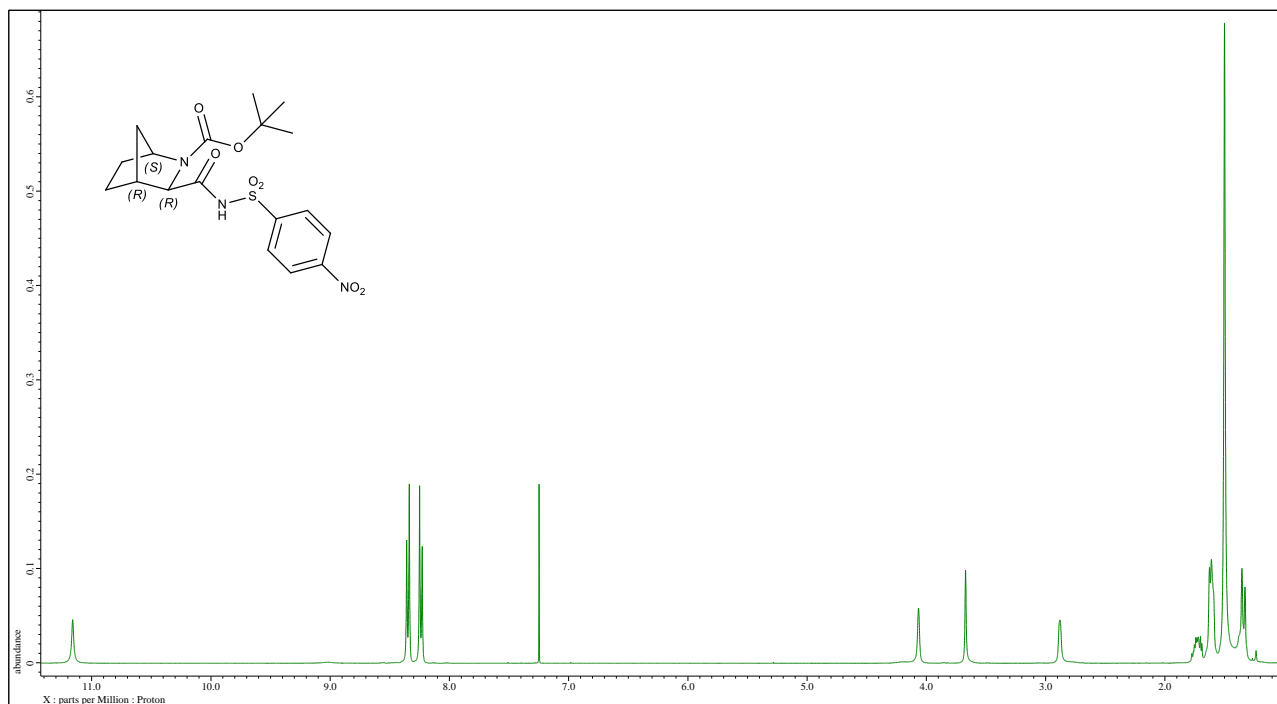


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+MeOH-*d*₄).

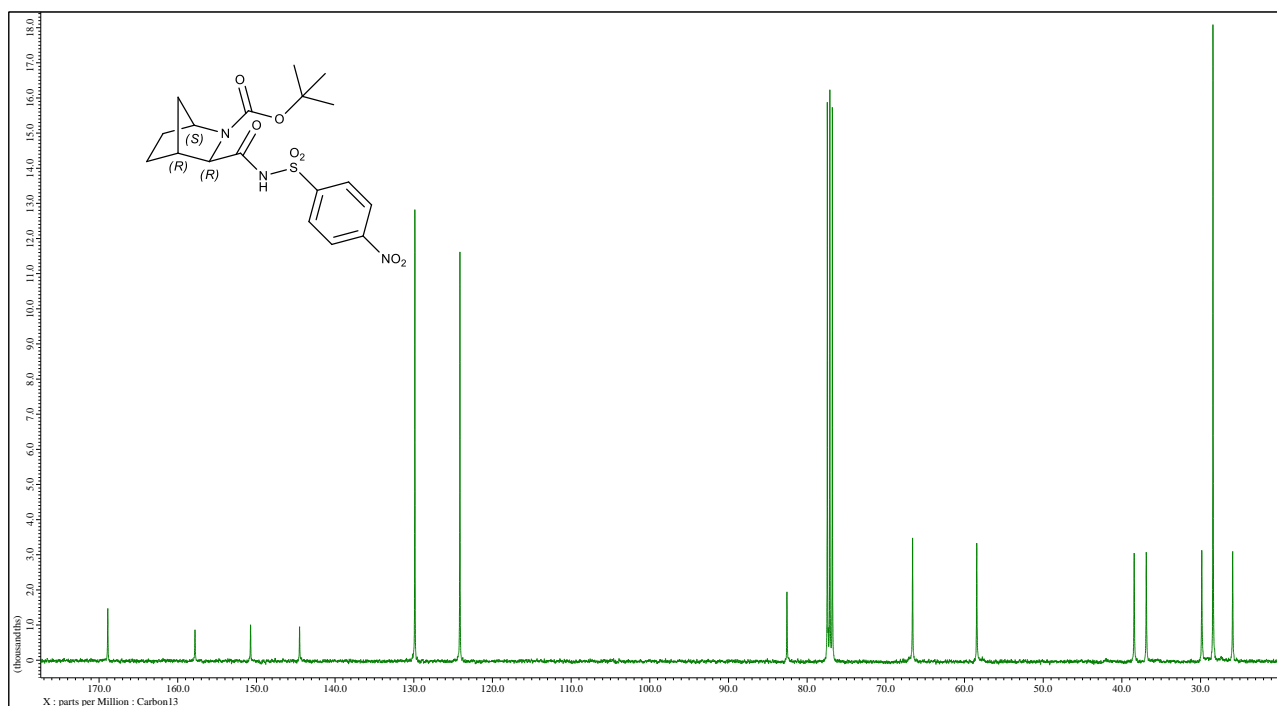


Widmo ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃+MeOH-*d*₄).

(1*S*,3*R*,4*R*)-3-(((4-nitrofenylo)sulfonylo)karbamoilo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-2-karboksylan tert-butylu (**46b**)

