

Nr 41	Prace Naukowe Instytutu Chemii Organicznej Biochemii i Biotechnologii Politechniki Wrocławskiej	Nr 41
Monografie	Nr 25	2004

(+)-3-karen, terpenoidy, ozonoliza, bicyklo[3.1.0]heksan, chiralność, stereochemia, diastereoizomery, związki zapachowe, insektycydy, związki znieczulające, aktywność biologiczna, analiza krystalograficzna

Stanisław LOCHYŃSKI*

NOWE BIOLOGICZNIE AKTYWNE TERPENOIDY UZYSKANE Z (+)-3-KARENENU

Przedstawiono zagadnienia dotyczące wykorzystania w syntezie związków biologicznie aktywnych bicyklicznego węglowodoru monoterpenowego, (+)-3-karenu, taniego i łatwo dostępnego naturalnego surowca, składnika terpentyn pozyskiwanych z niektórych gatunków sosny (w Polsce z *Pinus sylvestris* L.). Bazę substratową w opisanych syntezach stanowiły otrzymane z (+)-3-karenu tlenowe pochodne o ściśle określonej strukturze przestrzennej z zachowanym układem bicyklo[4.1.0]heptanu lub *gem*-dimetylobicyklo[3.1.0]heksanu i *gem*-dimetylocykloheksanu. Zaprojektowano i opracowano metody syntezy trzech klas związków biologicznie aktywnych: substancji o właściwościach zapachowych, będących potencjalnymi komponentami w przemyśle kosmetyczno-perfumeryjnym oraz spożywczym, połączeń o aktywności insektycydowej, będących analogami perytroidów i juwenoidów oraz preparatów posiadających aktywność farmakologiczną, zwłaszcza specyfików o działaniu znieczulającym, kardiotropowym i neuromodulatorowym. Łącznie zsyntetyzowano ponad 150 nowych, dotychczas nieopisanych w literaturze związków pośrednich i końcowych, stosując nowoczesne, stereokontrolowane metody syntez oraz rozdziału izomerycznych mieszanin.

Otrzymane związki poddano testom biologicznym (sensorycznym, entomologicznym i farmakologicznym). W grupie związków o właściwościach zapachowych szczególnie interesujące okazały się pochodne z zachowanym układem karanu (**224–232**), związki w układzie 6,6-dimetylobicyklo-[3.1.0]heksanu (**263–266**) oraz pochodne będące cyklicznymi analogami z układem dihydronerylowym i dihydrogeranylowym (**282–285**). W grupie związków o aktywności insektycydowej pochodne będące analogami acyklicznych juwenoidów (**300–307**) wykazywały aktywność wobec szkodnika bawełny (*Disdercus cingulatus*). Nowe spirolaktony w układzie karanu (**311–317**), będące mimetykami naturalnych deterentów pokarmowych owadów okazały się natomiast aktywnymi antyfidantami wobec szkodnika magazynów zbożowych (*Trogoderma granarium*). Badzo interesującą grupę stanowiły analogi anestetyków lokalnych, leków kardiotropowych i neuromodulatorowych. Najbardziej cennym preparatem okazała się pochodna aminohydro-ksyiminokaranu (*R,S*)-**332**, która wykazała silne działanie miejscowo znieczulające. Hydrolityczny rozdział kinetyczny (HKR) doprowadził do uzyskania pojedynczych diastereoizomerów (*R*)-**332** i (*S*)-**332** o bardzo dużej czystości enancjomerycznej. Dla tych dwóch pochodnych przeprowadzono badania interdyscyplinarne, obejmujące testy farmakologiczne, analizę krystalograficzną oraz modelowania molekularne oddziaływania tych połączeń z błoną fosfolipidową.

*Instytut Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii Politechniki Wrocławskiej, Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław, e-mail: lochynski@kchf.ch.pwr.wroc.pl.

1. Wstęp

Badania podstawowe i aplikacyjne w dziedzinie chemii i technologii organicznych związków biologicznie aktywnych koncentrują się wokół następujących zagadnień:

- opracowanie nieskomplikowanych, choć nowoczesnych procesów technologicznych,
- poszukiwanie tanich surowców, charakteryzujących się łatwą dostępnością i naturalnym źródłem pochodzenia.

Jednym z takich tanio pozyskiwanych surowców jest terpentyna, której roczna światowa produkcja wynosi ok. 250 000 ton i jest dziesięciokrotnie większa od produkcji wszystkich olejków eterycznych uzyskiwanych z naturalnych źródeł. Ten poziom produkcji stawia terpentynę w roli ważnego surowca światowego przemysłu chemicznego [1].

Jednym z głównych składników terpentyny (oprócz α -pinenu) jest bicykliczny węglowodór monoterpenu (+)-3-karen **1**, który mimo łatwej dostępności jest wciąż mało wykorzystanym surowcem do otrzymywania komponentów w przemyśle kosmetyczno-perfumeryjnym, środków ochrony roślin czy farmaceutycznym. Dodatkowym elementem decydującym o atrakcyjności tego surowca jest jego naturalna optyczna aktywność, co stwarza duże możliwości wykorzystania go w stereokontrolowanej syntezie biologicznie aktywnych związków organicznych.

Wykorzystanie tego taniego surowca [2] w światowym przemyśle chemicznym jest uzależnione od terytorium pozyskiwania terpentyny, ponieważ (+)-3-karenu **1** występuje tylko w niektórych gatunkach drzew iglastych, do których w Polsce należy masowo rosnąca sosna zwyczajna (*Pinus sylvestris* L.); **1** stanowi jeden z głównych składników terpentyny w ilości dochodzącej do 40% [3]. Inne gatunki z rodziny *Pinaceae*, występujące w basenie Morza Śródziemnego i na obszarach Ameryki Północnej i Azji, są natomiast prawie całkowicie pozbawione tego węglowodoru. Jedynie terpentyna z *Pinus roxburghii* Sarg., sosny występującej w Indiach i Pakistanie, zawiera więcej, bo 55–65% (+)-3-karenu **1** [4]. Według ostatnich doniesień [5] w olejku eterycznym *Astronium urundeuva*, drzewa rosnącego w Brazylii, zawartość 3-karenu **1** przekracza 78%. Autorzy doniesienia nie podają jednak, czy jest to odmiana prawo- czy lewoskrętna.

Badania przemian chemicznych (+)-3-karenu **1**, prowadzone od pięćdziesięciu pięciu lat na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej najpierw pod kierunkiem prof. Henryka Kuczyńskiego później zaś prof. Krzysztofa Piątkowskiego, którymi kieruję w ostatnim czasie, przebiegały w następujących kierunkach:

- badania podstawowe, obejmujące syntezy nowych pochodnych, stereochemię oraz przegrupowania układu karanu,

- badania aplikacyjne, obejmujące syntezy pochodnych o potencjalnych właściwościach biologicznych.

W Polsce prace badawcze z wykorzystaniem (+)-3-karenu prowadzono między innymi we Wrocławskiej Akademii Rolniczej i Akademii Medycznej, na Politechnice Łódzkiej, Uniwersytecie Toruńskim, w Instytucie Chemii Organicznej PAN i Instytucie Chemii Przemysłowej w Warszawie, na świecie zaś ośrodkami zajmującymi się chemią (+)-3-karenu są m. in. Narodowe Laboratorium Chemiczne w Puna i Malti-Chem Research Centre w Nandesari (Indie), Instytuty Chemii Organicznej w Nowosybirsku i Ufie (Rosja), Uniwersytet w Dublinie (Irlandia), Uniwersytet Stanowy w Columbus, Ohio (USA).

2. Cel i zakres pracy

Moim celem było opracowanie nowoczesnych i nieskomplikowanych metod syntezy użytecznych związków wywodzących się z naturalnego, bicyklicznego węglowodoru monoterenowego, (+)-3-karenu **1**, a zwłaszcza syntezy aktywnych biologicznie połączeń, takich jak:

- związki o właściwościach zapachowych, przydatne zarówno w przemyśle kosmetyczno-perfumeryjnym, jak i aromaty znajdujące zastosowanie do celów spożywczych,
- połączenia o aktywności insektycydowej, będące analogami pyretroidów, juwenoidów i deterentów pokarmowych,
- preparaty o aktywności farmakologicznej, a zwłaszcza związki o działaniu znieczulającym, kardiotropowym i neuromodulatorowym.

Jednym z moich zamierzeń było wykorzystanie taniego i łatwo dostępnego, naturalnego surowca, będącego jednocześnie produktem ubocznym w ogólnoswiatowej technologii wytwarzania celulozy. O atrakcyjności (+)-3-karenu decyduje również chiralność atomów węgla C-1 i C-6, dzięki której istnieje możliwość otrzymywania pochodnych o określonej z góry strukturze przestrzennej. Ma to istotne znaczenie w przypadku syntez związków biologicznie aktywnych, których budowa przestrzenna determinuje oddziaływanie jego z receptorami białkowymi organizmu żywego.

Zastosowanie kilku stereokontrolowanych reakcji, m.in. przegrupowań (+)-3-karenu pozwalających zachować chiralność atomów węgla prowadzi do szczególnie interesujących pod względem syntezy organicznej pochodnych tlenowych z:

- zachowanym układem bicyklo[4.1.0]heptanu,
- otwarciem pierścienia cykloheksanowego i zachowaniem chiralności w pierścieniu cyklopropanowym,
- przegrupowaniem układu bicyklo[4.1.0]heptanu do układu bicyklo[3.1.0]heksanu.

Stwarza to nową bazę chiralnych substratów wywodzących się z (+)-3-karenu i otwiera możliwości syntezy nie tylko chiralnych pochodnych o potencjalnej aktywności biologicznej.

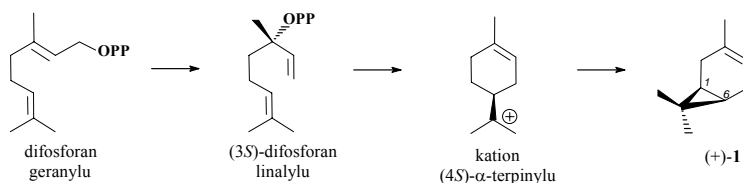
Z drugiej strony moim zamierzeniem była ocena aktywności biologicznej nowo syntetyzowanych pochodnych, której dokonałem w grupie interdyscyplinarnej we współpracy z osmologami, entomologami i farmakologami. Badania te miały potwierdzić słuszność poczynionych założeń w zaplanowanych przeze mnie syntezach ze szczególnym uwzględnieniem ich stereokontrolowanego przebiegu.

3. Przegląd literatury

Dokonałem przeglądu literatury, aby ukazać stan wiedzy chemicznej i farmaceutycznej w dziedzinie stanowiącej przedmiot niniejszej monografii. Inni autorzy opisali już niektóre aplikacje (+)-3-karenu **1** do syntezy związków zapachowych, pyretroidów i juwenoidów, nie znalazłem natomiast przykładów takiego zastosowania **1** w innych omawianych przeze mnie grupach związków biologicznie aktywnych. Wyniki badań prezentowane w mojej rozprawie pokazują, że zastosowania te są niezwykle ciekawe. Bardzo zwarty przegląd literatury przedstawiony poniżej na temat aktywności deterentnej i farmakologicznej może stanowić podstawę do wyjaśnienia przyczyn podjęcia badań opisanych w rozprawie.

3.1. Występowanie (+)-3-karenu i jego pochodnych w przyrodzie

Najnowsze badania wykazały, że biosynteza (+)-3-karenu **1** w roślinach wyższych odbywa się podobnie jak w przypadku innych węglowodorów monoterpenu [6]. Prekursorem w biosyntezie jest difosforan geranylu. Enzymem odpowiedzialnym za przemianę jest wyizolowana ostatnio syntaza (+)-(1*S*,6*R*)-3-karenu [7]. W pierwszym etapie konwertuje ona difosforan geranylu do kationu (4*S*)- α -terpinylowego przez (3*S*)-difosforan linalylu. Następująca w drugim etapie 1,3-eliminacja prowadzi do zamknięcia pierścienia cyklopropanowego [8] (Schemat 1).



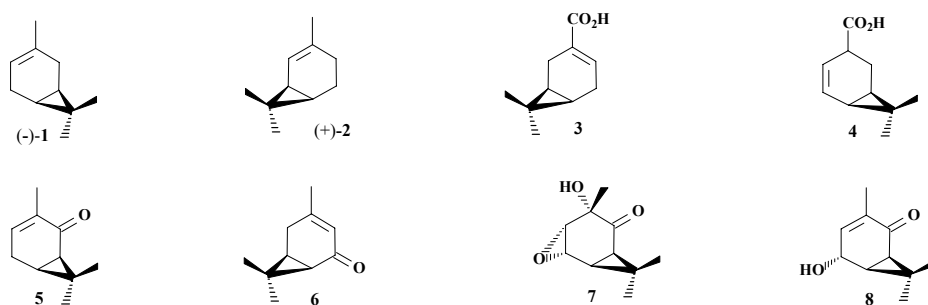
Schemat 1. Biosynteza (+)-3-karenu

Istnieje również odmiana enancjomeryczna o przeciwnym znaku czynności optycznej, (–)-(1*R*,6*S*)-3-karen (–)-**1**. Obecność tego węglowodoru w ilości do 37% stwierdzono w olejku pieprzu czarnego (*Piper nigrum*, Java) [9] oraz w korzeniu *Kaempferia galanga* i odmianie cedru *Cedrus deodara*. Otrzymano (–)-**1** także przez syntezę [10] oraz biosyntezę [11].

Występowanie monoterpenu pochodnych karenu w naturalnym środowisku nie jest częste. Dotychczas stwierdzono obecność (+)-2-karenu **2** w *Andropogon jwarancusa* oraz w wielu odmianach *Pinus*, kwasu (+)-chaminikowego **3** i (+)-chaminikowego **4** w

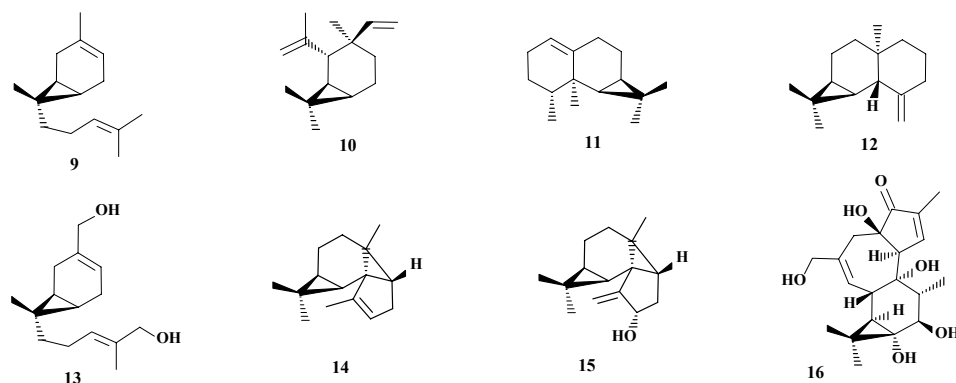
Chamaecyparis nootkatensis oraz **4** w *Juniperus depressa* i *Juniperus oblanga*. (-)-3-Karen-2-on **5** występuje w *Zieria aspalathoides* a (-)-3-karen-5-on **6** w *Kaempferia galanga* [12] (rys. 1).

W 1990 r. Hashimoto i in. [13] wyizolowali z *Asiasarum sieboldi* i *Asiasarum heteropoides* dwa związki: *trans*-4,5-epoksy-3-hydroxy-*cis*-karan-2-on **7** oraz *trans*-5-hydroksy-3-karen-2-on **8**, określając ich absolutną konfigurację. Autorzy podali, że rośliny te są składnikami preparatu przeciwbólowego *Asiasari Radix*, stosowanego w tradycyjnej medycynie chińskiej.



Rys. 1. Naturalnie występujące monoterpenowe pochodne układu karanu
Fig.1. Naturally occurring monoterpenoid derivatives of carane system

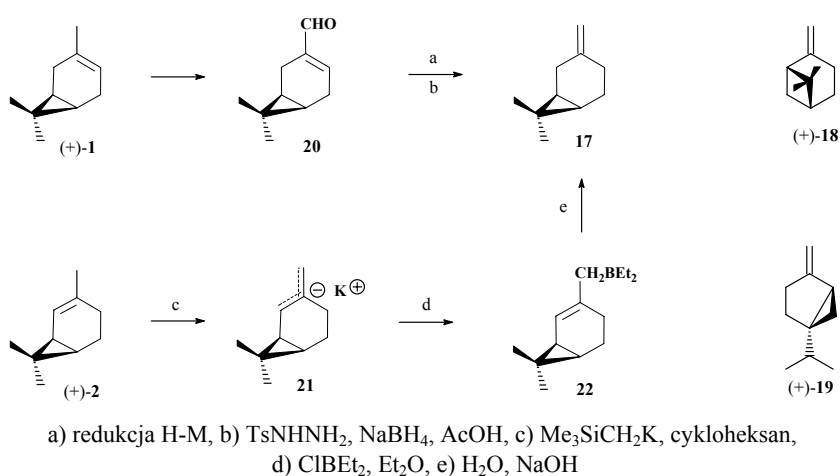
Znane są również naturalnie występujące seskwiterpenowe pochodne zawierające w cząsteczce układ karanu. (rys. 2). Należą do nich: (-)-seskwikaren **9**, składnik owoców *Schizandra chinensis*, (-)-bicykloelemen **10**, obecny w *Mentha piperita*, (-)-1(10)-aristolen **11**, komponent korzenia *Nardostachys chinensis* i (+)- γ -maalinen **12** wyizolowano z *Pseudopterogorgia americana* [14]. Najbardziej znanym seskwiterpenem karanowym jest (-)-syrenina **13** atraktant płciowy produkowany przez gamety żeńskie *Allomyces macrogynus* [15].



Rys. 2. Naturalnie występujące seskwiterpenowe i diterpenowe pochodne z układem karanu
Fig. 2. Naturally occurring sesquiterpene and diterpene derivatives with carane system

Ciekawą strukturę tetracykliczną ze skondensowanymi układami bicyklo[4.1.0]-heptanu i bicyklo[3.1.0]heksanu mają węglowodór (+)-anastrepten **14**, występujący w porostach z rodziny *Diplophyllum* i *Scapania* [16] oraz jego hydroksy pochodna, myliol **15**, komponent *Mylia taylorii* [17]. Przedstawicielem naturalnych diterpenów jest forbol **16**, składnik *Croton tiglium* [18] (rys. 2). Estry tego związku wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej, m.in. hamują cytotatyczny efekt wirusa HIV-1, a także odznaczają się aktywnością antyleukemiczną [19].

Oprócz naturalnych odmian enancjomerycznych 3-karenu, (+)-**1** i (-)-**1** oraz 2-karenu (+)-**2** nie stwierdzono dotychczas występowania w przyrodzie izomeru z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym (+)-3(10)-karenu **17** w odróżnieniu od innych węglowodorów bicyklicznych: (+)- β -pinenu **18** czy (+)-sabinenu **19**. Od lat podejmowano próby syntezy tego związku. Gollnick i Schade zsyntetyzowali węglowodór **17**, stosując redukcję Huang–Minlona (-)-3-karen-10-alu **20** otrzymanego z (+)-**1** [20].



Schemat 2

W 1990 r. Paquette i in. opisali syntezę **17**, z tego samego aldehydu **20** przez redukcję jego tosylohydrazonu borowodorkiem sodu. Podana przez autorów skręcalność właściwa była jednak znacznie większa niż podana przez Gollnicka [21].

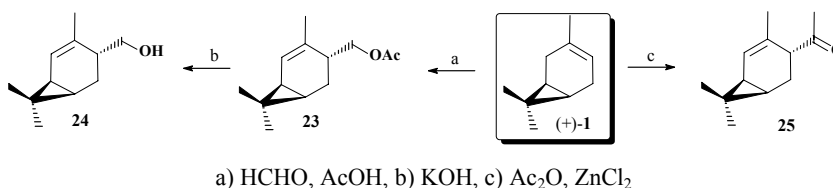
Dopiero wyniki badań Zaidlewicza i in. [22] jednoznacznie rozwiązały ten problem. Produkt izomeryzacji (+)-**1**, (+)-2-karen **2** został poddany reakcji metalowania z trimetylosililometylopotasem i następującej po niej reakcji transmetalowania z chlorodietylboropochodną. Hydroliza boroorganicznego produktu pośredniego dostarczyła oprócz nieprzereagowanego (+)-**2** (9%) i tworzącego się ponownie (+)-**1** (9%) oczekiwany produkt **17** (82%), który był wyizolowany z mieszaniny poreakcyjnej metodą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Skręcalność właściwa była zgodna z podaną przez Gollnicka i Schade [20].

3.2. (+)-3-karen naturalnym surowcem w syntezie związków zapachowych

Terpentyna jest jednym z podstawowych surowców do produkcji syntetycznych komponentów zapachowych. Światowy przemysł chemiczny preferuje jednak terpentynę bogatą w α - i β -pineny, które stanowią główne naturalne substraty w stosowanych technologiach związków zapachowych. Z produkowanych rocznie 160 000 ton α -pinenu i 26 000 ton β -pinenu około 25% wykorzystuje się w przemysłowej syntezie związków zapachowych [23]. Terpentyna bogata w (+)-3-karen cieszy się dotychczas mniejszym uznaniem, choć w krajach o dużej populacji gatunków sosny zasobnej w ten węglowodór monoterpenowy zainteresowanie wykorzystaniem (+)-3-karenu do syntezy związków zapachowych jest znaczne.

3.2.1. Synteza γ -turiolu[®] i Carenko[®]

Pierwsze syntezy związków zapachowych z (+)-3-karenu opisali Ohloff i in., którzy przeprowadzili reakcję (+)-1 z formaldehydem, uzyskali octan **23**, który po hydrolizie tworzył pierwszorzędowy alkohol **24** (γ -turiol) [24] charakteryzujący się zapachem kwiatowym z nutą owocową. Poddając (+)-1 reakcji acetylowania bezwodnikiem octowym uzyskano 4-acetylo-2-karen **25** o intensywnym zapachu leśnym. Związek ten znany jest pod komercyjną nazwą Carenko[®] [25].



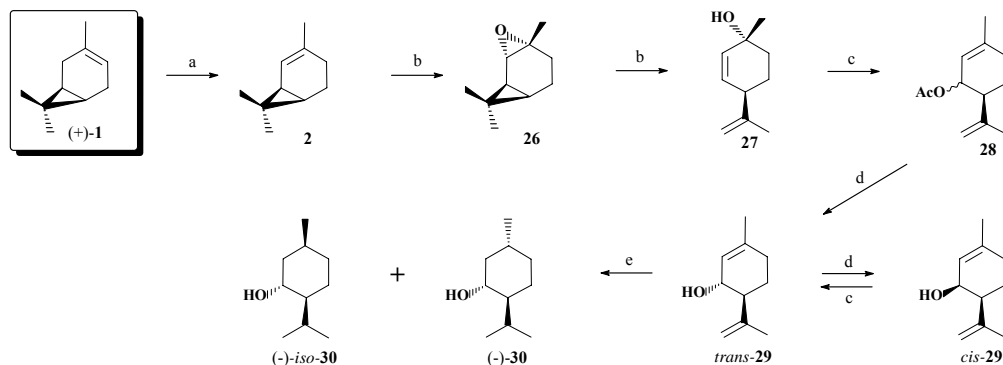
Schemat 3

3.2.2. Synteza (-)-mentolu

Największe znaczenie aplikacyjne miały jednak opracowane w połowie lat siedemdziesiątych syntezy (-)-mentolu **30** z (+)-3-karenu [4, 26, 27]. Wykorzystanie tego chiralnego alkoholu terpenowego w światowym przemyśle spożywczym, kosmetycznym, perfumeryjnym i tytoniowym jest znaczne, przekracza bowiem 10 000 ton rocznie [28].

W przedstawionym na schemacie 4 jednym ze sposobów dojścia do finalnego produktu (-)-**30**, (+)-3-karen **1** został poddany katalitycznej izomeryzacji do (+)-2-karenu (**2**). Następnie w reakcji z nadkwasem tworzył się (+)-*cis*-2,8-*p*-metadien-1-ol **27** przez epoksyd *cis*-2-karenu **26**. Przegrupowanie allilowe z buforowanym kwasem

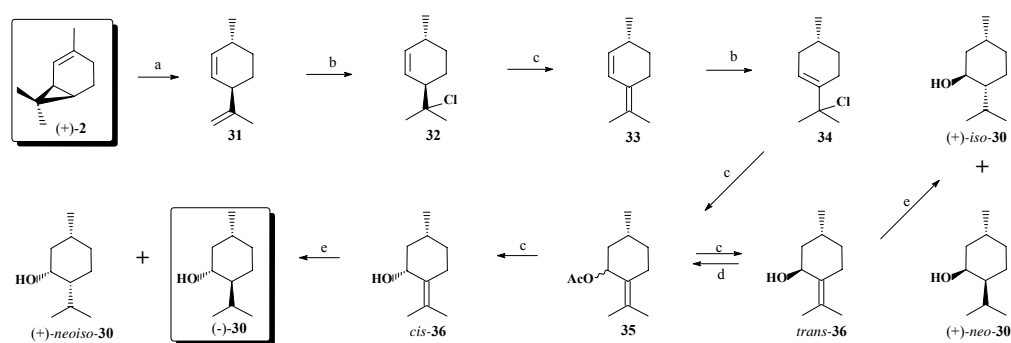
octowym dostarczyło mieszaniny octanu *cis*- i *trans*-piperytenyłu **28**, która po hydrolizie dawała (+)-*cis*- i (-)-*trans*-piperytenol **29**. Te izomeryczne alkohole zostały rozdzielone za pomocą destylacji frakcjonowanej i *cis*-izomer był zawracany w procesie z użyciem tego samego buforowanego kwasu octowego użytego do mieszaniny octanów **28**.



a) $\text{LiNHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, b) AcOOH , c) AcOH , AcONa , d) NaOH , e) H_2 , Pd/C

Schemat 4

W ten sposób czysty (-)-*trans*-piperytenol **29** otrzymywano bez strat spowodowanych tworzeniem się (+)-*cis*-izomeru. Uwodornienie wobec Pd/C dostarczyło oczekiwanego (-)-mentolu **30** wraz z niepożądanym (-)-izomentolem. Sprawną destylacją frakcjonowaną dawała (-)-**30** dobrej czystości.



a) $t\text{-BuOK}$, b) HCl , c) NaOH , d) AcOH , AcONa , e) H_2 , Pd/C

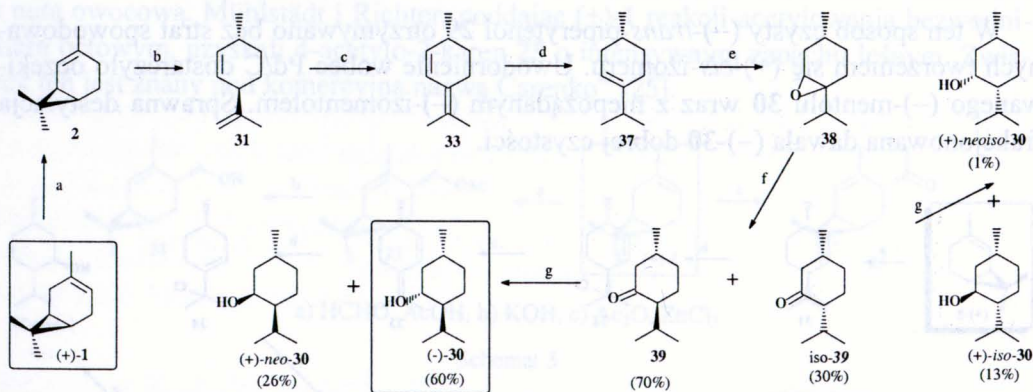
Schemat 5

W innej metodzie wykorzystano pirolizę, w której (+)-2-karen (**2**) łatwo przechodził w (+)-*trans*-2,8-*p*-mentadien **31** z wygenerowaniem centrum chiralnego przy atomie węgla C-1 zgodnego z konfiguracją (-)-mentolu.

Izomeryzację **31** do (+)-2,4(8)-*p*-mentadienu **33** zrealizowano bądź katalitycznie w obecności mocnej zasady ($t\text{-BuOK}$), bądź przez *trans*-8-chloro-2-*p*-menten **32**.

Traktowanie **33** chlorowodorem dostarczyło 8-chloro-3-*p*-mentenu **34**, który w reakcji z octanem sodu i kwasem octowym dawał mieszaninę *cis/trans* octanu pulegolu **35**. Hydroliza estru **35** przebiegała z utworzeniem (-)-*cis*- i (+)-*trans*-pulegolu **36**. Specyficzna redukcja tej mieszaniny dostarczyła głównie oczekiwanego (-)-mentolu (-)-**30** obok pozostałych diastereoizomerów tego szeregu: (+)-*neo*-**30**, (+)-*izo*-**30** i (+)-*neo*-**30**. Mieszaninę tę rozdzielono podczas destylacji frakcjonowanej, a produkty oczyszczono przez krystalizację pochodnych mentolu (schemat 5).

Trzecia strategia, opracowana przez badaczy hinduskich [4, 27], opierała się na siedmioetapowym procesie przedstawionym na schemacie 6. (+)-3-Karen **1** poddano izomeryzacji do (+)-2-karenu **2**, a następnie pirolizie do (+)-izolimonenu **31**. Katalityczna konwersja wobec specjalnie spreparowanego sodu o rozwiniętej powierzchni (HSS – ang. *high surface sodium*) prowadziła do (+)-izoterpinolenu **33**, który po 1,4-hydrogenolizie wobec niklu Raneya tworzył z wydajnością 53% (+)-3-*p*-menten **37** o 90% czystości optycznej oraz (+)-2-*p*-menten (27%) i 4(8)-*p*-menten (20%). Selektywna epoksydacja kwasem nadoctowym dostarczyła oczekiwanego 3,4-epoksy-*p*-mentanu **38**. Związek ten przeprowadzono w mieszaninę mentonów **39** i *izo*-**39**. Po uwodornieniu tej mieszaniny otrzymano mieszaninę izomerycznych mentoli **30** z przewagą (60%) oczekiwanego (-)-**30**. Jak podają autorzy [4], został on wyodrębniony przez precyzyjną destylację frakcjonowaną.



a) $\text{LiNHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, b) *t*-BuOK, c) modyfikowany HSS, d) $\text{H}_2/\text{Ni}_{\text{Ra}}$, e) AcOOH, f) H_2 , g) H_2/kat .

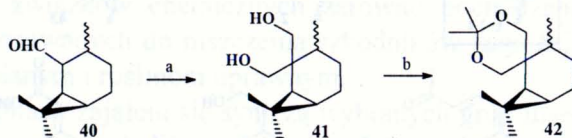
Schemat 6

Proces ten, nazwany MCR (Multi-Chem Research Centre), wdrożono na skalę przemysłową w Indiach w 1982 roku [29]. Ważne szczegóły dotyczące tego procesu (sigmatropowe przegrupowanie (+)-2-karenu **2** do (+)-izolimonenu **31** oraz jego izomeryzacja do (+)-izoterpinolenu **33**) opublikowano dopiero w 1988 roku [30].

Technologię tę można dzisiaj uzupełnić najnowszymi aplikacjami wykorzystującymi biotechnologiczny rozdział mieszaniny diastereoizomerycznych mentoli za pomocą lipaz [31, 32]. W 2002 roku firma Haarman & Reimer wdrożyła ten projekt z użyciem lipazy ze szczepu *Candida rugosa*, która dostarcza (-)-**30** z 100% enancjoselektywnością.

3.2.3. Synteza Spirambrene®

W 1986 roku firma Givaudan Roure opatentowała interesujący zapachowo spiroketal **42**, nazwany Spirambrene®. Otrzymano go w dwuetapowej syntezie z 2-formylkaranu **40** przez diol **41**.



a) HCHO, KOH, EtOH, b) aceton, *p*-TsOH

Schemat 7

Spirambrene® rozwijał bardzo interesujący zapach, opisywany jako ambrowy, drzewny z delikatną nutą aldehydową. Dzięki temu szybko znalazł komercyjne zastosowanie w kompozycjach znanych perfum: *Kenzo pour homme* (Kenzo 1993) i *Qui non* (Kookai 1993) [33].

3.2.4. Synteza ironów

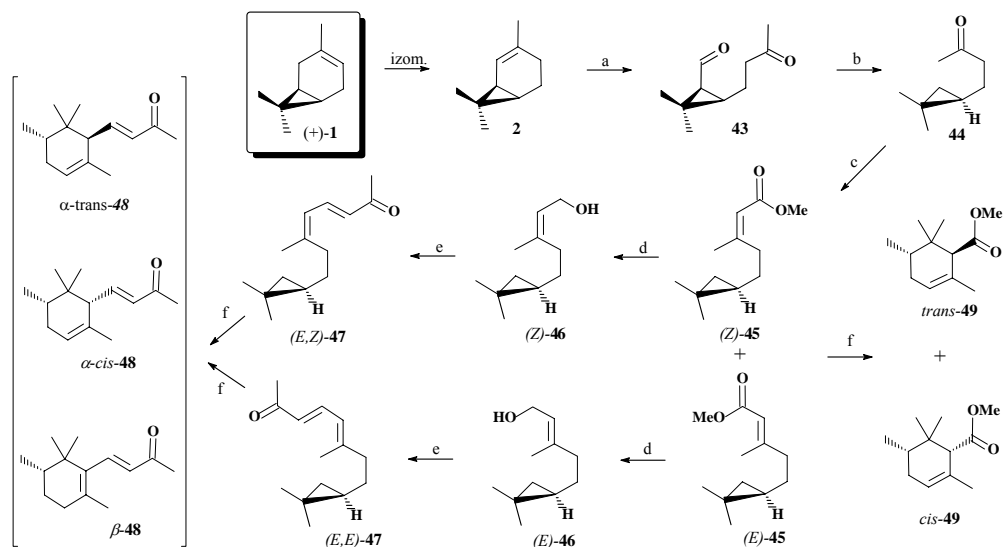
Przed pięcioma laty firma Firmenich podjęła próby wykorzystania (+)-3-karenu **1** w syntezie estru metylowego kwasu metylocyklogeraniowego **49**, produktu pośredniego do otrzymywania cenionych pod względem zapachowym ironów i damaskonów [34]. W pierwszym sękwensie reakcji (schemat 8) w wyniku ozonolizy (+)-2 karenu **2** otrzymano ketoaldehyd **43** zgodnie ze znaną procedurą [35].

Zastosowanie w dalszej syntezie katalizatora Wilkinsona [(Ph₃P)₃RhCl] w łagodnych warunkach doprowadziło do powstania ketonu **44**, który w reakcji Hornera–Wadswortha–Emmonsa z dimetoksyfosfonooctanem metylu tworzył mieszaninę izomerów (*E*, *Z*)- α,β -nienasyconego estru **45** w stosunku 3:1. Mieszaninę rozdzielono metodą preparatywnej chromatografii gazowej i czyste izomery (*E*)-**45** i (*Z*)-**45** zredukowano do odpowiednich alkoholi allilowych (*E*)-**46** i (*Z*)-**46**.

Utlenienie Oppenauera i kondensacja aldolowa z acetonem wobec izopropanolanu glinu [36] dostarczyła cyklopropylo pseudo-irony (*E,E*)-**47** i (*E,Z*)-**47**. Cyklizacja tych izomerycznych dienonów katalizowana SnCl₄ prowadziła do stereoisomerów ironu **48**. Przeprowadzono również podobną cyklizację nienasyconych estrów (*E*)-**45** i (*Z*)-**45**, w wyniku której uzyskano diastereoizomeryczne estry metylowego kwasu metylocyklogeraniowego *trans*-**49** i *cis*-**49** (schemat 8).

