

### **Chiralne azobenzeny z ugrupowaniem sulfonamidowym lub tiomocznikowym**

Przedmiotem wynalazku są chiralne azobenzeny z ugrupowaniem sulfonamidowym lub tiomocznikowym z heterocyklicznym fragmentem (1S,3R,4R)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylenoaminy i (1S,4S,5R)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-aminy oraz sposób ich wytwarzania, znajdujące zastosowanie jako substancje aktywne biologicznie.

Pochodne oparte na szkieletach 2-azabicykloalkanowych są otrzymywane na drodze reakcji cykloaddycji aza-Dielsa-Aldera. Generowana *in situ* z S(-)-1-fenyletyloaminy i glioksalanu etylu, chiralna imina poddawana jest reakcji z cyklopentadienem, w wyniku czego powstaje bicykliczny produkt **1**. Dalsza modyfikacja otrzymanego układu opartego na (1S,3R,4R)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylenoaminie przeprowadzona według przepisu z artykułu naukowego Novel chiral bridged azepanes: stereoselective ring expansion of 2-azanorbornan-3-yl mathanols (E. Wojaczyńska, I. Turowska-Tyrk, J. Skarżewski, Tetrahedron 2012, 68, 7848-7854) prowadzi do syntezy powiększonego heterocyklicznego fragmentu (1S,4S,5R)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-aminy w określonych warunkach reakcji. W artykule przeglądowym zatytułowanym „2-Azanorbornane – a versatile chiral aza-Diels-Alder cycloadduct: preparation, applications in stereoselective synthesis and biological activity” (E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, K. Kleniewska, M. Dorsz, T. Olszewski, Org. Biomol.Chem. **2015**, 22, 6105- 64080), przedstawiono liczne zastosowania chiralnych układów 2-azabicykloalkanowych w reakcjach katalitycznych oraz opisano istotne znaczenie tych pochodnych jako ważnych bloków budulcowych w syntezie leków, np. ledipaswir, znany lek stosowany w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Uwzględniając powyższe informacje otrzymano związki posiadające obok heterocyklicznego fragmentu 2-azabicykloalkanowego układ azobenzenowy. Istotą wprowadzenia światłoczułego fragmentu azobenzenowego, było wywołanie zmian we właściwościach fizykochemicznych i biologicznych, na skutek fotoindukowanej izomeryzacji *cis* – *trans* (manipulacja funkcjami biologicznymi za pomocą światła – fotoprzełączniki). Dodatkowym elementem strukturalnym mającym istotnie wpłynąć na aktywność projektowanych związków są łączniki w postaci grup funkcyjnych takich jak, grupa sulfonamidowa lub tiomocznikowa. Połączenia tiomocznikowe z ugrupowaniem azobenzenowym są znane w literaturze jako syntetyczne transportery, które wykazują działanie fotoreaktywne w transporcie jonów chlorkowych przez błony lipidowe i

plazmatyczne co ma istotne znaczenie w leczeniu chorób związanych z wadliwym transportem tych jonów w organizmach („Azobenzene-based chloride transporters with light-controllable activities”, Y. R. Choi, G. Ch. Kim, H-G. Jeon, J. Park, W. Namkung, K-S. Jeong *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15305–15308).

W artykule naukowym zatytułowanym: “Photoswitchable CENP-E inhibitor enabling the dynamic control of chromosome movement and mitotic progression” (N. N. Mafy, K. Matsuo, S. Hiruma, R. Uehara, N. Tamaoki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 1763-1767) opisano syntezę oraz zastosowanie pochodnej azobenzenu jako narzędzia fotofarmakologicznego wykorzystującego zjawisko odwracalnej izomeryzacji cis – trans indukowanej światłem, w zahamowaniu wzrostu komórek nowotworowych w organizmach żywych (antymitotyczna terapia przeciwnowotworowa).

Chiralne azobenzeny z ugrupowaniem sulfonamidowym lub tiomocznikowym z heterocyklicznym fragmentem (1S,3R,4R)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylenoaminy i (1S,4S,5R)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-aminy oraz sposoby ich wytwarzania nie były dotąd opisane w literaturze naukowej oraz technicznej.

Istotą wynalazku są chiralne azobenzeny z ugrupowaniem sulfonamidowym lub tiomocznikowym - pochodne (1S,3R,4R)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylenoaminy i (1S,4S,5R)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-aminy o wzorach ogólnych 1, 2, 3 oraz 4 w którym R oznacza podstawnik 4-(dimetyloamino)azobenzenowy, natomiast R' oznacza grupę metylową lub wodór.

Sposób wytwarzania chiralnych azobenzenów z ugrupowaniem sulfonamidowym - pochodnych (1S,3R,4R)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylenoaminy i (1S,4S,5R)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-aminy o wzorze ogólnym 1 oraz 2 w którym R oznacza podstawnik 4-(dimetyloamino)azobenzenowy, natomiast R' oznacza wodór, polega na substytucji nukleofilowej jednej części molowej odpowiedniej aminy 2-azabicykloalkanowej z co najmniej jedną częścią molową chlorku 4-(dimetyloamino)azobenzenu-4'-sulfonylu oraz z 80% nadmiarem zasady, wybranej z grupy: KOH, Et<sub>3</sub>N, pirydyna, po czym mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się 3- krotnie w układzie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O, fazę organiczną osusza się nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, następnie dekantuje z nad środka suszącego, rozpuszczalnik usuwa się na wyparce rotacyjnej, a pozostałość reakcyjną oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej.

Korzystnie reakcję substytucji nukleofilowej prowadzi się w aprotycznym rozpuszczalniku typu: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, w zakresie temperatur 250-320 K.

Korzystnie produkty reakcji oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej wypełnionej silikazalem, a następnie przez krystalizację z mieszaniny chloroform - n-heksan.

Sposób wytwarzania chiralnych azobenzenów z ugrupowaniem tiomocznikowym - pochodnych (1S,3R,4R)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylenoaminy i (1S,4S,5R)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-aminy o wzorze ogólnym 3 oraz 4 w którym R oznacza podstawnik 4-(dimetyloamino)azobenzenowy, natomiast R' oznacza grupę metylową lub atom wodoru, polega na kondensacji jednej części molowej odpowiedniej aminy 2-azabicykloalkanowej z co najmniej jedną częścią molową 4-(4-izotiocyjanianofenylazo)-N,N-dimetyloaniliny.

Korzystnie reakcję prowadzi się w aprotycznym rozpuszczalniku typu:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , w zakresie temperatur 250-320 K.

Korzystnie produkty reakcji oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej wypełnionej silikazalem, a następnie przez krystalizację z mieszaniny chloroform - n-heksan.

Sposoby według wynalazku pozwalają na otrzymanie chiralnych azobenzenów z ugrupowaniem sulfonamidowym lub tiomocznikowym z heterocyklicznym fragmentem (1S,3R,4R)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylenoaminy i (1S,4S,5R)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-aminy w stosunkowo krótkim czasie, bez dodatkowych nakładów energetycznych. Zaletą tego sposobu jest możliwość otrzymania chiralnych związków, wrażliwych na światło oraz długotrwałe ogrzewanie.

Zaletą sposobów wg wynalazku jest możliwość syntezy czystych diastereo- i enancjomerycznie azobenzenów z heterocyklicznym fragmentem (1S,3R,4R)-2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-ylometylenoaminy i (1S,4S,5R)-2-azabicyklo[3.2.1]oktano-4-aminy, posiadających w swojej rozbudowanej strukturze sztywny szkielet 2-azabicykliczny posiadający aż trzy centra stereogeniczne o określonej konfiguracji zawierający ugrupowanie azobenzenowe i grupę sulfonamidową lub tiomocznik.

Zaletą sposobu według wynalazku jest to, że reakcję można prowadzić bez konieczności stosowania atmosfery gazu obojętnego oraz w specjalnie osuszonym, bezwodnym rozpuszczalniku.

Przedmiot wynalazku został bliżej przedstawiony na rysunku, który przedstawia schematy reakcji, określony wzorami ogólnymi oraz w przykładach jego wykonania.

#### Przykład 1

Aminę egzo-2-azabicykloalkanową **3** (0,23 g, 1,0 mmol) rozpuszcza się w suchym dichlorometanie (20 ml). Następnie dodawany jest dostępny handlowo chlorek 4-(dimetylo-amino)azobenzen-4-sulfonylowy (0,32 g, 1,0 mmol) oraz wodorotlenek potasu (80% nadmiar, 0,1 g, 1.8 mmol). Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Reakcję zakańcza się poprzez dodanie wody i trzykrotną ekstrakcję CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Zebrane fazy organiczne suszy się nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik organiczny odparowuje się przy użyciu wyparki rotacyjnej. Otrzymany produkt oczyszcza się wykorzystując technikę chromatografii kolumnowej. Jako złoże stosuje się żel krzemionkowy (o średnicy ziaren 40-63 μm), natomiast fazę mobilną stanowi mieszanina rozpuszczalników n-heksan/octan etylu w stosunku objętościowym 1:1. Produkt **5** jest pomarańczowym ciałem stałym o temperaturze topnienia 194-196 °C. Wydajność produktu wynosi 87% (0, g).  $[\alpha]_D^{20} = +123,3$  (c 0,69; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19-1.42 (m, 7H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 3H), 2.02-2.04 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 2H), 3.12 (s, 6H), 3.38 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 3H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.3, 22.5, 29.5, 35.7, 40.1, 41.9, 47.1, 58.8, 60.9, 67.6, 111.6, 122.5, 125.8, 127.5, 127.6, 127.9, 128.4, 139.1, 143.7, 145.7, 153.1, 155.4 ppm. IR (KBr): 824, 1092, 1136, 1164, 1364, 1516, 1602, 1735, 2871, 2936, 2971, 3271, 3437 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>, m/z): obliczono dla C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S ([M+H]<sup>+</sup>) 518.2590; oznaczono 518.2585.

#### Przykład 2

Aminę egzo-2-azabicykloalkanową **3** (0,23 g, 1,0 mmol) rozpuszcza się w suchym dichlorometanie (20 ml). Następnie dodawany jest dostępny handlowo 4-(dimetyloamino)azobenzeno-4'-izotiocyjanian (0,28 g, 1,0 mmol). Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Reakcję zakańcza się poprzez dodanie wody i trzykrotną ekstrakcję CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Zebrane fazy organiczne suszy się nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik organiczny odparowuje się przy użyciu wyparki rotacyjnej. Otrzymany produkt oczyszcza się wykorzystując technikę chromatografii kolumnowej. Jako złoże stosuje się żel krzemionkowy (o średnicy ziaren 40-63 μm), natomiast fazę mobilną stanowi mieszanina rozpuszczalników chloroform/metanol w stosunku objętościowym 95:5. Produkt **6** jest blado-pomarańczowym ciałem stałym o temperaturze topnienia 190-192°C. Wydajność produktu wynosi 93% (0,48 g).  $[\alpha]_D^{20} = +10,1$  (c 0,57; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,09-1,66 (m, 8H), 1,84-2,34 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 3,50 (m, 2H), 6,75 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,10-7,53 (m, 8H), 7,87-7,94 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.6, 22.3, 23.0, 30.0, 39.1, 40.4, 48.8, 58.5, 58.6, 60.8, 111.6, 125.0, 125.1, 127.5, 127.6, 128.1, 128.3, 140.9, 147.1, 177.2, 179.3, 225.6 ppm. IR (KBr): 703, 1139, 1151, 1279, 1365, 1517, 1600, 2871, 2968, 3214, 3436  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>, m/z): obliczono dla  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 513.2800; oznaczono 513.2807.

### Przykład 3

Aminę egzo-2-azabicykloalkanową **4** (0,23 g, 1,0 mmol) rozpuszcza się w suchym dichlorometanie (20 ml). Następnie dodawany jest dostępny handlowo chlorek 4-(dimetylo-amino)azobenzen-4-sulfonylowy (0,32 g, 1,0 mmol) oraz wodorotlenek potasu (80% nadmiar, 0,1 g, 1.8 mmol). Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Reakcję zakańcza się poprzez dodanie wody i trzykrotną ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Zebrane fazy organiczne suszy się nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik organiczny odparowuje się przy użyciu wyparki rotacyjnej. Otrzymaną mieszaninę poreakcyjną oczyszcza się wykorzystując technikę chromatografii kolumnowej. Jako złożę stosuje się żel krzemionkowy (o średnicy ziaren 40-63  $\mu\text{m}$ ), natomiast fazę mobilną stanowi mieszanina rozpuszczalników n-heksan/octan etylu w stosunku objętościowym 1:1. Produkt **7** jest jasnopomarańczowym ciałem stałym o temperaturze topnienia 168-170°C. Wydajność produktu wynosi 19% (0,1 g).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19,8$  (c 0,20;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24-1.36 (m, 6H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.95-2.16 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.11-3.15 (m, 7H), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.63 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.73-6.76 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 5H), 7.72-7.7.80 (m, 4H), 7.87-7.89 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.1, 21.3, 27.8, 32.8, 33.8, 40.4, 41.9, 46.8, 55.6, 57.2, 63.2, 111.5, 122.4, 125.7, 127.1, 127.3, 128.0, 128.3, 138.4, 143.7, 144.9, 153.1, 155.3 ppm. IR (KBr): 821, 1140, 1167, 1336, 1366, 1421, 1520, 1603, 2821, 2947, 3435  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI<sup>+</sup>, m/z): obliczono dla  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 532.2668; oznaczono 532.2305.

### Przykład 4

Aminę egzo-2-azabicykloalkanową **4** (0,23 g, 1,0 mmol) rozpuszcza się w suchym dichlorometanie (20 ml). 4-(dimetyloamino)azobenzeno-4'-izotiocyjanian (0,28 g, 1,0 mmol). Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Reakcję zakańcza się poprzez dodanie wody i trzykrotną ekstrakcję  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Zebrane fazy organiczne suszy się nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpuszczalnik organiczny odparowuje się przy użyciu wyparki rotacyjnej. Otrzymaną mieszaninę poreakcyjną oczyszcza się wykorzystując technikę chromatografii kolumnowej. Jako złożę stosuje się żel krzemionkowy (o średnicy ziaren 40-63  $\mu\text{m}$ ), natomiast fazę mobilną stanowi mieszanina rozpuszczalników n-heksan/octan etylu w stosunku objętościowym 1:1. Wyizolowany produkt **9** jest

pomarańczowym ciałem stałym o temperaturze topnienia 170-172°C. Wydajność produktu wynosi 54% (0,28 g).  $[\alpha]_D^{20} = +251,0$  (c 0,48; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.20-1.45 (m, 5H), 1.55-1.59 (m, 3H), 1.68-1.73 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 1H), 2.36-2.40 (m, 1H), 2.73 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 6H), 3.26 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.12 (br s, 1H), 6.76-6.79 (m, 3H), 7.03-7.04 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.91-7.93 (m, 2H), 8.00-8.02 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.0, 22.0, 27.2, 35.3, 37.5, 40.4, 49.4, 54.5, 55.9, 62.2, 77.3, 111.6, 124.1, 125.2, 125.3, 127.0, 128.5, 136.6, 143.6, 145.39, 151.7, 152.8, 178.4 ppm. IR (KBr): 801, 1025, 1097, 1138, 1154, 1262, 1312, 1324, 1364, 1526, 1602, 2963, 3270, 3436 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>, m/z): obliczono dla C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>S ([M+H]<sup>+</sup>) 513.2800; oznaczono 513.2791.

Wyizolowany z mieszaniny poreakcyjnej produkt **10** jest pomarańczowym ciałem stałym o temperaturze topnienia 150-152°C. Wydajność produktu wynosi 15% (79 mg).  $[\alpha]_D^{20} = +9,79$  (c 0,96; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.32-1.50 (m, 7H), 1.82-1.89 (m, 3H), 2.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, J<sub>1</sub> = 5.6 Hz, J<sub>2</sub> = 8.4 Hz, 1H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.73 (br s, 1H), 3.08 (s, 6H), 3.36 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.89 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.97-6.98 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87-7.91 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.1, 20.6, 21.7, 27.7, 33.5, 38.6, 40.4, 46.7, 56.5, 62.5, 63.9, 111.6, 122.6, 124.9, 126.9, 127.6, 127.8, 128.6 ppm. IR (KBr) 701, 947, 1136, 1155, 1245, 1366, 1527, 1600, 1736, 2865, 2948, 3156, 3324, 3382 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI<sup>+</sup>, m/z): obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>S ([M+H]<sup>+</sup>) 527.2879; oznaczono 527.2626.