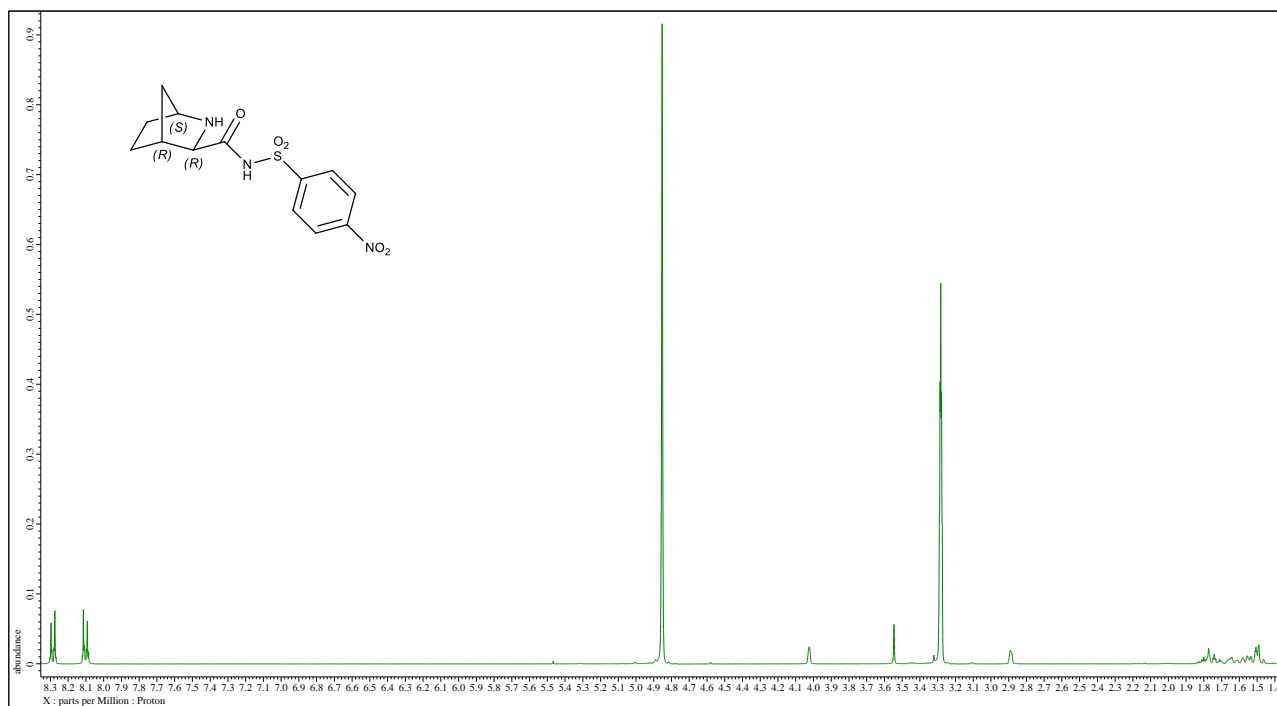


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

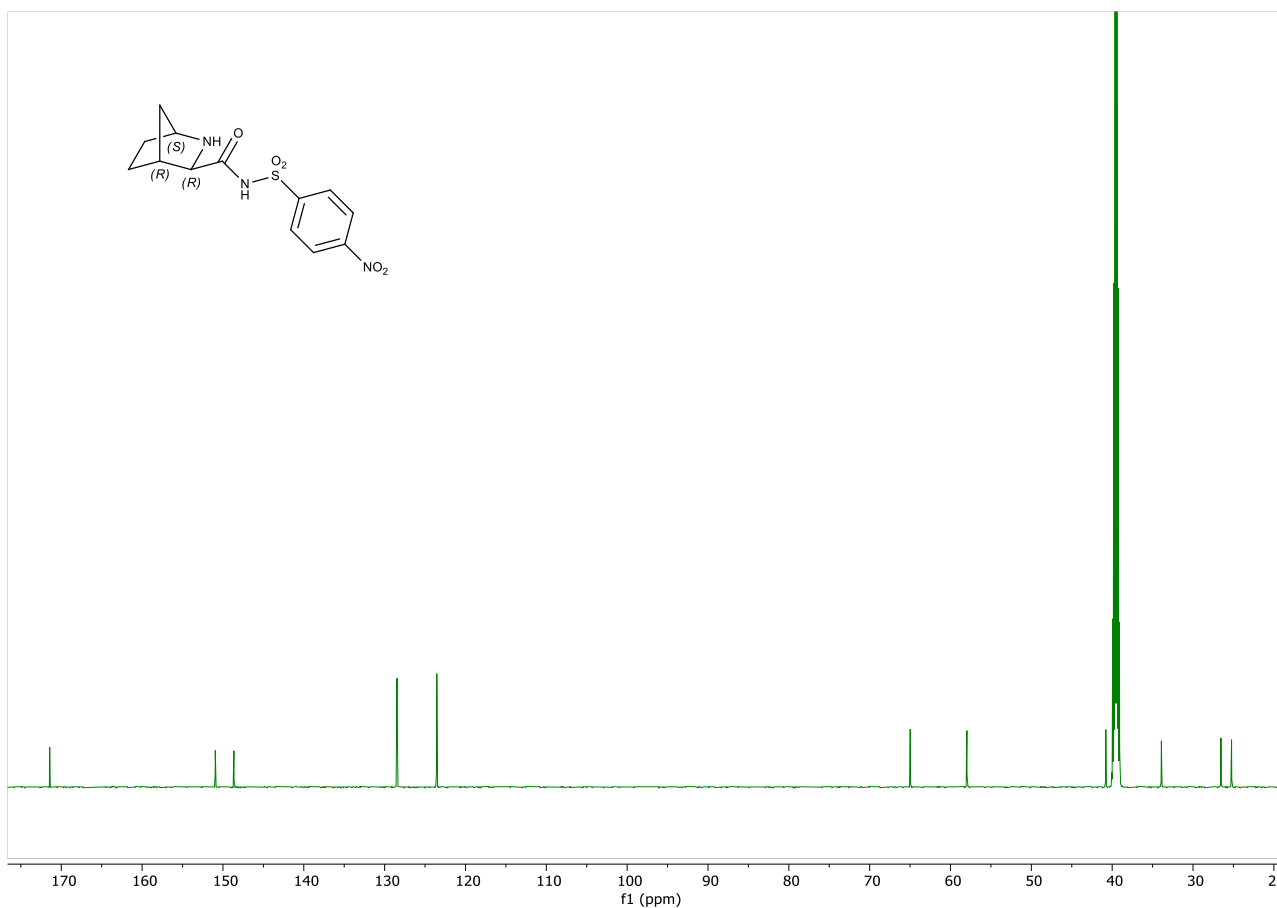


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

(1*S*,3*R*,4*R*)-*N*-((4-nitrofenylo)sulfonylo)-2-azabicyklo[2.2.1]heptano-3-karboksyamid (47*b*)

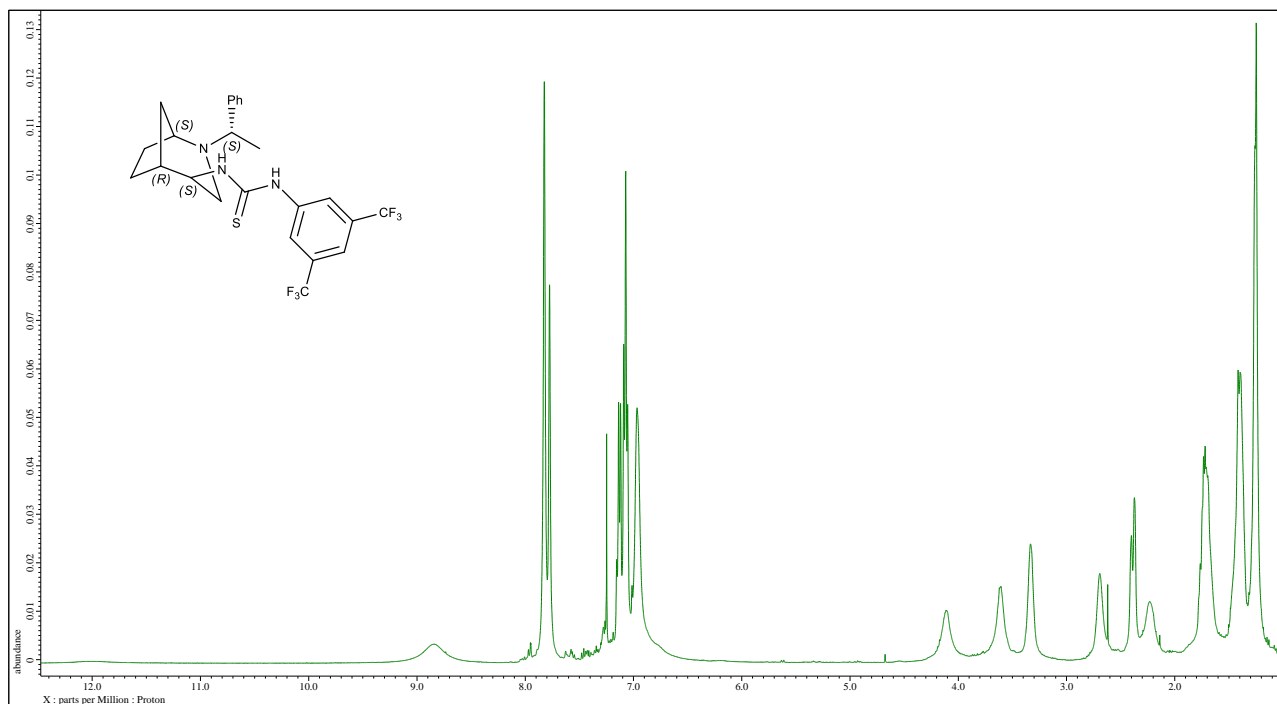


Widmo ^1H NMR (600 MHz, $\text{MeOH-}d_4$).

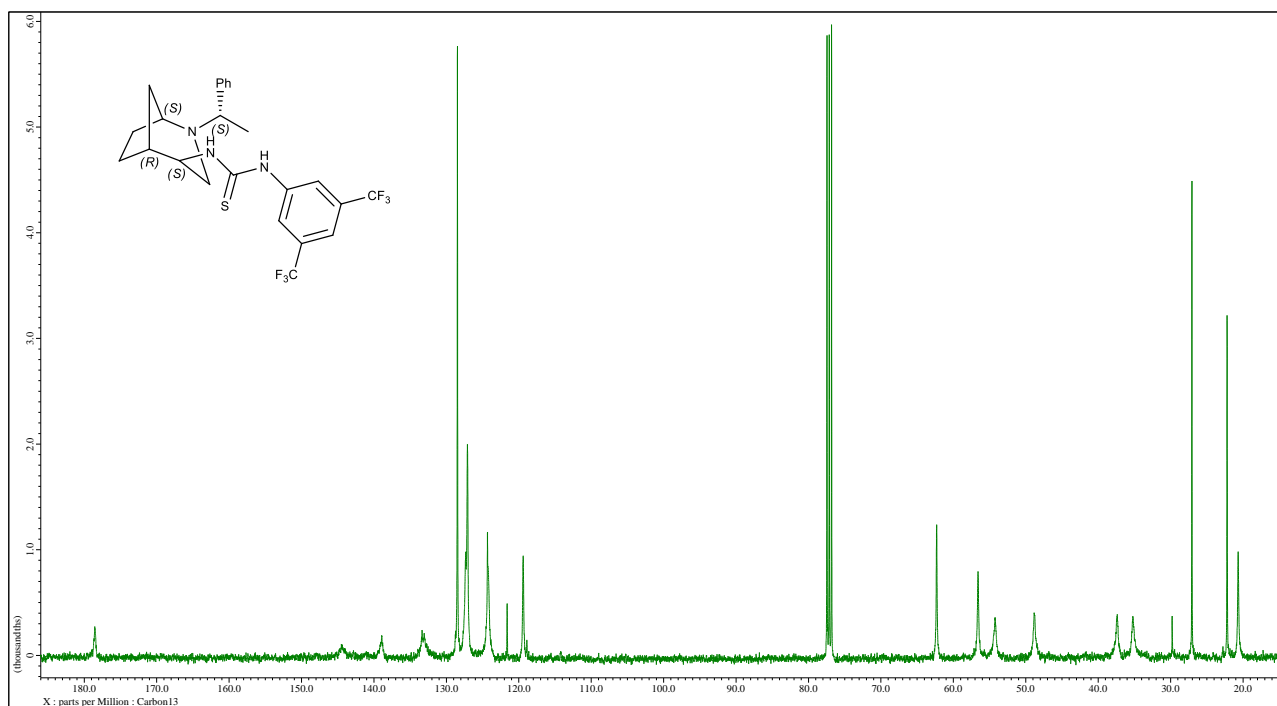


Widmo ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{MeOH-}d_4$).

1-(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)-3-((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenyloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)tiomocznik (50a)