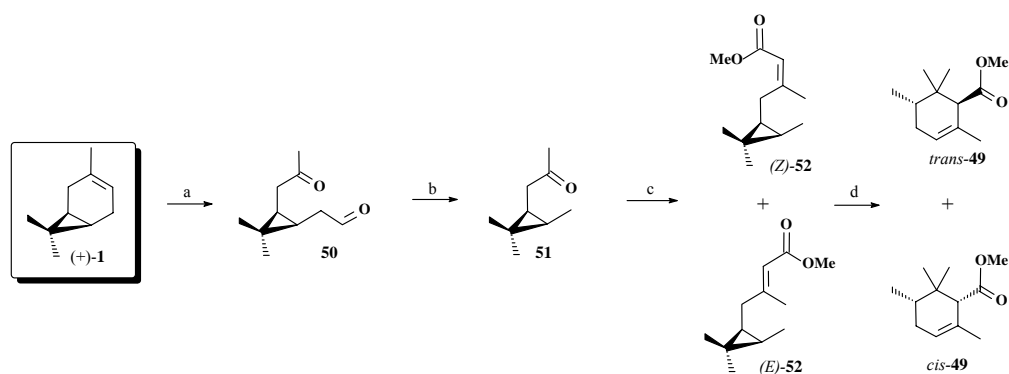
Ci sami autorzy [34] zaproponowali alternatywną metodę otrzymania mieszaniny estrów *trans*-**49** i *cis*-**49** w czteroetapowej procedurze bezpośrednio z (+)-3-karenu (schemat 9). W wyniku dekarbonylacji ketoaldehydu **50**, produktu ozonolizy (+)-3-karenu **1**, otrzymano keton **51**, który został poddany reakcji Hornera–Wadswortha–Emmonsa. Tworzącą się mieszaninę estrów (*E*)-**52** i (*Z*)-**52** rozdzielono preparatyw-

a następnie izomery poddano cyklizacji za pomocą SnCl_4 . W przypadku izomeru (Z) -**52** przebiegała ona bardzo szybko i praktycznie ilościowo (1 h, 97%) natomiast



a) O_3 , Zn/AcOH , b) $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$, toluen, 110°C , c) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, cykloheksan, MeONa , MeOH , d) LiAlH_4 , Et_2O , e) $\text{Al}(\text{OiPr})_3$, aceton, f) 0.4 ekwiw. SnCl_4 , toluen, 0°C

Schemat 8



a) O_3 , Zn/AcOH , b) $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$, toluen, 110°C , c) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, cykloheksan, MeONa , MeOH , d) 0.4 ekwiw. SnCl_4 , toluen, 0°C

Schemat 9

(E) -**52** cyklizował długo i ze średnią wydajnością (70 h, 49%). Autorzy wyjaśniają to korzystnym wzajemnym oddziaływaniem elektronów π grupy karbometoksylowej i sprzężonego z nią podwójnego wiązania w karbokationie tworzącym się w stanie przejściowym [37].

3.3. Insektycydy

Insektycydy są grupą związków owadobójczych, które obok fungicydów (związków grzybobójczych) i herbicydów (związków chwastobójczych) stanowią jedną z podstawowych klas wchodzących w skład pestycydów (łac. *pestis* – zaraza, plaga, *cedeo* – zabijać), związków chemicznych zarówno pochodzenia naturalnego, jak i syntetycznego, stosowanych do niszczenia szkodników zagrażających człowiekowi, zwierzętom hodowlanym i roślinom uprawnym.

W swoich badaniach zająłem się syntezą wybranych grup insektycydów, zwanych insektycydami III generacji, bardzo selektywnych i przyjaznych dla środowiska, nietoksycznych preparatów zwalczających szkodliwe owady w przyrodzie. Do grupy tej zaliczają się:

- pyretroidy, analogi naturalnych pyretryn [38],
- juwenoidy, analogi naturalnych hormonów juwenilnych owadów [39],
- antyfidanty, deterenty pokarmowe wpływające na żerowanie owadów [40].

Wszystkie te pochodne mają za zadanie ograniczyć populację szkodliwych owadów. W przeciwieństwie do konwencjonalnych pestycydów insektycydy te są praktycznie nieszkodliwe dla człowieka i zwierząt stałocieplnych oraz mało szkodliwe dla naturalnych tych szkodników.

W literaturze światowej pojawiło się wiele prac na temat wykorzystania (+)-3-karenu **1** w syntezie pyretroidów, a zwłaszcza stereoizomerów kwasu chryzantemowego i jego pochodnych. Doniesienia literaturowe na temat syntezy juwenoidów z (+)-**1** ograniczają się natomiast do kilku publikacji i nie ma wśród nich prac o zastosowaniu (+)-3-karenu w chemii antyfidantów. W poszczególnych rozdziałach przedstawiłem więc obecny stan wiedzy na temat interesujących mnie insektycydów, aby uzasadnić przyczyny podjęcia przeze mnie takiej tematyki badawczej.

3.3.1. Pyretroidy

Pyrethrum, naturalny insektycyd, o działaniu kontaktowym, zwany proszkiem perskim jest pospolitą nazwą preparatu z suszonych koszyczków kwiatów niektórych złocieni (*Chrysanthemum cinerarifolium*, lub *Chrysanthemum coccineum*), w którym aktywnymi składnikami owadobójczymi są znane naturalne pyretryny. Gatunki tych roślin występują w Kenii, Japonii, Kongu, Brazylii oraz w Iranie. Z ekstraktu *pyrethrum* wyizolowano ostatnio sześć aktywnych składników. Ich strukturę przedstawiono na rys. 3. Są one estrami dwóch kwasów karboksylowych, chryzantemowego ($R' = -CH_3$) i pyretrynowego ($R' = -CO_2CH_3$) oraz trzech alkoholi (retrolonów), pyretrolonu ($R'' = -CH=CH_2$), cinerolonu ($R'' = -CH_3$) i jasmolonu ($R' = -CH_2CH_3$). Absolutna konfiguracja w pierścieniu cyklopropanowym tych pochodnych jest określona jako *1R*, *3R*, a chiralny atom węgla w pierścieniu cyklopentanowym ma konfigurację *S*. Dla wygody jednak konfigurację podstawnika przy atomie węgla C-3 w pyretrynach i ich

pochodnych podaje się jako *cis* lub *trans* w stosunku do grupy estrowej względem płaszczyzny pierścienia cyklopropanowego [41].

pyretryna I: R' =

-CH₃;

R'' = -CH=CH₂

jasmolina I: R' =

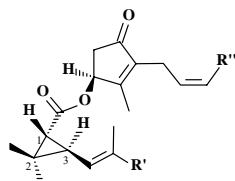
-CH₃;

R'' = -CH₂CH₃

cineryna I: R' =

-CH₃;

R'' = -CH₃



pyretryna II: R' =

-CO₂CH₃;

R'' = -CH=CH₂

jasmolina II: R' =

-CO₂CH₃;

R'' = -CH₂CH₃

cineryna II: R' =

-CO₂CH₃;

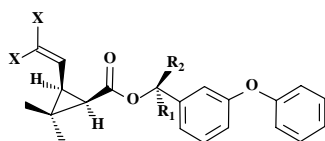
R'' = -CH₃

Rys. 3. Aktywne składniki *pyrethrum*
Fig. 3. Active components of *pyrethrum*

Opisane syntezy analogów naturalnych pyretryn bądź dotyczyły modyfikacji w strukturze fragmentu alkoholowego estru, bądź poszukiwano nowych jednostek kwasowych, które zwiększałyby aktywność biologiczną otrzymywanych preparatów. Literatura w tym zakresie jest bardzo bogata. Ograniczę się więc do zacytowania prac przeglądowych [42–45] podejmujących tę tematykę i uwzględniających aspekty syntetyczne oraz wpływ struktury na aktywność insektycydową.

Doskonałym i tanim surowcem do syntezy fotostabilnych pyretroidów o określonej konfiguracji jest (+)-3-karen **1**. Stanowi on źródło stereoizomerów kwasu chryzantemowego i jego analogów jako składnik tworzący aktywny ester tych biologicznie aktywnych połączeń.

Pierwszą stereospecyficzną syntezę kwasu (+)-*trans*-chryzantemowego z (+)-3-karenu **1** opisał Matusi i in. [46]. Synteza ta była kilkakrotnie modyfikowana zarówno przez tych autorów [47], jak i innych badaczy (Dev i in. [4, 48], Cocker i in. [49, 50], Ho i in. [51, 52]) w celu zastosowania go na skalę przemysłową. Wprowadzone udoskonalenia nie powodowały jednak zwiększenia wydajności syntezy. Mimo że w latach osiemdziesiątych Kulkarni i in. [53–57] opublikowali wiele różnorodnych metod syntezy kwasu (+)-*cis*-chryzantemowego, problem wydajności i wdrożenia w przemyśle technologii z wykorzystaniem (+)-3-karenu **1** pozostał nadal nierozwiązany.



53: X = Cl, R₁ = H, R₂ = H

54: X = Cl, R₁ = H, R₂ =
CN

55: X = Br, R₁ = H, R₂ =
CN

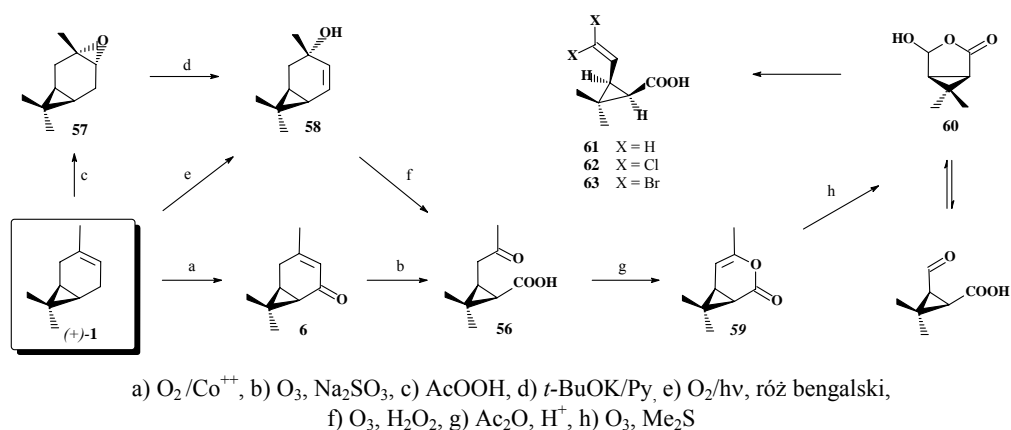
Rys. 4. Aktywne pyretroidy
Fig. 4. Active pyrethroids

Alternatywne modyfikacje syntez jednych z najbardziej aktywnych pyretroidów: (-)-(1*R*)-*cis*-permetryny **53**, (+)-(1*R*)-*cis*-cypermetryny **54** i (+)-(1*R*)-*cis*-deltametryny **55**

(rys. 4) opisał Mandal i in. [58]. W kilkietapowych przejściach, wychodząc z (+)-3-karenu **1** lub produktu jego utlenienia, (-)-3-karen-5-onu **6**, uzyskiwano końcowe preparaty z wydajnością 14–33% w przeliczeniu na substrat.

W 1991 r. Dhillon i in. [59] zaproponowali kolejną modyfikację syntezy kwasu (+)-(1*R*)-*cis*-chryzantemowego z (+)-3-karenu **1**. W pierwszym etapie zastąpili oni proces polegający na rozerwaniu podwójnego wiązania w pierścieniu cykloheksanowym za pomocą silnego czynnika utleniającego (O₃, KMnO₄) wygodną metodą borowodorowania – utlenienia za pomocą taniego acetoksyborowodoru. Reakcja z (+)-**1** i następujące po niej utlenianie chlorochromianem pirydyny (PCC) dostarczyło znanego (-)-*cis*-karan-4-onu z prawie ilościową wydajnością. Kolejne etapy syntezy wymagały jednak bardziej skomplikowanych przekształceń i rozdziłu mieszanin, co zmniejszyło znacznie atrakcyjność metody.

Jednym z najbardziej uniwersalnych produktów pośrednich w syntezie pyretroidów na skalę przemysłową uzyskiwanych z (+)-3-karenu **1** okazał się (-)-4α-hydroksy-6,6-dimetylo-3-oksabicyklo[3.1.0]heksan-2-on **60** (schemat 10), będący hemiacetalem kwasu karonoaldehydowego [29]. Półproduktami w tej syntezie były (-)-3-karen-5-on **6** i (-)-4,7,7-trimetylo-3-oksabicyklo[4.1.0]hept-4-en-2-on **59**. Procedurę przedstawioną na schemacie 10 zaproponowali badacze hinduscy [60] jako prostą i ekonomiczną syntezę. W pierwszym etapie otrzymano enon **6** w bezpośredniej oksydacji (+)-**1**, katalizowanej solami kobaltu. Następująca po nim ozonoliza dostarczyła ketokwasu **56**. Związek ten otrzymano również w alternatywny sposób, korzystając w syntezie z alkoholu allilowego **58**, uzyskanego z (+)-3-karenu w reakcji fotoutleniania bądź z epoksykaranu **57**. Kolejny etap syntezy w środowisku kwaśnym wobec bezwodnika octowego doprowadził do enolizacji, a następnie utworzenia enololaktonu **59**. Rozkład produktu ozonolizy enololaktonu **59** z użyciem siarczku dimetylu dostarczył oczekiwanego produktu **60** w równowadze z kwasem *cis*-karonoaldehydowym. Tak otrzymany hemiacetal kwasu *cis*-karonoaldehydowego **60** przekształcono w kwasy pyretroidowe, takie jak kwas *cis*-chryzantemowy **61**, *cis*-permetrynowy **62**, czy *cis*-deltametrynowy **63** znanymi metodami [61–63].

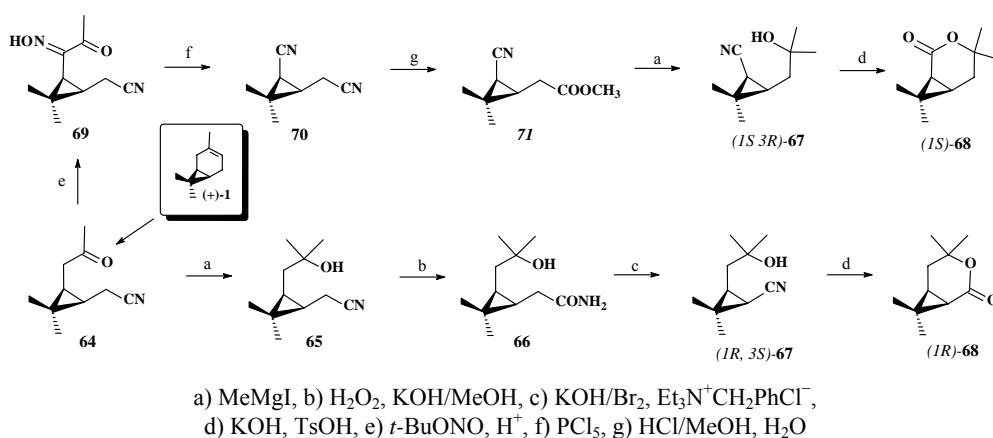


Schemat 10

Choć procedury syntezy enonu **6** [64], ketokwasu **56** [65], enololaktonu **59** i hydroksylaktonu **60** [66] opatentowano wcześniej, w Rosji [67–69] i na Ukrainie [70, 71] trwały poszukiwania nad udoskonaleniem procesu.

W Nowosybirskim Instytucie Chemii Organicznej [72–74] naukowcy rosyjscy pod kierunkiem Tkaczewa, wychodząc z (+)-3-karenu, otrzymali enancjomeryczne dihydrochryzantemolaktony (1*R*)-**68** i (1*S*)-**68**, stosując procedurę alternatywną [75] do metody opisanej przeze mnie w 1988 r. [76] (roz. 4.3.1).

Produktem kluczowym w tej syntezie był ketonitryl **64**. Reakcja Grignarda na grupie ketonowej związku **64** dostarczyła hydroksynitrylu **65**, który w reakcji Radziszewskiego z nadtlaniem wodoru w środowisku alkalicznym przekształcono w hydroksamid **66**. Przegrupowanie Hoffmana z użyciem nadmiaru podbrominu sodu (NaBrO) spowodowało utworzenie hydroksynitrylu (1*R*,3*S*)-**67**, który – poddany hydrolizie, a następnie laktonizacji – tworzył (1*R*)-dihydrochryzantemolakton **68** (schemat 11).



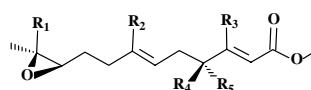
Schemat 11

W drugim sekwensie reakcji ketonitryl **64** był kondensowany z azotynem *t*-butylu do oksymu acetylonitrylu **69**, który przekształcono w dinitryl **70** za pomocą fragmentacji Beckmanna. Otrzymany następnie w reakcji Pinnera cyjanoester **71** w reakcji Grignarda tworzył enancjomeryczny hydroksynitryl (1*S*,3*R*)-**67**. Alkaliczna hydroliza i następująca po niej laktonizacja dała (1*S*)-dihydrochryzantemolakton **68** [75].

3.3.2. Juwenoidy

Hormony juwenilne (JH) owadów są wydzieliną gruczołów układu neuroendokrynalnego (*corpora allata*) i odpowiadają za zachowanie cech morfologicznych w poszczególnych stadiach metamorfozy od larwy przez poczwarkę aż do osobnika dojrzałego. Pionierskie badania dotyczące fizjologii owadów prowadził na początku XX w. polski biolog, Stefan Kopeć. Odkrył on w hemolimfie ćmy brudnicy nieparki (*Lymantria dispar* L.) obecność składnika endokrynalnego, nazwanego wtedy hormonem mózgowym [39].

Wszystkie dotychczas wyizolowane hormony juwenilne mają budowę izoprenoidową. Ich nazwy i struktury przedstawiłem na rys. 5.



Nazwa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
JH-I	Et	Et	Me	H	H
JH-II	Et	Me	Me	H	H
JH-III	Me	Me	Me	H	H
JH-0	Et	Et	Et	H	H
4-Me-JH-I („izo-JH-”)	Et	Et	Me	Me	H

Rys. 5. Naturalne hormony juwenilne

Fig. 5. Natural juvenile hormones

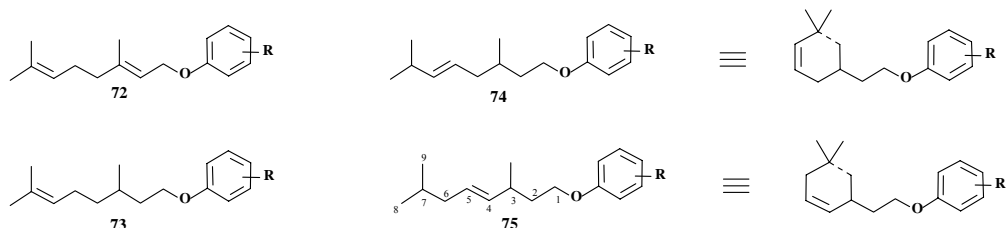
W 1967 roku Röller i in. wyizolowali z odwłoków samca jedwabnika (*Hyalophora cecropia*) pierwszy naturalny hormon juwenilny JH-I oraz określili jego strukturę [77]. Wkrótce po tym inna grupa badaczy opublikowała, że z tego samego gatunku owada został wyizolowany JH-II [78]. Pozostałe naturalne hormony juwenilne wyizolowano z ćmy zmierzchnicy (*Manduca sexta*), JH-III z osobnika dorosłej samicy [79], JH-0 [80] i 4-Me-JH-I zaś, nazywany często „iso-JH-0” [81], z jaj tego gatunku. Należy w tym miejscu podkreślić znamieny fakt, iż racemiczny JH-0 zsyntetyzowano i określono jego aktywność juwenilną pięć lat wcześniej niż zidentyfikowano go jako naturalny hormon juwenilny [82].

Wszystkie wyizolowane naturalne hormony są związkami chiralnymi i mają centra asymetrii przy atomach węgla C-10 i C-11. Tylko JH-III ma jeden atom chiralny (C-10), hormon 4-metylo-JH-I ma natomiast dodatkowe asymetryczne centrum przy atomie węgla C-4. Absolutna konfiguracja JH-I została ustalona jako 10*R*, 11*S*, [83] JH-III jako 10*R*, [79] zaś 4-metylo-JH-I jako 4*S* [84]. Wyniki te nie były jednak jednoznaczne. Dopiero kompleksowe badania Mori i in. odmian enacjomerycznych JH otrzymanych syntetycznie pozwoliły jednoznacznie określić absolutną konfigurację chiralnych atomów węgla we wszystkich naturalnych hormonach juwenilnych [85, 86].

Wyizolowane dotychczas naturalne JH oraz przeważająca większość syntetycznych pochodnych wykazujących znaczną aktywność juwenilną mają od jednego do trzech wiązań nienasyconych w cząsteczce. Te strukturalne elementy, ich liczba i położenie w cząsteczce, sprzężony układ oraz ich konfiguracja w istotny sposób wpływają na aktywność biologiczną [39]. To właśnie od konfiguracji zależy kształt przestrzenny cząsteczki juwenoidu a tym samym jego zdolność oddziaływania z receptorem biologicznym [87].

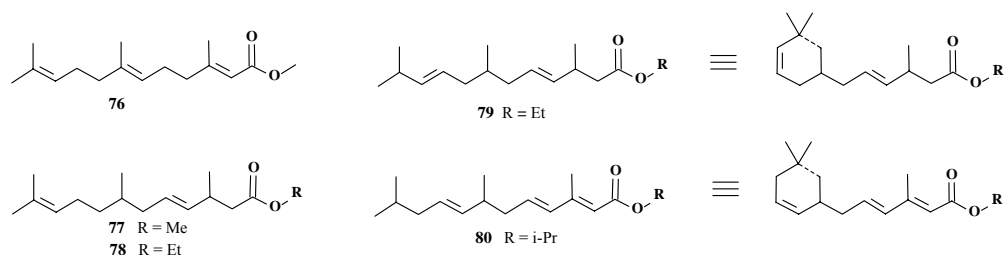
Liczną grupę juwenoidów odznaczających się znaczną aktywnością insektycydową stanowią etery terpenylo-arylowe. Najwcześniej odkrytymi i najlepiej zbadanymi juwenoidami z tej rodziny były etery geranylo-arylowe **72**, nazwane eterami Bowersa [88]. Następnie odkryto i zbadano etery cytronellylo-arylowe **73** [89]. Grupę związków tego typu zwiększają zsyntetyzowane po raz pierwszy przez Zabzę i in. etery

mentocytronellylo-arylowe **74** [90] oraz etery odznaczające się podwójnym wiązaniem między atomami węgla C-4–C-5 **75** w łańcuchu izoprenoidowym [91] (rys. 6).



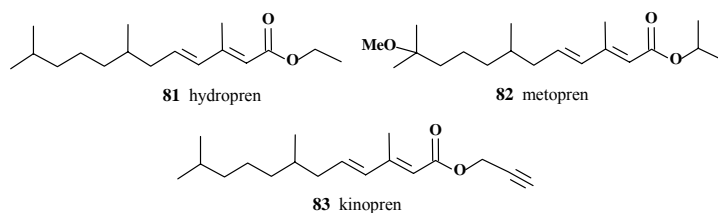
Rys. 6. Etery terpenylo-arylowe
Fig. 6. Terpenyl-aryl ethers

Najbardziej rozpowszechnionymi syntetycznymi analogami naturalnego JH-III okazały się pochodne o szkielecie farnezanu, a ściślej farnezianu alkilowego **76**. Wiele z nich wykazywało dużą aktywność morfogenetyczną [39]. Zależała ona, podobnie jak w eterach terpenylo-arylowych, od liczby, położenia, konfiguracji oraz sprzężenia podwójnych wiązań w cząsteczce. Spośród wielkiej liczby syntetycznych analogów opisanych w literaturze na szczególną uwagę zasługują pochodne (rys. 7) zsyntetyzowane przez Wawrzeńczyka i Zabzę [87, 92] wykazujące aktywność wobec larwy szkodnika bawełny (*Disdercus cingulatus*) – **77** i **78** w dawce 0,25 µg/osobnika, **79** (0,40 µg/osobnika) oraz najbardziej aktywny **80** (0,006 µg/osobnika). Ester **80** był również aktywny wobec poczwarki mącznika młynarka (*Tenebrio molitor*) w dawce 0,08 µg/osobnika (rys. 7).



Rys. 7. Analogi o szkielecie farnezanu
Fig. 7. Farnesane-type analogues

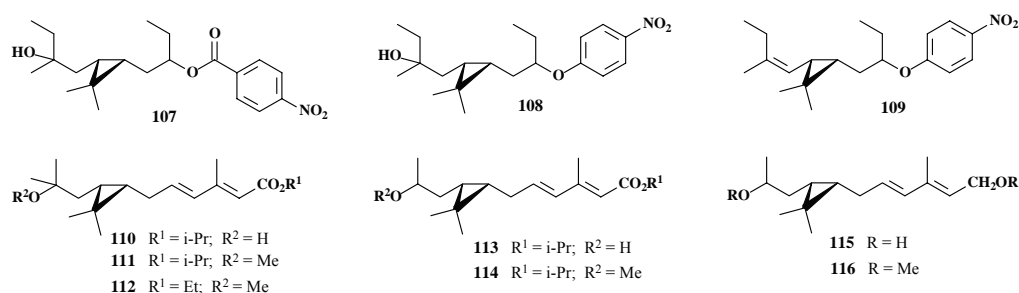
Juwenoidy z układem farnezanu znalazły również komercyjne zastosowanie. W latach siedemdziesiątych firma Zoecon Corporation wprowadziła do produkcji trzy preparaty (rys. 8) o nazwach: hydropren **81** – zwalczający karaluchy (*Blattariae*), motyle (*Lepidoptera*), chrząszcze (*Coleoptera*), metopren **82** przeciwko komarom (*Culicidea*), muchówkom (*Diptera*), pchłom (*Siphonaptera*), i mrówkom faraona (*Monomorium pharaonis*) oraz kinopren **83** – skuteczny na mszyce (*Aphidina*), mączlika szklarniowego (*Trialeurodes vaporariorum*). Te „bioracjonalne” insektycydy wykazują całkowitą nietoksyczność wobec ssaków i łatwo ulegają degradacji w środowisku naturalnym [39, 93].



Rys. 8. Juwenoidy o znaczeniu przemysłowym
Fig. 8. Commercially available juvenoids

Na przełomie lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych ubiegłego stulecia nadal aktywnie poszukiwano nowych analogów JH, wykorzystując w syntezie substraty pochodzenia naturalnego, takie jak: (-)-mentol [90], (+)- α -pinen [94], (+)-limonen [95], (+)-kamforę [96, 97] i α -terpineol [98]. Ostatnie lata przyniosły doniesienia o syntezie optycznie czystego (*S*)-(+)-hydroprenu (*S*)-**81** z (-)-mentolu (-)-**30** [99].

Również (+)-3-karen **1** znalazł zastosowanie jako surowiec naturalny do otrzymywania juwenoidów. W 1975 r. Khanra i in. [100] opublikowali metody syntezy analogów JH z układem *gem*-dimetylocyklopropanu, wykorzystując jako surowiec ten chiralny składnik indyjskiej terpentyny. W wyniku przekształceń chemicznych uzyskali *p*-nitrobenzoesan **84** oraz *p*-nitrofenyloetery **85** i **86**. Testy na aktywność juwenilną wobec szkodnika bawełny (*Dysdercus koenigii*) wykazały, że związek **85** był aktywny w dawce 10 μ g/osobnika (rys. 9).



Rys. 9. Analogi JH z pierścieniem *gem*-dimetylocyklopropanowym
Fig. 9. JH analogues with *gem*-dimethylcyclopropane ring

W 1980 r. Kozłowska i Sobótka [101], wykorzystując kluczowy produkt ozonolizy (+)-**1**, ketoaldehyd **50**, opisali syntezę strukturalnych analogów JH z pierścieniem cyklopropanowym i układem sprzężonych podwójnych wiązań w cząsteczce, uzyskując hydroksyestry **87** i **90**, metoksyestry **88**, **89** i **91** oraz diol **92** i dimetoksy pochodną **93** (rys. 9).

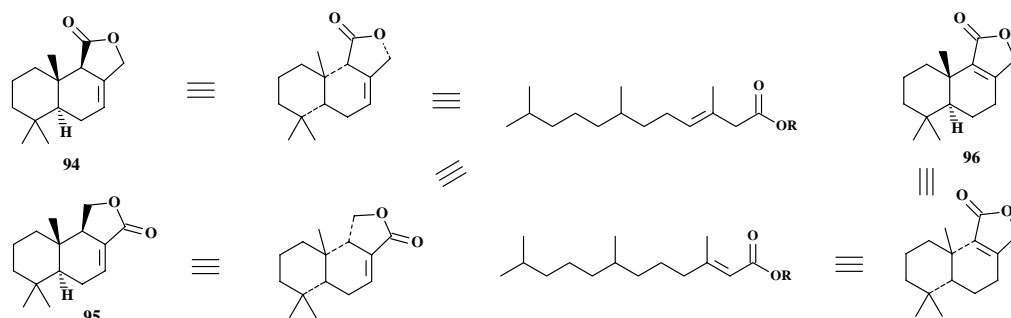
3.3.3. Deterenty pokarmowe owadów

Inną grupą insektycydów pochodzenia naturalnego, mającą zastosowanie do ograniczenia populacji szkodliwych gatunków owadów, są deterenty pokarmowe, zwane inaczej antyfidantami lub repelentami smakowymi. Są to substancje chemiczne, głównie

pochodzenia roślinnego, hamujące lub uniemożliwiające żerowanie owadów przez oddziaływanie na ich narządy smaku. Wynikiem działania takiego związku jest zaprzestanie żerowania i śmierć głodowa owadów, pozostających nierzadko w pobliżu pokarmu potraktowanego antyfidantem. Jak już wcześniej wspomniano [40], cechą charakterystyczną deterrentów sprzyjającą środowisku naturalnemu jest brak działania toksycznego na owady oraz to, że związki te są praktycznie nieszkodliwe dla człowieka i zwierząt stałocieplnych oraz mało szkodliwe dla naturalnych wrogów zwalczanych szkodników.

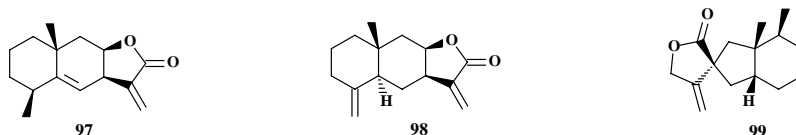
Pierwsze doniesienia o antyfidantach pojawiły się w literaturze w latach pięćdziesiątych, kiedy zaobserwowano hamujące działanie alkaloidów glikozydowych izolowanych z liści roślin psiankowatych (*Solanaceae*) na żerowanie stonki ziemniaczanej [102]. Od tego czasu prowadzi się intensywne badania mające na celu znalezienie związku o znacznej aktywności deterrentnej.

Z wyodrębnionych aktywnych połączeń znaczną grupę stanowią terpenoidy z ugrupowaniem laktonowym. Jedną z nich są związki drimanowe, wyizolowane z kory południowoamerykańskiego drzewa *Drimys winteri*. Przedstawione na rys. 10 drimenina **94**, izodrimenina **95** i cinnamolid **96** mają szkielet bicyklofarnezanu z funkcją γ -laktonową [103].



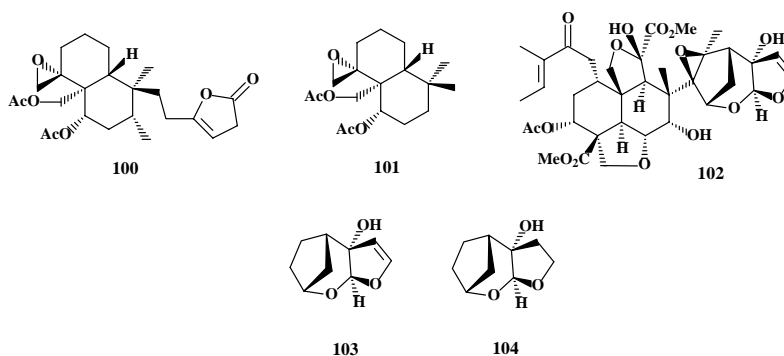
Rys. 10. Drimany – naturalne deterrenty pokarmowe
Fig. 10. Drimanes – natural insect feeding deterrents

Poszukując związków o aktywności deterrentnej, badano ekstrakty roślin wykazujących odporność na żerowanie owadów. Znaczące prace w tym zakresie prowadzono w Instytucie Ochrony Roślin w Poznaniu pod kierunkiem Jana Nawrota we współpracy z badaczami czeskimi [104]. Badania te zaowocowały wyizolowaniem z wielu roślin łąkowych, w tym z kilku gatunków chabrow (*Centaurea*) i złocieni (*Chrysanthemum*) seskwiterpenów z ugrupowaniem laktonowym, aktywnych wobec szkodników zbożowych [105, 106]. Trzy spośród 49 zbadanych pochodnych (rys. 11) miały dużą aktywność deterrentną: alantolakton **97** i izoalantolakton **98**, wyizolowane z *Locophelea heterophylla* [107] oraz bakkenolid A **99** z podbiałka alpejskiego (*Homogyne alpina*) [108].



Rys. 11. Seskwiterpenowe laktony o dużej aktywności deterentnej
Fig.11. Sesquiterpene lactones with high feeding deterrent activity

Oprócz laktonów sekwieterpenowych działanie deterentne wykazują również laktony diterpenowe. Przedstawicielem tej klasy połączeń jest ajugaryna I **100** [109], wyizolowana z *Ajuga remota*, rośliny charakteryzującej się tym, że nie jest atakowana przez żadne owady. Preparat **100** okazał się silnym deterentem wobec wielu gatunków owadów (m.in. *Plutella xylostella* oraz *Spodoptera exempta*) [110]. Związek ten o sześciu centrach stereogenicznych zawierał elementy wrażliwe na środowisko kwaśne. Próby syntezy **100** doprowadziły do otrzymania odpowiednio podstawionego szkieletu dekaliny. Już *trans* podstawiony epoksydioctan **101** wykazywał znaczną aktywność wobec szarańczy wędrowniej (*Locusta migratoria*) [111, 112] (rys. 12).



Rys. 12. Ajugaryna **100** i azadirachtyna **102**
Fig. 12. Ajugarin **100** and azadirachtin **102**

Jednym z najbardziej aktywnych i najwcześniej rozpoznanych naturalnych antyfidantów jest azadirachtyna **102**, wyizolowana z dwóch gatunków drzew rosnących w Indiach i Pakistanie, miodli indyjskiej (*Azadirachta indica*) i miodli pospolitej (*Melia azadirach*). Związek ten jest silnym deterentem dla szarańczy wędrowniej (*Locusta migratoria*) i innych szkodników polifagicznych [113], ponadto odznacza się znaczną aktywnością wobec ponad sześćdziesięciu gatunków owadów, nie jest szkodliwy dla wyższych form życia i stanowi standard w badaniach porównawczych aktywności

deterentnej mimetyków. Skomplikowana struktura tego triterpenu z szesnastoma chiralnymi atomami węgla w cząsteczce została ostatecznie ustalona w 1985 roku przez Krausa i in. [114].

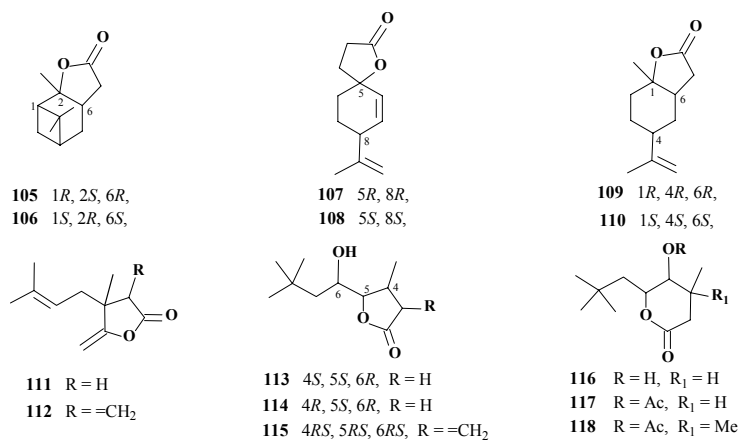
Stosowanie naturalnych antyfidantów jako środków ochrony roślin czy magazynów zbożowych na szerszą skalę jest ograniczone, gdyż ich koncentracja w roślinach jest niewielka i pozyskiwanie tych biologicznie aktywnych substancji na skalę przemysłową jest trudne i nieopłacalne. Dlatego trwają nieustanne prace nad znalezieniem związków, które naśladowałyby naturalne deterenty. Jedną z metod podejścia do tego problemu jest otrzymywanie dokładnych struktur lub ich nieznacznie zmodyfikowanych analogów. Drugi sposób to synteza fragmentów cząsteczek, które następnie są poddawane testom biologicznym. Fragmentem strukturalnym wykazującym znaczną aktywność deterentną wobec szkodników żerujących na liściach bawełny *Spodoptera littoralis*, zbliżoną do azadirachtyny **102**, okazał się tricykliczny układ dihydrofuranu **103** i tetrahydrofuranu **104** [115] (rys. 12).

Szeroko zakrojone badania syntetycznych mimetyków aktywnych naturalnych deterentów pokarmowych wobec szkodników upraw polowych: stonki ziemniaczanej (*Leptinotarsa decemlineata*), mszycy brzoskwiniowej (*Myzus persicae*) oraz szkodników magazynów zbożowych: trojszyka ulca (*Trybolium confusum*), skórka zbożowego (*Trogoderma granarium*) i wołka zbożowego (*Sitophilus granarius*), w których uczestniczy autor, są prowadzone w Katedrze Chemii Akademii Rolniczej we Wrocławiu pod kierunkiem C. Wawrzeńczyka. Dotychczas przeprowadzono syntezy laktonów terpenoidowych, wykorzystując jako substraty enancjomeryczne monoterpny: α -pinen [116], limonen [117], alkohol perylowy [118] oraz citral [119]. W syntezie tricyklicznych struktur z układem pinanu (**105**, **106**), bicyklicznych z układem limonenu (**107–110**) oraz monocyklicznych pochodnych **111** i **112** wykorzystano przegrupowanie Claisena (w modyfikacji ortoocetanowej) odpowiednich alkoholi allilowych oraz jodolaktonizację – metodę znaną z dużej stereoselektywności, co pozwoliło uzyskać diastereoizomery o dwóch lub trzech centrach stereogennych. Otrzymano również hydroksylaktony o strukturach izoprenoidowych (**113–118**) metodą laktonizacji γ,δ -epoksyestrów [120] oraz przez biotransformację jodolaktonów [121] (rys. 13).

Testy przeprowadzone w Instytucie Ochrony Roślin w Poznaniu wykazały, że najbardziej aktywnym antyfidantem jest związek **109**, którego współczynniki deterentności wobec wymienionych wyżej szkodników magazynów zbożowych były większe niż azadirachtyny **102**. Jego diastereoizomer **110** był natomiast nieco mniej aktywny wobec larw skórka zbożowego i trojszyka ulca, ale wykazywał dużą aktywność deterentną wobec mszycy brzoskwiniowej [118]. Znaczne współczynniki deterentności miały również laktony **107**, **108**, **112**, **113** i **115–118** wobec chrząszcza trojszyka ulca, związek **111** zaś wobec jego larw. Diastereoizomer **114** był natomiast dobrym antyfidantem wobec larw skórka zbożowego, a pochodne **105** i **106** – wobec chrząszcza wołka zbożowego.

Opisane badania wykazały, że aktywność związków w istotny sposób zależy od konfiguracji chiralnych atomów węgla substratów. Porównanie właściwości deterentnych enancjomerycznych par bicyklicznych laktonów z układem limonenu wskazuje, że

bardziej aktywne są te, które otrzymano z 4*R*-limonenu lub 4*R*-alkoholu perylowego [122].



Rys. 13. Najbardziej aktywne laktony terpenoidowe
 Fig. 13. The most active terpenoid lactones

Analiza struktur opisanych detergentów pokarmowych owadów pokazuje, że (+)-3-karen może być również dobrym substratem w syntezie biologicznie aktywnych terpenoidów tego typu.

3.4. Produkty o aktywności farmakologicznej

W rozdziale tym przedstawiłem stan wiedzy na temat chemii niektórych związków o właściwościach biologiczne istotnych dla zrowia i życia człowieka. Przeglądu literatury dokonałem tak, aby przybliżyć specyfiki miejscowo znieczulające, kardiotropowe i neuromodulatorowe stosowane w medycynie, ze szczególnym uwzględnieniem leków chiralnych i ich aktywności. Z doniesień literaturowych wynika, że (+)-3-karen nie został dotychczas wykorzystany jako chiralny synton do produkcji specyfików o aktywności farmakologicznej. Przedstawione w tym rozdziale związki oraz metody ich syntezy, zwłaszcza syntezy streokontrolowanej, były dla mnie inspiracją podczas planowania syntez pozwalających otrzymywać analogi stosowanych obecnie leków z wykorzystaniem naturalnego surowca – (+)-3-karenu **1**.

3.4.1. Środki miejscowo znieczulające

Środki miejscowo znieczulające porażają wybiórczo zakończenia i włókna nerwów czuciowych. W wyniku zachodzących procesów w błonie neuronalnej następuje odwracalne zwolnienie lub całkowite przerwanie przewodnictwa i zahamowanie przepływu informacji do ośrodków kory mózgowej odbierających świadome wrażenie

bólu. W leczeniu stosuje się dwa rodzaje znieczulenia miejscowego: powierzchniowe i głębokie.

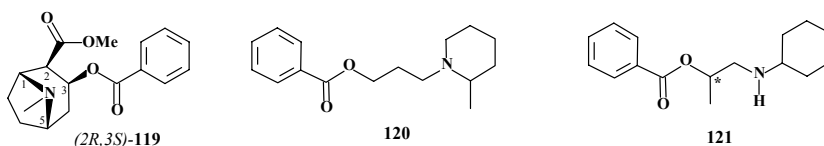
Znieczulenie powierzchniowe jest oddziaływaniem wyłącznie na zakończenia nerwowe znajdujące się na skórze lub na błonie śluzowej.

Znieczulenie głębokie dzieli się na:

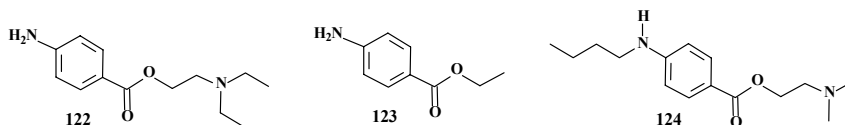
- nasiękowe (infiltracyjne) – jest to znieczulenie zakończeniowo-przewodowe, a lek miejscowo znieczulający podaje się podskórnie lub podśluzówkowo,
- przewodowe – uzyskuje się je przez podanie leku znieczulającego donerwowo, pamiętając, aby stężenie preparatu nie powodowało porażenia nerwów ruchowych,
- rdzeniowe – jest odmianą znieczulania przewodowego; lek miejscowo znieczulający podaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego bądź do przestrzeni nadoponowej lub podoponowej [123].

Podział leków miejscowo znieczulających pod względem budowy chemicznej jest następujący:

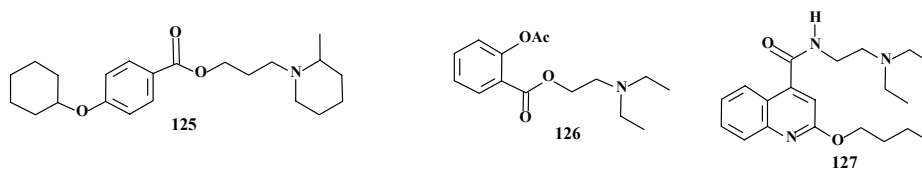
- pochodne kwasu benzoowego (kokaina **119**, metykaina **120**, heksylokaina **121**):



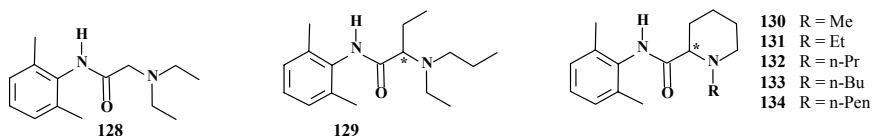
- pochodne kwasu *p*-aminobenzoowego (prokaina **122**, benzokaina **123**, tetrakaina **124**):



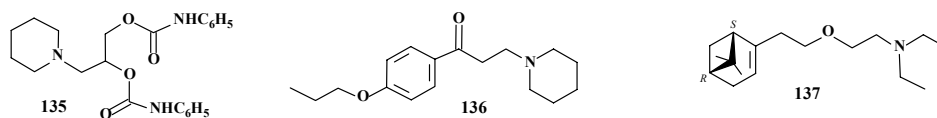
- pochodne kwasu hydroksybenzoowego (cyklometrykaina **125**),
- pochodne kwasu acetylosalicylowego (edan **126**),
- pochodne chinoliny (cynchokaina **127**):



- amidy (lidokaina **128**, etydokaina **129**, mepiwakaina **130**, etykaina **131**, ropiwakaina **132**, bupiwakaina **133**, pentykaina **134**):



• inne (diotan **135**, propipokaina **136**, myrtekaina **137**):



Pierwszym wprowadzonym do użytku naturalnym środkiem miejscowo znieczulającym była kokaina **119** – alkaloid wyizolowany z liści krasnodrzewia peruwiańskiego (*Erythroxylon coca*). Jak w większości substancji pochodzenia naturalnego jej cząsteczka zawiera chiralne atomy węgla (w pozycjach 1, 2, 3 i 5) i występuje w formie diastereoizomerów. Najbardziej czynna jest odmiana lewoskrętna (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-

(-)-**119**, silniej działająca niż izomer prawoskrętny, nazwany (+)-pseudokokainą [124]. Pierwszym syntetycznym anestetykiem lokalnym była prokaina **122**, otrzymana w 1905 r. przez Einhorna [125]. Najbardziej rozpowszechnionym lekiem miejscowo znieczulającym jest lidokaina **128**, wprowadzona do farmakopei w 1946 r. przez Lofgrena [126]. W 1963 r. Gaudin opatentował syntezę pierwszego chiralnego związku miejscowo znieczulającego o nazwie myrtekaina (nopoksamina) **137**, otrzymanego z (-)-nopolu, produktu reakcji (+)- β -pinenu **18** z formaldehydem [127].

Modyfikacje struktury chemicznej leków miejscowo znieczulających wpływają na zmianę właściwości fizykochemicznych, a co za tym idzie siłę i czas działania, a także toksyczność. Działanie miejscowe tych leków zależy od rozpuszczalności w lipidach, stałej dysocjacji i wiązania z białkami. Leki odznaczające się większym współczynnikiem podziału między olej i wodę działają silniej i dłużej. Wprowadzenie grup większych od metylowej zarówno do części aromatycznej, jak i aminowej zwiększa wartość współczynnika podziału i rozpuszczalność w lipidach, zwiększa więc siłę i czas działania (tetrakaina **124**, etidokaina **129**, bupiwakain **133**, tabela 1) [128].

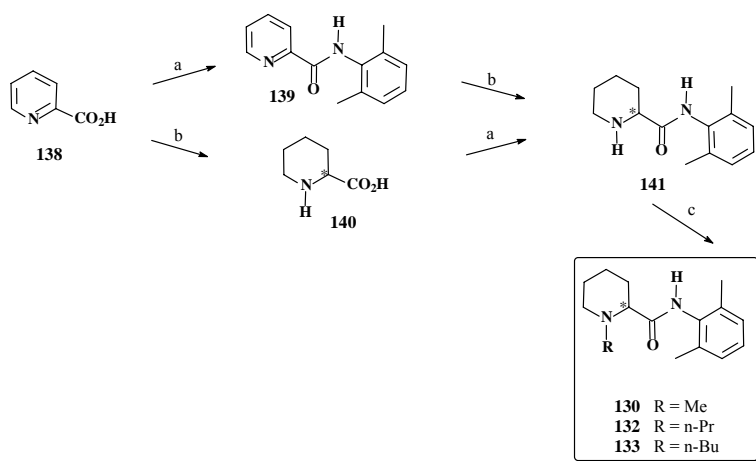
Tabela 1. Porównanie właściwości farmakologicznych niektórych leków miejscowo znieczulających
 Table 1. Comparison of pharmacological properties of selected local anaesthetic drugs

Lek	Współczynnik podziału olej/woda	Wiązania z białkiem (%)	p <i>K</i> _a	Okres półtrwania <i>t</i> _{0,5} [h]	Względna siła działania
Prokaina (122)	0,6	5,8	8,9	0,5	1
Tetrakaina (124)	8,0	76,0	8,5	3,0	8
Lidokaina (128)	2,9	64,0	7,9	1,5	2
Etidokaina (129)	14,1	94,0	7,7	3,3	8
Mepiwakaina (130)	0,8	77,0	7,6	1,9	2
Bupiwakaina (133)	28,0	96,0	8,1	3,5	8

Leki miejscowo znieczulające są słabymi zasadami ($pK_a = 7,6-8,9$) i tworzą sole łatwo rozpuszczalne w wodzie, głównie chlorowodoru. Leki o mniejszych wartościach pK_a działają szybciej ponieważ są zdysocjowane w mniejszym stopniu, a tylko formy niezdisocjowane przenikają przez błony komórkowe [128]. Właściwości farmakologiczne niektórych leków miejscowo znieczulających podano w tabeli 1.

Mechanizm działania leków miejscowo znieczulających polega na ich wiązaniu się z odpowiednim receptorem białkowym. Receptory te charakteryzują się określoną budową przestrzenną i mogą przyłączać tylko te związki, których cząsteczki odpowiadają wewnętrznemu ukształtowaniu receptorów. Tak więc między działaniem farmakologicznym a konfiguracją przestrzenną leku istnieje ścisła zależność.

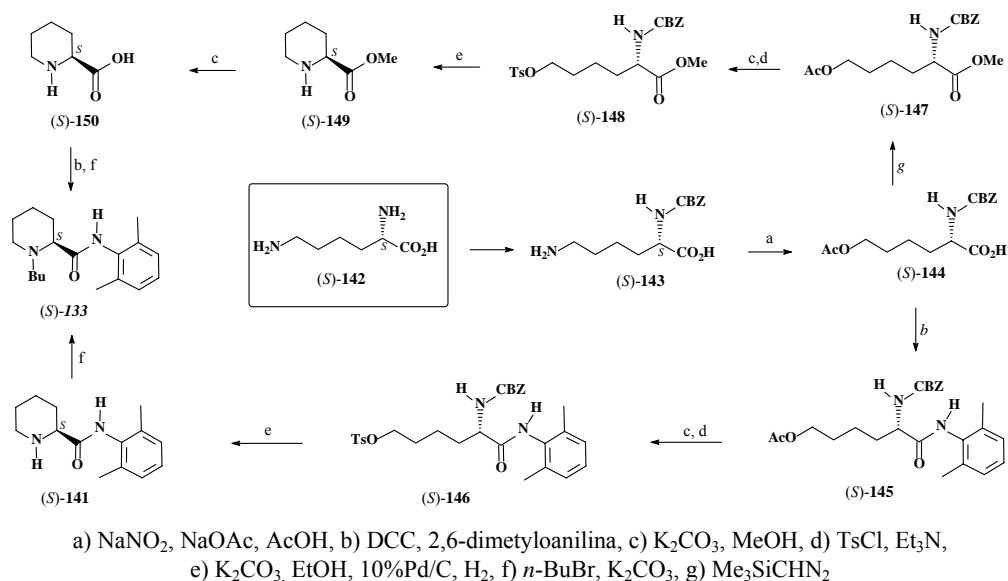
Szeroko zakrojone badania w tym zakresie wykazały wielokrotnie, że jedna forma optyczna leku ma większą aktywność od drugiej, a bywa i tak, że jeden ze stereoisomerów jest biologicznie nieaktywny lub wykazuje działania niepożądane [129]. Dlatego w przypadku wielu specyfików jest nieodzowne przeprowadzenie porównawczych badań aktywności farmakologicznej racematu i czystych enancjomerów, które można otrzymać przez rozdział bądź stereospecyficzną lub enancjoselektywną syntezę.



Schemat 12

Z grupy anestetyków lokalnych przykładem takim jest bupiwakaina **133**, której przemysłową syntezę odmiany racemicznej przedstawiono na schemacie 12. Substratem był kwas pirydyno-2-karboksylowy **138**, z którego w dwuetapowej syntezie otrzymano przejściowy amid **141** bądź przez uwodornienie amidu pirydynowego **139** lub związanie racemicznego kwasu piperolinowego **140** z 2,6-dimetyloaniliną. Alkylowanie aminokwasowego atomu azotu wykonano za pomocą bromku butylu i węgla potasu lub w wyniku redukcyjnej aminacji za pomocą butanolu. Pochodna **141** była również użyta do syntezy racemicznych anestetyków **130** (mepiwakainy) i **132** (ropiwakainy) [130].

Hutton i in. [130] zaprezentowali stereospecyficzną syntezę (*S*)-enancjomeru bupiwakainy (*S*)-**133** z łatwo dostępnego i taniego chiralnego surowca (*S*)-lizyny (*S*)-**142**. Jej kolejne etapy przedstawiono na schemacie 13.



Schemat 13

Po dodaniu kwasu octowego do N^α -CBZ (*S*)-lizyny (*S*)-**143** zabezpieczonej azotem sodu i zdeaminowaniu uzyskano octan (*S*)-**144**, który był następnie wiązany z 2,6-dimetyloaniliną. Otrzymano amid (*S*)-**145** z dobrą wydajnością (70%). Acetoksypochodna została dalej przekształcona w odpowiedni tozylan (*S*)-**146**, który po deprotekcji grupy aminowej poddano stereospecyficznej cyklizacji, uzyskując chiralny amid (*S*)-**141** o czystości enancjomerycznej >98% ee. W ostatnim etapie użyto bromku *n*-butylowego w obecności węgla potasu i otrzymano oczekiwaną chiralną bupiwakainę (ang. *levobupivacaine*) (*S*)-**133** [130]. N^α -CBZ (*S*)-lizyna (*S*)-**143** może być również wykorzystana do syntezy optycznie czynnego kwasu (*S*)-pipekolinowego (*S*)-**150** w sześciopiętowej procedurze przedstawionej na schemacie 13. Kwas ten jest znakomitym prekursorem do otrzymywania (*S*)-enancjomerów związków **130–134**.

Wyniki badań *in vivo* czystych enancjomerów oraz racematu bupiwakainy wykazały większą aktywność (dłuższy czas działania) dla (*S*)-(-)-**133** bez różnic w sile blokady nerwów. Było wiadome, że (*R,S*)-bupiwakaina **133** wykazuje toksyczne działanie na układ sercowo-naczyniowy oraz ośrodkowy układ nerwowy (o.u.n.). Odpowiedzialny za te uboczne skutki okazał się (*R*)-(+)-enancjomer [131].

W syntezie chiralnych anestetyków lokalnych zostały również wykorzystane bicykliczne pochodne terpenowe posiadające ściśle określone centra stereogenne. W latach dziewięćdziesiątych opisano syntezę i aktywność miejscowo znieczulającą pochodnych kamfory [132], 1,8-cineolu [133] oraz związków z układem bornanu [134, 135].

Stwierdzona aktywność znieczulająca myrtekainy (nopoksaminy) **137** i wymienionych analogów terpenoidowych świadczy o tym, że związki o takiej budowie, w których fragment aromatyczny został zastąpiony układem terpenowym, mogą być interesującymi analgetykami. Dlatego podjąłem syntezy analogicznych połączeń z wykorzystaniem (+)-3-karenu **1**.

3.4.2. Leki kardiotropowe

Leki o działaniu kardiotropowym są stosowane do normalizacji pracy serca. Zaburzenia pracy serca mogą wynikać z:

- uszkodzenia czynności układu bódźoprzewodzącego serca,
- upośledzenia kurczliwości mięśnia sercowego,
- zmniejszenia przepływu wieńcowego.

Nieprawidłowości w układzie bódźoprzewodzącym powodują niemierność (arytmie) pracy mięśnia sercowego. Do leczenia tych schorzeń stosuje się leki przeciwartrytmiczne. Są one obecnie klasyfikowane na podstawie zdolności do modyfikowania procesów elektrofizjologicznych w komórkach układu bódźoprzewodzącego serca i włóknach mięśnia sercowego. William w 1969 r. zaproponował podział leków przeciwartrytmicznych na cztery grupy:

I. Blokujące kanały sodowe, do których należą leki:

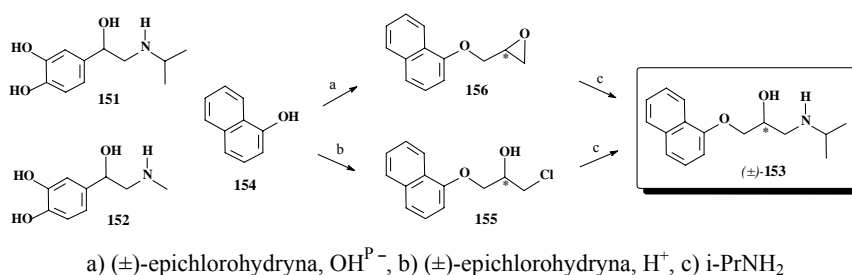
- wydłużające czas trwania potencjału czynnościowego (chinidyna),
- skracające czas trwania potencjału czynnościowego (lidokaina),
- nie wpływające na czas trwania potencjału czynnościowego (propafenon).

II. Blokujące receptory β -adrenergiczne (β -adrenolityki).

III. Blokujące kanały potasowe.

IV. Blokujące kanały wapniowe.

Leki β -adrenolityczne tworzą jedną z najmłodszych grup leków, odkrytych przypadkowo w połowie lat sześćdziesiątych podczas badań nad otrzymywaniem nowych pochodnych izoprenaliny **151**, która jest pochodną adrenaliny **152**, sympatykomimetyku pobudzającego układ współczulny [136].



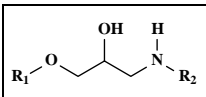
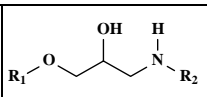
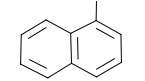
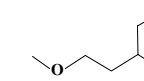
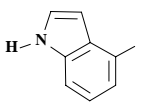
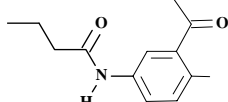
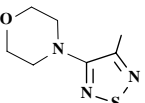
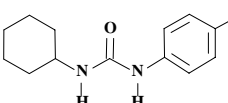
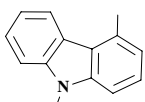
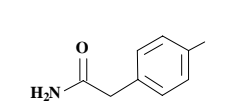
Schemat 14

Jednym z najlepiej rozpoznanych leków przeciwartrytmicznych i pierwszym β -adrenolitykiem, który zrewolucjonizował leczenie schorzeń kardiologicznych, takich jak nadciśnienie tętnicze czy niemierność pracy serca, był propranolol **153**. Został on wprowadzony do farmakopei przez angielską firmę Imperial Chemical Industries (ICI)

pod nazwą inderal [137]. Związek ten jest monoeterem arylowym izopropylaminopropanolu. W przemyśle farmaceutycznym odmianę racemiczną (\pm)-**153** otrzymuje się, działając epichlorohydryną na β -naftol **154**. W zależności od środowiska reakcji powstaje pochodna chlorohydrynowa **155** bądź epoksydowa **156**, które następnie poddaje się reakcji z izopropylaminą (schemat 14).

Pochodne aryloksyalkiloaminopropanolu tworzą bardzo liczną grupę leków. Fragment alkiloaminooksypropanolu stanowi trzon budowy wszystkich związków. Jako podstawnik grupy aminowej występuje przeważnie ugrupowanie izopropylowe, rzadziej *tert*-butylowe. W poszukiwaniu nowych, bardziej aktywnych analogów **153** poddano modyfikacji fragment arylowy cząsteczki. (tabela 2)

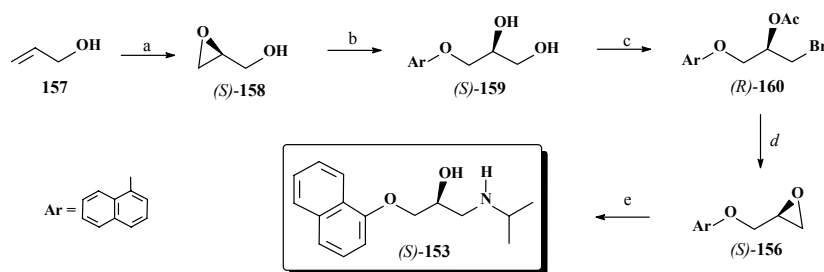
Tabela 2. Leki β -adrenolityczne, pochodne 1-aryloksy-3-alkilamino-2-propanolu
Table 2. β -Adrenolytic drugs, 1-aryloxy-3-alkilamino-2-propanol derivatives

	R ₁	R ₂		R ₁	R ₂
Propranolol		<i>i</i> -Pr	Metoprolol		<i>i</i> -Pr
Pindolol		<i>i</i> -Pr	Acebutolol		<i>i</i> -Pr
Tymolol		<i>t</i> -Bu	Talinolol		<i>t</i> -Bu
Karazolol		<i>i</i> -Pr	Atenolol		<i>i</i> -Pr

Cząsteczki wszystkich tych analogów mają chiralny atom węgla związany z grupą hydroksylową w łańcuchu bocznym. Występują więc w postaci (*S*)- lub (*R*)-enancjomerów. Dla przemysłu farmaceutycznego większe znaczenie mają enancjomery bardziej aktywne, gdyż ich optyczna aktywność wpływa na siłę działania leku. Przeprowadzone testy farmakologiczne wykazały, że (*S*)-enancjomer jest 100 razy aktywniejszy od (*R*)-izomeru [29, 138].

W stereokontrolowanych syntezach lewoskrętnego (–)-propranololu (*S*)-**153**, przedstawionych na schematach 15–17, wykorzystano następujące metody enancjoselektywne:

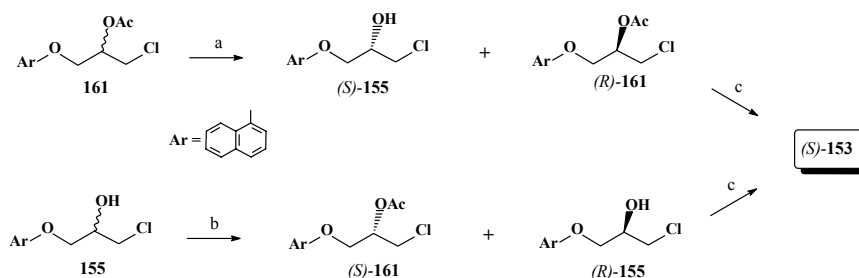
1. Asymetryczną epoksydację alkoholu allilowego **157** za pomocą hydronadtlenku kumenu wobec (+)-winianu diizopropylu (DIPT). Następujące w kolejnym etapie otwarcie pierścienia epoksydowego prowadziło do aryloksydolu (*S*)-**159**, który przekształcono w epoksyeter (*S*)-**156**. Otwarcie pierścienia oksiranowego za pomocą izopropylaminy dostarczało oczekiwanego (*S*)-**153** [139] (schemat 15).



a) $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, (+)-DIPT, hydronadtlenek kumenu,
b) ArONa , $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, *t*-BuOH, c) HBr, AcOH, d) OH^- , e) *i*-PrNH₂, H₂

Schemat 15

2. Chemoenzymatyczny rozdział za pomocą lipaz produktów przejściowych 1-chloro-3-(1-naftyloksy)-2-propanolu **155** i jego acetoksy pochodnej **161**. Uzyskane w ten sposób enancjomery (*R*)-**155** i (*R*)-**161** w reakcji z izopropylaminą w środowisku zasadowym przekształcono w (–)-propranolol (*S*)-**153** [140] (schemat 16)

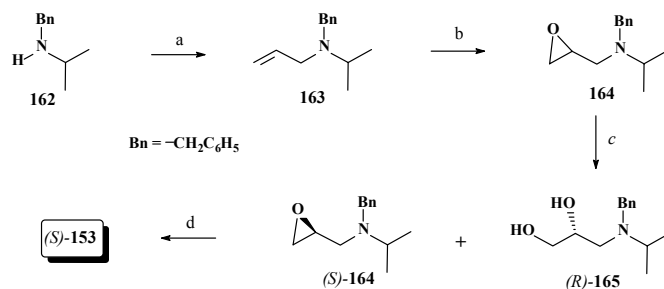


a) lipaza PS, *n*-BuOH lub H₂O, b) lipaza PS, AcOCH=CH₂, c) *i*-PrNH₂, OH⁻

Schemat 16

3. Hydrolityczny rozdział kinetyczny (HKR) *N*-benzyl-*N*-izopropyl-2,3-epoksypropylo-aminy **164** z użyciem wody w obecności katalizatorów Jacobsena. Otrzymaną mieszaninę enancjomerów rozdzielono chromatograficznie, a następnie epoksyaminę (*S*)-**164** przeprowadzono w reakcji z β-naftolem w obecności trietyloaminy w enancjomerycznie czysty β-bloker (*S*)-**153** [141] (schemat 17)

Na uwagę zasługuje również nieswoiste działanie niektórych β-adrenolityków. Propranolol **153** wykazuje na przykład aktywność miejscowo znieczulającą trzykrotnie większą od prokainy **122** [142].



a) CH₂=CHCH₂Br, NaOH, DME, b) H₂O, Li₂PdCl₄/CuCl₂, DMF, Na₂S·9H₂O,
c) H₂O, (S,S)-(salen)Co(III)OA, d) ArOH, Et₃N

Schemat 17

W przypadku pochodnych propranololu zastosowanie analogii wykorzystanej dla preparatów miejscowo znieczulających wydawało się również bardzo ciekawe. Zastępując układ aromatyczny hydroksypochodnymi układu karanu i bicyklo[3.1.0]heksanu o określonej budowie przestrzennej, spodziewałem się uzyskać chiralne połączenia o interesujących właściwościach farmakologicznych. Aktywność uzyskanych pochodnych przeszła moje najśmielsze oczekiwania. (rozdział 4.5.3)

3.4.3. Pochodne kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Leki nootropowe

Kwas γ -aminomasłowy (GABA) **166**, wyizolowany po raz pierwszy przez Roberta w 1950 roku, jest głównym neuroprzekaźnikiem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym [143]. Ocenia się, że w zależności od obszaru mózgu 20–50% wszystkich synaps stanowią synapsy gabaergiczne, a stężenie tego kwasu jest od 200 do 1000 razy większe niż innych neuroprzekaźników, takich jak np. dopamina, serotonina czy acetylocholina [144]. Zaburzenia neurotransmisji w układzie gabaergicznym objawiają się pewnymi chorobami neurologicznymi i psychicznymi. Uszkodzenie funkcji receptorów GABA zostało potwierdzone w epilepsji [145], schizofrenii [146], płasawicy Huntingtona [147], chorobie Alzheimera [148] czy Parkinsona [149]. Dlatego z jednej strony rozwijane są badania poznawcze dotyczące fizjologicznej roli GABA, molekularnej budowy receptorów gabaergicznych [150], z drugiej zaś strony na całym świecie trwają poszukiwania nowych substancji o ściśle określonych strukturach, mających pośredni lub bezpośredni wpływ na ten układ, które w przyszłości byłyby wykorzystane w terapii.

Synteza kwasu γ -aminomasłowego **166** odbywa się w neuronach gabaergicznych. Bezpośrednim prekursorem GABA jest kwas glutaminowy **167**, który ulega dekarboksylacji z udziałem enzymu – dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD) [144].

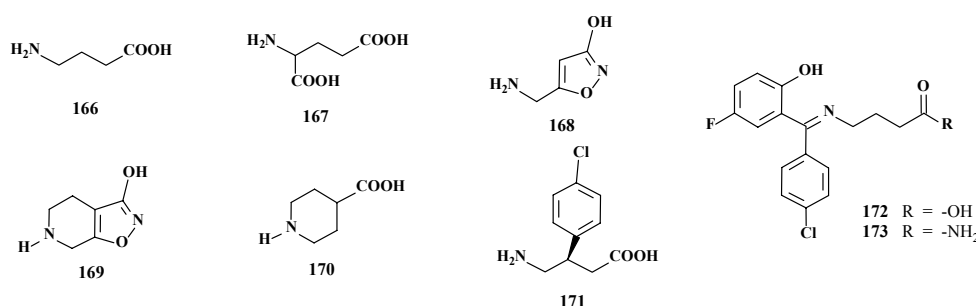
GABA oddziałuje na trzy klasy receptorów, w których odrębnie mogą znajdować się subpopulacje różniące się budową molekularną, rozmieszczeniem oraz charakterystyką farmakologiczną. Są to receptory GABA_A, GABA_B i GABA_C [151].

Wiele nowych hipotez dotyczących mechanizmu powstawania padaczki sugeruje, że zwiększenie hamującego działania neuronów gabaergiczných może być ważnym czynnikiem w kontroli różnorodnych drgawek [152].

Potencjalnymi lekami przeciwdrgawkowymi mogą być związki bezpośrednio oddziałujące ze strukturami receptorowymi, takie jak:

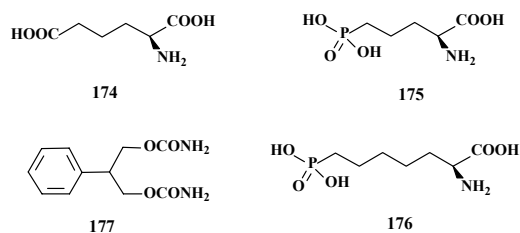
- agoniści receptorów gabaergiczných,
- antagoniści receptorów NMDA (kwasu *N*-metylo-*D*-asparaginowego),
- związki neuromodulatorowe, wpływające na poziom GABA przez zwiększenie lub zmniejszenie jego zawartości w tkance mózgowej.

Do agoniści receptorów gabaergiczných należą m.in. muscimol **168** i THIP (4,5,6,7-tetrahydroizoksazolo-[5,4-*c*]piperydyn-3-ol) **169** [153], kwas izonipekatinowy **170**, baklofen **171** [154] oraz najnowsze preparaty: gabamid **172** i progabid **173** [155] (rys. 14).



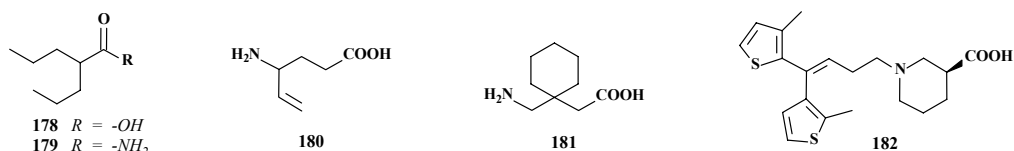
Rys. 14. Agoniści receptorów gabaergiczných
Fig. 14. Agonists of gabaergic receptors

Antagonistami receptorów NMDA okazały się kwas *D*- α -aminoadypinowy **174**, pochodne kwasów aminofosfonowych, kwasy *D*-AP5 (*D*-2-amino-5-fosfonopentanowy) **175** i *D*-AP7 (*D*-2-amino-7-fosfonoheptanowy) **176** oraz felbamat **177** [156] (rys. 15).



Rys. 15. Antagoniści receptorów NMDA
Fig. 15. Antagonists of NMDA receptors

Do związków neuromodulatorowych hamujących czynność enzymów w biotransformacji GABA należą: kwas walproinowy **178** oraz jego amid walpromid **179** [157], wigabatryna **180** [158], selektywny inhibitor transaminazy GABA-T oraz najnowsze specyfiki gabapentyna **181** [159] i tiagabina **182** [159, 160] (rys. 16).



Rys. 16. Neuromodulatory kontrolujące poziom GABA

Fig. 16. Neuromodulators controlling the GABA level

Zaburzenia procesów pamięci, uwagi, procesów poznawczych będące skutkiem upośledzenia funkcji komórek mózgowych stanowią poważny problem medyczny. Zmiany mózgowe, takie jak choroba Alzheimera, demencja, stany pourazowe, po zabiegach neurochirurgicznych, zatrucia alkoholem czy narkotykami, zmiany spowodowane zakażeniami lub przewlekłą niewydolnością krążenia mózgowego wymagają stosowania odpowiednich leków. Leki te nazywa się nootropowymi (gr. *noos* – myśl, umysł, *tropos* – zwrot, odwrócenie) [161] i ze względu na odmienny mechanizm działania wyróżnia się z nich leki wpływające głównie na procesy poznawcze, czyli o działaniu prokognitywnym [162, 163]. Leki nootropowe stanowią grupę leków ośrodkowego układu nerwowego, które nie wykazują właściwości charakterystycznych dla leków psychotropowych, tj. nie działają neuroleptycznie, kojąco ani przeciwdepresyjnie. Leki te mają przed wszystkim wpływ na procesy pamięciowe, na uczenie się i rozpoznawanie. Działanie to jest wynikiem poprawy metabolizmu w komórkach neuronalnych, gdzie nasilają się procesy przemiany węglowodanów, zwiększając poziom glukozy i mleczanów oraz przyspieszają przemiany fosfolipidów. Uzyskana w ten sposób energia jest zużytkowana na poprawę stanu czynnościowego komórek nerwowych, nie wpływając bezpośrednio na procesy neuroprzekaznikowe w ośrodkowym układzie nerwowym [164].

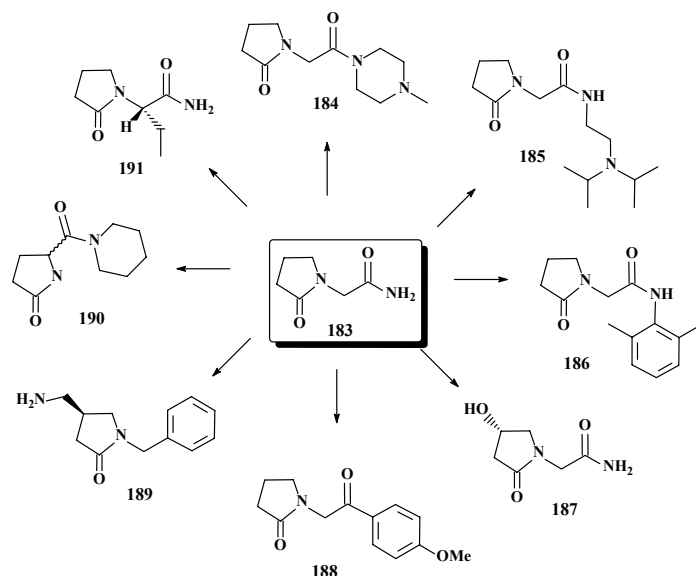
Pierwszym (1973 r.) i najlepiej poznany oraz najczęściej wykorzystywanym w terapii lekiem nootropowym jest piracetam **183** (Nootropil) [165]. Cząsteczki piracetamu układ γ -laktamu, tj. pirolidyn-2-onu, będącego produktem cyklizacji kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Preparat ten ma zastosowanie we wszystkich przypadkach, w których dochodzi do upośledzenia funkcji komórek mózgowych, jest wykorzystywany w geriatricznym i leczeniu otępienia w wieku starczym. Badania nad analogami piracetamu doprowadziły do otrzymania nowych pochodnych o działaniu nootropowym. Stanowią one grupę racetamów. Modyfikacje strukturalne cząsteczki piracetamu dotyczyły zarówno pierścienia pirolidyn-2-onu, jak i podstawnika amidowego [166] (rys. 15).

N-Podstawioną pochodną piracetamu jest piperacetam **184**, w którym atom azotu został wbudowany w układ piperazyny [164] oraz wprowadzony do lecznictwa 1993 r. pramiracetam **185** z rozbudowanym podstawnikiem diizopropylowym w łańcuchu bocznym [167]. Najnowszym lekiem z tej grupy jest czekający na rejestrację nefiracetam **186**, który we fragmencie amidowym ma lipofilowy podstawnik 2,6-dimetylofenyloxy [166] (rys. 17).

Inną grupę pochodnych piracetamu **183** stanowią związki zawierające dodatkowe podstawniki w pierścieniu pirolidyn-2-onu, ale tylko oksiracetam **187** został

zarejestrowany w 1987 r. jako lek nootropowy. Cząsteczka ma centrum chiralne w pozycji 4 w pierścieniu w wyniku wprowadzenia grupy hydroksylowej. Testy przeprowadzone dla obu enancjomerów nie wykazały jednak różnic w aktywności farmakologicznej i preparat ten stosowany jest w formie racematu [165].

Aniracetam **188**, pochodna z podstawnikiem anizoilowym, wprowadzona do farmakopei w 1993 r. jest jednym z najlepiej zbadanych leków prokognitywnych natomiast nabracetam **189** nadal oczekuje na rejestrację. Porównawcze badania aktywności obu enancjomerów **189** wykazały, że (*S*)-(-)-stereoizomer jest nieznacznie bardziej silniejszym cholinomimetykiem [166] (rys. 17).



Rys. 17. Racetamy
Fig. 17. Racetams

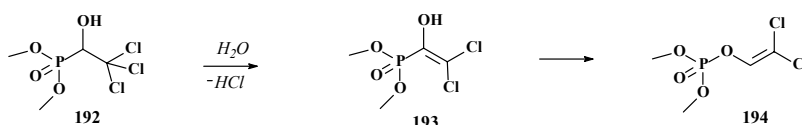
Kolejną pochodną pyrrolidyn-2-onu, a także kwasu piroglutaminowego o właściwościach nootropowych jest fisoracetam **190**, znajdujący się w III fazie badań klinicznych. Spośród wielu α -podstawionych pochodnych piracetamu najbardziej interesujący okazał się etiracetam **191**. Ta etylo pochodna w formie mieszaniny racemicznej była stosowana w leczeniu ludzi starszych z upośledzoną koncentracją i zaburzeniami pamięci [164]. Późniejsze badania aktywności farmakologicznej czystych enancjomerów wykazały, że (*R*)-(+)-stereoizomer jest nieaktywny (*S*)-(-)-enancjomer zaś oprócz aktywności antyamnezycznej ma silne właściwości przeciwdrgawkowe i pod nazwą Lewetriacetamu oczekuje na rejestrację jako lek przeciwpadaczkowy [166].

Kończąc omawianie grupy związków chemicznych o właściwościach nootropowych, chciałbym przytoczyć przykład, który pokazuje, jak nieoczekiwane

mogą być losy i przeznaczenie związków chemicznych otrzymanych syntezach w projektowanych w określonym celu.

Acetylocholinoesteraza jest specyficznym działającym enzymem, powodującym hydrolizę acetylocholinylu. W ustroju człowieka obecne są pseudocholinoesteraza i butyrylocholinoesteraza, których zadaniem jest hydroliza acetylocholinylu i innych estrów. Inhibitory acetylocholinoesterazy zdolne do przenikania do ośrodkowego układu nerwowego (bariera krew–mózg) mają kapitalne znaczenie w leczeniu zaburzeń pamięci, w tym choroby Alzheimera.

Metrifonat **192** jest estrem kwasu fosfonowego, który został wprowadzony na rynek przez firmę Bayer w 1952 r. jako środek o działaniu owadobójczym. W latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku badania aktywności farmakologicznej tego preparatu wykazały, że metrifonat jest doskonałym inhibitorem acetylocholinoesterazy, blokującym enzym w sposób nieodwracalny. Powstała hipoteza, że powolne uwalnianie czynnika potrzebne do zwiększenia stężenia acetylocholinylu wpłynie korzystnie na efekt terapeutyczny w zaburzeniach pamięci i chorobie Alzheimera. Okazało się, że metrifonat **192** jest unikatowym związkiem wśród inhibitorów acetylocholinoesterazy, gdyż jako nieaktywny prolek dopiero w środowisku wodnym przekształcał się spontanicznie w nieenzymatycznej reakcji hydrolizy do aktywnego metabolitu DDVP **194** tj. 2,2-dichlorowinylo-dimetylofosforanu (dichlorvos) przez produkt eliminacji chlorowodoru **193**. Związek **192** od 1990 r. przeszedł wszystkie fazy badań klinicznych i od 1998 r. jest stosowany w terapii choroby Alzheimera [168] (schemat 18).



Schemat 18

Tabela 3. Światowa sprzedaż farmaceutyków i leków w postaci pojedynczych enancjomerów
Table 3. Worldwide sale of pharmaceuticals and single-enantiomer drugs

Rok	Całkowita sprzedaż w mld USD	Leki chiralne	
		Sprzedaż w mld USD	Udział % w rynku
1999	360	115	32
2000	390	133	34
2001	368	139	36
2002	387	152	39

Ostatnie dziesięciolecie to ogromny przełom zarówno w stereokontrolowanej syntezie katalizowanej regio- bądź stereospecyfikami, jak i prowadzonej za pomocą biotransformacji mikrobiologicznych. Aplikacje tych metod, zwłaszcza w przemyśle

farmaceutycznym, stały się stymulatorem rozwoju nowej technologii, zwanej chirotechnologią, która pozwala uzyskiwać chiralne leki w postaci odmian enancjomerycznych lub diastereoizomerycznych oraz prowadzić porównawcze badania ich aktywności farmakologicznej [169].

W ostatnich latach następuje stały wzrost udziału leków w postaci pojedynczych enancjomerów w światowej sprzedaży farmaceutyków [170, 171] (Tab. 3).

Chirotechnologia obficie korzysta z puli naturalnych związków chiralnych (ang. *chiral pool*), które stanowią bazę substratową w rozlicznych syntezach. Przykładem jest stereoselektywna synteza cyklobutylowych analogów GABA z bicyklicznego ketonu monoterpenu ($-$)-(*S*)-werbenonu [172]. Wykorzystanie więc (+)-3-karenu **1** jako atrakcyjnego chiralnego syntonu w zaplanowanych przez mnie syntezach pochodnych o potencjalnych właściwościach farmakologicznych wydawało się ze wszech miar celowe i interesujące.

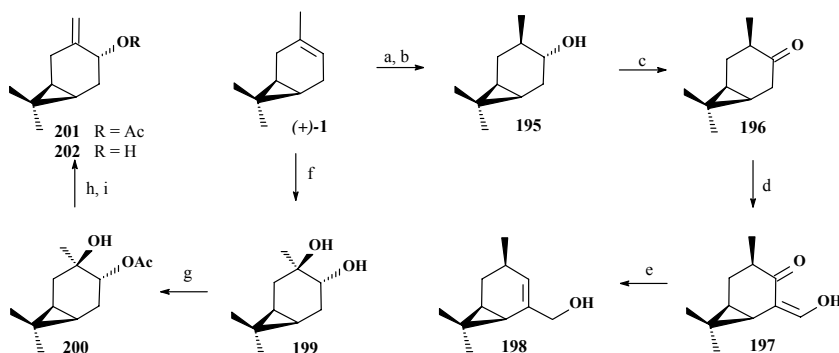
4. Badania własne

4.1. Synteza produktów pośrednich do otrzymywania zaplanowanych połączeń biologicznie aktywnych

Obecność podwójnego wiązania w cząsteczce (+)-3-karenu **1** stwarza możliwość prowadzenia syntezy bądź z zachowaniem układu *gem*-dimetylobicyklo[4.1.0]heptanu bądź z wewnątrzcząsteczkowym przegrupowaniem do sześciowęglowego układu bicyklo[3.1.0]heksanu oraz *gem*-dimetylocykloheksanu. Przemiany chemiczne (+)-3-karenu umożliwiają również reakcję otwarcia układu bicyklicznego. Szczególnie cenne są syntezy z otwarciem pierścienia cykloheksanowego i z zachowaniem pierścienia cyklopropanowego, gdyż przebiegają one bez utraty chiralności zwornikowych atomów węgla.

4.1.1. Pochodne bicyklo[4.1.0]heptanu

Tlenowe pochodne z zachowanym układem karanu, będące produktami pośrednimi do dalszych syntez, otrzymałem metodami wcześniej opracowanymi i stosowanymi w naszym zespole badawczym*.



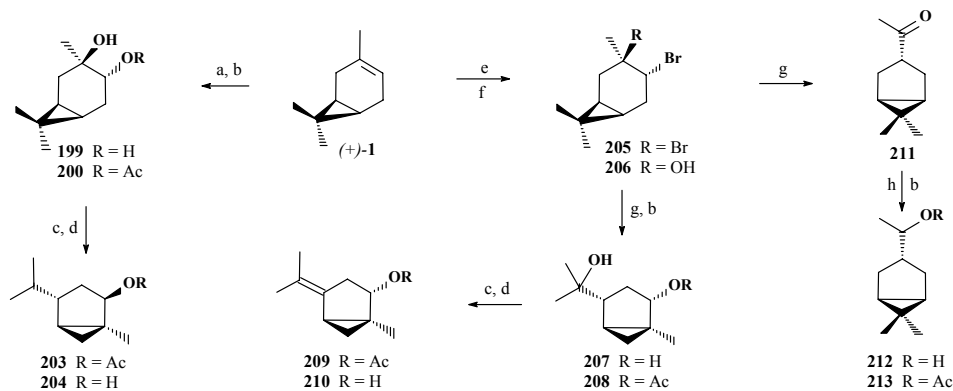
- a) B_2H_6 , b) H_2O_2 , c) $Na_2Cr_2O_7$, d) $HCOOEt/MeONa$, e) $LiAlH_4$,
f) $H_2O_2/AcOH$, g) $AcCl/Py$, h) $POCl_3/Py$, i) KOH

Schemat 19

*Zespół Chemii Produktów Naturalnych.

Produkty pośrednie uzyskano w następujący sposób (schemat 19): (-)-*cis*-karan-4-on **196** zsyntetyzowałem bezpośrednio z (+)-3-karenu **1** w dwuetapowej syntezie borowodorowania i utlenienia a następnie oksydacji tworzącego się krystalicznego (-)-*cis*-karan-*trans*-4-olu **195** [173].

Kondensacja ketonu **196** z mrówczanem etylu w obecności metanolanu sodu dostarczyła (-)-5-hydroksymetyleno-*cis*-karan-4-onu **197**, który po redukcji LiAlH₄ tworzył mieszaninę diastereoizomerycznych alkoholi i dioli, wśród których znajdował się (-)-5-hydroksymetylo-*cis*-4-karen **198**, charakteryzujący się interesującymi właściwościami sensorycznymi [174] (schemat 19).



a) H₂O₂/AcOH, b) AcCl/Py, c) POCl₃/Py, d) KOH, e) Br₂, f) NBS, g) Ag₂O, h) LiAlH₄

Schemat 20

(-)-3(10)-Karan-*trans*-4-ol **202** został otrzymany w czteroetapowej procedurze z (+)-**1** [175]. Hydroksylacja (+)-3-karenu, a następnie estryfikacja drugorzędowej grupy hydroksylowej w pozycji C-4 diolu **199**, dostarczyła hydroksyoctan **200**. Dehydratacja **200** za pomocą POCl₃ dała mieszaninę acetoksypochodnych bicyklo[4.1.0]heptanu **201** i bicyklo[3.1.0]heksanu **203**. Alkaliczna (KOH w etanolu) hydroliza tej mieszaniny prowadziła do mieszaniny odpowiednich alkoholi: (-)-3(10)-karan-*trans*-4-olu **202** (schemat 19) i (+)-*trans*-4-isopropenylo-1-metylobicyklo[3.1.0]heksan-*cis*-2-olu **204** (schemat 20). Czyste alkohole **202** i **204** zostały wyizolowane z mieszaniny przez wielokrotną krystalizację ich *p*-nitrobenzoosanów, a następnie hydrolizę rozdzielonych estrów [175] (schemat 19 i 20).

4.1.2. Pochodne bicyklo[3.1.0]heksanu i cykloheksanu

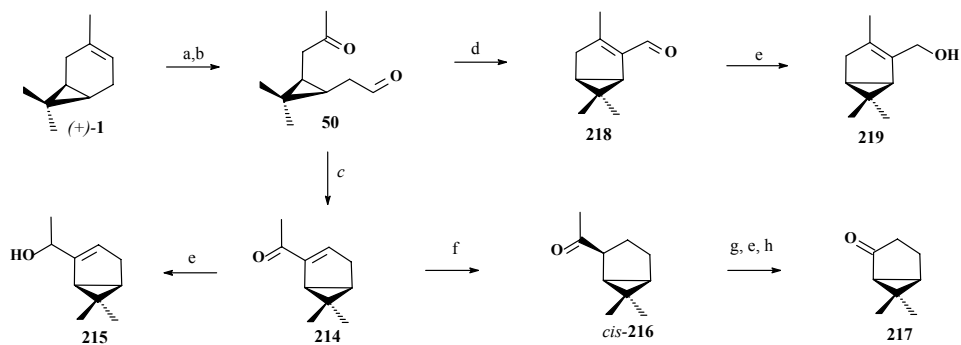
Przegrupowanie układu karanu (bicyklo[4.1.0]heptanu) do układu bicyklo[3.1.0]heksanu może przebiegać w dwojaki sposób. Można je uzyskać przez addycję do podwójnego wiązania w (+)-**1**. Związkami pośrednimi w takich przemianach są: (1*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-(-)-*trans*-karan-3,4-diol **199**, otrzymany w wyniku utlenienia H₂O₂

w kwasie octowym [176], (1*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-(-)-3,4-dibromo-*trans*-karan **205** uzyskany w reakcji bromowania [177] oraz (1*S*,3*R*,4*R*,6*R*)-(-)-4-bromo-*trans*-karan-3-ol **206**, będący produktem działania *N*-bromoimidu kwasu bursztynowego (NBS) na (+)-3-karan **1** [178].

W cząsteczkach wszystkich tych pochodnych występuje pozycja *trans*-diaksjalna podstawników Br bądź OH. W kolejnym etapie pod wpływem czynnika dehydratującego (POCl₃/Py) działającego na hydroksyoctan **200** następuje wewnątrzcząsteczkowe transanularne przegrupowanie pierścienia cyklopropanowego z utworzeniem *cis*-octanu **203** w układzie bicyklo[3.1.0]heksanu. Po hydrolizie tworzy on drugorzędowy *cis*-alkohol **204** [179].

Inny był przebieg przegrupowania w reakcji tlenku srebra z dibromokaranem **205**. W tym przypadku oprócz głównego produktu *trans*-3-acetylo-6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heksanu **211** powstawał *trans*-diol **207**. Mono-octan diolu **208** poddany dehydratacji tworzył mieszaninę nienasyconych *trans*-octanów z przewagą **209**, oznaczającego się podwójnym wiązaniem w pozycji egzocyklicznej, który po hydrolizie dawał *trans*-alkohol **210** [180]. Keton **211** był również głównym produktem w reakcji bromochydryny **206** z Ag₂O [178]. Podczas tworzenia pochodnej acetylowej **211** zostaje zachowany układ *gem*-dimetylocyklopropanu, pierścień cykloheksanu ulega natomiast kontrakcji. Redukcja ketonu **211** prowadziła do drugorzędowego alkoholu **212** [177], który został następnie przekształcony w odpowiedni octan **213** o bardzo ciekawych właściwościach zapachowych [181] (schemat 20).

Inny sposób przegrupowania układu bicyklo[4.1.0]heptanu do układu bicyklo[3.1.0]heksanu polega w pierwszym etapie na otwarciu pierścienia cykloheksanowego. W tym przypadku była stosowana reakcja ozonolizy, a następnie redukcyjny rozkład produktu pośredniego (ozonku) za pomocą pyłu cynkowego w kwasie octowym, co prowadziło do ketoaldehydu **50** z zachowaniem chiralności w pierścieniu cyklopropanowym. Następnie ketoaldehyd **50** został poddany wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej. W zależności od warunków procesu otrzymywałem różne produkty pośrednie do dalszych syntez (schemat 21).

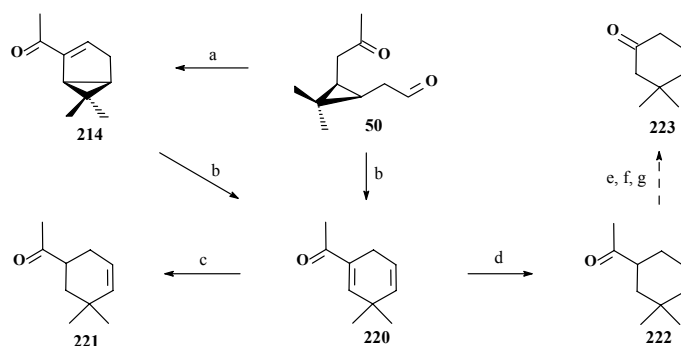


a) O₃, b) Zn, AcOH, c) 5% NaOH, d) AcOH, e) LiAlH₄, f) H₂/Ni_{Ra} g) C₆H₅CO₃H, h) Na₂Cr₂O₇

Schemat 21

Pierwszy z nich, (+)-2-acetylo-6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heks-2-en **214**, był zsyntetyzowany metodą Matsui i in. [46] z użyciem 5% wodnego roztworu NaOH. Stosując natomiast w kondensacji **50** azeotropową dehydratację w warunkach kwaśnych [182] z użyciem buforu: kwas octowy–morfolina (1:1), otrzymywałem (–)-3,6,6-trimetylobicyklo[3.1.0]heks-2-en-2-karboaldehyd **218**. Redukcja ketonu **214** i aldehydu **218** wodorkiem litowoglinowym dawała α,β -nienasycone alkohole **215** [183] i **219** [184] (schemat 21). α,β -Nienasycony enon **214** w reakcji uwodornienia tworzył mieszaninę nasyconych ketonów *cis*- i *trans*-**216** w stosunku 9:1, z której metodą wielokrotnej krystalizacji semi-karbazonów wyodrębniono czysty izomer *cis*-**216**. Bicykliczny keton **217** uzyskałem w trzyetapowej procedurze w wyniku reakcji utlenienia Baeyera–Villigera, redukcji otrzymanego octanu oraz jego utlenienia metodą Brona–Garga [185].

Zupełnie inny przebieg wewnątrzcząsteczkowej kondensacji ketoaldehydu **50** obserwuje się w przypadku działania etanolanu sodu. Prowadząc reakcję w warunkach wodno-alkoholowych (NaOH/EtOH), otrzymuje się mieszaninę ketonów **214** i **220** w stosunku 1:9 [186].



a) 5% NaOH, b) EtONa, c) Zn/KOH, d) H₂/Ni_{Ra}, e) m-CPBA, f) LiAlH₄, g) Na₂Cr₂O₇

Schemat 22

W zastosowanej przeze mnie modyfikacji reakcji, polegającej użyciu bezwodnego etanolanu sodu, produktem reakcji był wyłącznie 1-acetylo-3,3-dimetylocykloheksa-1,4-dien **220** [187]. Selektywna redukcja dienonu **220** za pomocą cynku w wodnym roztworze KOH dostarczyła enonu **221**, katalityczne uwodornienie zaś wobec niklu Raneya dało nasycony keton **222**. 3,3-Dimetylocykloheksan-1-on **223** zsyntetyzowałem w trzyetapowej procedurze: reakcji Baeyera–Villigera, redukcji uzyskanego octanu oraz utlenieniu alkoholu metodą Brona–Garga (schemat 22).

4.2. Synteza związków zapachowych

Synteza związków zapachowych przebiegała w trzech kierunkach. Rezultatem przeprowadzonych przeze mnie reakcji było otrzymanie pochodnych:

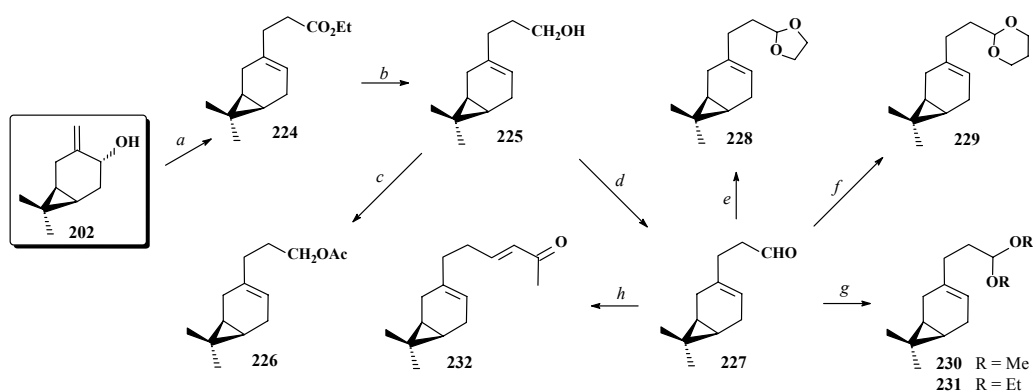
- z zachowanym układem karanu,

- z układem 6,6-dimetylobicyko[3.1.0]heksanu podstawionych w pozycjach C-2 i C-3,
- z układem *gem*-dimetylocykloheksanu.

Otrzymane analogi różniły się jedynie układem cyklicznym, miejscem podstawienia w pierścieniu, obecnością podwójnego wiązania lub pary izomerów *E/Z* lub *R/S* w cząsteczce. Umożliwiło to skorelowanie struktury i cech zapachowych tych połączeń. Wszystkie opisane w tym rozdziale pochodne zapachowe, a także w większości substancje pośrednie to nowe związki, zsyntetyzowane przeze mnie. Część syntez opublikowałem, pozostałe nie są dotychczas opisane w literaturze.

4.2.1. Pochodne z zachowanym układem karanu

(-)-3(10)-Karen-*trans*-4-ol **202** (schemat 23), związek kluczowy w prowadzonej syntezie, został poddany przegrupowaniu Claisena z zastosowaniem modyfikacji orto-octanowej [188]. Otrzymano γ,δ -nienasycony (+)-3-karen-10-ylooctan etylu **224** [189], który następnie zredukowano glinowodorkiem litu do (+)-2-(3-karen-10-ylo-



a) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, EtCO_2H , 138°C , b) LiAlH_4 , Et_2O , c) AcCl/Py , d) PCC , CH_2Cl_2 , e) $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, TsOH , toluen, f) $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, TsOH , toluen, g) $\text{CH}_3(\text{OR})_3$, TsOH , MeOH , h) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_3$, CH_2Cl_2

Schemat 23

etanolu **225** [190]. Reakcja estryfikacja przekształcała ten pierwszorzędowy alkohol w (+)-octanu 3-karen-10-yłu **226** [191]. Utlenienie **225** chlorochromianem pirydyny (PCC) [192] dało nietrwały aldehyd **227**, który łatwo ulegał utlenieniu i rozkładowi w temperaturze pokojowej. Aldehyd ten był związkiem pośrednim w syntezie acetalu **228**, **229**, **230**, **231**. Acykliczne acetyle, metylowy **230** i etylowy **231**, otrzymano w reakcji aldehydu **227** z ortoocetanem trimetylowym bądź trietylowym. Dioksoan **228** i dioksan **229** były produktami reakcji aldehydu **227** z glikolem etylenowym bądź 1,3-propanodiolem. Surowy aldehyd **227** był również produktem pośrednim w reakcji

przedłużenia łańcucha bocznego. Procedura Wittiga-Hornera z acetylidemotrifenylofosforanem dostarczyła mieszaniny produktów, z której metodą chromatografii kolumnowej wyizolowałem czysty (*E*)-izomer α,β -nienasyconego ketonu **232**, strukturalny odpowiednik cennych związków zapachowych – jononów (schemat 23).

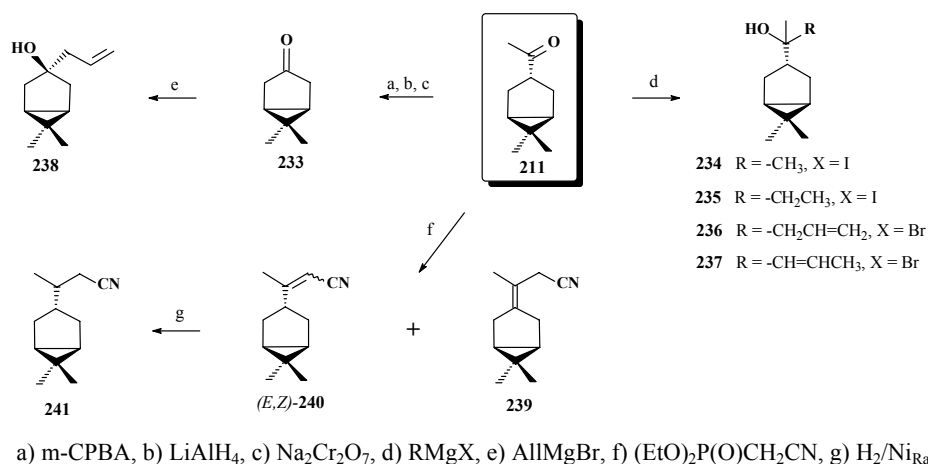
Szczegóły syntetyczne, dane fizykochemiczne i spektralne nowo otrzymanych związków **224-232** opisałem w publikacji [175] a najbardziej interesujące pod względem zapachowym połączenia opatentowałem [189-191]. Charakterystyka zapachowa omawianych związków zamieszczono w tabeli 5.

4.2.2. Pochodne 6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heksanu

Łatwość uzyskiwania tlenowych pochodnych bicyklo[3.1.0]heksanu z (+)-**1**, w wyniku nieskomplikowanych reakcji przedstawionych na schematach 20–21 pozwala wykorzystać je jako atrakcyjne chiralne syntony w syntezie związków zapachowych. Stosując znane metody przedłużania łańcucha bocznego, uzyskałem szereg nowych pochodnych tlenowych i nitylowych o interesujących właściwościach sensorycznych.

Pierwszym kluczowym substratem był *trans*-3-acetylo-6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heksan **211**, z którego otrzymałem szereg pochodnych podstawionych w pozycji C-3 z grupą hydroksylową, karbonylową estrową i nitylową (schematy 24–26).

Keton **211** został najpierw przekształcony w reakcji Grignarda w trzeciorzędowe alkohole **234**, **235**, **236** i **237** z użyciem odpowiednich halogenków alkylomagnezowych.



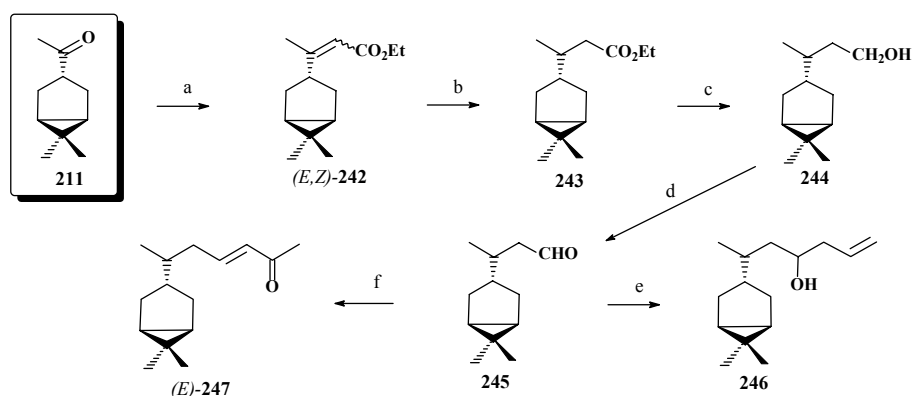
Schemat 24

W taki sam sposób uzyskałem alkohol **238**, używając w reakcji Grignarda ketonu **233** otrzymanego z pochodnej acetylowej **211** w wyniku trzyetapowej syntezy obejmującej utlenienie Baeyera–Villigera, redukcję otrzymanego octanu i utlenienie tworzącego się alkoholu drugorzędowego [193].

Następnie keton **211** poddałem procedurze Kornera–Wadswortha–Emmonsa z cyjanometylofosfonianem dietylowym, uzyskując mieszaninę α,β -nienasyconych nityli (E,Z)-**240** i β,γ -nienasyconego nitylu **239**. Migracja podwójnego wiązania z pozycji α,β - do β,γ - zdarza się często w modyfikowanej reakcji Wittiga–Hornera [194, 195]. Stosunek ilościowy obu form zależy m.in. od rodzaju rozpuszczalnika użytego w reakcji. W przypadku zastosowania mieszaniny dimetyloformamidu (DMF) i 1,4-dioksanu (2:1) otrzymałem wyłącznie mieszaninę nityli (E,Z)-**240** w stosunku 3:1. Stosując zaś w reakcji czysty DMF jako rozpuszczalnik, obserwowałem migrację podwójnego wiązania w β,γ -pozycję aż w 90%. Nasycony nityl **241** uzyskałem przez uwodornienie mieszaniny (E,Z)-**240** (schemat 24).

Użycie natomiast w tej samej procedurze karboetoksymetylofosfonianu dietylu prowadziło do powstawania mieszaniny α,β -nienasyconych estrów (E,Z)-**242** w stosunku 4:1 (schemat 25). Uwodornienie **242** wobec niklu-Raney'a dało jednorodny ester **243** [196] a po jego redukcji glinowodorkiem litu otrzymałem pierwszorzędowy alkohol **244**.

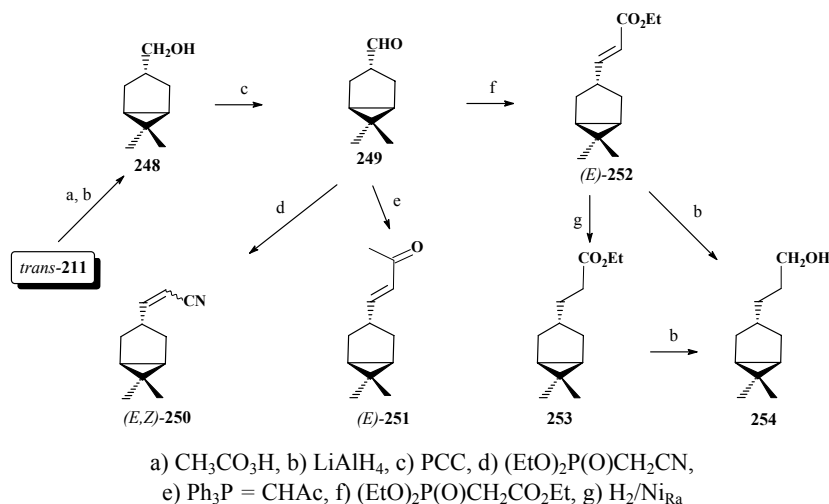
W kolejnym etapie przeprowadziłem utlenienie **244** chlorochromianem pirydyny, otrzymując aldehyd **245**, który w reakcji z bromkiem allilomagnezowym tworzył drugorzędowy alkohol **246**. Stosując natomiast w reakcji z **245** acetylidotrifenylofosforan obserwowałem znany już z wcześniejszych badań stereoselektywny przebieg reakcji Wittiga [197] i tworzenie się wyłącznie jednego izomeru α,β -nienasyconego ketonu (E)-**247** (schemat 25).



a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, b) $\text{H}_2/\text{Ni}_{\text{Ra}}$, c) LiAlH_4 , d) PCC, e) AlMgBr , f) $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CHAc}$

Schemat 25

Inne interesujące połączenia zapachowe uzyskałem z aldehydu **249**, otrzymanego w trzypięciopięciu etapowej syntezie z ketonu *trans*-**211** poprzez znany alkohol **248** [193] (schemat 26). Związek **249** w reakcji z cyjanometylofosfonianem dietylowym w DMF dał mieszaninę α,β -nienasyconych nityli (E,Z)-**250** w stosunku 1:1. W tej reakcji nie obserwowałem migracji podwójnego wiązania do β,γ -pozycji.



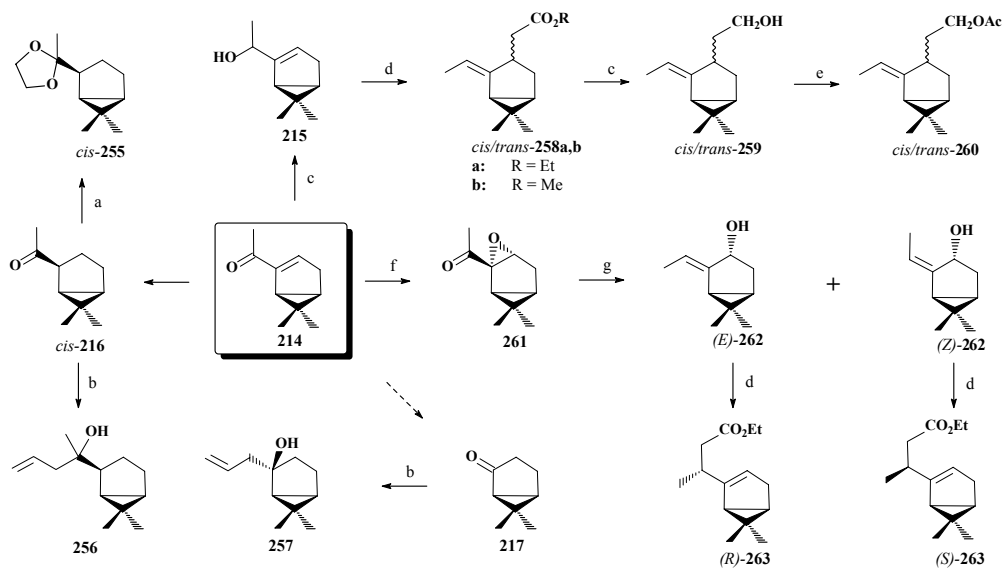
Schemat 26

Potwierdziła się stereoselektywność reakcji aldehydu **249** z acetylideno-trifenylofosforanem. Produktem był czysty *E*-izomer α,β -nienasyconego ketonu (*E*)-**251** o zapachu interesującym pod względem możliwości wykorzystania go do celów perfumeryjnych, podobnym do zapachu β -jononu [198]. Ciekawe obserwacje poczyniłem, badając przebieg reakcji Kornera–Wadsworth–Emmons substratu **249** z karboetoksymetylofosfonianem dietylu. Stwierdziłem, że w odróżnieniu od reakcji otrzymywania nityryli (*E,Z*)-**250**, synteza miała przebieg wysoko stereoselektywny i tworzył się wyłącznie *E*-izomer α,β -nienasyconego estru (*E*)-**252** [199]. Po uwodornieniu tego estru wobec niklu Raneya tworzył się nasycony ester **253** [200]. Redukcja glinowodorkiem litu zarówno nasyconego związku **253**, jak i nienasyconej pochodnej (*E*)-**252** prowadziła do tego samego nasyconego alkoholu **254** [201] (schemat 26). Zaprezentowane tu wyniki syntez najbardziej interesujących związków pod względem zapachowym zostały opatentowane [196, 198–201] szczegóły syntez zaś, dane fizykochemiczne i spektralne nowo otrzymanych pochodnych **234–254** zostały opisane w moich publikacjach [187, 202]. Szczegółowe charakterystyki zapachowe omówionych związków zamieszczono w tabeli 6.

Kolejnym substratem kluczowym w syntezie nowych pochodnych zapachowych był (+)-2-acetylo-6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heks-2-en **214**. Stwarza on możliwość otrzymywania zarówno pochodnych monopodstawionych w pozycji C-2, jak i dwupodstawionych w pozycjach C-2 i C-3 układu bicyklo[3.1.0]heksanu.

Pochodne karbonylowe **216** i **217** uzyskane z enonu **214** wykorzystałem jako produkty pośrednie w syntezie trzeciorzędowych alkoholi **256** i **257** [181], otrzymanych w reakcji Grignarda z bromkiem allilomagnezowym.

Z ketonu *cis*-**216** zsyntetyzowałem dioksolan **255**. Związki te powiększyły liczbę zapachowych pochodnych tlenowych z układem *gem*-dimetylobicyklo[3.1.0]heksanu, wykorzystanych w analizie korelacyjnej struktura–zapach [203] (schemat 27).



Schemat 27

W kolejnym etapie badań skupiłem się nad alternatywnymi metodami otrzymywania 2,3-dwupodstawionych pochodnych z układem *gem*-dimetylo-bicyklo[3.1.0]-heksanu. Syntezy nowych związków zapachowych przeprowadzono według sekwencji reakcji przestawionych na schemacie 27. Drugorzędowy bicykliczny alkohol allilowy **215** w modyfikowanym przegrupowaniu Claisena został przekształcony w odpowiedni γ,δ -nienasycony ester etylowy *cis/trans*-**258a** [204] i metylowy *cis/trans*-**258b** [204].

W wyniku powstania nowego centrum chiralnego przy atomie węgla C-3 układu bicyklo[3.1.0]heksanu w głównym produkcie reakcji tworzyła się mieszanina dwóch diastereoizomerów: 1*S*, 3*S* (*trans*-izomer) i 1*S*, 3*R* (*cis*-izomer). Izomer *trans* występował w przeważającej ilości (na podstawie analizy GC: 80% *trans*-**258a** i 79% *trans*-**258b**). Położenie grupy metylokarbalkoksylowej w pozycji *trans* lub *cis* w stosunku do pierścienia cyklopropanowego zostało określone na podstawie wartości przesunięć chemicznych grup metylowych przy atomie węgla C-6. Efekt przesłaniania grupy karbonylowej w pozycji *cis* do grup metylowych przy C-6 powoduje, że singlety tych protonów ($\delta = 0,85$ i $1,02$ ppm) w widmie ^1H NMR izomeru *cis*-**258a** są przesunięte w kierunku mniejszego pola w porównaniu do singletów grup metylowych izomeru *trans*-**258a** ($\delta = 0,73$ i $0,94$ ppm). Występował również efekt odsłaniający pierścienia cyklopropanowego na protony grupy etoksylowej. Kwartet pochodzący od grupy $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ izomeru *cis*-**258a** ($\delta = 4,02$ ppm) odpowiadał większej wartości pola niż kwartet grupy $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ izomeru *trans*-**258a** ($\delta = 4,06$ ppm). Rozdział mieszaniny diastereoizomerów estrów *cis/trans*-**258a** i *cis/trans*-**258b** metodą chromatografii kolumnowej doprowadził jedynie do wyizolowania niewielkiej ilości czystych izome-

rów *trans*-**258a** i *trans*-**258b**. Reakcja redukcji mieszanin diastereoizomerycznych *cis/trans*-**258a** i *cis/trans*-**258b** za pomocą LiAlH_4 dała trudną do rozdzielenia metodami chromatograficznymi mieszaninę diastereoizomerów alkoholu *cis/trans*-**259** [205] w stosunku 1:4, który następnie przeprowadzono w mieszaninę octanów *cis/trans*-**260** w reakcji estryfikacji z chlorkiem acetylu [206].

Szczegóły syntetyczne, właściwości fizykochemiczne oraz charakterystyki zapachowe zostały opisane przeze mnie w patentach [204–206].

Epoksydacja ketonu **214** przebiegła stereoselektywnie z utworzeniem jednego diastereoizomeru (1*S*,2*S*,4*R*,6*R*)-(+)-1-(7,7-dimetylo-3-oksatricyklo[4.1.0.0^{2,4}]hept-2-ylo)-etanonu **261**. Następnie reakcja tego epoksyketonu **261** z wodzianem hydrazyny dostarczyła mieszaniny *E,Z*-izomerów *trans*-alkoholu **262** [207], której nie udało się rozdzielić dostępnymi ówczesnymi metodami. Stereoizomery (*E*)-**262** i (*Z*)-**262** zostały ostatnio przez nas rozdzielone metodą chromatografii kolumnowej pod próżnią. Opisaną wcześniej ortoocetanową modyfikację przegrupowania Claisena wykorzystałem również w reakcji z czystymi stereoizomerami alkoholu allilowego (*E*)-**262** i (*Z*)-**262** (schemat 27). Produktami przegrupowania były odpowiednie γ,δ -nienasycone estry etylowe **263**. Zaobserwowałem tworzenie się nowego centrum chiralnego w łańcuchu bocznym przy atomie węgla C-9 [208]. Z alkoholu (*E*)-**262** uzyskałem diastereoizomer (*R*)-**263** zaś z alkoholu (*Z*)-**262** pochodną (*S*)-**263** [209] (schemat 27).

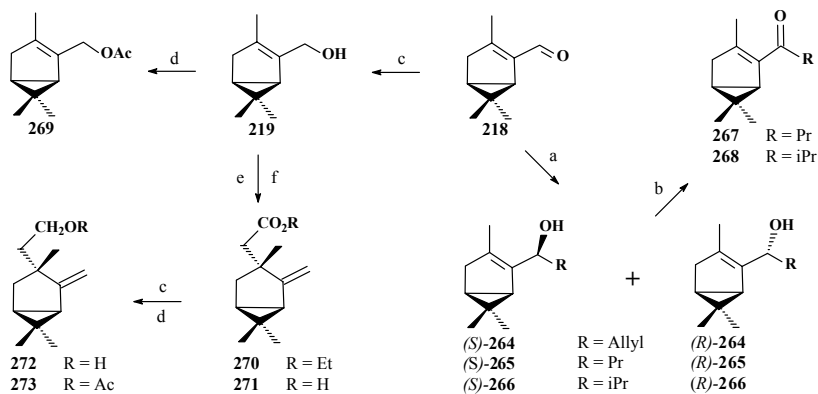
Kolejnym substratem zastosowanym przeze mnie do otrzymania nowych zapachowych 2,3-dwu- i trójpodstawionych pochodnych 6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]-heksanu był (–)-3,6,6-trimetylobicyklo[3.1.0]heks-2-en-2-karboaldehyd **218**. Obecność grupy formylowej przy atomie węgla C-2 stwarzała możliwość przedłużenia łańcucha bocznego i uzyskania pochodnych tlenowych. W tym celu zastosowałem reakcję Grignarda z trzema halogenkami magnezoalkilowymi (allil, propyl, izopropyl). W wyniku przeprowadzonych syntez (schemat 28) uzyskałem odpowiednio drugorzędowe alkohole w postaci par diastereoizomerów:

- 1-(3,6,6-trimetylobicyklo[3.1.0]heks-2-en-2-ylo)but-3-en-1-ol (*S,R*)-**264** (w stosunku 1:1),
- 1-(3,6,6-trimetylobicyklo[3.1.0]heks-2-en-2-ylo)butan-1-ol (*S,R*)-**265** (w stosunku 32:68),
- 1-(3,6,6-trimetylobicyklo[3.1.0]heks-2-en-2-ylo)-2-metylopropan-1-ol (*S,R*)-**266** (w stosunku 27:73).

Analiza widm ^1H NMR czystych diastereoizomerów nie pozwoliła w sposób jednoznaczny stwierdzić, czy izomer o większej wartości współczynnika retencji R_f (pierwszy wychodzący z kolumny chromatograficznej) ma konfigurację *S* czy *R*. Zaobserwowano jednocześnie, że dla wszystkich par diastereoizomerów sygnały protonu przy chiralnym atomie węgla izomeru, który pierwszy opuszcza kolumnę są bardziej przesunięte w kierunku wyższego pola niż dla konfiguracji przeciwnej (tabela 4).

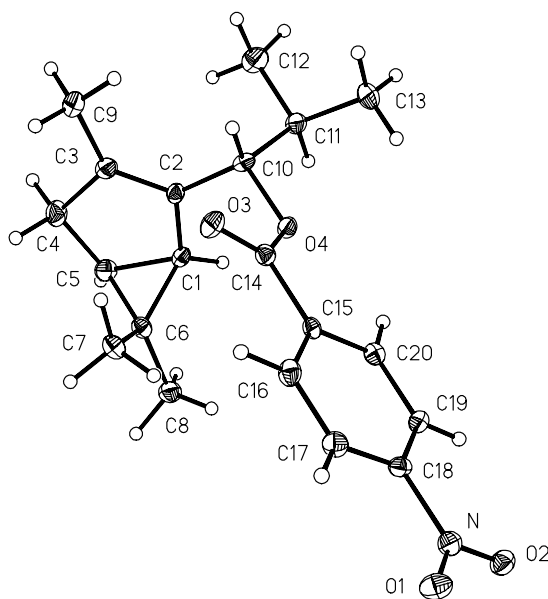
Dla wszystkich diastereoizomerycznych alkoholi przeprowadzono próby otrzymania pochodnych krystalicznych. Jedynie w wyniku wielokrotnej rekrytalizacji uzyskano monokryształ *p*-nitrobenzesanu alkoholu **266** o większym współczynniku reten-

cji R_f . Analiza krystalograficzna wykazała (*S*)-konfigurację chiralnego atomu węgla związanego z grupą hydroksylową w badanym diastereoizomerze (*S*)-**266** (Rys. 18). Na tej podstawie przyporządkowano absolutne konfiguracje pozostałym diastereoizomerom.



a) RMgBr , b) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, c) LiAlH_4 , d) AcCl/Py , e) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$, f) KOH

Schemat 28

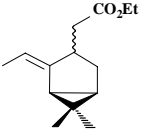
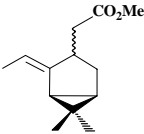
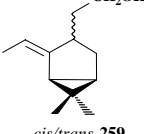
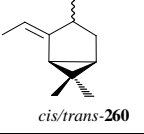


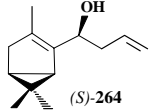
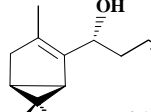
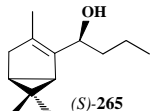
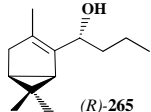
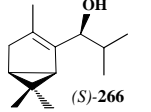
Rys. 18. Struktura krystaliczna *p*-nitrobenzoianu (*S*)-**266**
Fig. 18. X-ray crystallographic structure of (*S*)-**266** *p*-nitrobenzoate

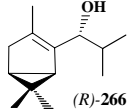
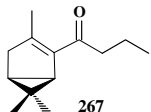
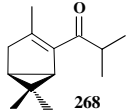
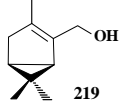
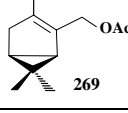
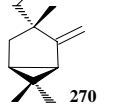
W kolejnym etapie przeprowadzono reakcje utlenienia mieszanin diastereoizomerycznych alkoholi metodą Browna-Garga. Powodzeniem zakończyła się oksydacja

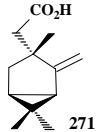
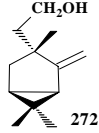
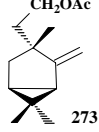
Tabela 4. Niepublikowane dane fizyczne i spektralne pochodnych bicyklo[3.1.0]heksanu

Table 4. Not published physical and spectral data of bicyclo[3.1.0]hexane derivatives

Związek	n_D^{20}/T_t	$[\alpha]_D^{20}$	$^1\text{H NMR}$ (δ [ppm], J [Hz])	IR*** [cm^{-1}]
1	2	3	4	5
 <i>cis/trans</i> -258a	1,4670	-167,7* ($c = 1,80, \text{CHCl}_3$)	<i>cis</i> -izomer: 0,85 i 1,02 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,19 (t, $J = 7,0$, 3H przy C-14); 2,64 (m, 1H przy C-3); 4,02 (q, $J = 7,0$, 2H przy C-13); <i>trans</i> -izomer: 0,73 i 0,94 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,12 (t, $J = 7,0$, 3H przy C-14); 2,89 (m, 1H przy C-3); 4,06 (q, $J = 7,0$, 2H przy C-13); <i>cis/trans</i> : 1,26 (td, $J = 7,0$, 1,8, 1H przy C-5); 1,59 (d, $J = 7,1$, 3H przy C-10); 1,60–1,67 (m, 1H przy C-1 i 1H przy C-4); 1,77 (ddd, $J = 14,3$, 7,7, 1,7, 1H przy C-4); 2,24 (dd, $J = 15,2$, 10,9, 1H przy C-11); 2,45 (dd, $J = 15,2$, 3,8, 1H przy C-11); 5,26 (m, 1H przy C-9)	3017 m, 2940 s, 1737 vs, 1450 m, 1370 m, 1245 m, 1177 s, 1036 m
 <i>cis/trans</i> -258b	1,4730	-163,9* ($c = 1,24, \text{CHCl}_3$)	<i>cis</i> -izomer: 0,86 i 1,04 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 2,13 (m, 1H przy C-3); 3,63 (s, 3H przy C-13); <i>trans</i> -izomer: 0,73 i 0,94 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 2,88 (m, 1H przy C-3); 3,66 (s, 3H przy C-13); <i>cis/trans</i> : 1,26-1,32 (m, 1H przy C-5); 1,51 -1,91 (m, 3H przy C-1 i C-4); 2,27 (dd, $J = 15,3$, 10,9, 1H przy C-11); 2,43 (dd, $J = 15,3$, 5,2, 1H przy C-11); 5,21 (m, 1H przy C-9)	3036 m, 2940 s, 1737 vs, 1450 m, 1370 m, 1245 m, 1177 s, 1036 m
 <i>cis/trans</i> -259	1,4797	193,2* ($c = 5,4, \text{CHCl}_3$)	<i>cis</i> -izomer: 0,85 i 1,04 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 2,35 (m, 1H przy C-3); <i>trans</i> -izomer: 0,77 i 0,83 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 2,61 (m, 1H przy C-3); <i>cis/trans</i> : 1,24-1,29 (m, 1H przy C-5) 1,61 (d, $J = 6,6$, 3H przy C-10); 1,54-1,75 (m, 5H przy C-1, C-4 i C-11); 3,66 (m, 2H przy C-12); 5,27 (m, 1H przy C-9)	3331 sb, 3016 m, 2939 vs, 2868 s, 1449 m, 1375 m, 1055 m, 1028 m, 858 w, 798 w
 <i>cis/trans</i> -260	1,4699	132,0* ($c = 1,6, \text{CHCl}_3$)	<i>cis</i> -izomer: 0,85 i 1,04 (2s, 6H przy C-7 i C-8); <i>trans</i> -izomer: 0,75 i 0,96 (2s, 6H przy C-7 i C-8); <i>cis/trans</i> : 1,56 (d, $J = 7,2$, 3H przy C-10); 2,02 (s, 3H przy C-14); 2,57 (m, 1H przy C-3); 4,06 (t, $J = 7,0$, 2H przy C-12); 5,27 ($J = 7,2$, 1H przy C-9)	3017 m, 2940 s, 2868 m, 1744 vs, 1451 m, 1365 m, 1241 vs, 1120 w, 1040 m, 800 w

1	2	3	4	5
 <p>(S)-264</p>	1,5079	-56,2* ($c = 0,76$, CHCl ₃)	0,72 i 0,98 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,13 (t, $J = 7,2$, 1H przy C-5); 1,55 (s, 3H przy C-9); 1,62 (d, $J = 6,7$, 1H przy C-1); 1,93 (d, $J = 17,9$, 1H przy C-4); 2,21-2,38 (m, 2H przy C-11); 2,42 (dd, $J = 18,4$, 8,1, 1H przy C-4); 4,34 (dd, $J = 6,9$, 4,3, 1H przy C-10); 5,02 (d, $J = 5,6$, 1H przy C-13); 5,06 (d, $J = 13,1$, 1H _E przy C-13); 5,67-5,81 (m, 1H przy C-12)	3402 s, 3077 m, 3014 m, 2923 vs, 1641 w, 1433 m, 1375 s, 1037 s, 914 s
 <p>(R)-264</p>	1,5080	-83,1* ($c = 0,95$, CHCl ₃)	0,67 i 0,97 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,53 (td, $J = 7,3$, 1,2, 1H przy C-5); 1,55 (s, 3H przy C-9); 1,79 (dd, $J = 6,7$, 2,8, 1H przy C-1); 1,92 (d, $J = 18,2$, 1H przy C-4); 2,05-2,29 (m, 2H przy C-11); 2,40 (dd, $J = 17,9$, 7,6, 1H przy C-4); 4,36 (dd, $J = 8,7$, 4,3, 1H przy C-10); 5,06 (d, $J = 5,4$, 1H przy C-13); 5,10 (d, $J = 13,7$, 1H _E przy C-13); 5,72-5,86 (m, 1H przy C-12)	3434 w, 3079 w, 2978 s, 1641 w, 1446 w, 1384 m, 1112 s, 910 s, 734 vs
 <p>(S)-265</p>	1,4888	-141,5* ($c = 0,80$, CHCl ₃)	0,72 i 0,97 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 0,87 (t, $J = 7,3$, 3H przy C-13); 1,13 (t, $J = 6,7$, 1H przy C-5); 1,24-1,30 (m, 2H przy C-12); 1,44-1,47 (m, 2H przy C-11); 1,54 (s, 3H przy C-9); 1,72-1,82 (m, 1H przy C-1); 1,92 (d, $J = 16,7$, 1H przy C-4); 2,42 (dd, $J = 17,9$, 7,7, 1H przy C-4); 4,30 (dd, $J = 7,0$, 4,3, 1H przy C-10)	3418 m, 3019 m, 2956 vs, 1659 w, 1456 m, 1374 m, 1022 m,
 <p>(R)-265</p>	1,4892	-98,5* ($c = 0,90$, CHCl ₃)	0,66 i 0,96 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 0,86 (t, $J = 7,1$, 3H przy C-13); 1,13 (t, $J = 6,9$, 1H przy C-5); 1,23-1,47 (m, 4H przy C-11 i C-12); 1,51 (s, 3H przy C-9); 1,76 (d, $J = 6,8$, 1H przy C-1); 1,92 (d, $J = 17,0$, 1H przy C-4); 2,38 (dd, $J = 17,8$, 7,7, 1H przy C-4); 4,31 (dd, $J = 7,6$, 5,1, 1H przy C-10)	3358 m, 3019 m, 2958 vs, 1660 w, 1457 m, 1373 m, 1021 m
 <p>(S)-266</p>	1,4854	-134,2* ($c = 0,89$, CHCl ₃)	0,76 i 1,00 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 0,78 (d, $J = 6,6$, 3H przy C-13); 1,04 (d, $J = 6,6$, 3H przy C-12); 1,17 (t, $J = 7,2$, 1H przy C-5); 1,58 (s, 3H przy C-9); 1,62 (dd, $J = 7,4$, 2,7, 1H przy C-1); 1,75-1,84 (m, 1H przy C-11); 1,97 (d, $J = 17,7$, 1H przy C-4); 2,48 (dd, $J = 17,9$, 7,6, 1H przy C-4); 3,89 (d, $J = 8,8$, 1H przy C-10)	3464 m, 3019 m, 2954 vs, 1655 w, 1467 m, 1374 m, 1012 m, 333 m

1	2	3	4	5
 (R)-266	1,4848	-146,0* (<i>c</i> = 1,13, CHCl ₃)	0,72 i 0,97 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 0,80 (d, <i>J</i> = 6,6, 3H przy C-13); 0,99 (d, <i>J</i> = 6,7, 3H przy C-12); 1,21 (t, <i>J</i> = 10,6, 1H przy C-5); 1,59 (s, 3H przy C-9); 1,83 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,8, 1H przy C-1); 1,71–1,84 (m, 1H przy C-11); 2,00 (d, <i>J</i> = 17,7, 1H przy C-4); 2,41 (dd, <i>J</i> = 17,9, 8,0, 1H przy C-4); 4,02 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H przy C-10)	3402 m, 3018 m, 2955 vs, 1655 w, 1462 m, 1373 m, 1168 w, 1011 m
 267	1,4898	-85,4* (<i>c</i> = 0,96, CHCl ₃)	0,77 i 1,08 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 0,92 (t, <i>J</i> = 7,4, 3H przy C-13); 1,21 (t, <i>J</i> = 7,3, 1H przy C-5); 1,55–1,67 (m, 2H przy C-12); 1,93 (d, <i>J</i> = 6,8, 1H przy C-1); 1,98 (s, 3H przy C-9); 2,13 (d, <i>J</i> = 20,7, 1H przy C-4); 2,44–2,51 (m, 2H przy C-11); 2,59 (dd, <i>J</i> = 20,7, 9,0, 1H przy C-4)	3022 m, 2960 s, 2875 s, 1678 s, 1097 s, 1455 m, 1375 m, 1179 m
 268	1,4850	-120,0** (<i>c</i> = 0,90, CHCl ₃)	0,73 i 0,98 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,01 (d, <i>J</i> = 2,1, 3H przy C-13); 1,03 (d, <i>J</i> = 2,8, 3H przy C-12); 1,16 (t, <i>J</i> = 5,5, 1H przy C-5); 1,91 (d, <i>J</i> = 2,8, 1H przy C-1); 1,94 (s, 3H przy C-9); 2,10 (d, <i>J</i> = 19,9, 1H przy C-4); 2,58 (dd, <i>J</i> = 19,8, 9,7, 1H przy C-4); 2,74–2,88 (m, 1H przy C-11)	3021 m, 2970 s, 1674 s, 1596 s, 1466 m, 1424 m, 1381 m, 971 m
 219	1,4878	-208,4 (<i>c</i> = 5,10, CHCl ₃)	0,77 i 1,05 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,21 (td, <i>J</i> = 7,2, 1,2, 1H przy C-5); 1,63 (s, 3H przy C-9); 1,75 (dd, <i>J</i> = 6,0, 2,8, 1H przy C-1); 2,01 (d, <i>J</i> = 18,1, 1H przy C-4); 2,49 (dd, <i>J</i> = 17,9, 7,6, 2H przy C-4); 4,14 (s, 2H przy C-10)	3334 sb, 3019 m, 2929 vs, 2876 vs, 2830 s, 1661 w, 1445 m, 1373 m, 997 s
 269	1,4651	-111,6 (<i>c</i> = 3,15, CHCl ₃)	0,74 i 1,04 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,21 (td, <i>J</i> = 7,3 i 1,9, 1H przy C-5); 1,65 (s, 3H przy C-9); 1,71 (dd, <i>J</i> = 6,8 i 2,9, 1H przy C-1); 2,06 (s, 3H przy C-12); 2,51 (dd, <i>J</i> = 18,1 i 7,6, 2H przy C-4); 4,59 (s, 2H przy C-10)	3021 m, 2942 m, 2883 m, 1742 vs, 1445 m, 1374 m, 1234 vs, 1022 m, 956 w
 270	1,4697	151,3 (<i>c</i> = 5,45, CHCl ₃)	0,85 i 1,03 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,12 (s, 3H przy C-9); 1,23–1,36 (m, 4H przy C-5, C-14); 1,58–1,68 (m, 1 H przy C-1); 1,80 (d, <i>J</i> = 6,7, 1H przy C-4); 2,11 (dd, <i>J</i> = 14,5, 7,8 Hz, 1H przy C-4); 2,34 i 2,37 (2d, <i>J</i> = 13,1, 2H przy C-11); 4,10 (q, <i>J</i> = 7,1, 2H przy C-13); 4,76 (s, 1H przy C-10); 4,86 (s, 1H przy C-10)	3076 s, 3015 m, 2957 vs, 2870 s, 1735 vs, 1646 m, 1452 m, 1367 m, 1185 m, 1098 m, 1035 m, 882 m

1	2	3	4	5
 <p>271</p>	67–70°C	+139,2 (<i>c</i> = 5,00, CHCl ₃)	0,85 i 1,03 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,14 (s, 3H przy C-9); 1,26-1,34 (m, 1H przy C-1 i 1H przy C-5); 1,82 (d, <i>J</i> = 6,6, 1H przy C-4); 2,12 (dd, <i>J</i> = 14,4 i 7,8, 1H przy C-4); 2,28 i 2,43 (2d, <i>J</i> = 13,2, 2H przy C-11); 4,80 (s, 1H przy C-10); 4,89 (s, 1H przy C-10); 7,26 (s, 1H przy –COOH)	3078 m, 3016 s, 2959 s, 1709 vs, 1451 m, 1375 m, 1209 m
 <p>272</p>	1,4871	251,5 (<i>c</i> = 2,20, CHCl ₃)	0,84 i 1,00 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,02 (s, 3H przy C-9); 1,25-1,34 (m, 2H przy C-1 i C-5); 1,47 (s, 1H przy –OH); 1,59 (dd, <i>J</i> = 8,0, 6,0, 1H przy C-4); 1,70-1,85 (m, 1H przy C-4 i 2H przy C-11); 3,64-3,79 (m, 2H przy C-12); 4,76 (s, 1H przy C-10); 4,88 (s, 1H przy C-10)	3322 sb, 3074 m, 3015 m, 2955 s, 2869 s, 1644 m, 1453 m, 1375 m, 1054 s, 1019 m, 877 m
 <p>273</p>	1,4671	243,3 (<i>c</i> = 1,95, CHCl ₃)	0,84 i 1,00 (2s, 6H przy C-7 i C-8); 1,02 (s, 3H przy C-9); 1,25–1,35 (m, 2H przy C-1 i C-5); 1,57–1,87 (m, 4H przy C-4 i C-11); 2,03 (s, 3H przy C-14); 4,03–4,20 (m, 2H przy C-12); 4,72 (s, 1H przy C-10); 4,89 (s, 1H przy C-10)	3074 m, 3015 m, 2957 s, 2870 m, 1743 vs, 1645 m, 1454 m, 1365 m, 1239 vs, 1031 m, 880 m

* $[\alpha]_D^{25}$.** $[\alpha]_D^{26}$.

***vs – bardzo silne, s – silne, m – średnie, w – słabe.

alkoholi (*S,R*)-**265** i (*S,R*)-**266**, w wyniku której otrzymano ketony **267** i **268** [210]. Z wyjściowego alkoholu allilowego **219** w reakcji estryfikacji z chlorkiem acetylu otrzymałem również (–)-octan (3,6,6-trimetylobicyklo[3.1.0]heks-2-en-2-ylo)metylu **269** (schemat 28).

Interesujący przebieg przegrupowania Claisena obserwowałem, poddając reakcji alkohol allilowy **219** otrzymany w wyniku redukcji bicyklicznego aldehydu **218**. Nowy produkt, 2,3-trójpodstawiony nienasycony ester, (+)-(3,6,6-trimetylo-2-metylenobicyklo[3.1.0]heks-3-ylo)octan etylu **270**, tworzący się w postaci pojedynczego diastereoizomeru, miał trzecie centrum chiralne o spodziewanej *R*-konfiguracji przy atomie węgla C-3. Hydroliza tego estru doprowadziła do jednorodnego krystalicznego produktu, kwasu (+)-(3,6,6-trimetylo-2-metylenobicyklo[3.1.0]heks-3-ylo)octowego **271**. Po uzyskaniu monokryształu w wyniku rekrytalizacji związek ten zostanie poddany badaniom rentgenowskim w celu potwierdzenia absolutnej konfiguracji atomu węgla C-3 zarówno kwasu **271** jak i pozostałych pochodnych tego szeregu. Ester **270** poddałem redukcji z glinowodorkiem litu, otrzymując pierwszorzędowy alkohol **272**, który w reakcji z chlorkiem acetylu tworzył odpowiedni octan **273** (schemat 28). Estry **270** i **273** oraz alkohol **272** zwiększyły grupę 2,3-trójpodstawionych pochodnych o interesujących cechach zapachowych.

Dotychczas nieopublikowane właściwości fizyczne i spektralne nowych pochodnych bicyklo[3.1.0]heksanu **258–273** przedstawiono w tabeli 4, a ich charakterystykę zapachową w tabeli 7.

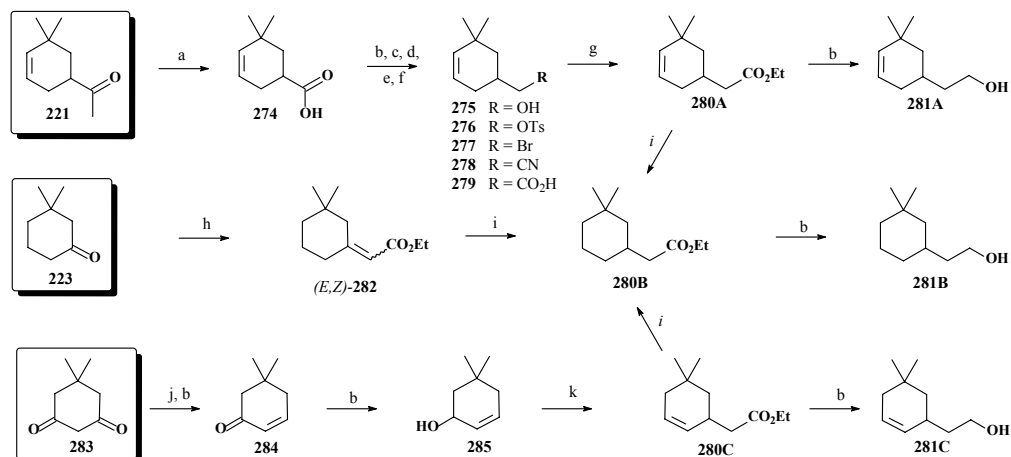
4.2.3. Pochodne *gem*-dimetylocykloheksanu

Związkami kluczowymi w zaplanowanych syntezach monocyklicznych pochodnych wywodzących się z (+)-3-karenu były: 1-acetylo-5,5-dimetylo-3-cykloheksen **221** otrzymany w wyniku selektywnego uwodornienia cynkiem w obecności KOH α,β -nienasyconego wiązania w dienonie **220**, 3,3-dimetylocykloheksanon **223** uzyskany w czteroetapowej syntezie z **220** (schemat 23, s. 43) oraz dimedon **283**.

Enon **221** był substratem w syntezie pochodnych z układem 5,5-dimetylo-3-cykloheksenu (**A**) przedstawionych na schemacie 30. Pierwszorzędowy alkohol **275** uzyskałem w reakcji bromoformowej, a następnie przez redukcję tworzącego się kwasu **274** glinowodorkiem litu. Tozylacja i następująca po niej reakcja z bromkiem litu dostarczyła bromku **277**, który w reakcji z NaCN przechodził w nityl **278**. Wywodzące się z **278** dalsze pochodne miały ciekawe właściwości zapachowe. Hydroliza **278** i następująca po niej estryfikacja doprowadziły do otrzymania estru **280A**, który zredukowany glinowodorkiem litu, dawał pierwszorzędowy alkohol **281A**.

Cykliczne analogi estru **280A** i alkoholu **281A** z układem 3,3-dimetylocykloheksanu (**B**) i 5,5-dimetylo-2-cykloheksenu (**C**) otrzymałem zgodnie z sekwensem reakcji przedstawionym na schemacie 29. Poddając 3,3-dimetylocykloheksanon **223** reakcji Kornera–Wadswortha–Emmonsa z dietylofosfonoctanem etylu, otrzymałem nienasycony ester **282** w postaci mieszaniny (*E,Z*)-izomerów. Katalityczne uwodor-

nienie tego estru (Pd/C) prowadziło do nasyconej pochodnej **280B**, a po redukcji (LiAlH₄) do pierwszorzędowego alkoholu **281B**.



a) NaOBr, b) LiAlH₄, c) p-TsOH, d) LiBr, e) NaCN, f) KOH, g) EtOH, h) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, i) H₂, Pd/C, j) EtOH/p-TsOH, C₆H₆, k) CH₃C(OEt)₃, C₂H₅CO₂H

Schemat 29

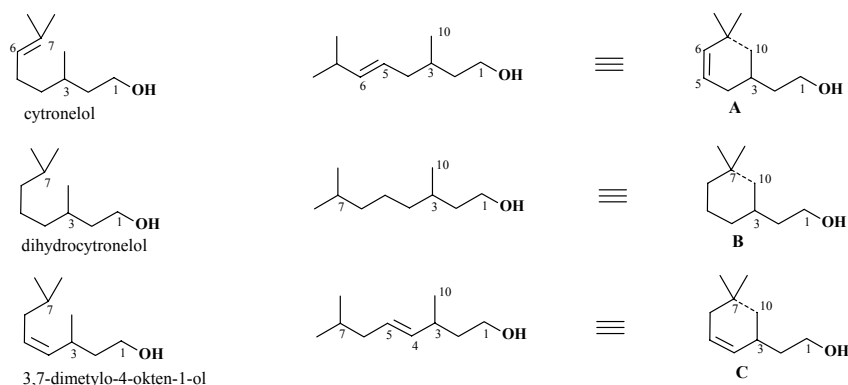
Alkohol allilowy **285** uzyskałem w wyniku redukcji glinowodorkiem litu enonu **284** otrzymanego w procedurze Franka i Halla [211] z dimedonu **283**. Alkohol **285** został następnie poddany przegrupowaniu Claisena z ortoocetanem etylu tworząc γ,δ -nienasycony ester **280C**, a po redukcji glinowodorkiem litu – oczekiwany alkohol **281C**. Alternatywną metodą otrzymywania nasyconego estru **280B** jest katalityczne uwodornienie (Pd/C) pochodnej **280A** lub **280C** (schemat 29).

Struktury związków **281A**, **281B**, **281C** można porównać do zwiniętej formy 3,7-dimetylooktylowej układu, z którego zbudowane są znane acykliczne zapachowe monoterpény, takie jak cytronellol, mentocytronellol czy dihydrogeraniol, a więc o strukturze 3,7-dimetylo-6-okten-1-olu.

W syntetyzowanych przeze mnie pochodnych różnice polegają na tym, że atom węgla C-7 jest połączony z atomem C-10 tworząc układ cykliczny, a podwójne wiązanie występuje w pozycji 4,5 lub 5,6 nie zaś w pozycji 6,7 jak w znanych monoterpény. W przypadku pochodnych nasyconych można je porównać do cyklicznych analogów dihydrocytronellolu. Na podstawie podobieństwa strukturalnego tego typu można było przypuszczać, że pochodne zawierające układ *gem*-dimetylocykloheksanu z przedłużonym łańcuchem bocznym w cząsteczce będą również charakteryzowały się interesującymi właściwościami zapachowymi.

W dalszej syntezie monocyklicznych związków zapachowych wykorzystałem trzy nowe alkohole: 5,5-dimetylo-3-cykloheksen-1-yloetanol **281A**, 3,3-dimetylocykloheksen-1-yloetanol **281B** i 5,5-dimetylo-2-cykloheksen-1-yloetanol **281C**. Ponieważ

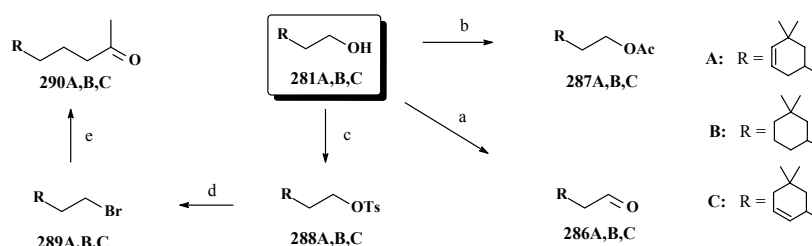
przeprowadzone reakcje były analogiczne dla wszystkich trzech grup przedstawiłem je na wspólnym schemacie 30.



Rys. 19. Acykliczne alkohole monoterpeneowe i ich cykliczne analogi

Fig. 19. Acyclic monoterpene alcohols and their cyclic analogues

Alkohole **281A, B, C** utlenione chlorochromianem pirydyny [192] dawały aldehydy **286A, B, C** w estryfikacji z chlorkiem acetylmu zaś tworzyły octany **287A, B, C**. Interesujące zapachowo były także ketony **290A, B, C**, które uzyskałem w trzyetapowej syntezie, poprzez tozylany **288A, B, C** i bromki **289A, B, C** stosując reakcję z acetylooctanem etylu i następującą po niej dekarboksylację produktu przejściowego za pomocą wodorotlenku sodu [187].

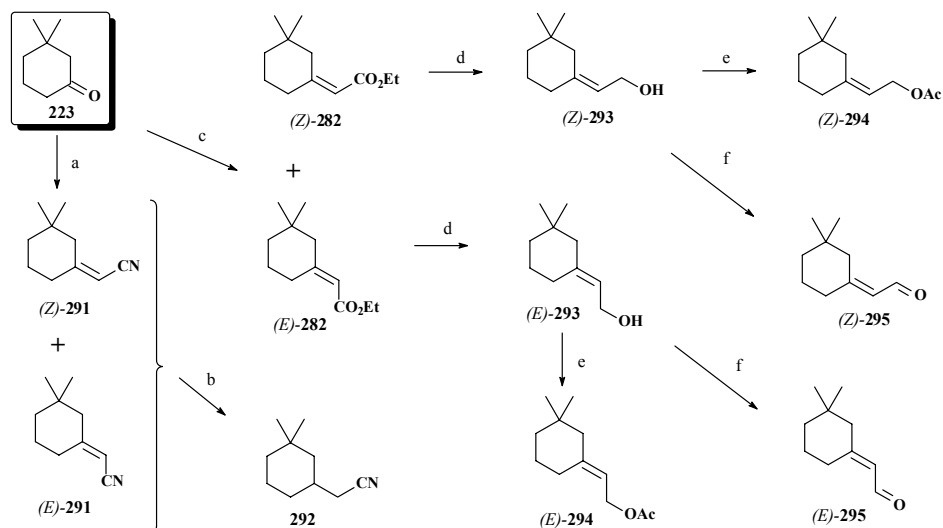


a) PCC, b) AcCl/Py, c) p-TsCl, d) LiBr, e) AcCH₂CO₂Et / NaOH, temp

Schemat 30

Kolejnym substratem kluczowym był α,β -nienasycony ester **282**, który wykorzystałem do syntezy pochodnych z przedłużonym łańcuchem bocznym z zachowaniem egzocyklicznego wiązania podwójnego w cząsteczce (schemat 31). W pierwszym etapie przekształciłem keton **223** w modyfikowanej reakcji Kornera–Wadswortha–Emmonsa z dietylofosfonoctanem etylowym w mieszaninę izomerów (*E,Z*)-**282**. Oba czyste izomery wyizolowałem z mieszaniny poreakcyjnej metodą chromatografii kolumnowej. Ester o konfiguracji (*Z*) jest cyklicznym analogiem z układem dihydrogeranylowym, a (*E*)-izomer – ma układ dihydronerylowy. Rozdzielone izomery (*E*)

-282 i (Z)-282 były redukowane glinowodorkiem diizobutyłu dając odpowiednio pierwszorzędowe alkohole (E)-293 i (Z)-293. Alkohole te w reakcji estryfikacji z chlorkiem acetylu tworzyły octany (E)-294 i (Z)-294, po utlenieniu zaś aktywnym dwutlenkiem manganu dawały aldehydy (E)-295 i (Z)-295.



a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, b) H_2/Ni_R , c) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, d) $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, e) AcCl/Py , f) MnO_2

Schemat 31

Keton **223** był również wykorzystany do syntezy α,β -nienasyconych nityli (*E,Z*)-291 w reakcji Wittiga-Hornera z cyjanometylofosfonianem dietylowym. Próby rozdzielania mieszaniny izomerów *E/Z* nie powiodły się, uwodornienie wobec dezaktywowanego niklu Raneya prowadziło natomiast do nasyconego nitylu **292**. Prezentowane w tym rozdziale nowe pochodne zapachowe opisałem w publikacji [212].

Charakterystykę zapachową zsyntetyzowanych przez mnie pochodnych *gem*-dimetylocykloheksanu zawierają tabele 8 i 9 (rozd. 4.5.2)

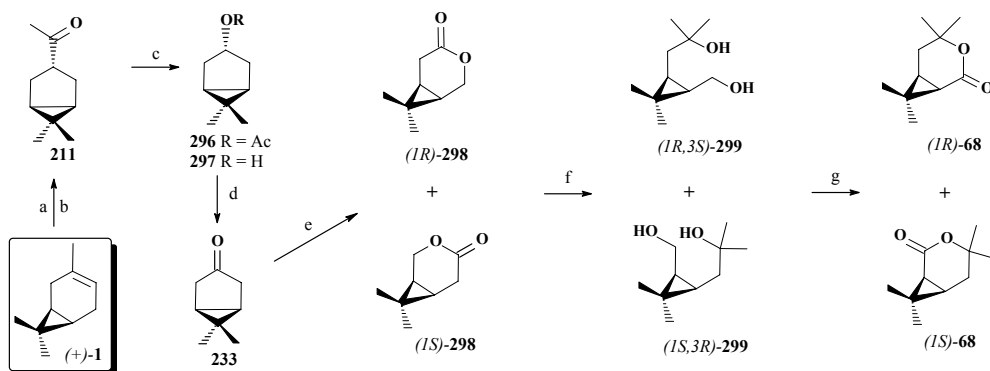
4.3. Synteza związków o działaniu owadobójczym

Opisane w tym rozdziale połączenia tworzą dwie grupy pochodnych. Pierwsza z nich to enancjomery dihydrochryzantemolaktonu **68**, będące produktami pośrednimi w syntezie znanych pyretroidów. W tym przypadku element nowości polegał na wskazaniu nowej procedury otrzymania tak cennych produktów pośrednich.

Drugą grupę stanowią nowe, dotychczas nieopisane w literaturze cykliczne analogi hormonów juwenilnych w układzie *gem*-dimetylocykloheksanu oraz γ -spiroaktyny z układem karanu.

4.3.1. Dihydrochryzantemolakton

Związkami kluczowymi w syntezie pochodnych kwasu chryzantemowego był *trans*-3-acetylo-6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heksan **211** otrzymany po raz pierwszy w dwuetapowej syntezie z (+)-3-karenu (+)-**1** poprzez krystaliczny (-)-3,4-dibromokaran [177].



a) NBS, b) Ag₂O, c) C₆H₅CO₃H, LiAlH₄, d) CrO₃/Py, e) CF₃CO₃H, f) MeMgI, g) odczynnik Jonesa

Schemat 32

W procedurze przedstawionej na schemacie 32 keton **211** uzyskałem w wyniku reakcji (+)-**1** z *N*-bromoimidem kwasu bursztynowego (NBS), a następnie w wyniku wewnątrzcząsteczkowego przegrupowania utworzonej bromohydryny karanu z tlenkiem srebra [76]. W reakcji Baeyera–Villigera z kwasem nadbenzoesowym powstawał odpowiedni octan **296**, a po redukcji glinowodorkiem litu – pierwszorzędowy alkohol bicykliczny **297** [213]. Alkohol ten, utleniany trójtlenkiem chromu w pirydynie, przechodził w 6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heksan-3-on **233**.

Keton **233** jest wewnętrznym racematem, optycznie nieaktywnym z powodu swojej symetrycznej budowy. Jest jednak doskonałym chiralnym prekursorem pochodnych kwasu chryzantemowego, ponieważ zawiera pierścień *gem*-dimetylocyklopropanowy o określonych centrach stereogenicznych atomów węgla C-1 i C-5. Utlenienie tego ketonu **233** metodą Baeyera–Villigera za pomocą kwasu trifluorooctowego prowadziło do mieszaniny enancjomerycznych laktonów (1*R*)-**298** i (1*S*)-**298**. W kolejnym etapie mieszanina laktonów **298** została poddana reakcji Grignarda z jodkiem metylomagnezowym tworząc mieszaninę krystalicznych dioli (1*R*,3*S*)-**299** i (1*S*,3*R*)-**299**. Reakcja utlenienia tej mieszaniny kwasem chromowym (metoda Jonesa) prowadziła do dwóch enancjomerów (1*R*)-**68** i (1*S*)-**68**. Szczegóły syntezy, dane fizykochemiczne i spektralne związków **298**, **299** i **68** opublikowałem [76].

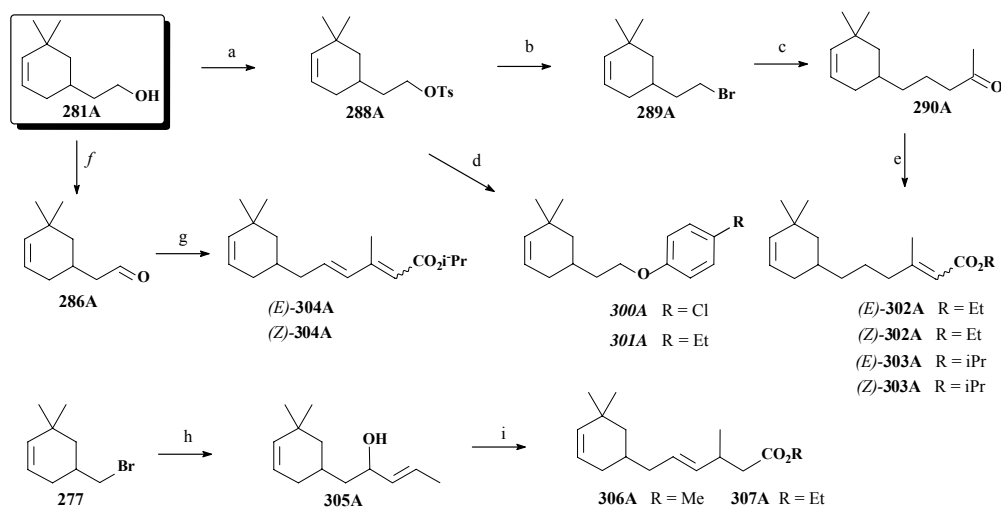
4.3.2. Cykliczne analogi juwenoidów

Zsyntetyzowane przez mnie cykliczne analogi alifatycznych juwenoidów ze szkieletem farnesanu **79** i **80** lub w postaci eterów terpenylo-arylowych **74** i **75** to cyklo pochodne dihydrocytronellolu lub mentocytronellolu z przesuniętym podwójnym wiązaniem w pierścieniu. Syntezę tych nowych połączeń pokazano na schematach 33 i 34. Otrzymane juwenoidy ze względu na różnice w budowie części cykloalkilowej można podzielić na trzy grupy. Pierwsza grupa połączeń charakteryzuje się tym, że zawiera układ 5,5-dimetylo-3-cykloheksenu (**A**), w strukturze drugiej występuje układ 3,3-dimetyloheksanu (**B**), a w strukturze trzeciej – układ 5,5-dimetylo-2-cykloheksenu (**C**). Różnią się one także liczbą podwójnych wiązań w łańcuchu bocznym i związaną z tym liczbą (*E*)- i (*Z*)-izomerów przestrzennych. Dysponując grupą 30 analogów, można było prześledzić zależność między strukturą tych połączeń a ich aktywnością juwenilną (rozdz. 4.5.2).

Związkiem wyjściowym do syntezy juwenoidów z układem 5,5-dimetylo-3-cykloheksenu (**A**) był pierwszorzędowy alkohol **281A** uzyskany w kilkietapowej syntezie z enonu **221** poprzez kwas **279** lub ester **280A** (schemat 29).

Ze związku **281A** otrzymałem wcześniej opisane produkty pośrednie (schemat 31, rozdz. 4.2.3), takie jak:

- aldehyd 5,5-dimetylocykloheks-3-en-1-ylooctowy (**286A**),
- *p*-toluenosulfonian 2-(5,5-dimetylocykloheks-3-en-1-ylo)etylu (**288A**),
- 1-(5,5-dimetylocykloheks-3-en-1-ylo)pentan-4-on (**290A**).



a) *p*-TsCl, b) LiBr, c) AcCH₂CO₂Et / NaOH, temp, d) KOC₆H₄R, e) (EtO)₂P(O)CH₂CO₂R, f) PCC, g) (EtO)₂P(O)CH₂(CH₃)C = CHCO₂iPr, h) CH₃CH = CHCHO, i) CH₃C(OEt)₃, C₂H₅CO₂H

Schemat 33

Cykliczne analogi eterów z układem (Z)-mentocytronellylo-arylowym **300A** i **301A** uzyskałem w wyniku alkilowania *p*-chloro- i *p*-etylofenolanu potasu tosyłanem **288A**. Keton **290A** posłużył do otrzymania kolejnych analogów α,β -nienasyconych estrów **302A** i **303A** w reakcji Wadswortha–Emmonsa z dietylofosfonoocetanem etylu lub izopropylu. Otrzymane produkty były mieszaniną (2*E*)- i (2*Z*)-izomerów ze znaczną przewagą (powyżej 70%) (2*E*)-izomerów. Czyste izomery uzyskałem przez rozdział tych mieszanin metodą chromatografii kolumnowej. Konfigurację (Z) przypisałem izomerom (Z)-**302A** i (Z)-**303A**, dla których w widmie ¹H NMR dublet protonów grupy metylowej przy atomie węgla C-3 znajdował się w polu o większym natężeniu ($\delta = 2.15$ ppm), a konfigurację (E) izomerom (E)-**302A** i (E)-**303A**, dla których dublet ten znajdował się w polu o natężeniu mniejszym ($\delta = 2.45$ ppm) (schemat 33).

Dienowy ester **304A** (mieszanina 60% 2*Z*, 4*E*-izomeru i 40% 2*E*, 4*E*-izomeru) uzyskałem w wyniku reakcji aldehydu **286A** z estrem izopropylowym kwasu 4-dietylofosfono-3-metylo-2-butenowego (mieszanina izomerów *E*:*Z* = 52:48). Czyste izomery (2*E*,4*E*)-**304A** i (2*Z*,4*E*)-**304A** rozdzieliłem metodą chromatografii kolumnowej, a konfigurację podwójnego wiązania ustaliłem na podstawie wartości przesunięć chemicznych sygnałów grupy metylowej przy C-3 i protonu olefinowego H-4 w widmie ¹H NMR. W widmie związku (2*Z*, 4*E*)-**304A** sygnał grupy metylowej odpowiadał $\delta = 2,26$ ppm a multiplet protonu H-4, na skutek odsłaniającego działania *cis*-zorientowanej grupy estrowej dla $\delta = 7,88$ ppm, podczas gdy w widmie estru (2*E*,4*E*)-**304A** sygnały tych protonów odpowiadały $\delta = 2,56$ ppm i 6,20–6,40 ppm.

Estry **306A** i **307A** uzyskałem w wyniku reakcji przegrupowania Claisena (modyfikacja ortoocetanowa) allilowego alkoholu **305A**, który był produktem reakcji Grignarda bromku **277** z aldehydem krotonowym.

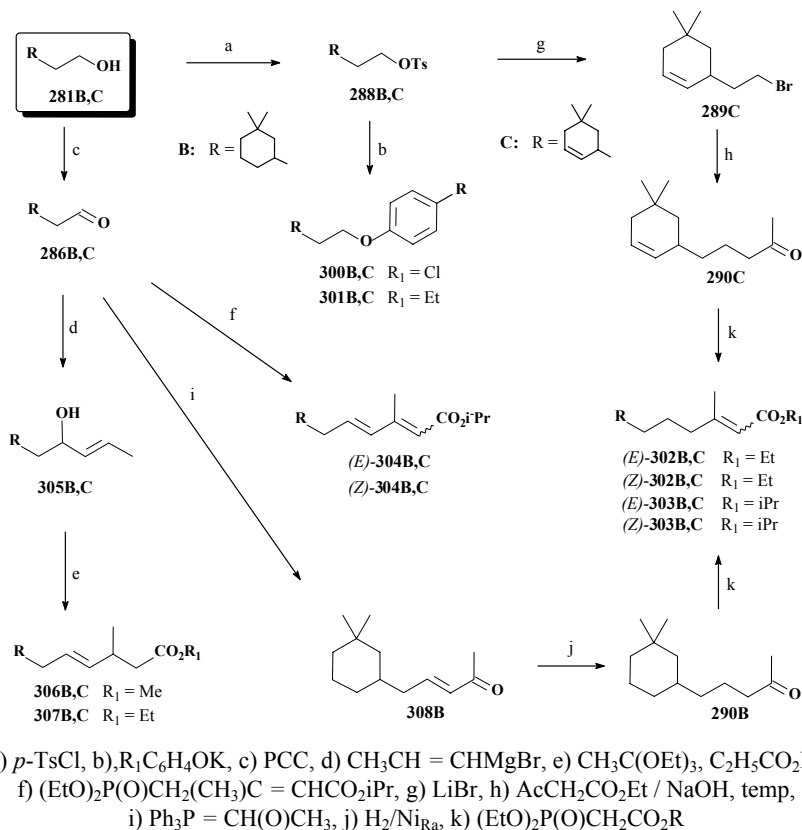
Szczegóły syntezy oraz właściwości fizykochemiczne i spektralne związków **300A**–**307A** opisałem w publikacji [187].

Reakcje otrzymywania cyklicznych juwenoidów z układem 3,3-dimetyloheksanu (**B**) i 5,5-dimetylo-2-cykloheksenu były prowadzone w podobny sposób jak dla pochodnych prezentowanych na schemacie 34. Etery cykloheksylo-arylowe **300B**, **C** i **301B**, **C** uzyskałem z tosyłanów **288B**, **C** w reakcji z odpowiednimi fenolanami potasu (schemat 34).

γ,δ -Nienasycone estry **306B**, **C** i **307B**, **C** otrzymałem z alkoholi allilowych **305B**, **C** w wyniku modyfikowanego przegrupowania Claisena. Alkohole te były produktami reakcji Grignarda odpowiednich aldehydów **286B**, **C** z bromkiem 1-propenylo-magnezowym, który zawierał więcej niż 95% *E*-izomeru.

Dienowe estry **304B**, **C** były produktami reakcji Wadswortha–Emmonsa aldehydów **286B**, **C** z estrem izopropylowym kwasu 4-dietylofosfono-3-metylo-2-butenowego o składzie mieszaniny izomerów *E*:*Z* = 52:48). Z zastosowaniem nadmiaru fosfonianu (3:2) uzyskałem mieszaniny odpowiednich izomerów estrów **304B**, **C**, ale o składzie *E*/*Z* izomerów innym niż w wyjściowym fosfonianie. Dla analogu **304B** stosunek *E*:*Z* wynosił 43:57, a dla analogu **304C** – 41:59. Czyste izomery estrów (2*E*,4*E*)-**304B** i (2*Z*,4*E*)-**304B** oraz (2*E*,4*E*)-**304C** i (2*Z*,4*E*)-**304C** rozdzieliłem za

pomocą chromatografii kolumnowej, a odpowiednie konfiguracje podwójnego wiązania ustaliłem podobnie jak w poprzednim przypadku na podstawie położenia sygnałów protonów grupy metylowej przy atomie węgla C-3 i protonu olefinowego H-4 w widmie ^1H NMR.



Schemat 34

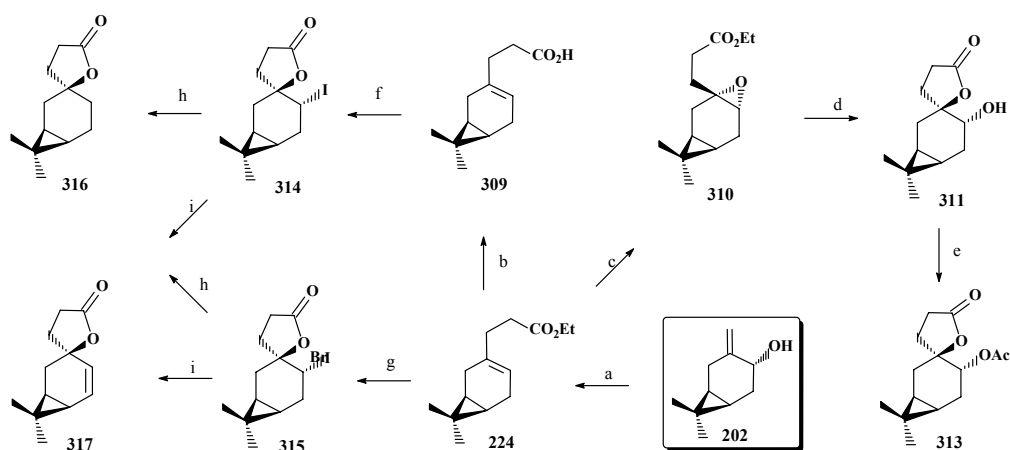
α,β -Nienasycone estry **302B, C** i **303B, C** otrzymałem jako mieszaniny *E,Z*-izomerów ze znaczną przewagą *E*-izomeru (powyżej 70%) w reakcji Wadswortha–Emmsona z ketonów **290B, C**. Czyste izomery wydzieliłem metodą chromatografii kolumnowej. Konfigurację *Z* przypisałem izomerom, dla których w widmie ^1H NMR dublet protonów grupy metylowej przy atomie węgla C-3 znajdował się w większym polu ($\delta = 2,17$ ppm), a konfigurację *E* – izomerom, dla których dublet ten odpowiadał mniejszemu polu ($\delta = 2,42$ ppm).

Szczegóły syntezy oraz właściwości fizykochemiczne i spektralne związków pośrednich i końcowych opisałem w publikacji [214].

Wyniki testów na aktywność juvenilną zsyntetyzowanych przeze mnie analogów **300A, B, C–307A, B, C** znajdują się w tabeli 10 (rozdz. 4.5.2)

4.3.3. Pochodne o aktywności deterentnej

Związkami kluczowymi w syntezie pochodnych z ugrupowaniem laktonowym był γ,δ -nienasycony ester **224**, otrzymany w pięcioetapowej procedurze z (+)-3-karenu **1** poprzez alkohol allilowy **202** [175]. Ester **224** został poddany reakcji epoksydacji z zastosowaniem kwasu *m*-chloronadbenzoesowego (*m*-CPBA). Atak czynnika epoksydującego był możliwy jedynie w pozycji *trans* względem pierścienia cyklopropanowego, ponieważ wiązanie podwójne estru **224** jest wyraźnie osłonięte przez geminalną grupę dimetylową. W wyniku tej stereokontrolowanej reakcji otrzymałem z dobrą wydajnością (89%) jednorodny (+)-3-(*trans*-3,4-epoksy-7,7-dimetylobicyklo[4.1.0]heptan-3-ylo)propanian etylu **310**. Pozycję *trans* pierścienia oksiranowego potwierdziłem analizą widma ^1H NMR. Duża różnica przesunięć chemicznych grup metylowych ($\Delta\delta = 0,28$) była podobna do różnicy obserwowanej w widmie *trans*-3,4-epoksykaranu **57** ($\Delta\delta = 0,27$) [21]. Kształt sygnału pochodzący od protonu przy atomie węgla C-4 (wąski multiplet podobny do trypletu) wskazywał na konformacje spłaszczonej łódki pierścienia cykloheksanowego. Pozycja *trans* pierścienia epoksydowego względem pierścienia cyklopropanowego została również potwierdzona przez strukturę krystaliczną hydroksylaktonu **311** (Rys. 20), otrzymanego w wyniku laktonizacji **310** z użyciem kwasu nadchlorowego (HClO_4).



- a) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, EtCO_2H , b) KOH , EtOH , c) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , d) H^+ , H_2O -THF lub $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, toluen, e) AcCl , Py, f) I_2 -KI, NaHCO_3 , g) NBS, H_2O -THF, h) $(\text{n-Bu})_3\text{SnH}$, toluen, i) DBU, toluen

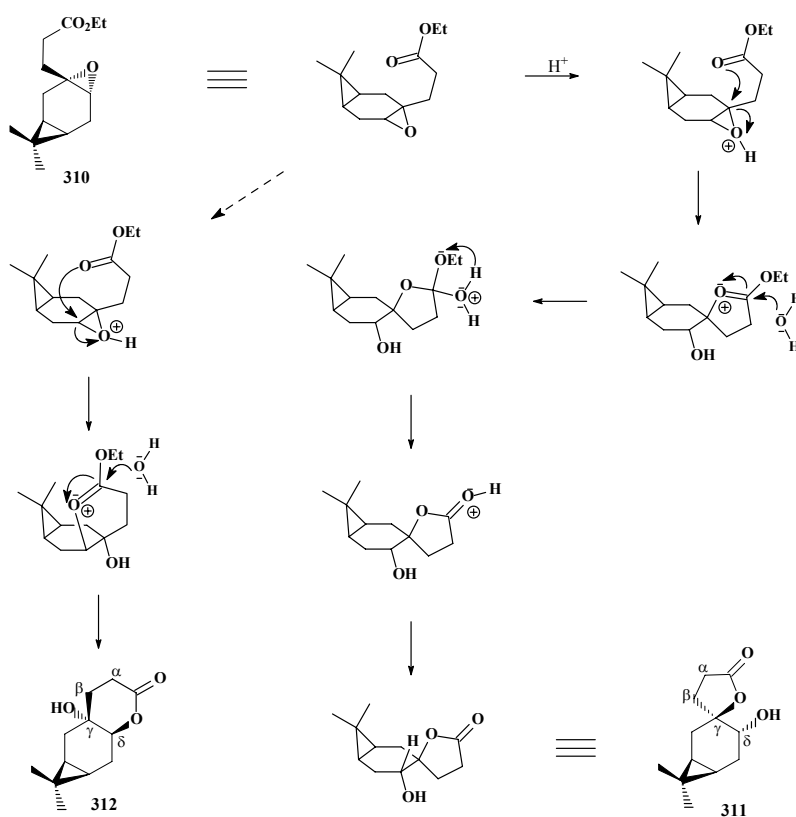
Schemat 35

Hydroksylakton **311** może tworzyć się tylko z *trans*-epoksydu przez dihydroksy-ester, w którym grupy hydroksylowe są w pozycji *trans*-diekwatorialnej. W pierwszym etapie laktonizacji powstaje jon oksoniowy w wyniku addycji jonu H^+ do oksiranowego atomu tlenu. Przyłączenie protonu osłabia wiązanie węgiel-tlen pierścienia epoksydowego, co umożliwia następnie jego otwarcie nawet pod wpływem słabego

czynnika nukleofilowego (H_2O). Podczas reakcji z nukleofilem rozerwanie wiązania C–O w jonie oksoniowym następuje równocześnie z utworzeniem wiązania węgiel–nukleofil (schemat 36).

Rolę nukleofila w mechanizmie laktonizacji spełnia atom tlenu grupy karbonylowej. Wprawdzie nie obserwowałem tworzenia się dihydroksyestru ani podczas reakcji, ani podczas oczyszczania produktów laktonizacji, ale należy zważyć, że mechanizm ten jest bardzo podobny do proponowanego przez Wawrzeńczyka mechanizmu laktonizacji acyklicznych epoksyestrów [120].

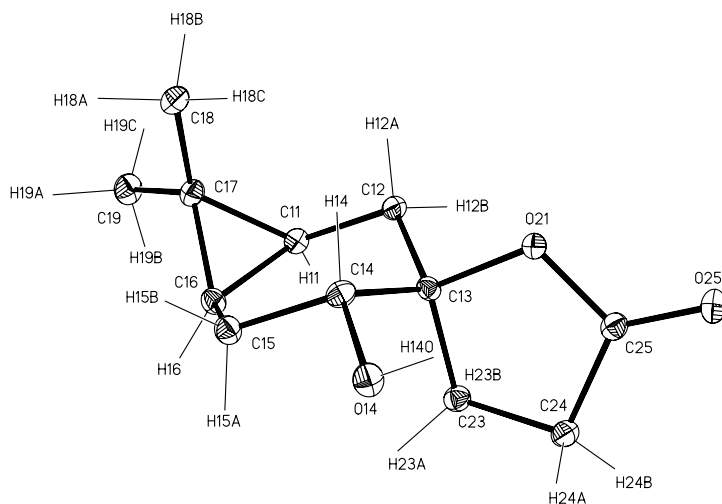
Mechanizm ten został również potwierdzony przez analizę rezultatów laktonizacji epoksyestru **310** z użyciem $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ w toluenie. W wyniku tak przeprowadzonej reakcji otrzymałem wyłącznie jeden produkt, hydroksylakton **311**. Zgodnie z mechanizmem przedstawionym na schemacie 37 produktem hydroksylaktonizacji może być bądź δ -hydroksy- γ -lakton **311**, bądź γ -hydroksy- δ -lakton **312**.



Schemat 36

Widmo IR finalnego związku zawierało pasmo absorpcji ($\nu = 1756 \text{ cm}^{-1}$) charakterystyczne dla drgań walencyjnych grupy karbonylowej w laktonach. Na podstawie tej wartości nie mogłem jednak jednoznacznie stwierdzić, czy w otrzymanym produk-

cie występuje układ γ - czy δ -laktonowy. Pomocna okazała się analiza widma ^{13}C NMR, w którym znajdował się sygnał ($\delta = 70,93$ ppm) pochodzący od drugorzędowego atomu węgla związanego z grupą hydroksylową, co sugerowało powstawanie δ -hydroksy- γ -laktonu. Potwierdzeniem zarówno obecności układu laktonowego, jak i absolutnej konfiguracji w otrzymanym hydroksylaktonie **311** była analiza krystalograficzna (rys. 20). Pokazała ona, że atomy C-1, C-2, C-4, C-5 i C-6 pierścienia cykloheksanowego są usytuowane prawie w płaszczyźnie. Centrum chiralne atomu węgla tworzącego układ spiranu ma konfigurację $3R$, natomiast atom węgla związany z grupą hydroksylową – $4R$.

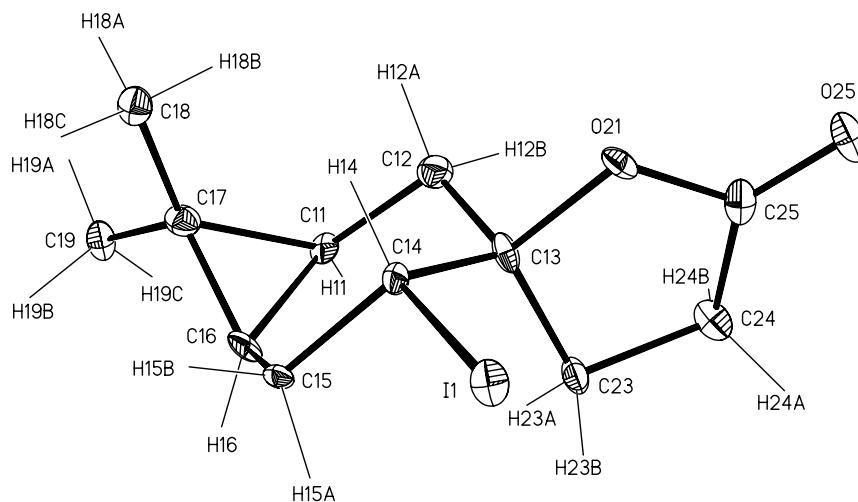


Rys. 20. Struktura krystaliczna hydroksylaktonu ($1S, 3R, 4R, 6R$)-**311**
Fig. 20. X-ray crystallography of hydroxy lactone ($1S, 3R, 4R, 6R$)-**311**

Zgodnie z sekwencją reakcji przedstawioną na schemacie 36 hydroksylakton **311** poddałem reakcji estryfikacji z chlorkiem acetylu w bezwodnej pirydynie, uzyskując acetoksylakton **313** (schemat 36) z wydajnością 95%. Widmo IR otrzymanego związku zawierało pasmo drgań walencyjnych grupy karbonylowej pochodzącej od estru alifatycznego ($\nu = 1731\text{ cm}^{-1}$) oraz pasmo absorpcji $-\text{C}=\text{O}$ z układem γ -laktonowym ($\nu = 1772\text{ cm}^{-1}$). W widmie ^{13}C NMR pochodnej **313** występował sygnał ($\delta = 74,01$ ppm) pochodzący od drugorzędowego atomu węgla związanego z grupą acetoksyłową.

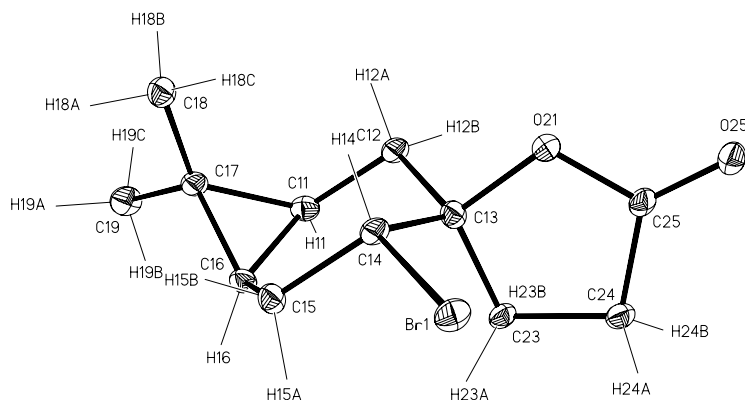
Halogenolaktonizacja jest jednym z najbardziej użytecznych sposobów otrzymywania laktonów, ze względu na dużą selektywność i łagodne warunki reakcji. Substratami w tej reakcji są nienasycone kwasy karboksylowe. Mechanizm jodolaktonizacji polega na tym, że reakcja jest inicjowana przez addycję elektrofilową. W pierwszym etapie powstaje jon jodoniowy, który podlega atakowi obecnego w cząsteczce czynnika nukleofilowego znajdującego się po przeciwnej stronie wiązania podwójnego niż halogen.

δ -Jodo- γ -lakton **314** otrzymałem z γ,δ -nienasyconego kwasu **309**, produktu alkalicznej hydrolizy estru **224**. Reakcję jodolaktonizacji prowadziłem w roztworze jodu w jodku potasu w obecności kwaśnego węglanu sodu [215]. Z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowałem czysty jodolakton **314** [216] (schemat 36). Jego strukturę spiranową, podobnie jak położenie *trans*- atomu jodu w stosunku do wiązania C–O i pierścienia cyklopropanowego potwierdziłem badaniami spektralnymi oraz analizą krystalograficzną (rys. 21).



Rys. 21. Struktura krystaliczna jodolaktonu (1*S*, 3*R*, 4*R*, 6*R*)-**314**
 Fig. 21. X-ray crystallography of iodolactone (1*S*, 3*R*, 4*R*, 6*R*)-**314**

Kolejny halogenolakton, bromolakton **315**, uzyskałem w reakcji estru **224** z *N*-bromoimidem kwasu bursztynowego (NBS) w roztworze wodno-tetrahydrofuranowym [217]. Podobieństwo widma ^1H NMR tego związku do jego jodoanalogu **314**, a zwłaszcza sygnał protonu przy atomie węgla C-4 (dd, $J = 10,2$ i $7,3$ Hz) wskazywał na dokładnie takie same położenie halogenu w obu związkach. Struktura krystaliczna bromolaktonu **315** (rys. 22) potwierdziła obserwowaną identyczność konfiguracji centrów stereogennyh obu halogenolaktonów **314** i **315**.



Rys. 22. Struktura krystaliczna bromolaktonu (1*S*, 3*R*, 4*R*, 6*R*)-**315**
 Fig. 22. X-ray crystallography of bromolactone (1*S*, 3*R*, 4*R*, 6*R*)-**315**

Reakcja bromolaktonizacji przebiega według znanego mechanizmu, w którym atom tlenu grupy karboetoksylowej zachowuje się jak czynnik nukleofilowy i atakuje atom węgla C-3 jonu bromoniowego utworzonego w reakcji podwójnego wiązania z NBS.

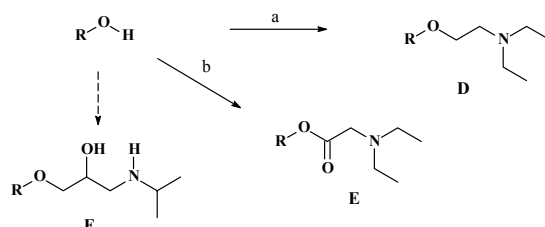
Redukcyjna dehalogenacja jodolaktonu **314** i bromolaktonu **315** z użyciem (*n*-Bu)₃SnH prowadziła do nasyconego spirołaktonu **316** z wydajnością 71%. Laktony **314** i **315** były również poddane dehydrohalogenacji z 1,8-diazabicyklo[5.4.1]undec-7-enem (DBU), dostarczając nienasyconego laktonu **317** z wydajnością 73%. Struktura laktonu **317** została potwierdzona danymi spektroskopowymi. Na obecność pierścienia γ -laktonowego wskazywało pasmo absorpcji w widmie IR ($\nu = 1763 \text{ cm}^{-1}$). Dwa multiplety protonów olefinowych: dublet ($J = 9,8 \text{ Hz}$) i multiplet podobny do trypletu ($J = 1,5 \text{ Hz}$) dla $\delta = 5,67 \text{ ppm}$ oraz dublet ($J = 9,8 \text{ Hz}$) dla $\delta = 5,79 \text{ ppm}$ wyraźnie wskazywały na obecność podwójnego wiązania między atomami węgla C-4 i C-5. Zarówno widma ¹H, jak i ¹³C MNR potwierdziły zachowanie pierścienia cyklopropanowego w układzie spirołaktonowym. Obecność sygnałów C-6, C-7 i C-1 dla $\delta = 19,54, 22,36$ i $22,68 \text{ ppm}$ w widmie ¹³C wskazywała jednoznacznie, że pierścień cyklopropanowy nie został naruszony przez DBU w warunkach prowadzonej reakcji.

Warto podkreślić, że nienasycony lakton **317** miał interesujące właściwości sensoryczne. Jego zapach został opisany jako świeży, rabarbarowy z nutą śmietankowo-kokosową – bardzo interesujący jako potencjalny aromat spożywczy [218].

Szczegóły syntezy oraz właściwości fizykochemiczne, spektralne i krystalograficzne omówionych związków opisałem w publikacji [219]. Aktywność deterentną testowanych pochodnych podano w tabeli 11 (rozd. 4.5.2)

4.4. Synteza związków o aktywności farmakologicznej

Po analizie zależności między aktywnością farmakologiczną powszechnie stosowanych preparatów miejscowo znieczulających (rozdz. 3.4.1) i kardiotropowych (rozdz. 3.4.2) a ich budową przestrzenną i składem chemicznym podjąłem próby syntezy analogów terpenoidowych z układem karanu i bicyklo[3.1.0]heksanu. Substratami w planowanych syntezach były hydroksypochodne uzyskane z (+)-3-karenu **1**.



a) NaH, toluen, $ClCH_2CH_2NEt_2$, b) $Et_2NCH_2CO_2H$, DCC, HBT

Schemat 37

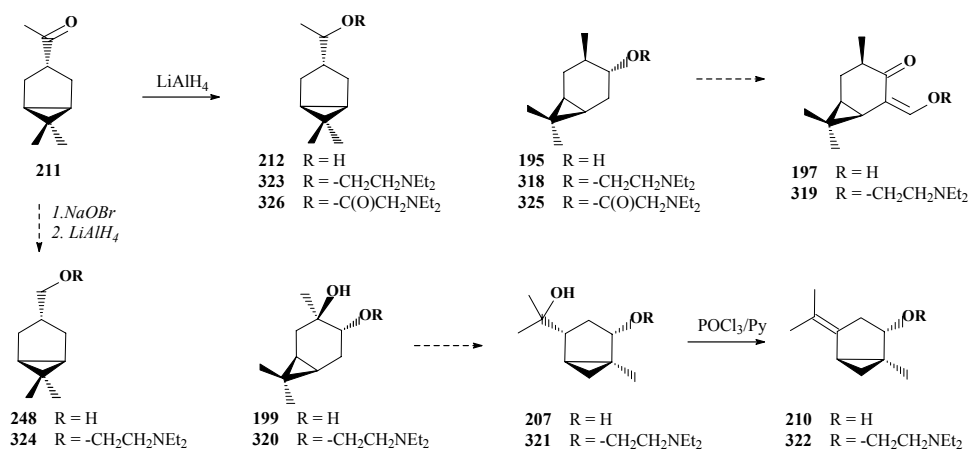
Głównym założeniem w strategii syntetycznej była zamiana fragmentu aromatycznego w aktywnej cząsteczce znanego preparatu na usztywniony bicykliczny układ terpenowy z zachowanym identycznym łańcuchem bocznym, tak jak w strukturze **D**, będącej pochodną myrtekainy **137** (s. 27) i strukturze **F**, stanowiącej ogólny wzór znanych leków β -adrenolitycznych (tabela 2).

W przypadku struktury **E**, łańcuch boczny zawierał funkcję aminoestrową zamiast aminoamidowej tak jak lidokaina **128** i był usytuowany odwrotnie do fragmentu **R** niż w znanych anestetykach, takich jak prokaina **122**, tetrakaina **124** czy edan **126** (rozdz. 3.4.1). Wspólną cechą tych wszystkich pochodnych była ściśle zachowana odległość między heteroatomami tlen–azot w łańcuchu bocznym, wynosząca dwie jednostki węglowe ($-CH_2CH_2-$).

4.4.1. Synteza aminoeterów i aminoestrów z układem karanu i bicyklo[3.1.0]heksanu

Substratami w syntezie analogów o strukturze **D** były hydroksypochodne karanowe, drugorzędowy alkohol **195**, ketoalkohol **197** i diol **199** oraz pochodne bicyklo[3.1.0]heksanu, diol **207**, alkohole drugorzędowe **210** i **212** oraz alkohol pierwszorzędowy **248**, otrzymany w dwuetapowej syntezie z ketonu **211** (schemat 38). Stosując procedurę Williamsona, w pierwszym etapie przeprowadziłem alkohole w odpowiednie alkoholany z użyciem NaH w bezwodnym toluenie, a następnie poddałem je reakcji z chlorkiem dietyloaminoetylowym, uzyskując odpowiednie aminoetry **318** [220], **319** [221], **320** [222], **321** [223], **322** [224], **323** [225] i **324** [226]

z wydajnością ok. 80% (schemat 38). Otrzymane pochodne oczyściłem metodą chromatografii kolumnowej i przeprowadziłem w krystaliczne sole rozpuszczalne w wodzie, głównie diwodorocytryniany [227].

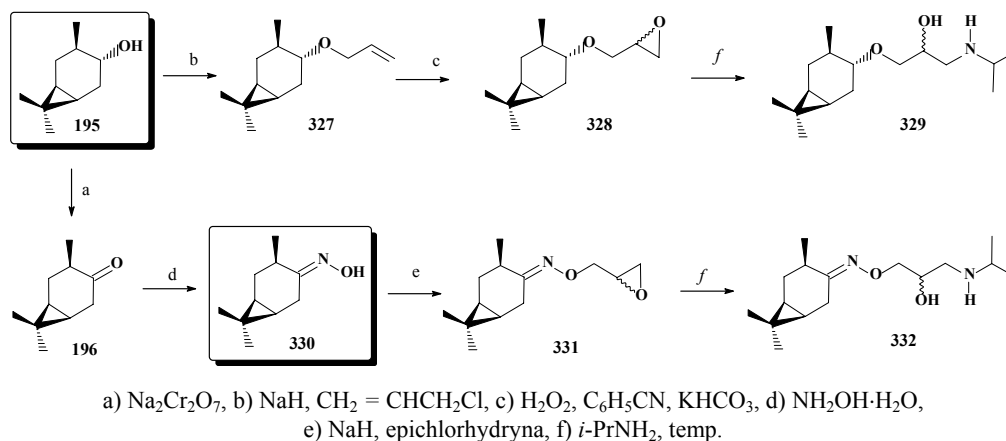


Schemat 38

W syntezie aminoestrowych pochodnych znieczulających wykorzystałem reakcję estryfikacji drugorzędowych alkoholi **195** i **212** z kwasem *N,N*-dietyloaminooctowym. Próby uzyskania analogów o strukturze **E** w wyniku azeotropowego odwodnienia nie powiodły się. Dopiero użycie dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) w obecności hydrobenzotriazolu (HBT) dało estryfikację z wydajnością ok. 80% (schemat 37 i 38). Otrzymane aminoestry **325** [228] i **326** [229] również zostały przeprowadzone w rozpuszczalne w wodzie krystaliczne diwodorocytryniany [230].

4.4.2. Synteza pochodnych propranololu

Substratami kluczowymi w syntezie analogów propranololu **153** były (–)-*cis*-karan-*trans*-4-ol **195** i oksym (–)-*cis*-karan-4-on **330**. Zgodnie z sekwensem reakcji przedstawionym na schemacie 39 epoksyeter **328** otrzymałem w wyniku reakcji alkoholu **195** z chlorkiem allilu, a następnie epoksydacji podwójnego wiązania w łańcuchu bocznym eteru **327**, epoksyeter **331** zaś w reakcji epichlorohydryny z oksymem karanonu **330** (schemat 39).



Schemat 39

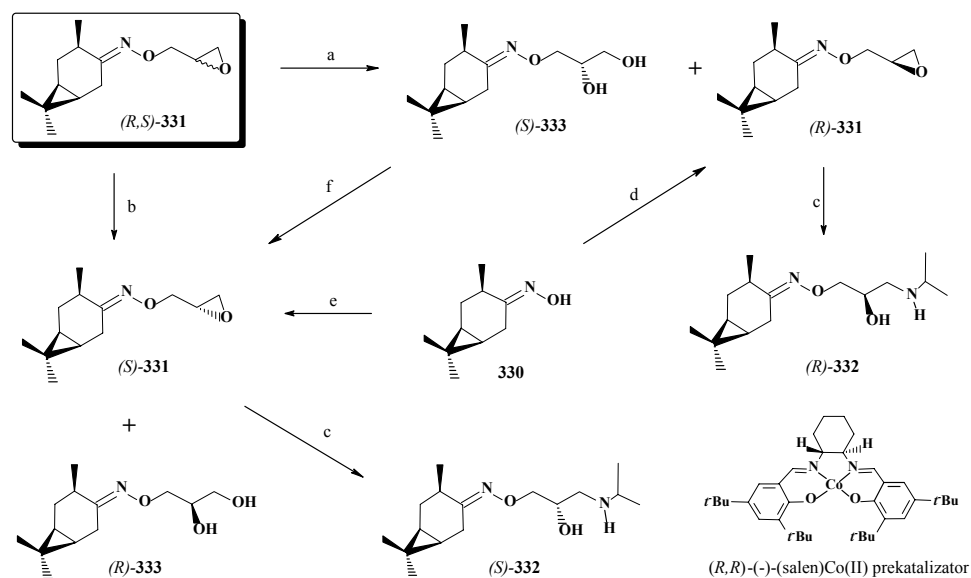
Kolejny etap syntezy, otwarcie pierścienia epoksydowego, przeprowadziłem, stosując izopropylaminę jednocześnie jako reagent i rozpuszczalnik. Uzyskałem dwie pochodne: aminohydroksyeter karanolu **329** [231] i aminohydroksyeter oksymu karanonu **332** [232], które zgodnie z wymaganiami testów farmakologicznymi przeprowadziłem w rozpuszczalnej w wodzie krystalicznej chlorowodorki [233].

4.4.3. Stereoselektywna synteza diastereoizomerów aminohydroksyiminokaranu

Badania farmakologiczne zsyntetyzowanego przeze mnie chlorowodorku (-)-4[2-hydroksy-3-(*N*-izopropylamino)propoksyimino]-*cis*-karanu **332**·HCl wykazały najsilniejsze działanie miejscowo znieczulające spośród wszystkich testowanych pochodnych (rozdz. 4.5.3.) Preparat ten, stosowany nasiękowo i powierzchniowo, nie wywoływał efektów toksykodermalnych i alergicznych.

Badania struktury krystalicznej **332**·HCl potwierdziły obecność czterech centrów chiralnych. W stanie stałym związek ten występował w postaci dimerycznej, złożonej z diastereoizomerów połączonych wiązaniami wodorowymi o przeciwnej absolutnej konfiguracji atomu węgla w łańcuchu bocznym przy grupie hydroksylowej [234]. Przeprowadziłem więc stereoselektywną syntezę obu diastereoizomerów (*R*)-**332** i (*S*)-**332** (epimery o konfiguracji *R* i *S* chiralnego atomu węgla związanego z grupą hydroksylową w łańcuchu bocznym).

Pierwszy plan syntezy polegał na zastosowaniu handlowej (*R*)-(-)- lub (*S*)-(+)-epichlorohydryny jako chiralnego syntonu dobudowującego, który z utworzoną za pomocą NaH solą sodową oksymu karanonu **330** tworzył epoksy pochodne (*R*)-**331** [235] i (*S*)-**331** [236] o ściśle określonej konfiguracji wszystkich czterech centrów stereogennych [237] (schemat 40).



- a) (R,R) -(-)-prekatalizator, AcOH, THF/H₂O, b) (S,S) -(+)-prekatalizator, AcOH, THF/H₂O, c) *i*-PrNH₂, temp., d) NaH, (R) -(-)-epichlorohydryna, toluen, e) NaH, (S) -(+)-epichlorohydryna, toluen, f) DEAD, (C₆H₅)₃P

Schemat 40

W innej strategii diastereoizomeryczną mieszaninę epoksyiminokaranu (R,S) -**331** otrzymaną bezpośrednio z oksymu **330** w reakcji z racemiczną epichlorohydryną (schemat 40) poddałem procesowi kinetycznego rozdzielania hydrolytycznego (HKR) w reakcji z wodą, katalizowanej przez kompleks $(salen)Co(III)$ (katalizator Jacobsena) [238].

Stosując katalizator (R,R) -(-)- $(salen)Co(III)$, otrzymałem mieszaninę 1,2-diolu (S) -**333** (>97% e.e) i nieprzereagowanego epoksydu (R) -**331** (>99% e.e.) po 7 h z wydajnością 76%. Rozdział tej mieszaniny metodą chromatografii kolumnowej dostarczył enancjomerycznie czystych stereoisomerów (S) -**333** i (R) -**331** (schemat 40).

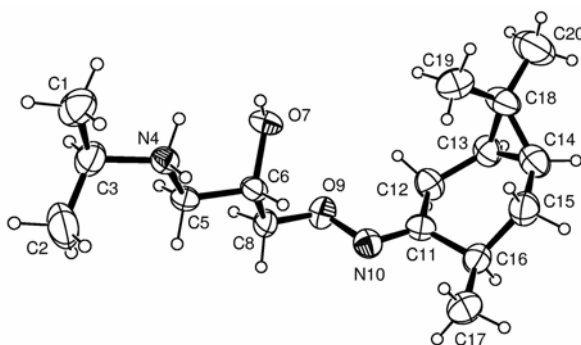
W kolejnym etapie badań, stosując procedurę Mitsunobu [239], przekształciłem diol (S) -**333** w epoksy pochodną (S) -**331** (e.e. >97%, wyd. 71%) w obecności trifenylofosfiny (Ph₃P) i azodikarboksylanu dietylu (DEAD) [240]. Przebieg reakcji i czystość enancjomeryczna diastereoizomerów była oznaczana metodą chiralnej chromatografii gazowej. Jako standardów użyłem izomerów (R) -**331** i (S) -**331**, zsyntetyzowanych bezpośrednio z komercyjnej (R) -(-)- i (S) -(+)-epichlorohydryny.

Równocześnie zastosowałem alternatywną metodę HKR, prowadzącą do otrzymania mieszaniny związków (S) -**331** i (R) -**333** z użyciem (S,S) -(+)- $(salen)Co(III)$ jako katalizatora. Jednak z powodu mniejszej wydajności i dłuższego czasu reakcji (20 h, 56%) metoda ta była mniej atrakcyjna (schemat 42).

Następny etap syntezy, otwarcie pierścienia epoksydowego poszczególnych izomerów (R) -**331** i (S) -**331**, przeprowadziłem w autoklawie w podwyższonej temperatu-

rze (150 °C) i pod niewielkim ciśnieniem, stosując w dużym nadmiarze izopropylaminę jako reagent i rozpuszczalnik jednocześnie. Próby wyizolowania czystych pochodnych aminohydroksyiminokaranu (*R*)-**332** i (*S*)-**332** z mieszanin poreakcyjnych nie dały pozytywnych rezultatów. Przeprowadziłem więc reakcję, w której surowy produkt poddałem działaniu nasyconego roztworu HCl w bezwodnym eterze dietylowym, kontrolując pH mieszaniny reakcyjnej. W wyniku takiego postępowania uzyskałem rozpuszczalne w wodzie krystaliczne chlorowodorki (*R*)-**332**·HCl [241] i (*S*)-**332**·HCl [242].

Struktura krystaliczna metodą krystalografii rentgenowskiej [243] została wyznaczona jedynie dla diastereoizomeru (*S*)-**332**·HCl (rys. 23). Potwierdziła ona wcześniejsze wyniki analizy widm spektroskopowych IR, ¹H i ¹³C NMR. W przypadku izomeru (*R*)-**332**·HCl nie udało się otrzymać jednolicie uporządkowanego monokryształu nawet po kilkukrotnej rekrytalizacji [244].



Rys. 23. Struktura krystaliczna (*S*)-**332**·HCl
Fig. 23. X-ray crystallography of (*S*)-**332**·HCl

Badałem również oddziaływanie pochodnych (*R,S*)-**332**, (*R*)-**332** i (*S*)-**332** oraz lidokainy **128** jako czynnika porównawczego z błoną fosfolipidową metodami modelowania molekularnego [245]. Wyniki otrzymane dla modeli błon zawierających różne izomery **332** dotyczyły stabilności formy dimerycznej, lokalizacji cząsteczek **128** i **332** w błonie, wpływu cząsteczek **128** i **332** na interfażę błona/woda i wpływ cząsteczek **128** i **332** na hydrofobowe wnętrze błony. Zostały one opublikowane w artykule mojego współautorstwa [246].

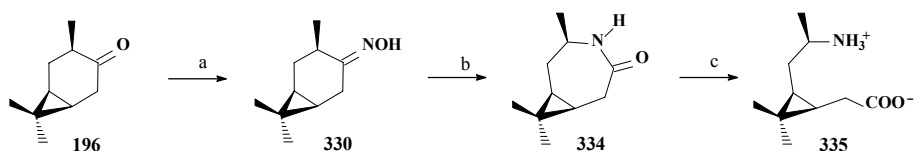
Porównując korzyści wynikające z zastosowania dwóch sposobów otrzymania diastereoizomerycznych epoksy pochodnych (*R*)-**331** i (*S*)-**331**, należy podkreślić, że metoda kinetycznego rozdziału hydrolytycznego (HKR) mieszaniny (*R,S*)-**331** okazała się bardziej dogodna i ekonomicznie uzasadniona niż bezpośrednia synteza z zastosowaniem wygodnych, ale bardzo kosztownych handlowych enancjomerów (*R*)-(-)- i (*S*)-(+)-epichlorohydryny (schemat 40). Procedura reakcji z oksymem karanonu **330** wymaga stosowania dużego (dwu-, trzykrotnego) nadmiaru epichlorohydryny, co pozwala uzyskać pełne przereagowanie **330** i uniknąć czasochłonnego procesu rozdziału produktu

od nieprzereagowanego substratu. Odmiana racemiczna jest tania, a zużycie katalizatora minimalne (0,05% mol.). Istnieje możliwość jego regeneracji, co jest istotnym czynnikiem w perspektywie zastosowania tych preparatów jako chiralnych leków miejscowo znieczulających.

Szczegóły syntezy oraz właściwości fizykochemiczne i spektralne diastereoizomerów **331**, **332** i **333** opisałem w patentach [235, 236, 241, 242] i publikacji [240]. Dane krystalograficzne zostały przedstawione w publikacji mojego współautorstwa [243, 244].

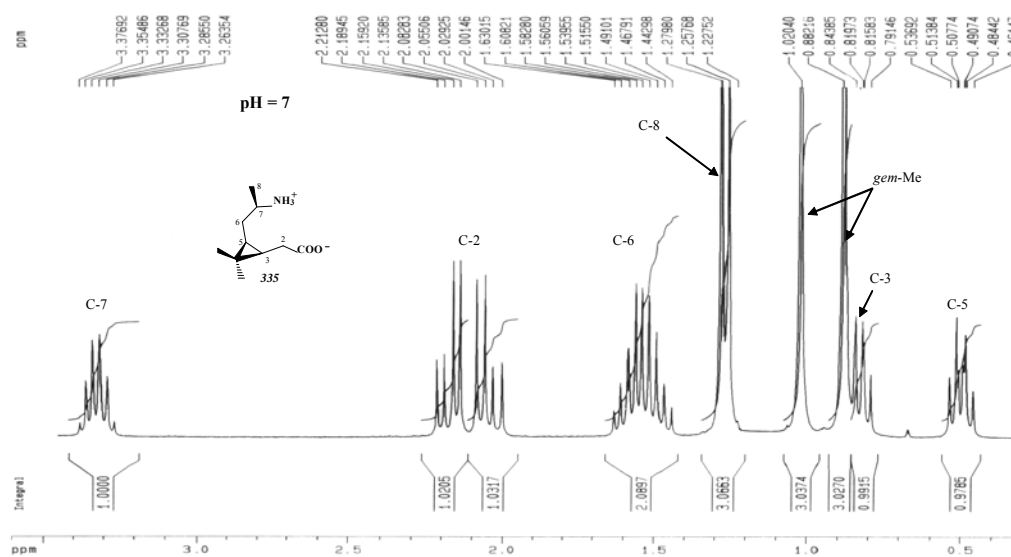
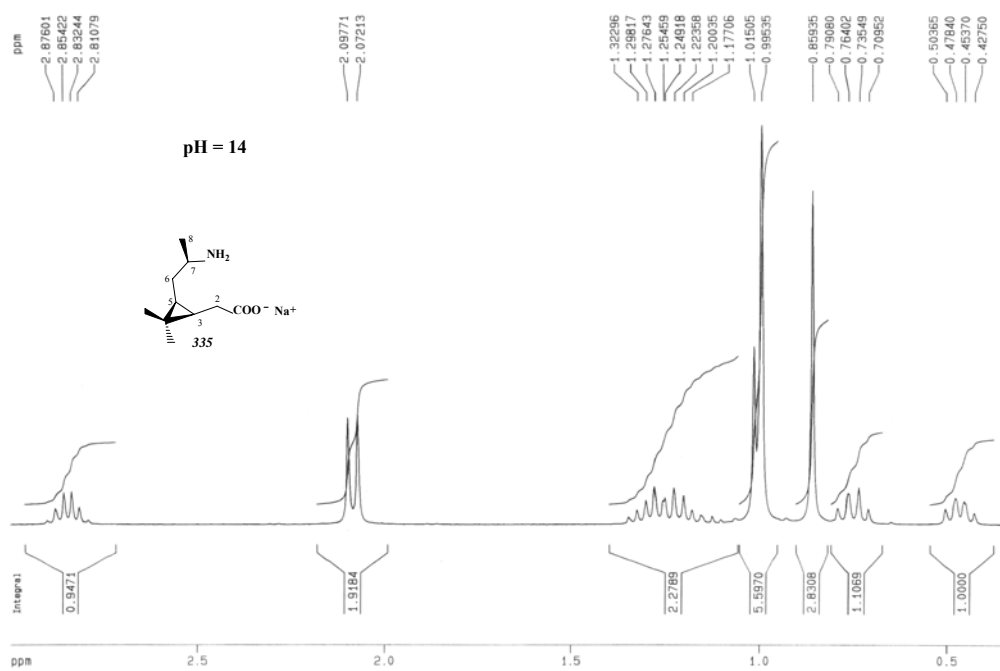
4.4.4. Synteza analogów GABA

Związkiem kluczowym w syntezie analogów kwasu γ -aminomasłowego (GABA) był oksym karanonu **330** otrzymany bezpośrednio z (+)-*cis*-karan-4-onu **196** w reakcji z chlordodorkiem hydroksyloaminy w słabo alkalicznym środowisku. Związek ten w przegrupowaniu Beckmanna z chlorkiem tosyłu w wodno-tetrahydrofuranowym roztworze NaOH przechodził w krystaliczny laktam **334**. Zastosowana następnie alkaliczna hydroliza laktamu **334** prowadziła do otwarcia pierścienia i utworzenia kwasu (1*R*,2*S*,2'*R*)-(+)-2-(2-amino-1-propylo)-3,3-dimetylocykloprop-1-ylooctowego **335** [247].



a) NH₂OH·HCl, b) *p*-TsCl, THF/H₂O, c) NaOH, EtOH

Schemat 41

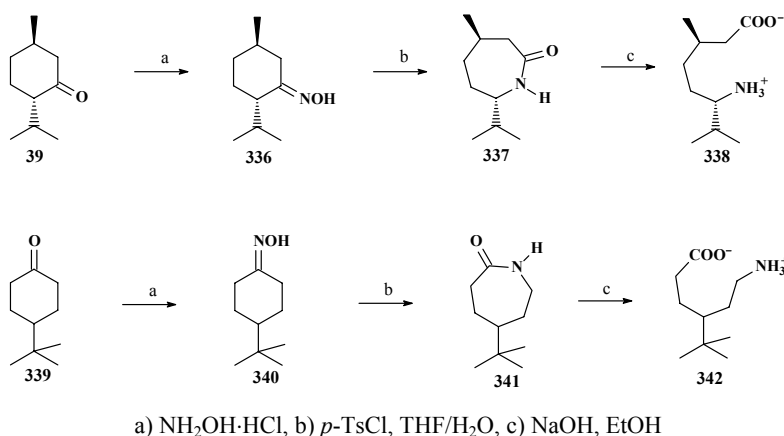
Rys. 24. Widmo ^1H NMR aminokwasu **335** przy pH = 7Fig. 24. ^1H NMR spectrum of amino acid **335** in pH = 7Rys. 25. Widmo ^1H NMR aminokwasu **335** przy pH = 14Fig. 25. ^1H NMR spectrum of amino acid **335** in pH = 14

Badania spektroskopowe ^1H NMR wykazały różnice w sygnałach pochodzących od protonów przy atomie węgla C-7 w zależności od pH roztworu (rys. 24 i 25). Mogło to świadczyć o obecności jednego z konformerów w przeważającej ilości, a zwłaszcza o istnieniu wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań (mostków solnych, wiązań wodorowych) aminokwasu w roztworze, zginających łańcuch węglowy w taki sposób, że tworzyłaby się forma „pseudocykliczna”. Otrzymano serię widm roztworów aminokwasu **335** różniących się wartością pH i badano rozmaite konformacje, posługując się równaniem Pachlera.

Otrzymane wyniki nie potwierdziły tych założeń, ale wskazywały na istnienie swobodnej rotacji badanych wiązań. Występowały jednak różnice przesunięcia chemicznego w widmie ^1H NMR wolnego aminokwasu (pH = 7) i jego soli sodowej (pH = 14).

W przypadku soli **335** multiplet pochodzący od protonu przy C-7 był bardziej przesłonięty ($\delta = 2,79\text{--}2,90$ ppm) niż w przypadku wolnego aminokwasu ($\delta = 3,26\text{--}3,38$ ppm). Występował też efekt odsłaniania protonów przy atomie węgla C-2 dla pH = 7. Jest to mimo wszystko spowodowane pewnym usztywnieniem struktury jonu obojnacznego, czego odzwierciedleniem są dwa sygnały *d/d* ($\delta = 2,04$ i $\delta = 2,17$ ppm (rys. 24)). Efektu tego nie obserwowałem dla pH = 14, gdzie dublet $\delta = 2,06$ ppm pochodzi od obu protonów przy atomie węgla C-2 (rys. 25)

W celu uzyskania materiału porównawczego do badań farmakologicznych przeprowadziłem syntezę kolejnych aminokwasów wywodzących się z izomerów strukturalnych karanonu **196**.



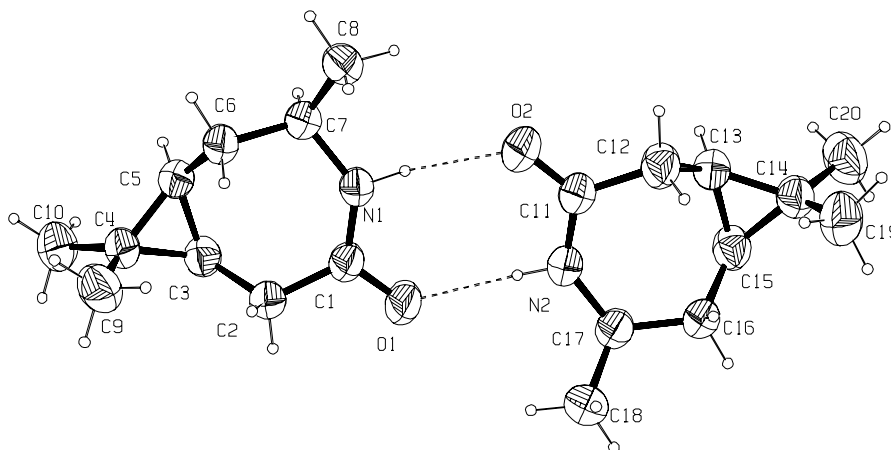
Schemat 42

Wychodząc z (–)-mentonu **39**, poprzez jego oksym **336** i znany laktam **337** [248] otrzymałem kwas (3*R*,6*S*)-(–)-6-amino-3,7-dimetylooktanowy **338** [249], natomiast stosując jako substrat (±)-4-*tert*-butylocykloheksan-1-on **339**, uzyskałem kwas 6-amino-4-*tert*-butyloheksanowy **342**, w wyniku hydrolizy 5-*tert*-butyloazepan-2-onu **341** (schemat 42).

Analiza krystalograficzna laktamu **334** (rys. 26) i aminokwasów **335** i **338** (rys. 27) potwierdziła przewidzianą przez mechanizm syntezy konfigurację przestrzenną związków i tworzenie się jonu obojnaczego. Umożliwiła również potwierdzenie istnienia oddziaływań międzycząsteczkowych, ukazując sieć wiązań wodorowych powstających w kryształach [250].

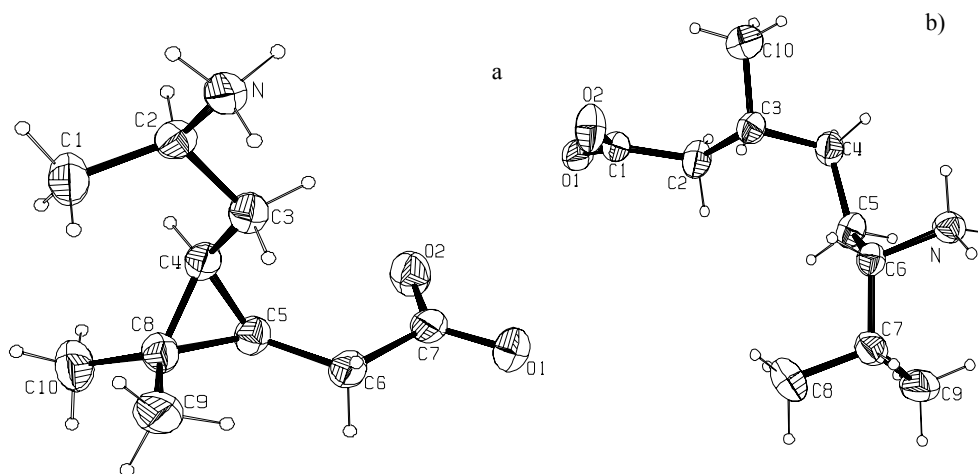
Szczegóły syntezy oraz właściwości fizykochemiczne i spektralne analogów GABA opisałem w patentach [247, 249] i publikacji [250].

Aktywność farmakologiczną nowo otrzymanych aminokwasów zestawilem w tabeli 14 (rozdz. 4.5.3).



Rys. 26. Struktura krystaliczna laktamu **334**

Fig. 26. X-ray crystallography of lactam **334**



Rys. 27. Struktura krystaliczna aminokwasów **335** i **338**

Fig. 27. X-ray crystallography of amino acids **335** and **338**

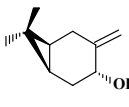
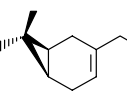
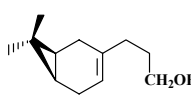
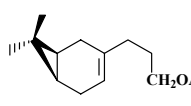
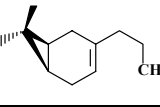
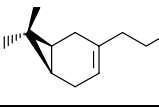
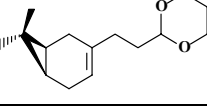
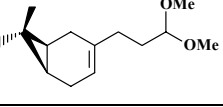
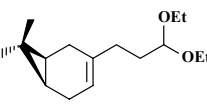
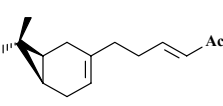
4.5. Aktywność biologiczna nowych pochodnych terpenoidowych

4.5.1. Charakterystyka zapachowa

Charakterystyki zapachowe zsyntetyzowanych przez mnie nowych pochodnych wywodzących się z (+)-3-karenu **1** przeprowadzono w Instytucie Podstaw Chemii Żywności Politechniki Łódzkiej oraz w polskim oddziale koncernu Firmenich w Grodzisku Mazowieckim. Pozwalają one sformułować pewne wnioski o zależności między cechami zapachowymi a strukturą uzyskanych połączeń.

Tabela 5. Charakterystyka zapachowa pochodnych z układem karanu

Table 5. Odour characteristics of derivatives with carane system

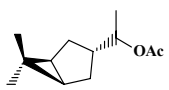
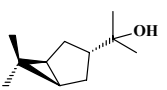
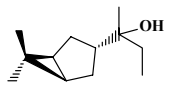
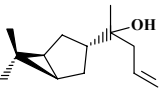
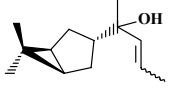
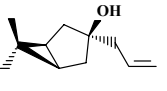
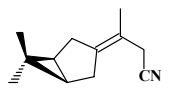
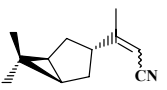
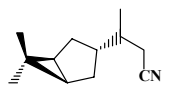
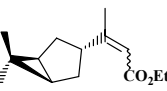
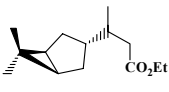
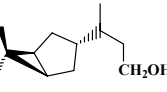
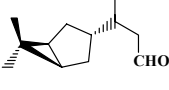
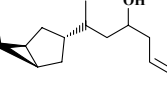
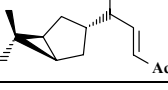
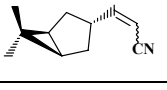
Związek	Charakterystyka zapachowa	Związek	Charakterystyka zapachowa
	202 średnio intensywny, owocowo-kwiatowy z nutą pachnącego groszku		224 średnio intensywny, delikatny, przyjemny, słodki, miodowo-koniakowy z nutą koniczyny
	225 średnio intensywny, owocowo-kwiatowy z wyraźną nutą grejpfrutową		226 średnio intensywny, dymno-drzewny z nutą wędzonego boczku
	227 ostry, penetrujący, aldehydowo-tłuszczowy		228 średnio intensywny, kwiatowo-balsamiczny, z nutą kwiatu łubinu
	229 średnio intensywny, drzewny z nutą szpilek jałowca		230 intensywny, kwiatowy z nutą grzybową i nagietka (<i>Calendula officinalis</i> L.)
	231 intensywny, owocowy z nutą mango		232 średnio intensywny, penetrujący, kumarynowo-miodowy z nutą suszonego siana

W grupie pochodnych z zachowanym układem karanu (tabela 5) alkohole **202** i **225** miały średnio intensywny zapach owocowo-kwiatowy. Izomery **224** i **226** wyraźnie różnią się pod względem właściwości zapachowych. Zapach związku **224** jest scharakteryzowany jako słodki, miodowo-koniakowy z nutą koniczyny, natomiast **226** ma skrajnie inny zapach – dymno-drzewny z nutą wędzonego boczku. Również za-

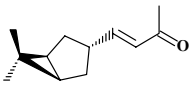
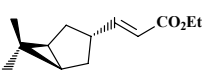
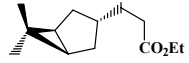
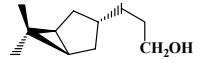
pach strukturalnego analogu jononu, ketonu **232**, jest zupełnie odmienny niż innych związków tego typu – scharakteryzowany jako kumiowo-miodowy z nutą suszonego siana.

W grupie pochodnych 6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heksanu można wyróżnić trzy podgrupy związków. Pierwsza ma łańcuch boczny z funkcją tlenową lub nitylową przy atomie węgla C-3 (tabela 6), do drugiej należą pochodne z podstawnikami wyłącznie w pozycji C-2, do trzeciej natomiast związki podstawione przy atomie węgla C-2 i C-3 (tabela 7).

Tabela 6. Charakterystyka zapachowa 3-podstawionych pochodnych 6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heksanu
Table 6. Odour characteristics of 3-substituted 6,6-dimethylbicyclo[3.1.0]hexane derivatives

Związek	Charakterystyka zapachowa	Związek	Charakterystyka zapachowa
1	2	3	4
	213 średnio intensywny, przyjemny, kwiatowy z nutą kwiatu bzu i lawendy oraz nutą drzewną		234 średnio intensywny, kwiatowy z nutą kwiatu bzu i nutą terpentynową podobny do α -terpineolu
	235 średnio intensywny, kwiatowy, podobnie jak 234 , lecz ze słabszą nutą terpentynową		236 średnio intensywny, przyjemny, grzybowy
	(E,Z)-237 słaby, kwiatowo-drzewny		238 średnio intensywny, przyjemny, grzybowy z nutą kwiatową
	239 średnio intensywny, podobny do (E,Z)-240 , ale mniej świeży (tępy), z dużo słabszą nutą kuminową		(E,Z)-240 intensywny, bardzo świeży, pluskwiiowo-owocowy z wyraźną nutą cytrynowo-kuminową, przypomina geranylonitryl
	241 intensywny, penetrujący, mniej cytrynowo-kuminowy niż (E,Z)-240		(E,Z)-242 średnio intensywny, przyjemny, owocowy z nutą czarnych jagód
	243 średnio intensywny, przyjemny, owocowy z nutą jabłka, podobny do (E,Z)-242		244 intensywny przyjemny, świeży, z nutami: różaną, bagna leśnego i paczuli
	245 średnio intensywny, owocowy, z nutami: cytrusową i kwiatową		246 średnio intensywny, przyjemny, kwiatowy z wyraźną nutą pleśniową
	(E)-247 średnio intensywny, przyjemny, świeży, owocowy		(E,Z)-250 intensywny, kuminowy z nutą anyżową

cd. tabeli 6

1	2	3	4
	(E)-251 średnio intensywny, kwiatowy, podobny do β -jononu z nutą drzewną		(E)-252 średnio intensywny, przyjemny, świeży, owocowy z nutą poziom- kową i owocu mango
	253 średnio intensywny, przyjem- ny, owocowy, podobny do(E)- 252 , mniej poziomkowy		254 średnio intensywny, przyjemny, kwiatowy z nutą pachnącego groszku

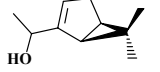
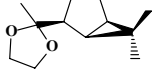
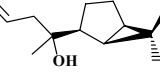
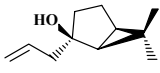
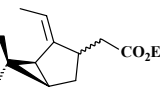
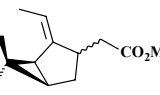
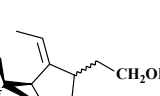
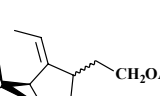
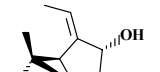
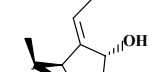
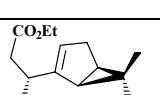
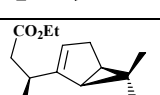
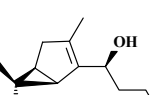
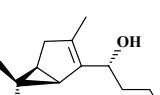
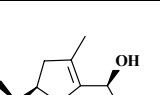
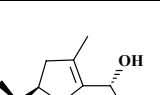
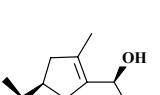
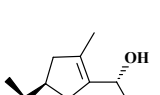
W grupie pochodnych zawierających w cząsteczce łańcuch boczny z funkcją tlenową lub nitylową przy atomie węgla C-3 szczególnie interesujące są trzeciorzędowe alkohole **234–238**. Obserwuje się tutaj jednak zmianę charakteru zapachu z kwiatowo-drzewnego na wyraźnie grzybowy. Również octan **213** ma bardzo interesujące właściwości sensoryczne, nietypowe dla estrów kwasu octowego. Rozwija on bowiem zapach kwiatowy z wyraźną nutą bzu i lawendy oraz nutą drzewną.

Wyraźne zmiany w charakterze zapachu obserwuje się dla pierwszorzędowego alkoholu **244** odznaczającego się dodatkową grupą metylową w porównaniu z cząsteczką alkoholu **254**. Ta niewielka różnica strukturalna powoduje wyraźną zmianę właściwości z zapachu różanego z nutami bagna leśnego i paczuli w **244** na kwiatowy z nutą pachnącego groszku w **254**. Wydłużenie łańcucha bocznego z funkcją estrową lub karbonylową zmienia zapach pochodnych w owocowy z następującymi nutami: czarnej jagody **242**, jabłkową **243**, cytrusową **245**, poziomkową i owoców mango **252** oraz poziomkową **253**. Szczególnie interesujący jest jednak α,β -nienasycony keton **251**, który ma zapach β -jononu z wyraźną nutą drzewną. Wprowadzenie do układu grupy nitylowej z równoczesnym wydłużeniem łańcucha bocznego powoduje pojawienie się zapachu owocowego z wyraźną nutą kuminową (**239**, **240**, **241**) bądź kuminowego z nutą anyżową (**250**). Pełną charakterystykę zapachową tej grupy związków podano w tabeli 6.

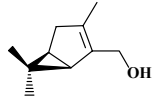
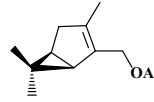
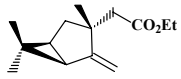
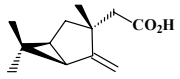
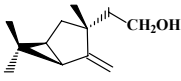
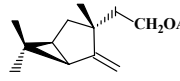
W grupie bicyklicznych pochodnych podstawionych w pozycjach C-2 i C-3 interesujące właściwości zapachowe mają alkohole allilowe **215**, **219** oraz *E*-**262** i *Z*-**262**. Pierwszy z nich charakteryzuje się intensywnym zapachem owocowym z nutą miętową. Zmiana grupy metylowej z pozycji α w **215** na γ względem grupy hydroksylowej w **219** powoduje zmianę zapachu na owocowo-ziołowy. *E*- i *Z*-izomery alkoholu **262** rozwijają natomiast intensywne zapachy ziołowe.

Grupę 2,3-podstawionych estrów charakteryzują zapachy: owocowy (**258b**), owocowo-kwiatowy (**258a**), owocowo-warzywny (**260**) oraz owocowo-drzewny (**270**), przechodzący wyraźnie w 2-podstawionych izomerycznych estrach **263** w zapach drzewny.

Tabela 7. Charakterystyka zapachowa pochodnych 6,6-dimetylbicyklo[3.1.0]heksanu podstawionych w pozycjach C-2 i C-3
 Table 7. Odour characteristics of 6,6-dimethylbicyclo[3.1.0]hexane derivatives substituted at C-2 and C-3 positions.




Związek	Charakterystyka zapachowa	Związek	Charakterystyka zapachowa
1	2	3	4
	215 średnio intensywny, owocowy z nutą miętową		<i>cis</i> - 255 średnio intensywny, świeży, balsamiczno-kamfory
	256 intensywny, podobny do kwiatu lubinu, z nutą drzewną		257 intensywny, mentolowo-cineolowy
	<i>cis/trans</i> - 258a średnio intensywny, przyjemny, owocowo-kwiatowy z nutą morelową		<i>cis/trans</i> - 258b średnio intensywny, owocowy z nutą owocu pigwowca japońskiego
	<i>cis/trans</i> - 259 Słaby, kwiatowo-owocowy z nutą cytrusową		<i>cis/trans</i> - 260 średnio intensywny, owocowo-warzywny z wyraźną nutą obranego korzenia marchwi
	(<i>E</i>)- 262 średnio intensywny, przyjemny, ziołowy ze świeżą nutą		(<i>Z</i>)- 262 średnio intensywny, przyjemny, ziołowy ze słodką nutą
	(<i>R</i>)- 263 średnio intensywny, drzewny, ze świeżą nutą kwiatową		(<i>S</i>)- 263 średnio intensywny, drzewny z suchą nutą
	(<i>S</i>)- 264 średnio intensywny, przyjemny, kwiatowy z nutą wrotyczu (<i>Tanacetum vulgare</i> L.)		(<i>R</i>)- 264 średnio intensywny, przyjemny, kwiatowo-owocowy z nutą suszonych jabłek i słabą nutą grzybową
	(<i>S</i>)- 265 średnio intensywny, przyjemny, świeży, kwiatowo-drzewny, bardziej intensywny od (<i>R</i>)- 265		(<i>R</i>)- 265 średnio intensywny, przyjemny, świeży, kwiatowo-drzewny, mniej intensywny od (<i>S</i>)- 265
	(<i>S</i>)- 266 intensywny, żywiczny, podobny do octanu bornylu, kamfory z nutą olejku jodłowego bardziej intensywny od (<i>R</i>)- 266		(<i>R</i>)- 266 średnio intensywny, świeży, kwiatowy z nutą olejku jodłowego, mniej intensywny od (<i>S</i>)- 266

cd. tabeli 7

1	2	3	4
	219 średnio intensywny, owocowo -ziołowy, z nutą świeżą		269 penetrujący, słodki, owocowy z nutą drzewną i suchej skórki mandarynki
	270 intensywny, owocowy z nutą drzewną		271 bezwonny
	272 średnio intensywny, kwiatowy, podobny do zapachu linalolu i cytronellołu		273 średnio intensywny, lekkoterpentynowy z nutą owocową

Najbardziej interesujące są wyniki analizy wpływu struktury przestrzennej na właściwości zapachowe w grupie diastereoizomerycznych par alkoholi **264–266**. Rozwijają one średnio intensywne, przyjemne zapachy od kwiatowego (*S*-**264**), poprzez kwiatowo-owocowy (*S*- i *R*-**265** oraz *S*-**266**) do żywicznego z nutą jodłową (*R*-**266**). Intensywność zapachu *R*-izomerów jest większa niż zapachu *S*-izomerów. Pełna charakterystyka zapachowa tej grupy związków znajduje się w tabeli 7.



Tabela 8. Charakterystyka zapachowa pochodnych 5,5-dimetylo-3-cykloheksenu (A), 3,3-dimetylocykloheksanu (B) i 5,5-dimetylo-2-cykloheksenu (C)
Table 8. Odour characteristics of 5,5-dimethyl-3-cyclohexene (A), 3,3-dimethylcyclohexane (B) and 5,5-dimethyl-2-cyclohexene derivatives (C)

R			
1	2	3	4
-CO ₂ Et	280A średnio intensywny, mniej niż 280C, owocowy z nutą kuminową	280B średnio intensywny, mniej niż 280A i 280C, owocowy z nutą rumową	280C intensywny, owocowy z nutą rumową
-CH ₂ OH	281A intensywny, penetrujący, lekkoterpentynowy, z nutą dzikiej gruszki	281B średnio intensywny, chemiczny, z nutą kuminową	281C świeży, lekko chemiczny z nutą kuminową
-CHO	286A intensywny, penetrujący, bardzo świeży, tłuszczowo -owocowy z nutą ozonu	286B intensywny, penetrujący, owocowy z nutą chemiczną	286C bardzo intensywny, świeży, penetrujący, owocowo-kwiatowy z nutą grejpfrutową

cd. tabeli 8

-CH ₂ OAc	287A intensywny, penetrujący, świeży, owocowy, z nutą owocu gruszek	287B intensywny, ostry, owocowo- kwiatowy, z nutą suszonych gruszek	287C średnio intensywny, słodki, przyjemny, owocowo- kwiatowy z wyraźną nutą leśnych poziomek
-CH ₂ CH ₂ Ac	290A intensywny, przyjemny, owocowy, z nutą morelową	290B średnio intensywny, mniej niż 290C, owocowy z nutą owocu pigwowca chińskiego	290C średnio intensywny, owoco- wy, z wyraźną nutą owocu pigwowca chińskiego
-CN	292A intensywny, penetrujący, chemiczny	292B intensywny, penetrujący, chemiczny	

Tabela 9. Charakterystyka zapachowa *E*- i *Z*-pochodnych 3,3-dimetylocykloheksanu
Table 9. Odour characteristics of *E*- and *Z*-isomers of 3,3-dimethylcyclohexane derivatives

R		
-CO ₂ Et	(Z)-282 słaby, chemiczny, nieinteresujący	(E)-282 średnio intensywny, owocowy z nutą owocu pigwowca chińskiego
-CH ₂ OH	(Z)-283 średnio intensywny, penetrujący, podobny do zapachu próchnicy	(E)-283 średnio intensywny, kwiatowy, słodki z nutą pachnącego groszku
-CH ₂ OAc	(Z)-284 średnio intensywny, mniej niż (E)-284 , owocowy, słodki	(E)-284 średnio intensywny, przyjemny, owocowo- kwiatowy, słodki z nutą poziomkową i morelową
-CHO	(Z)-285 intensywny, mniej penetrujący niż (E)-285 , tłuszczowo-kwiatowy z nutą drzewną	(E)-285 intensywny, penetrujący, tłuszczowo-kwiatowy z nutą drzewną
-CN	(E,Z)-291 intensywny, penetrujący, podobny do zapachu nikotyny	

Porównawcza analiza sensoryczna pozwala stwierdzić, że w grupie pochodnych monocykliczych zawierających szkielet cyklogeraniolu lub dihydrogeraniolu różniących się położeniem podwójnego wiązania i rodzajem grupy funkcyjnej w cząsteczce przejście od układu 3,7-dimetylooktenyloвого lub oktylowego do usztywnionego układu cyklicznego wpływa na zmianę właściwości zapachowych. Również *E*- i *Z*-izomery różniące się konfiguracją charakteryzują się całkowicie odmiennym zapachem. Nitryle (*E,Z*)-**291**, **292A**, **292B**, alkohol **281B** i **281C** oraz aldehydy **286A** i **286B** mają mało interesujące, penetrujące zapachy chemiczno-kuminowe, kontrastu-

jące z zapachem ich acyklicznych analogów (takich jak cytronellal, dihydrocytronellal, mentocytronellal, dihydrogeranial, dihydroneral). Estry **280A**, **280B** i **280C**, octany **287A**, **287B** i **287C** oraz ketony **290A**, **290B** i **290C** charakteryzują się przyjemnym zapachem owocowym z różnymi nutami. W grupie izomerów *E/Z* analiza porównawcza wykazała znaczne różnice właściwości zapachowych w przypadku estru (*E*)-**282** (owocowy) i (*Z*)-**282** (chemiczny), alkoholi (*E*)-**283** (kwiatowy) i (*Z*)-**283** (humusowy). Intensywność zapachu *E*-izomerów była większa niż zapachu *Z*-izomerów.




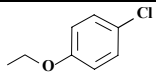
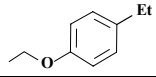
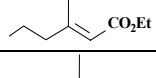
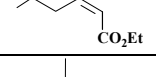
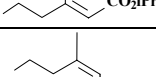
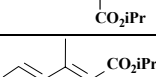
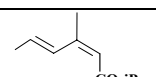
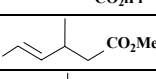
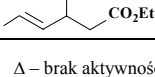

Potwierdzono również prawidłowość, że cząsteczki z podwójnym wiązaniem mają intensywniejszy zapach niż pochodne nasycone. Porównawczą charakterystykę zapachową monocyklicznych pochodnych podano w tabelach 8 i 9.

4.5.2. Aktywność insektycydowa

Aktywność juvenilną dotychczas nieopisanych juvenoidów testowano na dwóch gatunkach owadów: larwie szkodnika bawełny (*Disdercus cingulatus*) i poczwarce szkodnika magazynów zbożowych – mącznika młynarka (*Tenebrio molitor*) [251].

Tabela 10. Aktywność juvenilna pochodnych *gem*-dimetylocykloheksanu [ID₅₀ w µg/osobnika]

Table 10. Juvenile activity of *gem*-dimethylcyclohexane derivatives [ID₅₀ in µg/specimen]

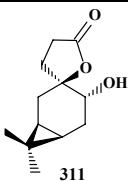
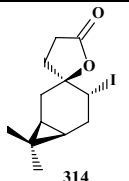
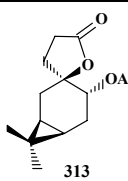
R			
	300A , 8,0	300B , 8,0	300C , 8,0
	301A , 16,0	301B , 80,0	301C , 80,0
	(<i>E</i>)- 302A , 8,0	(<i>E</i>)- 302B , 8,0	(<i>E</i>)- 302C , 0,8
	(<i>Z</i>)- 302A , 80,0	(<i>Z</i>)- 302B , 80,0	(<i>Z</i>)- 302C , 80,0
	(<i>E</i>)- 303A , 16,0	(<i>E</i>)- 303B , 80,0	(<i>E</i>)- 303C , 8,0
	(<i>Z</i>)- 303A , 80,0	(<i>Z</i>)- 303B , Δ	(<i>Z</i>)- 303C , Δ
	(<i>E</i>)- 304A , 8,0	(<i>E</i>)- 304B , 8,0	(<i>E</i>)- 304C , 0,8
	(<i>Z</i>)- 304A , 80,0	(<i>Z</i>)- 304B , 80,0	(<i>Z</i>)- 304C , 80,0
	306A , 8,0	306B , 16,0	306C , 8,0
	307A , 80,0	307B , 80,0	307C , 80,0

Δ – brak aktywności

Prawie wszystkie połączenia w tej grupie pochodnych wykazały aktywność w stosunku do *D. cingulatus* od 0,8 do 80 $\mu\text{g}/\text{osobnika}$ (tabela 10), były natomiast całkowicie nieaktywne wobec *T. molitor*. W grupie *E,Z*-izomerów **302A, B, C**, **303A, B, C** oraz **304A, B, C** analogi o konfiguracji *E* były dziesięciokrotnie aktywniejsze od *Z*-izomerów. W grupie γ,δ -nienasyconych pochodnych cykloheksanu estry metylowe **306A, B, C** odznaczały się również dziesięciokrotnie większą aktywnością od estrów etylowych. Podobne cechy wykazywały etery alkilowo-arylowe, wśród których chloropochodne **300A, B, C** charakteryzowały się dziesięciokrotnie większą aktywnością niż etylo pochodne **301A, B, C**. Na szczególną uwagę zasługują dwa analogi (*E*)-**302C** i (*E*)-**304C**, wykazujące aktywność juwenilną w dawce 0.8 $\mu\text{g}/\text{osobnika}$.

Spośród otrzymanych laktonów z układem karanu (schemat 35) trzy preparaty: **311**, **313** i **314** poddano badaniom na aktywność deterentną w Instytucie Ochrony Roślin w Poznaniu.

Tabela 11. Aktywność deterentna wybranych spirolaktonów z układem karanu
Table 11. Feeding deterrent activity of selected spiro-lactones with carane system

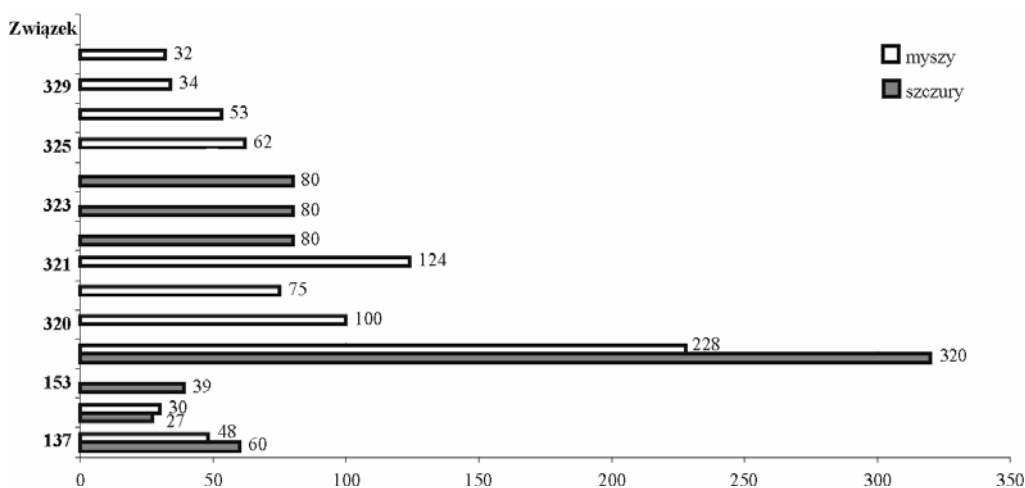
Współczynnik			
Trojszyk ulec – larwy			
Względny	-54,2	6,4	67,5
Bezwzględny	64,3	60,5	62,1
Sumaryczny	10,1	66,9	129,5
Trojszyk ulec – chrząszcze			
Względny	91,7	65,5	67,8
Bezwzględny	9,7	5,0	1,8
Sumaryczny	101,4	70,5	69,7
Wołek zbożowy			
Względny	73,7	95,7	71,7
Bezwzględny	7,8	11,0	8,8
Sumaryczny	81,5	106,7	80,5
Skórek zbożowy – larwy			
Względny	71,5	59,1	68,9
Bezwzględny	52,9	88,6	36,7
Sumaryczny	124,4	147,7	105,6

Testy przeprowadzono wobec szkodników magazynów zbożowych: trojszyka ulca (*Trybolium confusum* Duv., larwy i osobniki dorosłe), skórka zbożowego (*Trogoderma granarium* Ev., larwy) i wołka zbożowego (*Sitophilus granarius* L., osobniki

dorośle). Wszystkie testowane związki były aktywne wobec skórka zbożowego (współczynnik deterentności wynosił 100–150 w skali od –200 do 200). Acetoksylation **313** był również aktywny wobec larwy trojszyka ulca. Wartości współczynników deterentności dla poszczególnych laktonów podano w tabeli 11.

4.5.3. Aktywność farmakologiczna

Badania toksyczności i aktywności farmakologicznej otrzymanych związków przeprowadzono w Katedrze Farmakodynamiki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Oznaczono toksyczność ostrą według Deichmanna i Le Blanca [252], na szczurach oraz wg Litchfielda i Wilcoxon na myszach [253]. Dożylne dawkowanie preparatów następowało progresywnie. Za dawkę śmiertelną LD_{50} uważano dawkę wywołującą śmierć połowy badanych zwierząt w ciągu 24 h. Wyniki badań toksyczności ostrej przedstawiłem na rys. 29. Na szczególną uwagę zasługuje bardzo duża wartość LD_{50} dla pochodnej **318**. Toksyczność tego preparatu była dziesięciokrotnie mniejsza od toksyczności lidokainy **128** i pięciokrotnie mniejsza od toksyczności nopoksaminy **137**, znanych związków znieczulających. Toksyczność najbardziej aktywnego związku **332** była porównywalna do toksyczności powszechnie stosowanych anestetyków **128** i **137** i propranololu **153**.



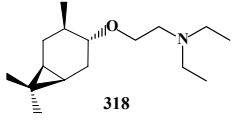
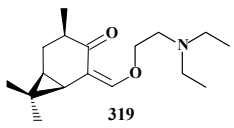
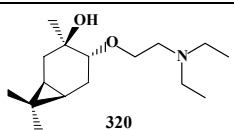
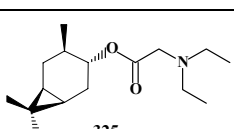
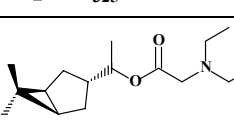
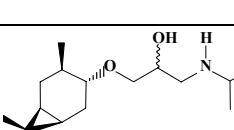
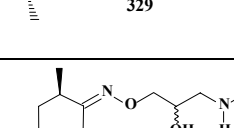
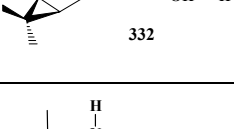
Rys. 28. Toksyczność ostra LD_{50} (mg/kg) terpenoidowych anestetyków lokalnych

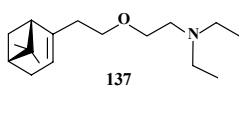
Fig. 28. Acute toxicity LD_{50} (mg/kg) of terpenoid local anaesthetics

Aktywność miejscowo znieczulająca nowych pochodnych oznaczono metoda Bülbriinga i Wajdy [254] na świnkach morskich. W pierwszej fazie testów badano znieczulenie w modelu nasiękowym dla wszystkich preparatów, a dla najbardziej aktywnych – w modelu powierzchniowym. Spośród 11 przekazanych do testów związków terpenoidowych, które charakteryzowały się mniejszą bądź porównywalną toksyczno-

ścią do znanych leków (rys. 28), 7 wykazało działanie miejscowo-znieczulające o cechach odwracalnych, bez działań niepożądanych.

Tabela 12. Aktywność i EC_{50} w znieczuleniu nasiękowym w zależności od stężenia
Table 12. Activity and EC_{50} in infiltration anaesthesia vs. concentration

Związek	Stężenie (%)	Aktywność (%)	EC_{50} (%)
 318	0,125	72,0	0,12
	0,250	79,0	
	0,500	85,0	
	1,000	96,0	
	2,000	96,0	
 319	0,125	–	1,20
	0,250	–	
	0,500	28,0	
	1,000	43,0	
	2,000	68,0	
 320	0,125	–	1,55
	0,250	–	
	0,500	7,00	
	1,000	47,0	
	2,000	57,0	
 325	0,125	35,0	0,53
	0,250	61,0	
	0,500	63,0	
	1,000	68,0	
	2,000	–	
 329	0,125	–	0,28
	0,250	–	
	0,500	49,0	
	1,000	71,0	
	2,000	82,0	
 329	0,125	–	0,47
	0,250	–	
	0,500	55,0	
	1,000	88,0	
	2,000	93,0	
 332	0,125	36,0	0,15
	0,250	79,0	
	0,500	89,0	
	1,000	100,0	
	2,000	100,0	
 128	0,125	–	0,65
	0,250	25,0	
	0,500	35,0	
	1,000	66,0	
	2,000	–	

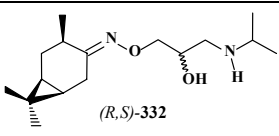
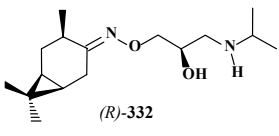
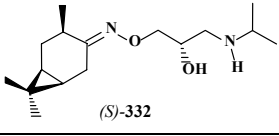
 137	0,125	–	0,44
	0,250	19,0	
	0,500	57,0	
	1,000	93,0	
	2,000	–	

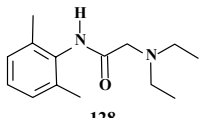
Wyniki przeprowadzonych testów farmakologicznych w zastosowanym modelu infiltracyjnym przedstawiam w tabeli 12. Aktywność podano dla poszczególnych stężeń roztworów wodnych (0,125–2,000%) badanych związków. Wartość EC_{50} była sumą podrażnień, wyrażoną w procentach, po której nie było reakcji odruchowej u badanej świnki morskiej dla każdego stężenia testowanego preparatu.

Najbardziej interesujący okazał się związek (*R,S*)-**332**. Badania wykazały, że jest silnym anestetykiem lokalnym o przedłużonym czasie działania (ok. 24 h). Wyniki badań farmakologicznych pokazały także, iż zgodnie z właściwościami czynnika miejscowo znieczulającego (*R,S*)-**332** działał deprymująco na krążenie, zwalniając akcję izolowanego serca szczura. Podobne właściwości wykazały nopoksamina i lidokaina, jednak ich krążeniowe działanie było znacznie słabsze od działania (*R,S*)-**332**. Związek **332** nie wykazywał działania przeciwaritmicznego – nie wpływał na arytmie wywołaną strofantyną oraz chlorkiem baru. Śródskórne podanie (*R,S*)-**332** w roztworach 0,2–1,0% śwince morskiej nie wywołało u niej zmian toksykodermalnych.

Porównawcze badania aktywności farmakologicznej chlorowodorków preparatu (*R,S*)-**332** oraz diastereoizomerów (*R*)-**332** i (*S*)-**332** w stosunku do lidokainy **128** przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Porównawcza aktywność miejscowo znieczulająca diastereoizomerów **332**Table 13. Comparative local anaesthetic activity of diastereoisomers **332**

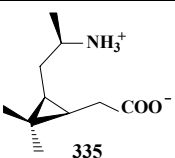
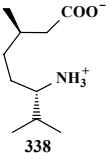
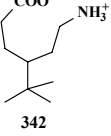
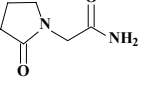
Związek	Stężenie (%)	Znieczulenie powierzchniowe			Znieczulenie nasiętkowe		
		Aktywność (%)	EC_{50} (%)	TI*	Aktywność (%)	EC_{50} (%)	TI*
 (<i>R,S</i>)- 332	0,1	18,0	0,42	76,2	35,0	0,15	213,3
	0,2	42,0					
	0,5	49,0					
 (<i>R</i>)- 332	0,1	4,2	0,45	52,4	54,2	0,11	214,5
	0,2	12,5					
	0,5	58,0					
 (<i>S</i>)- 332	0,1	4,1	0,67	26,6	62,5	0,67	26,6
	0,2	8,3					
	0,5	29,2					

 128	0,5	27,7	0,86	34,9	25,5	0,65	46,2
	1,0	58,3			36,1		
	2,0	77,7			67,5		

*Indeks terapeutyczny: TI = (LD₅₀/EC₅₀).

Wykazały one silne działanie miejscowo znieczulające w testach powierzchniowych oraz nasiękowych. Stwierdzono, że (*R*)-diastereoizomer ma wyraźnie większą aktywność miejscowo znieczulającą zarówno od (*S*)-diastereoizomeru, jak i lidokainy. Szczegóły badań farmakologicznych zawarte są w publikacji mojego współautorstwa [255].

Tabela 14. Wpływ badanych związków na ruchliwość spontaniczną
Table 14. Influence of the investigated compounds on spontaneous locomotor activity

Związek	Dawka (mg/kg)	Aktywność motoryczna (%)
Kontrola (0.9% NaCl)		100,0
 335	75	141,9
	150	127,6
	250	126,2
 338	200	93,7
	400	95,5
 342	250	124,3
	500	136,0
	800	176,2
 183	100	111,4
	200	117,9

W grupie analogów GABA o spodziewanej aktywności neuromodulatorowej wstępne badania farmakologiczne związków **335**, **338** i **342** wykazały ich pobudzający wpływ na ośrodkowy układ nerwowy u myszy. Związek **335** w dawce 75 mg/kg zwiększał ruchliwość myszy o 42%. Związek **338** był nieaktywny w dawkach 200 i 400 mg/kg. Aktywność pobudzającą wykazywał również związek **342**, jednak w dużo większych dawkach. Wpływ badanych związków na ruchliwość spontaniczną w porównaniu z wpływem piracetamemu **183** przedstawiono w tabeli 14. Testowane związki okazały

się praktycznie nietoksyczne dla myszy po podaniu *per os* w dawce do 2000 mg/kg [256].

5. Podsumowanie

(+)-3-Karen okazał się cennym i niezwykle przydatnym substratem w syntezie strukturalnie różnorodnych związków o szerokim spektrum aktywności biologicznej. Powszechna dostępność tego węglowodoru, będącego składnikiem wielu rodzajów terpentyn, w tym bardzo taniej (0.50 USD za galon) [257] odpadowej terpentyny siarczanej stwarza szerokie perspektywy technologiczne dla tego naturalnego surowca.

W wyniku zaplanowanej i zrealizowanej strategii zsyntetyzowałem ponad 150 nowych, dotychczas nieopisanych w literaturze związków pośrednich i końcowych o spodziewanej aktywności biologicznej. Bazę substratową w tych syntezach stanowiły tlenowe pochodne otrzymane z (+)-3-karenu o ściśle określonej strukturze przestrzennej. Zastosowanie znanych przekształceń (+)-3-karenu pozwoliło dysponować substratami z:

- zachowanym układem karanu, czyli bicyklo[4.1.0]heptanu,
- układem *gem*-dimetylobicyklo[3.1.0]heksanu, podstawionym w różnych pozycjach,
- układem *gem*-dimetylocykloheksanu.

Pierwszą grupę biologicznie aktywnych połączeń stanowiły związki o właściwościach zapachowych. W grupie tej na szczególną uwagę zasługują nowe pochodne **224–232** z zachowanym układem karanu i przedłużonym łańcuchem bocznym w pozycji C-10. Zwiększyły one nieliczną grupę komponentów zapachowych, takich jak γ -Turiol[®] **24**, Carenko[®] **25** czy Spirambren[®] **42**.

Znaczną grupę interesujących zapachowo pochodnych stanowiły związki z układem 6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heksanu. Stosując znane metody przedłużania łańcucha bocznego, takie jak reakcja Grignarda, Wittiga–Hornera czy Kornera–Wadswortha–Emmonsa oraz przegrupowanie Claisena uzyskałem szereg pochodnych z podstawnikami w pozycjach C-2 lub C-3 oraz w obu tych pozycjach. W niektórych przypadkach reakcje te przebiegały z utworzeniem nowego centrum stereogenicznego i powstaniem mieszanin diastereoizomerycznych jak w syntezie alkoholi drugorzędowych **264–266**, które udało się rozdzielić metodami preparatywnymi. Reakcje te miały także przebieg stereoselektywny; tworzyły się pojedyncze izomery, takie jak (*E*)-**247**, (*E*)-**251** i (*E*)-**252** czy (*R*)-**263** i (*S*)-**263**.

Ciekawy materiał porównawczy, pozwalający określić wpływ struktury na właściwości zapachowe związku, uzyskałem syntetyzując nowe pochodne 6,6-dimetylocykloheksanu zawierające szkielet cyklogeraniolenu i dihydrocyklogeraniolenu w cząsteczce, różniących się położeniem podwójnego wiązania i rodzajem grupy

funkcyjnej. Szczególnie interesujące pod względem analizy sensorycznej okazały się jednorodne (*E*)- i (*Z*)-izomery **282–285**, będące cyklicznymi analogami z układem dihydronerylowym i dihydrogeranylowym.

Podobną do opisanej nową grupę związków biologicznie aktywnych stanowiły cykliczne analogi hormonów juwenilnych **300–307** z układem:

- 5,5-dimetylo-3-cykloheksenu (**A**),
- 3,3-dimetylocykloheksanu (**B**),
- 5,5-dimetylo-2-cykloheksenu (**C**).

Były one analogami acyklicznych juwenoidów. Różniły się jedynie liczbą podwójnych wiązań w łańcuchu bocznym i wynikającą z tego liczbą (*E*)- i (*Z*)-izomerów przestrzennych. Łącznie zsyntetyzowałem 30 analogów, które okazały się w większości aktywne wobec larw szkodnika bawełny (*Disdercus cingulatus*) i pozwoliły prześledzić zależność między strukturą a aktywnością juwenilną tych połączeń.

Kolejne nowo otrzymane związki w zaplanowanych przeze mnie syntezach, spiro-laktony w układzie karanu **311–317**, mimetyki naturalnych deterentów pokarmowych owadów, okazały się aktywnymi antyfidantami wobec szkodnika magazynów zbożowych, skórka zbożowego (*Trogoderma granarium*). Ważnym elementem w tym fragmencie pracy było jednoznaczne określenie absolutnej konfiguracji chiralnych spiro-laktonów **311**, **314** i **315** za pomocą analizy krystalograficznej. W jednoznaczny sposób potwierdzono stereospecyficzny przebieg hydroksy-, jodo- i bromolaktonizacji w układzie karanu.

Bardzo interesującą grupę stanowiły zsyntetyzowane przeze mnie związki, będące analogami znanych anestetyków lokalnych, leków kardiotropowych i neuromodulatorowych. Przeprowadzone testy farmakologiczne uzyskanych pochodnych karanu i bicyklo[3.1.0]heksanu potwierdziły ich aktywność farmakologiczną. Najbardziej cennym preparatem okazała się pochodna aminohydroksyiminokaranu (*R,S*)-**332**, która zgodnie ze strategią syntetyczną jest pochodną propranololu **153**, a więc oczekiwałem, że będzie wykazywać aktywność antyarytmiczną. Przeprowadzone testy dowiodły jednak, że mamy do czynienia z silnym środkiem miejscowo znieczulającym, o aktywności przekraczającej pięciokrotnie aktywność preparatów stosowanych w farmakologii. Związek ten najpierw otrzymałem jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów. Zastosowanie nowatorskiej metody hydrolitycznego rozdziału kinetycznego (HKR) doprowadziło do uzyskania pojedynczych diastereoizomerów (*R*)-**332** i (*S*)-**332**, bardzo dużej czystości enancjomerycznej i bardzo małej toksyczności. Dla tych dwóch preparatów oraz ich mieszaniny zostały przeprowadzone badania interdyscyplinarne, obejmujące testy farmakologiczne, analizę krystalograficzną oraz modelowanie molekularne oddziaływania tych połączeń z błoną fosfolipidową. Otrzymane wyniki zostały opisane w ostatnich publikacjach mojego współautorstwa [240, 243, 244, 246, 255].

Literatura cytowana

- [1] PLOC T., *Perfum. Flavor.*, 1998, