

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **231880**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **423629**

(22) Data zgłoszenia: **29.11.2017**

(51) Int.Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 489/02 (2006.01)

C07D 453/00 (2006.01)

(54) **Aminofenoksazonowe pochodne alkaloidów *Cinchona* oraz sposób ich wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

07.05.2018 BUP 10/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

30.04.2019 WUP 04/19

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MAŁGORZATA WĄSIŃSKA-KAŁWA,
Wrocław, PL**

**MIROŚLAW GIURG, Suszkowice, PL
JACEK SKARŻEWSKI, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 231880 B1

Opis wynalazku

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania aminofenoksazonowych pochodnych alkaloidów drzewa chinowego o potencjalnych zastosowaniach w syntezie organicznej w tym organokatalizie oraz w chemii medycznej jako aktywne składniki leków przeciwpierwotniakowych, przeciwdrobnoustrojowych, przeciwwirusowych i przeciwnowotworowych. Aminofenoksazonony są wykorzystywane w terapii chorób nowotworowych, jako inhibitory enzymów, a także w diagnostyce medycznej oraz jako środki ochrony roślin pochodzenia naturalnego.

Alkaloidy izolowane z drzewa chinowego znajdują zastosowanie w przemyśle spożywczym, farmaceutycznym i chemicznym. Z opracowania literaturowego Abdi et al. *Handbook of Drugs for Tropical Parasitic Infections*, **1995**, 2, 151, wiadomo iż chininę wykorzystuje się jako alternatywę leków syntetycznych, wobec których pasożyty wywołujące malarię wykazują oporność. Z artykułu Grace et al. *New Eng. J. Med.*, **1998**, 338, 35, znane jest również terapeutyczne działanie chinidyny, wykorzystywanej jako lek w terapii arytmii serca. Z artykułów przeglądowych Marcelli i Hiemstra *Synthesis*, **2010**, 1229, oraz Kacprzak i Gawroński *Synthesis*, **2001**, 96, znane są modyfikacje grupy hydroksylowej, terminalnej grupy winylowej oraz pierścienia chinuklidynowego alkaloidów *Cinchona* oraz ich zastosowanie w katalizie asymetrycznej. W literaturze Brandes et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1147 oraz Palacio i Connon *Org. Lett.*, **2010**, 13, 1298, opisano pochodne alkaloidów *Cinchona* aza funkcjonalizowane na fragmencie chinolinowym w pozycji C-5', przydatne w katalizie asymetrycznej.

Antybiotyki 2-amino-3*H*-fenoksaz-3-onowe są metabolitami wtórnymi różnych gatunków mikroorganizmów. Z opracowania literaturowego Hollstein, *Chem. Rev.*, **1974**, 74, 625, znane są aktynomycyny, metabolity mikroorganizmów z rodziny *Streptomycin*, peptydowe antybiotyki 2-amino-1,9-dikarboksy-4,6-dimetylo-3*H*-fenoksaz-3-onowe. Aktynomycyna D jest stosowana w terapii chorób nowotworowych. Poszukiwane są jej mniej uciążliwe analogi pozbawione toksykofera cyklopentapeptydowego.

Z artykułu Graf et al. *J. Antibiot.*, **2007**, 60, 277, znane są 8-karboksylowe i 8-karboksymetoksyłowe pochodne 2-amino-3*H*-fenoksaz-3-onu, znane jako Elloksazynon A i Elloksazynon B, wykazujące zdolność hamowania namnażania ludzkich komórek nowotworowych żołądka i piersi. Z innego artykułu Gomes et al. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 231, znana jest Bezzeramycyna A (2-amino-1-karboksyamido-8-hydroksymetylo-3*H*-fenoksaz-3-on), która hamuje namnażanie komórek śródbłonna pępowiny (HUVEC).