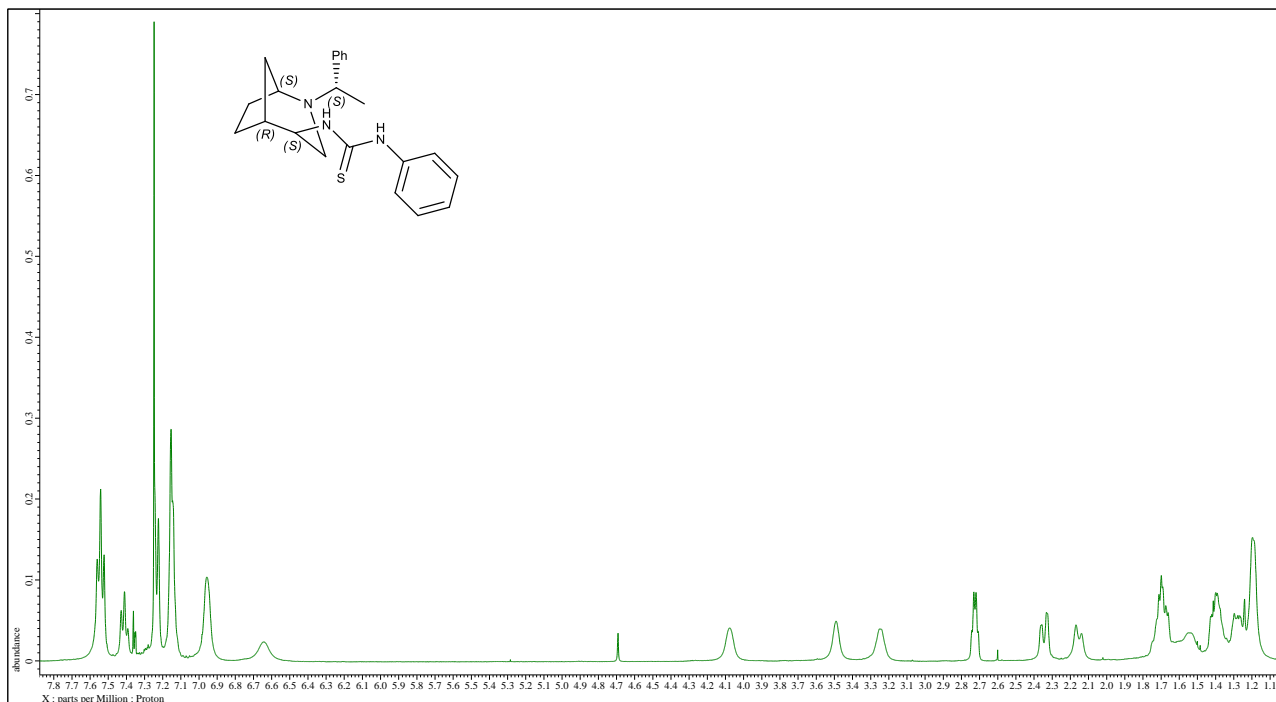


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

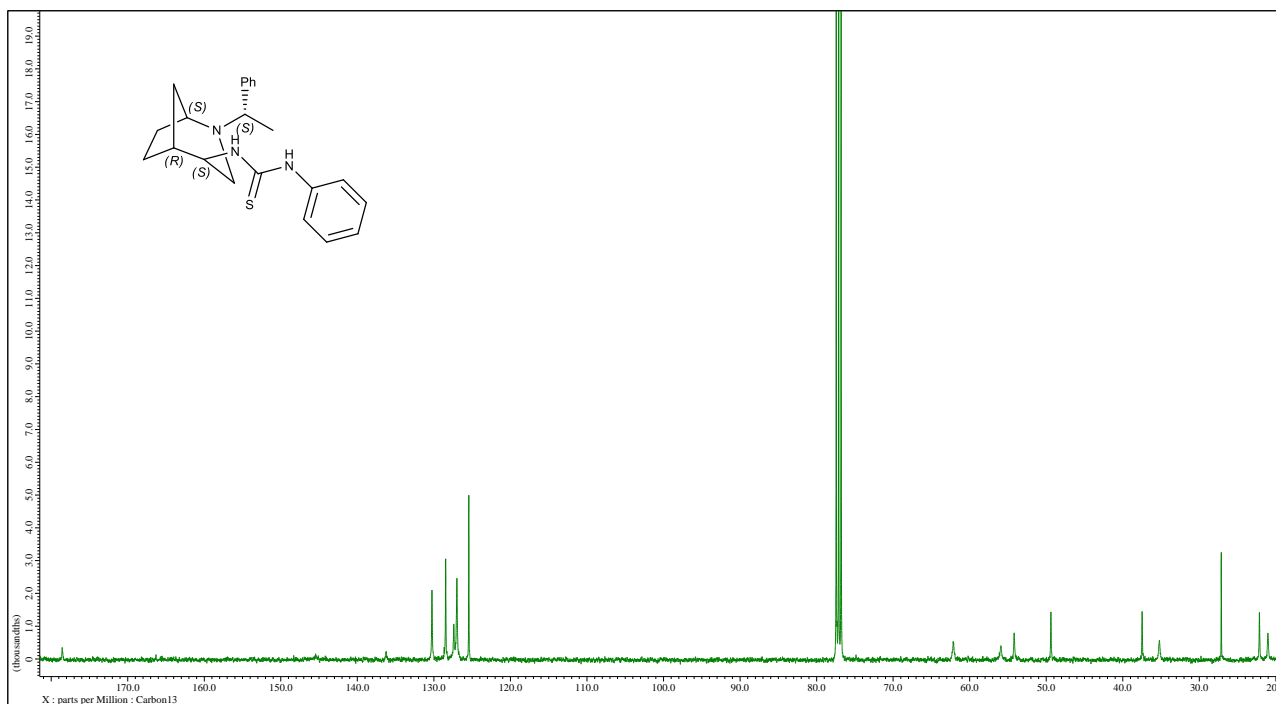


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

1-fenyl-3-((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenyletylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)tiomocznik (50b)

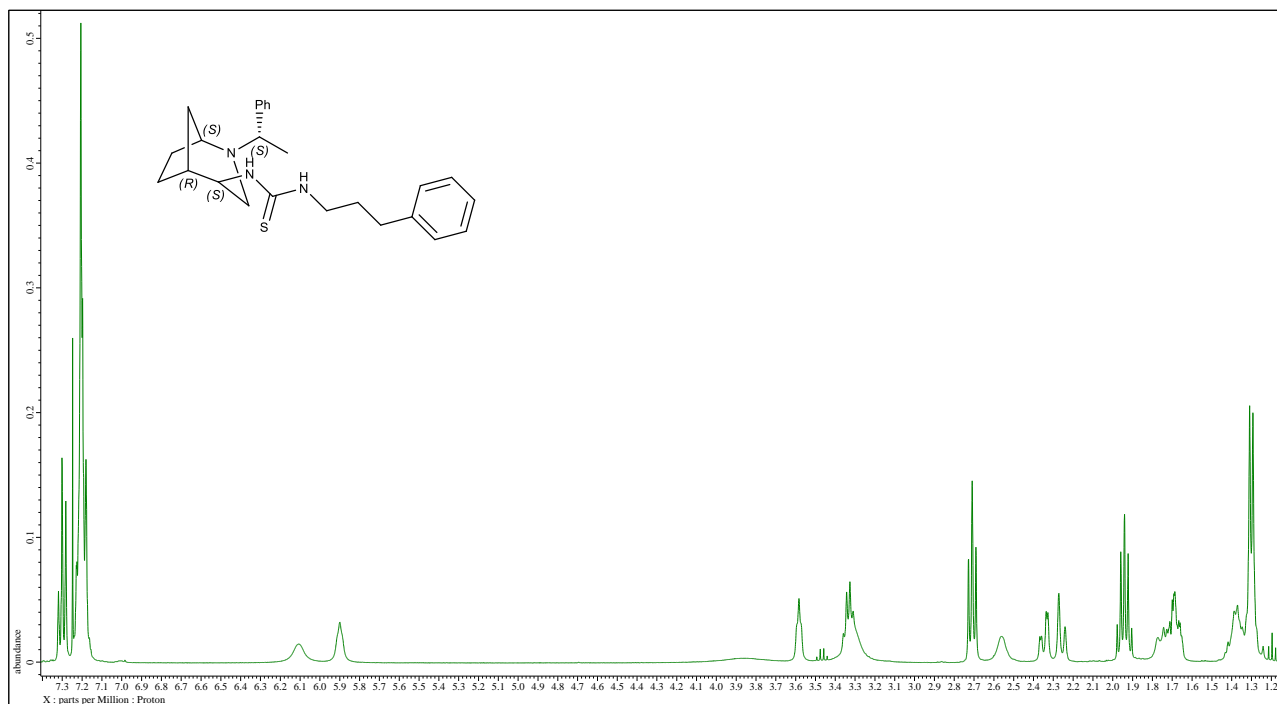


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

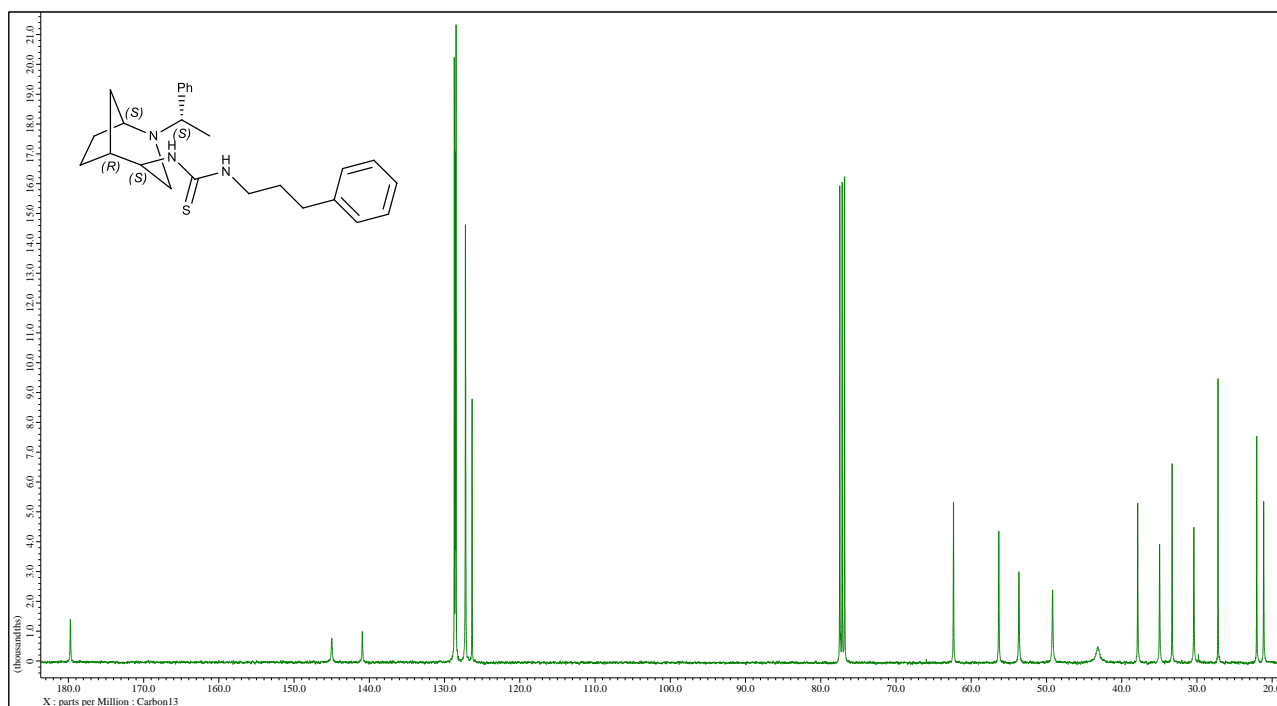


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

1-((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)-3-(3-fenyllo-propylo)tiomocznik
(50c)

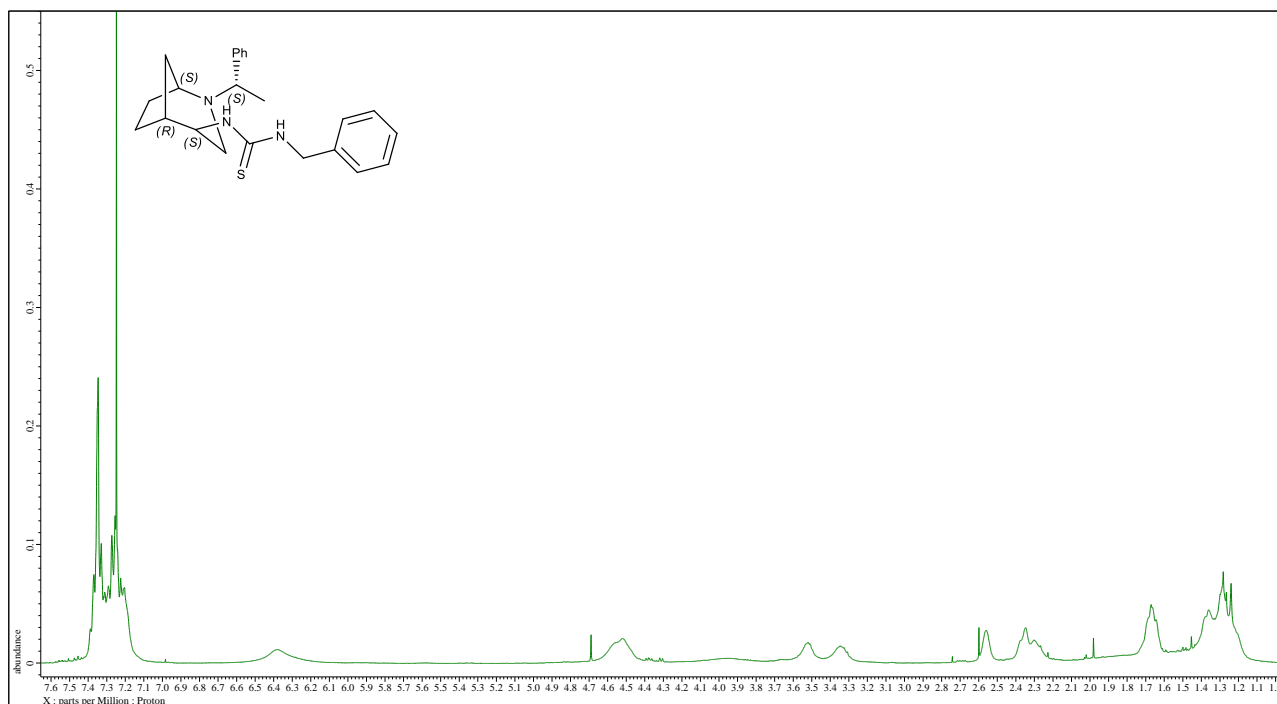


Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

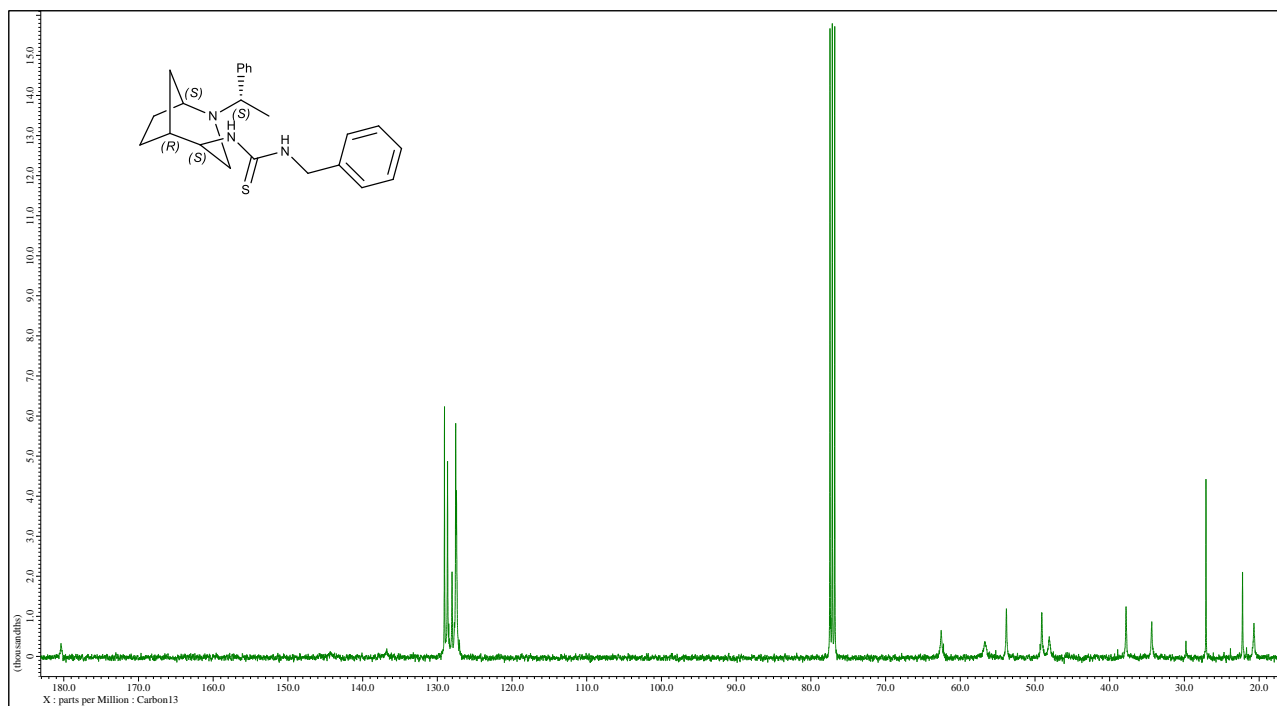


Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

1-benzylo-3-((1S,4S,5R)-2-((S)-1-fenylloetylo)-2-azabicyklo[3.2.1]oktan-4-ylo)tiomocznik (50d)



Widmo ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).



Widmo ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃).

Piśmiennictwo

- (1) Prelog, V. *Science* **1976**, *193*, 17.
- (2) Diaz-Munoz, G.; Miranda, I. L.; Sartori, S. K.; de Rezende, D. C.; Alves Nogueira Diaz, M. *Chirality* **2019**, *31*, 776.
- (3) Testa, B.; Vistoli, G.; Pedretti, A.; Caldwell, J. *Helv Chim Acta* **2013**, *96*, 747.
- (4) March, J.; Smith, M. B. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Sixth Edition*; Wiley & Sons, Inc, 2007.
- (5) Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Zhu, C. Y.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.; Lifson, S. *J Org Chem* **1990**, *55*, 3129.
- (6) Hamilton, J. A.; Chen, L. *J Am Chem Soc* **1988**, *110*, 5833.
- (7) Gawroński, J. *Acta Pol Pharm* **2006**, *63*, 333.
- (8) Brown, J. M.; Davies, S. G. *Nature* **1989**, *342*, 631.
- (9) Oliveira, V.; Cardoso, M.; Forezi, L. *Catalysts* **2018**, *8*, 605.
- (10) MacMillan, D. W. *Nature* **2008**, *455*, 304.
- (11) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Wiley-VCH, 2007.
- (12) Ardakani, L. S.; Arabmarkadeh, A.; Kazemi, M. *Synth Commun* **2021**, *51*, 856.
- (13) Desai, N.; Monapara, J.; Jethawa, A.; Khedkar, V.; Shingate, B. *Arch Pharm* **2022**, *355*, e2200123.
- (14) Meanwell, N. A. *J Med Chem* **2011**, *54*, 2529.
- (15) Hohenstein, E. G.; Sherrill, C. D. *J Phys Chem A* **2009**, *113*, 878.
- (16) Tran, T. N.; Henary, M. *Molecules* **2022**, *27*, 2700.
- (17) Obaid, R. J.; Mughal, E. U.; Naeem, N.; Al-Rooqi, M. M.; Sadiq, A.; Jassas, R. S.; Moussa, Z.; Ahmed, S. A. *Process Biochem* **2022**, *120*, 250.
- (18) Ebenezer, O.; Jordaan, M. A.; Carena, G.; Bono, T.; Shapi, M.; Tuszynski, J. A. *Int J Mol Sci* **2022**, *23*, 8117.
- (19) Parmar, D. R.; Soni, J. Y.; Guduru, R.; Rayani, R. H.; Kusurkar, R. V.; Vala, A. G. *Arch Pharm* **2021**, *354*, e2100062.
- (20) Chernyshov, V. V.; Popadyuk, II; Yarovaya, O. I.; Salakhutdinov, N. F. *Top Curr Chem* **2022**, *380*, 42.
- (21) Dehnavi, F.; Alizadeh, S. R.; Ebrahimzadeh, M. A. *Med Chem Res* **2021**, *30*, 1981.
- (22) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *RSC Adv* **2020**, *10*, 44247.
- (23) Kumari, S.; Maddeboina, K.; Bachu, R. D.; Boddu, S. H. S.; Trippier, P. C.; Tiwari, A. K. *Drug Discov Today* **2022**, *27*, 103322.
- (24) Al-Ghorbani, M.; Bushra, B. A.; Zabiulla; Mamatha, S. V.; Khanum, S. A. *Res J Pharm Technol* **2015**, *8*, 611.
- (25) Berkessel, A.; Gröger, H. In *Asymmetric Organocatalysis*; Wiley-VCH: 2005.
- (26) Hiemstra, H.; Marcelli, T. *Synthesis* **2010**, *2010*, 1229.
- (27) Coady, D. J.; Engler, A. C.; Horn, H. W.; Bajjuri, K. M.; Fukushima, K.; Jones, G. O.; Nelson, A.; Rice, J. E.; Hedrick, J. L. *ACS Macro Lett* **2012**, *1*, 19.
- (28) Regla, I.; López-Ortiz, M.; Jiménez, O.; Hernández-Ortega, S.; Ramírez-Betancourt, A.; Bermúdez-Torres, K. *Org Process Res Dev* **2019**, *23*, 2567.
- (29) Degorce, S. L.; Bodnarchuk, M. S.; Cumming, I. A.; Scott, J. S. *J Med Chem* **2018**, *61*, 8934.
- (30) Duarte, C. D.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. *Mini Rev Med Chem* **2007**, *7*, 1108.
- (31) DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A. *Comb Chem High Throughput Screen* **2004**, *7*, 473.
- (32) Wang, S.; Yuan, X. H.; Wang, S. Q.; Zhao, W.; Chen, X. B.; Yu, B. *Eur J Med Chem* **2021**, *214*, 113218.
- (33) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv Drug Deliv Rev* **1997**, *23*, 3.
- (34) Lipinski, C. A. *Drug Discov Today Technol* **2004**, *1*, 337.
- (35) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv Drug Deliv Rev* **2012**, *64*, 4.

- (36) Meyer, A. Y. *J Comput Chem* **1986**, *7*, 144.
- (37) Abad-Zapatero, C. *Expert Opin Drug Discov* **2007**, *2*, 469.
- (38) Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. *J Med Chem* **2002**, *45*, 2615.
- (39) Wei, W.; Cherukupalli, S.; Jing, L.; Liu, X.; Zhan, P. *Drug Discov Today* **2020**, *25*, 1839.
- (40) Freeman-Cook, K. D.; Hoffman, R. L.; Johnson, T. W. *Future Med Chem* **2013**, *5*, 113.
- (41) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J Med Chem* **2009**, *52*, 6752.
- (42) Lux, M. C.; Jurczyk, J.; Lam, Y. H.; Song, Z. J.; Ma, C.; Roque, J. B.; Ham, J. S.; Sciammetta, N.; Adpressa, D.; Sarpong, R.; Yeung, C. S. *Org Lett* **2020**, *22*, 6578.
- (43) Karaki, F.; Umemoto, S.; Ashizawa, K.; Oki, T.; Sato, N.; Ogino, T.; Ishibashi, N.; Someya, R.; Miyano, K.; Hirayama, S.; Uezono, Y.; Fujii, H. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1840.
- (44) Stockdale, T. P.; Williams, C. M. *Chem Soc Rev* **2015**, *44*, 7737.
- (45) Shyyka, O. Y.; Pokhodylo, N. T.; Palchykov, V. A.; Finiuk, N. S.; Stoika, R. S.; Obushak, M. D. *Chem Heterocycl Comp* **2020**, *56*, 793.
- (46) Calne, D. B.; Reid, J. L. *Drugs* **1972**, *4*, 49.
- (47) Hughes, R. C.; Polgar, J. G.; Weightman, D.; Walton, J. N. *Br Med J* **1971**, *2*, 487.
- (48) Yamada, K. A.; Tang, C. M. *J Neurosci* **1993**, *13*, 3904.
- (49) Surin, A.; Pshenichkin, S.; Grajkowska, E.; Surina, E.; Wroblewski, J. T. *Neuropharmacology* **2007**, *52*, 744.
- (50) DeLucia, R.; Aizenstein, M. L.; Scavone, C.; da Silva Planeta, C. *Gen Pharmacol* **1987**, *18*, 299.
- (51) Kavanagh, P.; Angelov, D.; O'Brien, J.; Power, J. D.; McDermott, S. D.; Talbot, B.; Fox, J.; O'Donnell, C.; Christie, R. *Drug Test Anal* **2013**, *5*, 247.
- (52) Nickell, J. R.; Grinevich, V. P.; Siripurapu, K. B.; Smith, A. M.; Dwoskin, L. P. *Pharmacol Biochem Behav* **2013**, *108*, 28.
- (53) Stone, C. A.; Torchiana, M. L.; Meckelnberg, K. L.; Stavorski, J.; Sletzinger, M.; Stein, G. A.; Ruyle, W. V.; Reinhold, D. F.; Gaines, W. A.; Arnold, H.; Pfister, K., 3rd *J Med Pharm Chem* **1962**, *91*, 665.
- (54) Shytle, R. D.; Penny, E.; Silver, A. A.; Goldman, J.; Sanberg, P. R. *J Hum Hypertens* **2002**, *16*, 453.
- (55) Cloonan, S. M.; Drozowska, A.; Fayne, D.; Williams, D. C. *Leuk Lymphoma* **2010**, *51*, 523.
- (56) Jan, C. R.; Su, J. A.; Teng, C. C.; Sheu, M. L.; Lin, P. Y.; Chi, M. C.; Chang, C. H.; Liao, W. C.; Kuo, C. C.; Chou, C. T. *Toxicology* **2013**, *304*, 1.
- (57) Orman, J. S.; Keating, G. M. *Drugs* **2009**, *69*, 577.
- (58) Rowinsky, E. K.; Calvo, E. *Semin Oncol* **2006**, *33*, 421.
- (59) Marsh, S. *Per Med* **2006**, *3*, 33.
- (60) Cohen, R. I.; Edwards, W. T.; Kezer, E. A.; Ferrari, D. A.; Liland, A. E.; Smith, E. R. *Anesth Analg* **1993**, *77*, 533.
- (61) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J Med Chem* **2014**, *57*, 10257.
- (62) Alves, E. A. *ACS Chem Neurosci* **2020**, 3968.
- (63) Bourke, J. *The Lancet* **2010**, *376*, 1817.
- (64) Lemaire-Hurtel, A.-S.; Alvarez, J.-C. *Drugs Involved in Drug-Facilitated Crime-Pharmacological Aspects*; Academic Press, 2014.
- (65) World Health Organization Model List of Essential Medicines-22nd List, 2021.(WHO/MHP/HPS/EML/2021.02). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. **2021**.
- (66) Kacprzak, K.; Czarnecki, P. *Wiad Chem* **2013**, *67*, 444.
- (67) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.
- (68) Klevans, L. R.; Kelly, R. J.; Kovacs, J. L. *Arch Int Pharmacodyn Ther* **1977**, *227*, 57.
- (69) Koenig, X.; Hilber, K. *Molecules* **2015**, *20*, 2208.
- (70) Faruk Khan, M. O., Levi, M. S., Clark, C. R., Ablordeppey, S. Y., Law, S.-J., Wilson, N. H., & Borne, R. F. *Stud Nat Prod Chemi* **2008**, *34*, 753.
- (71) Alper, K. R.; Stajic, M.; Gill, J. R. *J Forensic Sci* **2012**, *57*, 398.

- (72) Bock, C. M.; Parameshwarappa, G.; Bonisch, S.; Neiss, C.; Bauer, W.; Hampel, F.; Gorling, A.; Tsogoeva, S. B. *Chemistry* **2016**, *22*, 5189.
- (73) Valles, A. S.; Borroni, M. V.; Barrantes, F. J. *CNS Drugs* **2014**, *28*, 975.
- (74) Sydserff, S.; Sutton, E. J.; Song, D.; Quirk, M. C.; Maciag, C.; Li, C.; Jonak, G.; Gurley, D.; Gordon, J. C.; Christian, E. P.; Doherty, J. J.; Hudzik, T.; Johnson, E.; Mrzljak, L.; Piser, T.; Smagin, G. N.; Wang, Y.; Widzowski, D.; Smith, J. S. *Biochem Pharmacol* **2009**, *78*, 880.
- (75) Biton, B.; Bergis, O. E.; Galli, F.; Nedelec, A.; Lochead, A. W.; Jegham, S.; Godet, D.; Lanneau, C.; Santamaria, R.; Chesney, F.; Leonardon, J.; Granger, P.; Debono, M. W.; Bohme, G. A.; Sgard, F.; Besnard, F.; Graham, D.; Coste, A.; Oblin, A.; Curet, O.; Vige, X.; Voltz, C.; Rouquier, L.; Souilhac, J.; Santucci, V.; Gueudet, C.; Francon, D.; Steinberg, R.; Griebel, G.; Oury-Donat, F.; George, P.; Avenet, P.; Scatton, B. *Neuropsychopharmacology* **2007**, *32*, 1.
- (76) Malpass, J. R.; White, R. *J Org Chem* **2004**, *69*, 5328.
- (77) Blunt, C. E. W.; Dougherty, D. A. *Mol Pharmacol* **2019**, *96*, 212.
- (78) Pismataro, M. C.; Horenstein, N. A.; Stokes, C.; Quadri, M.; De Amici, M.; Papke, R. L.; Dallanoce, C. *Eur J Med Chem* **2020**, *205*, 112669.
- (79) Heise, N.; Friedrich, S.; Temml, V.; Schuster, D.; Siewert, B.; Csuk, R. *Eur J Med Chem* **2022**, *227*, 113947.
- (80) Thomas, G. L.; Spandl, R. J.; Glansdorp, F. G.; Welch, M.; Bender, A.; Cockfield, J.; Lindsay, J. A.; Bryant, C.; Brown, D. F.; Loiseleur, O.; Rudyk, H.; Ladlow, M.; Spring, D. R. *Angew Chem Int Ed Engl* **2008**, *47*, 2808.
- (81) Bauer, R. A.; Wurst, J. M.; Tan, D. S. *Curr Opin Chem Biol* **2010**, *14*, 308.
- (82) Palchykov, V.; Manko, N.; Finiuk, N.; Stoika, R.; Obushak, M.; Pokhodylo, N. *Med Chem Res* **2022**, *31*, 284.
- (83) Maddess, M. L.; Cleator, E.; Morimoto, M.; Goodyear, A.; Dieguez-Vazquez, A.; Gibb, A.; Kirtley, A.; Wang, J.; Qi, J.; Kong, L.; Alam, M.; Keen, S.; Oliver, S. F.; Wen, X.; Lam, Y.-H. *Org Process Res Dev* **2021**, *26*, 640.
- (84) Prensner, J. R.; Chinnaiyan, A. M. *Nat Med* **2011**, *17*, 291.
- (85) Venkatesan, A. M.; Chen, Z.; dos Santos, O.; Dehnhardt, C.; Santos, E. D.; Ayril-Kaloustian, S.; Mallon, R.; Hollander, I.; Feldberg, L.; Lucas, J.; Yu, K.; Chaudhary, I.; Mansour, T. S. *Bioorg Med Chem Lett* **2010**, *20*, 5869.
- (86) Zaytsev, A. V.; Pickles, J. E.; Harnor, S. J.; Henderson, A. P.; Alyasiri, M.; Waddell, P. G.; Cano, C.; Griffin, R. J.; Golding, B. T. *RSC Adv* **2016**, *6*, 53955.
- (87) Wen, Z.; Salmaso, V.; Jung, Y. H.; Phung, N. B.; Gopinath, V.; Shah, Q.; Patterson, A. T.; Randle, J. C. R.; Chen, Z.; Salvemini, D.; Lieberman, D. I.; Whitehead, G. S.; Karcz, T. P.; Cook, D. N.; Jacobson, K. A. *J Med Chem* **2022**, *65*, 3434.
- (88) Mach, R. H.; Zeng, C.; Hawkins, W. G. *J Med Chem* **2013**, *56*, 7137.
- (89) Banister, S. D.; Rendina, L. M.; Kassiou, M. *Bioorg Med Chem Lett* **2012**, *22*, 4059.
- (90) Sampaio-Dias, I. E.; Sousa, C. A.; Garcia-Mera, X.; Ferreira da Costa, J.; Caamano, O.; Rodriguez-Borges, J. E. *Org Biomol Chem* **2016**, *14*, 11065.
- (91) Sampaio-Dias, I. E.; Santejo, M.; Silva-Reis, S. C.; Liz, M. A.; Alcoholado, C.; Algarra, M.; Garcia-Mera, X.; Rodriguez-Borges, J. E. *ACS Chem Neurosci* **2021**, *12*, 3615.
- (92) Previti, S.; Vivancos, M.; Remond, E.; Beaulieu, S.; Longpre, J. M.; Ballet, S.; Sarret, P.; Cavelier, F. *Front Chem* **2020**, *8*, 406.
- (93) Xuan, Y. N.; Nie, S. Z.; Dong, L. T.; Zhang, J. M.; Yan, M. *Org Lett* **2009**, *11*, 1583.
- (94) McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Org Lett* **2007**, *9*, 599.
- (95) Zhu, Q.; Cheng, L.; Lu, Y. *Chem Commun (Camb)* **2008**, 6315.
- (96) Mahrwald, R. *Enantioselective Organocatalyzed Reactions II*; Springer, 2011.
- (97) Corey, E. J.; Zhang, F. Y. *Org Lett* **2000**, *2*, 4257.
- (98) Shen, X.; Wasmuth, A. S.; Zhao, J.; Zhu, C.; Nelson, S. G. *J Am Chem Soc* **2006**, *128*, 7438.
- (99) Zhu, C.; Shen, X.; Nelson, S. G. *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 5352.
- (100) Zajac, M.; Peters, R. *Chemistry* **2009**, *15*, 8204.
- (101) Gioia, C.; Fini, F.; Mazzanti, A.; Bernardi, L.; Ricci, A. *J Am Chem Soc* **2009**, *131*, 9614.

- (102) Ogawa, S.; Shibata, N.; Inagaki, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew Chem* **2007**, *119*, 8820.
- (103) Zheng, B. L.; Liu, Q. Z.; Guo, C. S.; Wang, X. L.; He, L. *Org Biomol Chem* **2007**, *5*, 2913.
- (104) Chen, J. R.; An, X. L.; Zhu, X. Y.; Wang, X. F.; Xiao, W. J. *J Org Chem* **2008**, *73*, 6006.
- (105) Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 11256.
- (106) Ting, A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Org Lett* **2006**, *8*, 2003.
- (107) Liu, T. Y.; Cui, H. L.; Zhang, Y.; Jiang, K.; Du, W.; He, Z. Q.; Chen, Y. C. *Org Lett* **2007**, *9*, 3671.
- (108) Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L. S.; Chen, Y. C. *Org Biomol Chem* **2007**, *5*, 816.
- (109) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org Lett* **2007**, *9*, 1403.
- (110) Armstrong, A.; Hayter, B. *Chemical Commun* **1998**, 621.
- (111) Armstrong, A.; Ahmed, G.; Dominguez-Fernandez, B.; Hayter, B. R.; Wailes, J. S. *J Org Chem* **2002**, *67*, 8610.
- (112) Armstrong, A.; Dominguez-Fernandez, B.; Tsuchiya, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6614.
- (113) Klein, S.; Roberts, S. M. *J Chem Soc, Perkin Trans 1* **2002**, 2686.
- (114) Demizu, Y.; Shiigi, H.; Oda, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 48.
- (115) Shiigi, H.; Mori, H.; Tanaka, T.; Demizu, Y.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 5247.
- (116) He, H.; Pei, B. J.; Chou, H. H.; Tian, T.; Chan, W. H.; Lee, A. W. *Org Lett* **2008**, *10*, 2421.
- (117) Langlois, Y.; Petit, A.; Rémy, P.; Scherrmann, M.-C.; Kouklovsky, C. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 5576.
- (118) Bellis, E.; Kokotos, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8669.
- (119) Kokotos, G.; Bellis, E.; Vasilatou, K. *Synthesis* **2005**, 2005, 2407.
- (120) Tzeng, Z.-H.; Chen, H.-Y.; Huang, C.-T.; Chen, K. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 4134.
- (121) Tzeng, Z.-H.; Chen, H.-Y.; Reddy, R. J.; Huang, C.-T.; Chen, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2879.
- (122) Chen, D.; Wang, Y.; Klankermayer, J. *Angew Chem* **2010**, *122*, 9665.
- (123) Deng, X. M.; Cai, P.; Ye, S.; Sun, X. L.; Liao, W. W.; Li, K.; Tang, Y.; Wu, Y. D.; Dai, L. X. *J Am Chem Soc* **2006**, *128*, 9730.
- (124) Page, P. C. B.; Heer, J. P.; Bethell, D.; Collington, E. W.; Andrews, D. M. *Synlett* **1995**, 1995, 773.
- (125) Wojaczyńska, E.; Wojaczyński, J.; Kleniewska, K.; Dorsz, M.; Olszewski, T. K. *Org Biomol Chem* **2015**, *13*, 6116.
- (126) Hongo, H.; Nakano, H.; Okuyama, Y.; Iwasa, K. *Heterocycles* **2001**, *54*, 411.
- (127) Lu, J.; Xu, Y.-H.; Liu, F.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 6007.
- (128) Liu, D.; Kozmin, S. A. *Angew Chem Int Ed Engl* **2001**, *40*, 4757.
- (129) Portoghese, P. S.; Mikhail, A. A.; Kupferberg, H. J. *J Med Chem* **1968**, *11*, 219.
- (130) Raubo, P.; Kulagowski, J. J.; Chicchi, G. G. *Synlett* **2006**, 2006, 271.
- (131) Portevin, B.; Benoist, A.; Remond, G.; Herve, Y.; Vincent, M.; Lepagnol, J.; De Nanteuil, G. *J Med Chem* **1996**, *39*, 2379.
- (132) Link, J. O.; Taylor, J. G.; Xu, L.; Mitchell, M.; Guo, H.; Liu, H.; Kato, D.; Kirschberg, T.; Sun, J.; Squires, N.; Parrish, J.; Kellar, T.; Yang, Z. Y.; Yang, C.; Matles, M.; Wang, Y.; Wang, K.; Cheng, G.; Tian, Y.; Mogalian, E.; Mondou, E.; Cornpropst, M.; Perry, J.; Desai, M. C. *J Med Chem* **2014**, *57*, 2033.
- (133) Maslov, I. O.; Zinevich, T. V.; Kirichenko, O. G.; Trukhan, M. V.; Shorshnev, S. V.; Tuaeua, N. O.; Gureev, M. A.; Dahlen, A. D.; Porozov, Y. B.; Schioth, H. B.; Trukhan, V. M. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 273.
- (134) Masur, K.; Schwartz, F.; Entschladen, F.; Niggemann, B.; Zaenker, K. S. *Regul Pept* **2006**, *137*, 147.
- (135) Ogasawara, A.; Subba Reddy, U. V.; Seki, C.; Okuyama, Y.; Uwai, K.; Tokiwa, M.; Takeshita, M.; Nakano, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 1062.

- (136) Togashi, R.; Chennapuram, M.; Seki, C.; Okuyama, Y.; Kwon, E.; Uwai, K.; Tokiwa, M.; Takeshita, M.; Nakano, H. *Eur J Org Chem* **2019**, 2019, 3882.
- (137) Chen, W.-Y. *Bull Korean Chem Soc* **2015**, 36, 378.
- (138) Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann Chem* **1928**, 460, 98.
- (139) Morin, C.; Blondet, D. *Heterocycles* **1982**, 19, 2155.
- (140) Larsen, S. D.; Grieco, P. A. *J Am Chem Soc* **2002**, 107, 1768.
- (141) Grieco, P. A.; Larsen, S. D.; Fobare, W. F. *Tetrahedron Lett* **1986**, 27, 1975.
- (142) Stella, L.; Abraham, H.; Feneau-Dupont, J.; Tinant, B.; Declercq, J. P. *Tetrahedron Lett* **1990**, 31, 2603.
- (143) Bailey, P. D.; Wilson, R. D.; Brown, G. R. *Tetrahedron Lett* **1989**, 30, 6781.
- (144) Waldmann, H.; Braun, M. *Liebigs Ann Chem* **1991**, 1991, 1045.
- (145) Hashimoto, N.; Yasuda, H.; Hayashi, M.; Tanabe, Y. *Org Process Res Dev* **2004**, 9, 105.
- (146) Rodríguez-Borges, J. E.; García-Mera, X.; Fernández, F.; Lopes, V. H. C.; Magalhães, A. L.; Cordeiro, M. N. D. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10951.
- (147) Teixeira, F.; Rodríguez-Borges, J. E.; Melo, A.; Cordeiro, M. N. D. S. *Chem Phys Lett* **2009**, 477, 60.
- (148) Ekegren, J. K.; Modin, S. A.; Alonso, D. A.; Andersson, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 447.
- (149) Hedberg, C.; Pinho, P.; Roth, P.; Andersson, P. G. *J Org Chem* **2000**, 65, 2810.
- (150) Trifonova, A.; Andersson, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 445.
- (151) Bertilsson, S. K.; Ekegren, J. K.; Modin, S. A.; Andersson, P. G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6399.
- (152) Loh, T.-P.; Koh, K. S.-V.; Sim, K.-Y.; Leong, W.-K. *Tetrahedron Lett* **1999**, 40, 8447.
- (153) Rodríguez-Borges, J. E.; García-Mera, X.; Fernández, F.; Vale, M. L. *Synlett* **2005**, 319.
- (154) Cardoso do Vale, M. L.; Rodríguez-Borges, J. E.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9475.
- (155) Bauer, T.; Szymański, S.; Jeżewski, A.; Gluziński, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2619.
- (156) Szymański, S.; Chapuis, C.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1939.
- (157) Sousa, C. A. D.; Lima, C. F. R. A. C.; Andrade, M.; García-Mera, X.; Rodríguez-Borges, J. E. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5048.
- (158) Sousa, C. A. D.; Vale, M. L. C.; Garcia-Mera, X.; Rodríguez-Borges, J. E. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1682.
- (159) Sousa, C. A. D.; Vale, M. L. C.; Rodríguez-Borges, J. E.; Garcia-Mera, X.; Rodríguez-Otero, J. *Tetrahedron Lett* **2008**, 49, 5777.
- (160) Malpass, J. R.; Tweddle, N. J. *J Chem Soc, Perkin trans. 1* **1977**, 874.
- (161) Griffiths, G. J.; Previdoli, F. E. *J Org Chem* **2002**, 58, 6129.
- (162) Coldham, I. I.; Fernandez, J. C.; Price, K. N.; Snowden, D. J. *J Org Chem* **2000**, 65, 3788.
- (163) Zanardi, F.; Curti, C.; Sartori, A.; Rassu, G.; Roggio, A.; Battistini, L.; Burreddu, P.; Pinna, L.; Pelosi, G.; Casiraghi, G. *Eur J Org Chem* **2008**, 2008, 2273.
- (164) Grygorenko, O. O.; Artamonov, O. S.; Palamarchuk, G. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 252.
- (165) Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1433.
- (166) Pinho, P.; Andersson, P. G. *Chemical Commun* **1999**, 597.
- (167) Alonso, D. A.; Bertilsson, S. K.; Johnsson, S. Y.; Nordin, S. J. M.; Södergren, M. J.; Andersson, P. G. *J Org Chem* **1999**, 64, 2276.
- (168) Bailey, P. D.; Rosair, G. M.; Taylor, D.; McDonald, I. M. *Chemical Commun* **2000**, 2451.
- (169) Perrin, V.; Riveron, V.; Balme, G.; Gore, J. *J Chem Res* **2000**, 2000, 60.
- (170) Wojaczyńska, E.; Turowska-Tyrk, I.; Skarzewski, J. *Tetrahedron* **2012**, 68, 7848.
- (171) Wurtz, A. *Bull Soc Chim Fr* **1872**, 17, 436.
- (172) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem Soc Rev* **2010**, 39, 1600.
- (173) Mahrwald, R. *Modern Aldol Reactions*; Wiley-VCH, 2004.
- (174) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew Chem Int Ed Engl* **2000**, 39, 1352.

- (175) Wennemers, H. *Chimia* **2007**, *61*, 276.
- (176) Reddy, U. V. S.; Anusha, B.; Begum, Z.; Seki, C.; Okuyama, Y.; Tokiwa, M.; Tokiwa, S.; Takeshita, M.; Nakano, H. *Catalysts* **2022**, *12*, 1674.
- (177) List, B. *Chem Commun (Camb)* **2006**, 819.
- (178) List, B. *Synlett* **2001**, *2001*, 1675.
- (179) Barbas, C. F., 3rd *Angew Chem Int Ed Engl* **2008**, *47*, 42.
- (180) Alcaide, B.; Almendros, P. *Angew Chem Int Ed Engl* **2003**, *42*, 858.
- (181) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur J Org Chem* **2002**, *2002*, 1595.
- (182) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.
- (183) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J Am Chem Soc* **2000**, *122*, 2395.
- (184) Hickmott, P. W. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975.
- (185) Nakashima, E.; Yamamoto, H. *Chem Asian J* **2017**, *12*, 41.
- (186) Yadav, G. D.; Deepa; Singh, S. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 5591.
- (187) Hu, X.-M.; Zhang, D.-X.; Zhang, S.-Y.; Wang, P.-A. *RSC Adv* **2015**, *5*, 39557.
- (188) Patti, A.; Pedotti, S. *Eur J Org Chem* **2014**, *2014*, 624.
- (189) Zhang, S.-p.; Fu, X.-k.; Fu, S.-d. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50*, 1173.
- (190) Singh Chimni, S.; Singh, S.; Mahajan, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2276.
- (191) Lei, M.; Shi, L.; Li, G.; Chen, S.; Fang, W.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7892.
- (192) Chimni, S. S.; Mahajan, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5019.
- (193) Cordova, A.; Notz, W.; Barbas, C. F., 3rd *Chem Commun (Camb)* **2002**, 3024.
- (194) Wang, R.; Wei, Z.; Guo, J.; Feng, Y.; Xu, E.; Duan, H.; Lin, Y.; Yang, Q.; Du, J.; Li, Y. *Chem Res Chin Univ* **2018**, *34*, 180.
- (195) Owolabi, I. A.; Subba Reddy, U. V.; Chennapuram, M.; Seki, C.; Okuyama, Y.; Kwon, E.; Uwai, K.; Tokiwa, M.; Takeshita, M.; Nakano, H. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4705.
- (196) Sato, K.; Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 2402.
- (197) Moorthy, J. N.; Saha, S. *Eur J Org Chem* **2009**, *2009*, 739.
- (198) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Pignataro, L.; Puglisi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2754.
- (199) Tang, Z.; Yang, Z. H.; Chen, X. H.; Cun, L. F.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Gong, L. Z. *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 9285.
- (200) Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Wu, Y. D. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**, *101*, 5755.
- (201) Yadav, G. D.; Singh, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 123.
- (202) Illa, O.; Porcar-Tost, O.; Robledillo, C.; Elvira, C.; Nolis, P.; Reiser, O.; Branchadell, V.; Ortuno, R. M. *J Org Chem* **2018**, *83*, 350.
- (203) Ahmetli, A.; Spiliopoulou, N.; Magi-Oikononopoulou, A.; Gerokonstantis, D.-T.; Moutevelis-Minakakis, P.; Kokotos, C. G. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5987.
- (204) Jin, H.; Cho, S. M.; Lee, J.; Ryu, D. H. *Org Lett* **2017**, *19*, 2434.
- (205) Hara, N.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. *Org Lett* **2011**, *13*, 1662.
- (206) Saha, S.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 912.
- (207) Kinsella, M.; Duggan, P. G.; Lennon, C. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1423.
- (208) Rojas Cabrera, H.; Huelgas, G.; Hernández Pérez, J. M.; Walsh, P. J.; Somanathan, R.; Anaya de Parrodi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 163.
- (209) Heravi, M. M.; Hajiabbasi, P. *Mol Divers* **2014**, *18*, 411.
- (210) Peters, R.; Jautze, S. *Synthesis* **2009**, *2010*, 365.
- (211) Roca-Lopez, D.; Sadaba, D.; Delso, I.; Herrera, R. P.; Tejero, T.; Merino, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2561.
- (212) Thirumalaikumar, M. *Org Prep Proced Int* **2011**, *43*, 67.
- (213) Zhang, Y.; Wang, W. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 42.
- (214) H. Johansson, M. *Mini Rev Med Chem* **2012**, *12*, 1330.

- (215) Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2833.
- (216) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chemistry* **2009**, *15*, 11058.
- (217) Chen, F.; Dai, L.; Yang, H.; Niu, J. *Synlett* **2011**, *2012*, 314.
- (218) Kwong, F.; Li, P.; Wu, Y.; Wang, J. *Synlett* **2012**, *23*, 788.
- (219) Nising, C. F.; Brase, S. *Chem Soc Rev* **2012**, *41*, 988.
- (220) Berner, Otto M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur J Org Chem* **2002**, *2002*, 1877.
- (221) He, C.; Zhai, Z.; Zhou, Y.; Li, J.; Wang, G. *Synth Commun* **2021**, *51*, 2034.
- (222) Kaur, R.; Pandey, S. K. *Tetrahedron Lett* **2017**, *58*, 4333.
- (223) Tisovský, P.; Peňaška, T.; Mečiarová, M.; Šebesta, R. *ACS Sustain Chem Eng* **2015**, *3*, 3429.
- (224) Das, T.; Mohapatra, S.; Mishra, N. P.; Nayak, S.; Raiguru, B. P. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 3745.
- (225) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 5360.
- (226) Zhang, T.; Cheng, L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2800.
- (227) Shen, K.; Liu, X.; Wang, G.; Lin, L.; Feng, X. *Angew Chem Int Ed Engl* **2011**, *50*, 4684.
- (228) Nair, V.; Biju, A. T.; Mathew, S. C.; Babu, B. P. *Chem Asian J* **2008**, *3*, 810.
- (229) Usman, M.; Zhang, X.-W.; Wu, D.; Guan, Z.-H.; Liu, W.-B. *Org Chem Front* **2019**, *6*, 1905.
- (230) Evans, D. A.; Nelson, S. G. *J Am Chem Soc* **1997**, *119*, 6452.
- (231) Evans, R. W.; Zbieg, J. R.; Zhu, S.; Li, W.; MacMillan, D. W. *J Am Chem Soc* **2013**, *135*, 16074.
- (232) Murru, S.; Lott, C. S.; Fronczek, F. R.; Srivastava, R. S. *Org Lett* **2015**, *17*, 2122.
- (233) Oppolzer, W.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett* **1990**, *31*, 991.
- (234) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew Chem Int Ed Engl* **2002**, *41*, 1790.
- (235) List, B. *J Am Chem Soc* **2002**, *124*, 5656.
- (236) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Imai, Y.; Hibino, K.; Chen, Q. Y.; Yamaguchi, J.; Uchimar, T. *Chem Asian J* **2008**, *3*, 225.
- (237) Lim, Y. J.; Kim, D. Y. *Bull Korean Chem Soc* **2013**, *34*, 1955.
- (238) Trost, B. M.; Tracy, J. S.; Saget, T. *Chem Sci* **2018**, *9*, 2975.
- (239) Odagi, M.; Yamamoto, Y.; Nagasawa, K. *Beilstein J Org Chem* **2016**, *12*, 198.
- (240) Simon, L.; Goodman, J. M. *J Am Chem Soc* **2012**, *134*, 16869.
- (241) Bui, T.; Borregan, M.; Barbas, C. F., 3rd *J Org Chem* **2009**, *74*, 8935.
- (242) Cheng, L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Org Lett* **2009**, *11*, 3874.
- (243) Qian, Z. Q.; Zhou, F.; Du, T. P.; Wang, B. L.; Ding, M.; Zhao, X. L.; Zhou, J. *Chem Commun (Camb)* **2009**, 6753.
- (244) Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 8120.
- (245) Liu, X.; Li, H.; Deng, L. *Org Lett* **2005**, *7*, 167.
- (246) Liu, Y.; Melgar-Fernandez, R.; Juaristi, E. *J Org Chem* **2007**, *72*, 1522.
- (247) Vallribera, A.; Maria Sebastian, R.; Shafir, A. *Curr Org Chem* **2011**, *15*, 1539.
- (248) Fu, J. Y.; Yang, Q. C.; Wang, Q. L.; Ming, J. N.; Wang, F. Y.; Xu, X. Y.; Wang, L. X. *J Org Chem* **2011**, *76*, 4661.
- (249) Vogt, H.; Vanderheiden, S.; Brase, S. *Chem Commun (Camb)* **2003**, 2448.
- (250) Baumann, T.; Vogt, H.; Bräse, S. *Eur J Org Chem* **2007**, *2007*, 266.
- (251) Chowdari, N. S.; Barbas, C. F., 3rd *Org Lett* **2005**, *7*, 867.
- (252) Long, R.; Huang, J.; Gong, J.; Yang, Z. *Nat Prod Rep* **2015**, *32*, 1584.
- (253) Shibatomi, K.; Futatsugi, K.; Kobayashi, F.; Iwasa, S.; Yamamoto, H. *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 5625.
- (254) Min, Q. Q.; He, C. Y.; Zhou, H.; Zhang, X. *Chem Commun (Camb)* **2010**, *46*, 8029.
- (255) Nair, A. S.; Singh, A. K.; Kumar, A.; Kumar, S.; Sukumaran, S.; Koyiparambath, V. P.; Pappachen, L. K.; Rangarajan, T. M.; Kim, H.; Mathew, B. *Processes* **2022**, *10*, 2054.
- (256) Jursic, B. S. *J Mol Struct-THEOCHEM* **1998**, *454*, 105.
- (257) Kamimura, A.; Nakano, T. *J Org Chem* **2010**, *75*, 3133.
- (258) Rostrup-Nielsen, J. R. In *Progress in Catalyst Deactivation*; Springer: 1982, p 209.

- (259) Jin, H.; Lazerwith, S. E.; Martin, T. A. T.; Bacon, E. M.; Cottell, J. J.; Cai, Z. R.; Pyun, H.-J.; Morganelli, P. A.; Ji, M.; Taylor, J. G.; Chen, X.; Mish, M. R.; Desai, M. C. 2020.
- (260) Li, Q.; Zhu, Z. X.; Zhang, X.; Luo, W.; Chang, L. P.; Chen, S.; Wang, Y. X.; Xie, S. Q.; Chang, C. C.; Wang, C. J. *Eur J Med Chem* **2018**, *146*, 564.
- (261) Rioux, B.; Pouget, C.; Fidanzi-Dugas, C.; Gamond, A.; Laurent, A.; Semaan, J.; Pinon, A.; Champavier, Y.; Leger, D. Y.; Liagre, B.; Duroux, J. L.; Fagnere, C.; Sol, V. *Bioorg Med Chem Lett* **2017**, *27*, 4354.
- (262) Li, M.; Wang, Y.; Ge, C.; Chang, L.; Wang, C.; Tian, Z.; Wang, S.; Dai, F.; Zhao, L.; Xie, S. *Eur J Med Chem* **2018**, *143*, 1732.
- (263) Kamińska, K.; Wojaczyńska, E.; Wietrzyk, J.; Turlej, E.; Błażejczyk, A.; Wieczorek, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 753.
- (264) Rajput, P.; Sharma, A. *J Pharmacol Med Chem* **2018**, *2*, 22.
- (265) Takahashi, O.; Kirikoshi, R. *Comput Sci Discov* **2014**, *7*, 015005.
- (266) Kumari, S.; Carmona, A. V.; Tiwari, A. K.; Trippier, P. C. *J Med Chem* **2020**, *63*, 12290.
- (267) Alfano, A. I.; Lange, H.; Brindisi, M. *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102708.
- (268) Iwan, D.; Kamińska, K.; Wojaczyńska, E. *Molecules* **2021**, *26*, 5166.
- (269) Ballatore, C.; Huryn, D. M.; Smith, A. B., 3rd *ChemMedChem* **2013**, *8*, 385.
- (270) Ovung, A.; Bhattacharyya, J. *Biophys Rev* **2021**, *13*, 259.
- (271) Focks, A.; Klasmeier, J.; Matthies, M. *Environ Toxicol Chem* **2010**, *29*, 1445.
- (272) Nakahata, D. H.; de Paiva, R. E. F.; Lustri, W. R.; Corbi, P. P. *New J Chem* **2020**, *44*, 17236.
- (273) Supuran, C. T.; Innocenti, A.; Mastrolorenzo, A.; Scozzafava, A. *Mini Rev Med Chem* **2004**, *4*, 189.
- (274) Moskalik, M. Y. *Molecules* **2022**, *28*, 51.
- (275) Casini, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Expert Opin Ther Pat* **2005**, *12*, 1307.
- (276) Liu, J.; Liu, C.; Zhang, X.; Yu, L.; Gong, X.; Wang, P. *J Enzyme Inhib Med Chem* **2019**, *34*, 1380.
- (277) Pastewska, M.; Zolnowska, B.; Kovacevic, S.; Kapica, H.; Gromelski, M.; Stolinski, F.; Slawinski, J.; Sawicki, W.; Ciura, K. *Molecules* **2022**, *27*, 3965.
- (278) Alqahtani, A. S.; Ghorab, M. M.; Nasr, F. A.; Ahmed, M. Z.; Al Mishari, A. A.; Attia, S. M.; Farooq Khan, M. *Int J Mol Sci* **2022**, *23*, 4720.
- (279) Scozzafava, A.; Owa, T.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. T. *Curr Med Chem* **2003**, *10*, 925.
- (280) Bae, H. Y.; Song, C. E. *Bull Korean Chem Soc* **2014**, *35*, 1590.
- (281) Zhu, Y. R.; Xu, J.; Jiang, H. F.; Fang, R. J.; Zhang, Y. J.; Chen, L.; Sun, C.; Xiong, F. *Eur J Org Chem* **2022**, *2022*, e202201081.
- (282) Iwan, D.; Kamińska, K.; Wojaczyńska, E.; Psurski, M.; Wietrzyk, J.; Daszkiewicz, M. *Materials* **2020**, *13*, 5010.
- (283) Samadaei, M.; Pinter, M.; Senfter, D.; Madlener, S.; Rohr-Udilova, N.; Iwan, D.; Kamińska, K.; Wojaczyńska, E.; Wojaczyński, J.; Kochel, A. *Molecules* **2020**, *25*, 2355.
- (284) Pachota, M.; Grzywa, R.; Iwanejko, J.; Synowiec, A.; Iwan, D.; Kamińska, K.; Skoreński, M.; Bielecka, E.; Szczubialka, K.; Nowakowska, M.; Mackereth, C. D.; Wojaczyńska, E.; Sieńczyk, M.; Pyrc, K. *Antivir Res* **2023**, 105604.
- (285) Wojaczyńska, E.; Iwan, D.; Grzywa, R.; Sieńczyk, M.; Pachota, M.; Pyrc, K. 2021.
- (286) Raji Reddy, C.; Mahipal, B.; Yaragorla, S. R. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48*, 7528.
- (287) Fu, S.; Lian, X.; Ma, T.; Chen, W.; Zheng, M.; Zeng, W. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 5834.
- (288) Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv Synth Catal* **2004**, *346*, 1141.
- (289) Cobb, A. J.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org Biomol Chem* **2005**, *3*, 84.
- (290) Gomez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *Org Biomol Chem* **2005**, *3*, 1495.
- (291) Madarász, Á.; Dósa, Z.; Varga, S.; Soós, T.; Csámpai, A.; Pápai, I. *ACS Catal* **2016**, *6*, 4379.
- (292) Steppeler, F.; Iwan, D.; Wojaczyńska, E.; Wojaczyński, J. *Molecules* **2020**, *25*, 401.
- (293) Yu, X.; Wang, W. *Chem Asian J* **2008**, *3*, 516.

- (294) Zhong, L.; Li, Y.; Xiong, L.; Wang, W.; Wu, M.; Yuan, T.; Yang, W.; Tian, C.; Miao, Z.; Wang, T.; Yang, S. *Signal Transduct Target Ther* **2021**, *6*, 201.
- (295) Wu, Q.; Qian, W.; Sun, X.; Jiang, S. *J Hematol Oncol* **2022**, *15*, 143.
- (296) Donthiboina, K.; Anchi, P.; Sri Ramya, P. V.; Karri, S.; Srinivasulu, G.; Godugu, C.; Shankaraiah, N.; Kamal, A. *Bioorg Chem* **2019**, *86*, 210.
- (297) Su, P.; Wang, J.; Shi, Y.; Pan, X.; Shao, R.; Zhang, J. *Bioorg Med Chem* **2015**, *23*, 3228.
- (298) Holland, J. P.; Kang, A.; Cohrs, S.; Selivanova, S. V.; Milicevic Sephton, S.; Betzel, T.; Frey, D.; Wieser, M.; Jaussi, R.; Kammerer, R. A.; Schibli, R.; Fischer, E. *Chem Biodivers* **2013**, *10*, 538.
- (299) Mutahir, S.; Jonczyk, J.; Bajda, M.; Khan, I. U.; Khan, M. A.; Ullah, N.; Ashraf, M.; Qurat ul, A.; Riaz, S.; Hussain, S.; Yar, M. *Bioorg Chem* **2016**, *64*, 13.
- (300) von Bueren, A. O.; Shalaby, T.; Oehler-Janne, C.; Arnold, L.; Stearns, D.; Eberhart, C. G.; Arcaro, A.; Pruschy, M.; Grotzer, M. A. *BMC Cancer* **2009**, *9*, 10.
- (301) Zakrzewska, M.; Liberski, P. *Aktualn Neurol* **2011**, *11*, 91.
- (302) Lahiri, A.; Maji, A.; Potdar, P. D.; Singh, N.; Parikh, P.; Bisht, B.; Mukherjee, A.; Paul, M. K. *Mol Cancer* **2023**, *22*, 40.
- (303) Sawicki, T.; Ruszkowska, M.; Danielewicz, A.; Niedzwiedzka, E.; Arlukowicz, T.; Przybylowicz, K. E. *Cancers (Basel)* **2021**, *13*, 2025.
- (304) Looker, K. J.; Magaret, A. S.; May, M. T.; Turner, K. M.; Vickerman, P.; Gottlieb, S. L.; Newman, L. M. *PLoS One* **2015**, *10*, e0140765.
- (305) Farooq, A. V.; Shukla, D. *Surv Ophthalmol* **2012**, *57*, 448.
- (306) Bradshaw, M. J.; Venkatesan, A. *Neurotherapeutics* **2016**, *13*, 493.
- (307) Blot, N.; Schneider, P.; Young, P.; Janvresse, C.; Dehesdin, D.; Tron, P.; Vannier, J. P. *Bone Marrow Transplant* **2000**, *26*, 903.
- (308) Carocci, M.; Bakkali-Kassimi, L. *Virulence* **2012**, *3*, 351.
- (309) McLaughlin, L. P.; Lang, H.; Williams, E.; Wright, K. E.; Powell, A.; Cruz, C. R.; Colberg-Poley, A. M.; Barese, C.; Hanley, P. J.; Bollard, C. M.; Keller, M. D. *Cytotherapy* **2016**, *18*, 1515.
- (310) Wayne, M. M. Y.; Sing, C. W. *Pharmaceuticals* **2010**, *3*, 3343.
- (311) Pena-Moran, O. A.; Villarreal, M. L.; Alvarez-Berber, L.; Meneses-Acosta, A.; Rodriguez-Lopez, V. *Molecules* **2016**, *21*, 1013.
- (312) Bezivin, C.; Tomasi, S.; Lohezic-Le Devehat, F.; Boustie, J. *Phytomedicine* **2003**, *10*, 499.
- (313) Oliveira, P. F. d.; Alves, J. M.; Damasceno, J. L.; Oliveira, R. A. M.; Dias, H. J.; Crotti, A. E. M.; Tavares, D. C. *Rev Bras* **2015**, *25*, 183.
- (314) Naz, S.; Zahoor, M.; Umar, M. N.; Alghamdi, S.; Sahibzada, M. U. K.; UlBari, W. *Open Chemistry* **2020**, *18*, 764.
- (315) Yoshida, K.; Schuenemann, V. J.; Cano, L. M.; Pais, M.; Mishra, B.; Sharma, R.; Lanz, C.; Martin, F. N.; Kamoun, S.; Krause, J.; Thines, M.; Weigel, D.; Burbano, H. A. *Elife* **2013**, *2*, e00731.
- (316) Sunil Kumar, K. N.; Saraswathy, A.; Amerjothy, S.; Ravishankar, B. *J Tradit Complement Med* **2014**, *4*, 258.
- (317) Södergren, M. J.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett* **1996**, *37*, 7577.
- (318) Fu, J. Y.; Xu, X. Y.; Li, Y. C.; Huang, Q. C.; Wang, L. X. *Org Biomol Chem* **2010**, *8*, 4524.
- (319) Dahlin, N.; Bøgevig, A.; Adolfsson, H. *Adv Synth Catal* **2004**, *346*, 1101.
- (320) Joseph, R.; Rao, C. P. *Chem Rev* **2011**, *111*, 4658.
- (321) Leśniewska, B. *Praca doktorska Polska Akademia Nauk*, 2015.
- (322) Zelli, R.; Tommasone, S.; Dumy, P.; Marra, A.; Dondoni, A. *Eur J Org Chem* **2016**, *2016*, 5102.
- (323) Dondoni, A.; Marra, A. *Chem Rev* **2010**, *110*, 4949.
- (324) Dondoni, A.; Marra, A.; Scherrmann, M.-C.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem Eur J* **1997**, *3*, 1774.
- (325) Marra, A.; Scherrmann, M.-C.; Dondoni, A.; Ungaro, R.; Casnati, A.; Minari, P. *Angew Chem Int Ed Engl* **1995**, *33*, 2479.
- (326) Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Levine, J. A.; Hyun No, K.; Bauer, L. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 409.

- (327) Marra, A.; Moni, L.; Pazzi, D.; Corallini, A.; Bridi, D.; Dondoni, A. *Org Biomol Chem* **2008**, *6*, 1396.
- (328) Gutsche, C. D.; Levine, J. A.; Sujeeth, P. K. *J Org Chem* **2002**, *50*, 5802.
- (329) Dondoni, A.; Marra, A. *Org Biomol Chem* **2017**, *15*, 1549.
- (330) Dondoni, A.; Kleban, M.; Hu, X.; Marra, A.; Banks, H. D. *J Org Chem* **2002**, *67*, 4722.
- (331) Dondoni, A.; Marra, A. *J Org Chem* **2006**, *71*, 7546.
- (332) Pinter, T.; Jana, S.; Courtemanche, R. J.; Hof, F. *J Org Chem* **2011**, *76*, 3733.
- (333) Abraham, H.; Stella, L. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9707.
- (334) Nakano, H.; Kumagai, N.; Matsuzaki, H.; Kabuto, C.; Hongo, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1391.
- (335) Pfaltz, A.; Genov, M.; Scherer, G.; Studer, M. *Synthesis* **2002**, 2002.
- (336) Ekegren, J. K.; Roth, P.; Kallstrom, K.; Tarnai, T.; Andersson, P. G. *Org Biomol Chem* **2003**, *1*, 358.
- (337) Brandt, P.; Hedberg, C.; Lawonn, K.; Pinho, P.; Andersson, P. G. *Chem Eur J* **1999**, *5*, 1692.
- (338) Guijarro, D.; Pinho, P.; Andersson, P. G. *J Org Chem* **1998**, *63*, 2530.
- (339) Södergren, M. J.; Bertilsson, S. K.; Andersson, P. G. *J Am Chem Soc* **2000**, *122*, 6610.
- (340) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Kadyrova, Z.; Dubrovina, N.; Börner, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 25.
- (341) Huang, W.-P.; Chen, J.-R.; Li, X.-Y.; Cao, Y.-J.; Xiao, W.-J. *Can J Chem* **2007**, *85*, 208.
- (342) Wang, C. J.; Zhang, Z. H.; Dong, X. Q.; Wu, X. J. *Chem Commun (Camb)* **2008**, 1431.