W innej publikacji Pasceri et al. *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 3310, opisane są alkilowane i hydroksymetylowane 2-amino-3*H*-fenoksaz-3-ony hamujące aktywność enzymu, 2,3-dioksygenazy indoloaminowej. Zgłoszenie patentowe P418628 ujawnia związki aminofenoksazonowe i ich pochodne odwracalnie hamujące aktywność aminopeptydaz wykazujących podwyższoną ekspresję w czasie rozwoju choroby nowotworowej.

Z prac przeglądowych Beiz *Pest Management Science*, **2007**, 63, 308 oraz Fomsgard *Chemosphere*, **2004**, 54, 1025, znane są właściwości fitotoksyczne Kwestiomycyny A i jej 7-metoksyłowanej pochodnej. Wytwarzane są one przez aerobowe mikroorganizmy glebowe (w wyniku wydzielania korzeniowego), w wyniku zapobiegają one kiełkowaniu roślin niepożądanych w uprawach rolnych co doprowadzi w przyszłości do znacznego zmniejszenia stosowania herbicydów w uprawach.

W amerykańskim zgłoszeniu patentowym patencie US2010000032 (A1) oraz w publikacji Forte et al. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic*, **2010**, 63, 116, ujawniono rozpuszczalne w wodzie syntetyczne barwniki 2-amino-3*H*-fenoksaz-3-onowe.

Z artykułu Bitzer et al. *J. Antibiot.*, **2006**, 50, 86, znanym jest że antybiotyk wytwarzany przez mikroorganizm morski, *Holomonas sp.* (GWS-BW- H8hM), 2-amino-6-hydroksy-3*H*-fenoksaz-3-on, wykazuje zdolność hamowania wzrostu bakterii Gram-dodatniej z rodziny *Bacillus subtilis*.

Z literatury przedmiotu Bolognese et al. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 5205, Bolognese et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5217 oraz Ruan, et al. *Chinese Chem. Lett.*, **2006**, 17, 1141, oraz z patentu CN 1524859 (A) znane są 5*H*-pirydo[3,2-*a*]fenoksazyn-5-ony, czteropierścieniowe związki z fragmentem pirydofenoksazonowym, wykazujące właściwości antyproliferacyjne wobec komórek nowotworowych. Polskie zgłoszenie patentowe P.419156 (A1) ujawnia mono *N*-acetylowane aminofenoksazonowe pochodne alkaloidów *Cinchona*.

Fenoksazonowe pochodne alkaloidów *Cinchona* z wolną grupą aminową oraz ich mono *N*-(*tert*-butyloksykarbonyłowe) pochodne nie są znane z literatury naukowej i patentowej.

Istotą rozwiązania są aminofenoksazonowe pochodne alkaloidów *Cinchona* przedstawione wzorem ogólnym 1, w którym R¹ oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine) oraz

mono *N*-(*tert*-butyloksykarbonyłowe)aminofenoksazonowe pochodne alkaloidów *Cinchona* przedstawione wzorem ogólnym 4, w którym R¹ oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine).

Istotą rozwiązania jest również sposób wytwarzania aminofenoksazonowych pochodnych alkaloidów *Cinchona* przedstawionych wzorem ogólnym 1, w którym R¹ oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine), polegający na tym, że *N*-(*tert*-butyloksykarbonyłowe)aminofenoksazon o wzorze ogólnym 4 traktuje się co najmniej piętnastoma częściami molowymi kwasu trifluorooctowego, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze około 298K w rozpuszczalniku.

Korzystnie jako rozpuszczalnik w reakcji sprzęgania stosuje się roztwór metanol-woda w stosunku objętościowym 1:1.

Istotą rozwiązania według wynalazku jest również sposób wytwarzania mono *N*-(*tert*-butyloksykarbonyłowych)aminofenoksazonowych pochodnych alkaloidów *Cinchona* przedstawiony wzorem ogólnym 4, w którym R¹ oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine), polegający na tym, że mieszaninę dwóch części molowych 5-amino-6-hydroksychinoliny o wzorze ogólnym 3, w którym R¹ oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine) i trzech części molowych 2-amino-fenolu o wzorze ogólnym 2, traktuje się co najmniej trzema częściami molowymi odczynnika utleniającego, korzystnie jodanu(V) sodu przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze około 298K w rozpuszczalniku.

Korzystnie w reakcji sprzęgania stosuje się mono *N*-*tert*-butyloksykarbonylo-2-hydroksyanilid, przedstawiony wzorem 2.

Otrzymane aminofenoksazonowe pochodne alkaloidów *Cinchona* są znacznie lepiej rozpuszczalne w wodzie niż same aminofenoksazon (protonowanie silnie zasadowego atomu azotu w części alkaloidowej) co korzystnie wpływa na zastosowania biomedyczne.

Związki przedstawione wzorem ogólnym 1 zawierające pierwszorzędowe ugrupowanie aminowe stanowią atrakcyjne produkty pośrednie w syntezie ze względu na łatwe przekształcenie w inne pochodne między innymi w wyżej rzędowe aminy, aminoalkohole, aminokwasy, amidy i aminokwasy a związki przedstawione wzorem ogólnym 4 z zabezpieczoną bardziej reaktywną grupą funkcyjną umożliwiają łatwe przekształcenie mniej nukleofilowej grupy hydroksylowej na atomie węgla C-9 w inne pochodne między innymi w etery, estry, hydroksyetry, etc, jak również odwrócenie konfiguracji na atomie węgla C-9.

Zasadniczą korzyścią techniczno-użytkową, wynikającą ze stosowania sposobu będącego przedmiotem wynalazku, jest wytwarzanie z dobrą wydajnością wysokiej czystości aminofenoksazonowych pochodnych alkaloidów drzewa chinowego przedstawionych wzorem ogólnym 1 oraz ich mono *N*-(*tert*-butyloksykarbonyłowych) pochodnych przedstawionych wzorem ogólnym 4, o określonej konfiguracji na wszystkich centrach stereogenicznych.

Korzyścią wynikającą z zastosowanej metody jest wydajność wysokiej czystości *N*-*tert*-butyloksykarbonyłowych aminofenoksazonowych pochodnych alkaloidów *Cinchona* o wzorze ogólnym 4, mieszcząca się w przedziale od 72% do 75% w przeliczeniu na wyjściowy substrat alkaloidowy przedstawiony wzorem ogólnym 3, oraz wydajność wysokiej czystości aminofenoksazonowych pochodnych alkaloidów *Cinchona* o wzorze ogólnym 1 mieszcząca się w przedziale od 59% do 83% w przeliczeniu na materiał wyjściowy przedstawiony wzorem ogólnym 4. Zaletą jest również to, że mogą one być przydatne w zwalczaniu chorób zakaźnych i w leczeniu przeciwnowotworowym.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładach oraz na schematach reakcji.

Przykład 1

W kolbie umieszcza się odpowiednio 5'-amino-10,11-dihydro-kupreinę znaną z publikacji Giemsa & Halberkann *Chemische Berichte*, **1919**, 52, 909 (0,22 g, 0,67 mmol), 2-amino-5-metoksyfenol (0,14 g, 1,0 mmol) i metanol (8 mL). Do utworzonego roztworu, mieszając wkrapla się roztwór jodanu(V) sodu (NaIO₃) (0,20 g, 1,0 mmol) w wodzie (8 mL) w temperaturze pokojowej w około 298K w czasie 10 min. Mieszanie kontynuuje się przez 3 godziny w tej samej temperaturze, po czym metanol oddestylowuje się pod ciśnieniem około 30 hPa w temperaturze około 303K. Pozostałość ekstrahuje się chloroformem (4 x 100 mL), połączone ekstrakty chloroformowe suszy się bezwodnym siarczanem sodu i produkt wydziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym o ziarnie 70–230 mesh (50 g) stosując roztwór chloroformu i octanu etylu w stosunku objętościowym 10:1. W wyniku uzyskuje się 2-amino-7-metoksy-3*H*-phenoksaz-3-on z wydajnością 48% identyczny ze związkiem znanym z literatury (Macias et al. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2006**, 54, 991–1000).

Przykład 2

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że jako substrat nie alkaloidowy stosuje się *N-tert*-butyloksykarbonylo-2-hydroksy-4-metoksyanilinę a produkt wydziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym o ziarnie 70–230 mesh (80 g) stosując roztwór chloroformu i metanolu w stosunku objętościowym 10:1, w wyniku uzyskuje się czysty produkt (*R*)-(10-*tert*-butyloksykarbonylo-amino-9-okso-pirydo[3,2-*a*]fenoksazyn-1-yl)((1*S*,2*S*,5*R*)-ethylochinuclidyn-2-yl)metanol w postaci ciemno czerwonego ciała stałego z wydajnością 75%, w przeliczeniu na substrat chinolinowy, topiący się w temperaturze 462,0–464,5 K z rozkładem. Potwierdzeniem struktury związku są widma.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,94 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,82 (szeroki sygnał, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,09 (s, szeroki, 1H), 4,40–4,25 (m, 1H), 4,03 (ddd, $J = 9,6$ Hz, $J = 9,6$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 0,5$ Hz, 1H), 3,14 (ddd, $J = 12,1$ Hz, $J = 12,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 2,83 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,10–1,95 (m, 3H), 1,83–1,63 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,50–1,40 (m, 1H), 1,21 (dk, $J = 8,7$ Hz, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 178,39, 151,67, 150,34, 148,03, 147,89, 147,11, 146,46, 142,50, 138,98, 135,73, 129,05, 123,40, 122,99, 119,07, 109,89, 103,64, 82,41, 77,20, 59,49, 57,31, 44,51, 36,49, 28,18, 27,50, 26,03, 24,61, 23,96, 11,75.

IR (ATR): 3352, 2928, 2871, 1732, 1616, 1588, 1565, 1493, 1339, 1142, 1013, 841, 642, 602, 523, 436 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$: 531,2607; znaleziono: 531,2614.

Przykład 3

W kolbie umieszcza się (*R*)-(10-*tert*-butyloksykarbonylo-amino-9-okso-pirydo[3,2-*a*]fenoksazyn-1-yl)((1*S*,2*S*,5*R*)-5-ethylochinuclidyn-2-yl)metanol (0,27 g, 0,5 mmol), chlorek metylenu (1,0 mL) i kwas trifluorooctowy (0,67 mL, 8,8 mmol) i miesza się w temperaturze pokojowej (298K) w czasie 2 godzin po czym rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze około 303K. Pozostałość rozpuszcza się w roztworze chloroformu z metanolem w stosunku objętościowym 10:1 (5,0 mL), neutralizuje wodorowęglanem sodu (NaHCO_3) i ekstrahuje chloroformem (4 x 50 mL). Połączone ekstrakty chloroformowe suszy się bezwodnym siarczanem sodu, sączy i zatęża. Surowy produkt sączy się przez żel krzemionkowy o ziarnie 70–230 mesh stosując eluent roztwór chloroformu i metanolu w stosunku objętościowym 10:1. W wyniku uzyskuje się czysty produkt (*R*)-(10-amino-9-okso-pirydo[3,2-*a*]fenoksazyn-1-yl)((1*S*,2*S*,5*R*)-5-etylochinuclidyn-2-yl)metanol w postaci ciemnoczerwonego ciała stałego z wydajnością 59%, w przeliczeniu na wyjściowy substrat alkaloidowy przedstawiony wzorem ogólnym 4, topiący się w temperaturze 504–506 K. Potwierdzeniem struktury związku są widma.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,89 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,17 (szeroki, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,62 (szeroki, 2H), 4,67 (dd, $J = 18,2$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 9,9$ Hz, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 11,8$ Hz, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,30 (ddd, $J = 12,4$ Hz, $J = 11,9$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,66–2,58 (m, 1H), 2,19–2,09 (m, 1H), 2,07–1,98 (m, 2H), 1,87–1,70 (m, 2H), 1,13–0,93 (m, 3H), 0,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 178,83, 149,48, 147,94, 147,39, 147,20, 146,59, 146,47, 140,78, 132,04, 129,18, 121,58, 121,55, 119,35, 103,31, 99,14, 68,99, 60,23, 57,52, 45,26, 35,82, 27,31, 25,05, 24,05, 18,89, 11,57.

IR(ATR): 3305, 3176, 2961, 2878, 1670, 1582, 1566, 1385, 1260, 1178 (szeroki), 1114 (szeroki), 1008, 828, 798, 719, 598, 521 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$: 431,2083; znaleziono: 431,2078.

Przykład 4

W kolbie umieszcza się 5'-amino-10,11-dihydrokupreidynę (1,1 g, 3,3 mmol), *N-tert*-butyloksykarbonylo-2-hydroksy-4-metoksyanilinę (1,2 g, 4,9 mmol) i metanol (20 mL). Do utworzonego roztworu, mieszając wkrapla się roztwór jodanu(V) sodu (NaIO_3) (0,98 g, 4,9 mmol) w wodzie (20 mL) w temperaturze pokojowej w około 298K w czasie 10 minut. Mieszanie kontynuuje się przez 3 godziny w tej samej temperaturze, po czym produkt ekstrahuje się chloroformem (6 x 50 mL), suszy bezwodnym siarczanem sodu (Na_2SO_4), lotne składniki oddestylowuje się pod ciśnieniem około 30 hPa w temperaturze 295–300K. Surowy produkt sączy się przez żel krzemionkowy o ziarnie 70–230 mesh stosując jako eluent roztwór chloroformu i metanolu w stosunku objętościowym 10:1. W wyniku uzyskuje się czysty produkt (*S*)-(10-*tert*-butyloksykarbonylo-amino-9-okso-pirydo[3,2-*a*]fenoksazyn-1-yl)((1*S*,2*R*,5*R*)-5-etylochinuclidyn-2-yl)methanol w postaci ciemnoczerwonego ciała stałego z wydajnością 72%, w przeliczeniu

na wyjściowy substrat alkaloidowy przedstawiony wzorem ogólnym 3, topiący się w temperaturze 420–421K z rozkładem. Potwierdzeniem struktury związku są widma:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,91 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,22 (szeroki, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,56 (szeroki, 2H), 4,03 (dd, $J = 10,5$ Hz, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,50 (dd, $J = 12,6$ Hz, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,31–3,42 (m, 1H), 3,23–3,12 (m, 1H), 2,17 (dd, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,98–1,86 (m, 1H), 1,80–1,70 (m, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,66–1,49 (m, 2H), 1,07–0,98 (m, 1H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 178,15, 151,73, 150,28, 147,70, 147,43, 146,96, 146,39, 142,32, 138,78, 135,64, 129,15, 122,77, 122,46, 119,11, 110,00, 103,51, 82,46, 77,20, 60,39, 51,76, 49,79, 35,62, 28,18, 25,52, 24,39, 24,27, 19,45, 11,57.

IR (ATR): 3339, 2956, 2931, 2876, 1726, 1614, 1587, 1565, 1493, 1340, 1141, 1014, 840, 648, 602, 521, 435 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$: 531.2607; znaleziono: 531.2596.

Przykład 5

Postępuje się jak w przykładzie 3 z tą różnicą, że stosuje się substrat w postaci (S)-(10-*tert*-butyloksykarbonylo-amino-9-okso-pirydo[3,2-*a*]fenoksazyn-1-ylo)((1*S*,2*R*,5*R*)-5-etylochinuklidyn-2-ylo)methanolu w ilości 0,95 g (1,8 mmol), dichlorometan (2,6 mL) i kwas trifluorooctowy (0,86 mL, 27 mmol). W wyniku uzyskuje się produkt w postaci (S)-(10-amino-9-okso-pirydo[3,2-*a*]fenoksazyn-1-ylo)((1*S*,2*R*,5*R*)-5-etylochinuklidyn-2-ylo)methanolu w postaci ciemnoczerwonego ciała stałego z wydajnością 83% w przeliczeniu na wyjściowy substrat alkaloidowy, przedstawiony wzorem ogólnym 4 topiący się w temperaturze 548,5–550,0 K. Potwierdzeniem struktury związku są widma.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,89 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,28 (szeroki, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,82 (szeroki, 1H), 5,45 (s, szeroki, 2H), 4,23 (ddd, $J = 13,0$ Hz, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J = 10,1$ Hz, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,37 (ddd, $J = 12,2$ Hz, $J = 9,6$ Hz, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 12,2$ Hz, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,23 (dd, $J = 10,1$ Hz, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,92–1,88 (m, 1H), 1,82–1,70 (m, 2H), 1,70–1,50 (m, 3H), 0,95 (t, $J = 4,6$ Hz, 3H), 0,82 (ddd, $J = 9,6$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 3,9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 178,70, 149,91, 147,41, 147,11, 147,07, 147,00, 146,14, 140,75, 132,62, 129,23, 121,50, 121,33, 119,10, 103,18, 99,34, 68,86, 60,81, 51,45, 50,33, 35,17, 25,35, 24,22, 23,57, 18,27, 11,52.

IR (ATR): 3200–3600 (bardzo szeroki), 3130, 2957, 2933, 2880, 1572 (szeroki), 1515, 1461, 1382, 1277 (szeroki), 1141, 1117, 1040, 826, 790, 720, 607, 520, 438 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$: 431.2083; znaleziono: 431.2078.

Przykład 6

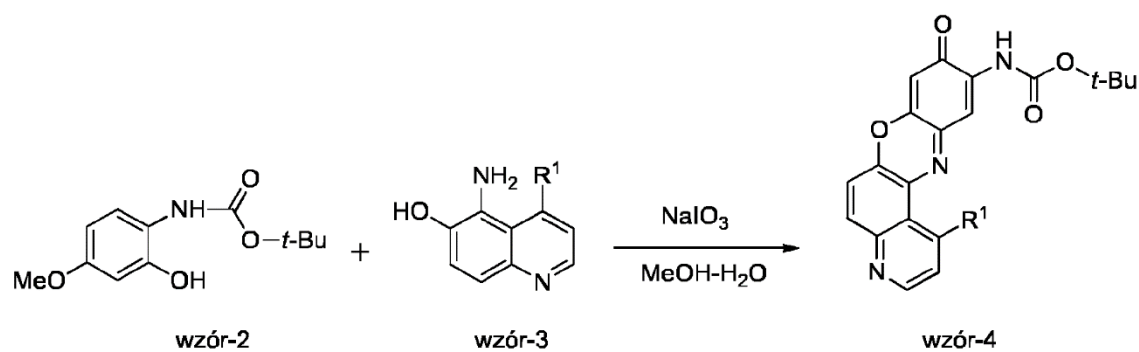
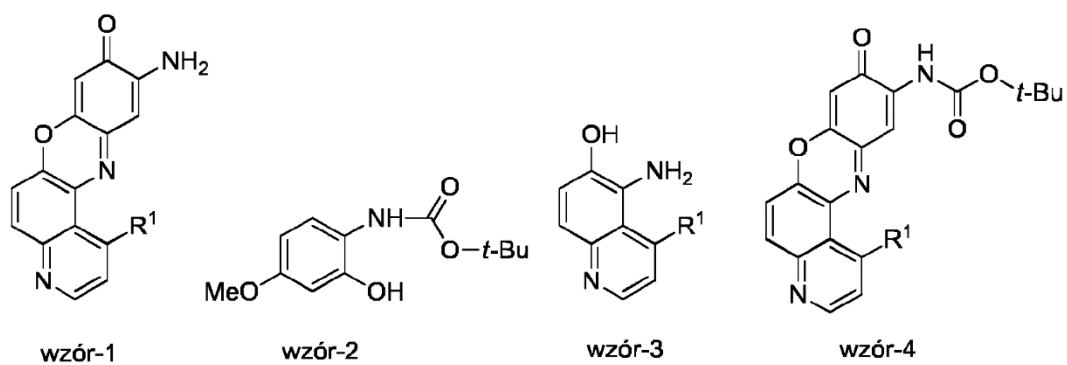
Postępuje się jak w przykładzie 5 z tą różnicą, że stosuje się kwas trifluorooctowy w ilości 0,43 mL (14 mmol), w wyniku uzyskuje się (S)-(10-*tert*-butyloksykarbonylo-amino-9-okso-pirydo[3,2-*a*]fenoksazyn-1-ylo)((1*S*,2*R*,5*R*)-5-etylochinuklidyn-2-ylo)methanol w postaci ciemnoczerwonego ciała stałego z wydajnością 95% identyczny z wyjściowym substratem.

Zastrzeżenia patentowe

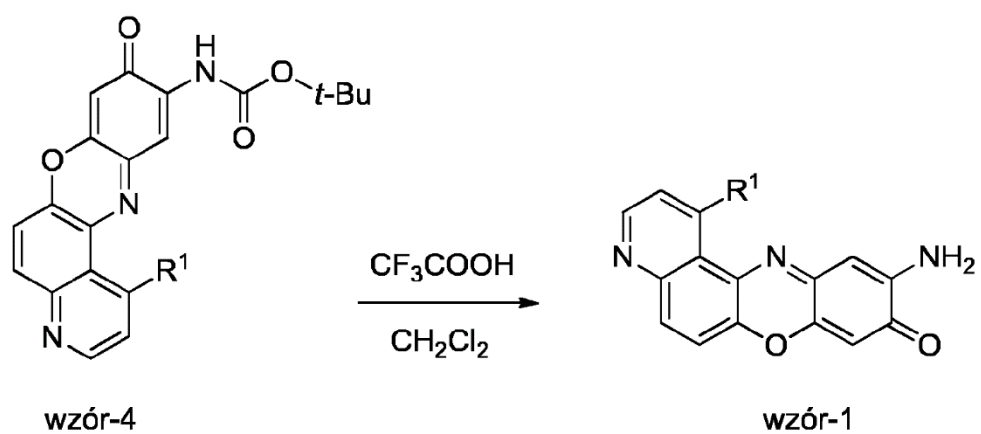
1. Aminofenoksazonowe pochodne alkaloidów *Cinchona* o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine).
2. Mono *N-tert*-butyloksykarbonylo-aminofenoksazonowe pochodne alkaloidów *Cinchona* o wzorze ogólnym 4, w którym R^1 oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine).
3. Sposób otrzymywania mono *N-tert*-butyloksykarbonylo-aminofenoksazonowych pochodnych alkaloidów *Cinchona* o wzorze ogólnym 4, w którym R^1 oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine) **znamienny tym**, że mieszaninę dwóch części molowych 5-amino-6-hydroksychinoliny o wzorze ogólnym 3, w którym R^1 oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine) i trzech części molowych *N-tert*-butyloksykarbonylo-2-hydroksy-4-metoksyaniliny o wzorze 2, traktuje się co najmniej trzema częściami molowymi odczynnika utleniającego, jodanu(V) sodu (NaIO_3), przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 298K w rozpuszczalniku.
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik w reakcji sprzęgania stosuje się roztwór metanol-woda w stosunku objętościowym 1:1.

5. Sposób otrzymywania aminofenoksazonowych pochodnych alkaloidów *Cinchona* o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine), **znamienny tym**, że mono *N-tert*-butyloksykarbonyłowe aminofenoksazonowe pochodne alkaloidów *Cinchona* o wzorze ogólnym 4, w którym R^1 oznacza chinkorynę (quincorine) lub chinkorydynę (quincoridine), traktuje się co najmniej piętnastoma częściami molowymi kwasu trifluorooctowego (CF_3COOH) w rozpuszczalniku.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik w reakcji zdjęcia grupy zabezpieczającej stosuje się chlorek metylenu (CH_2Cl_2).

Rysunki



Schemat reakcji 1



Schemat reakcji 2

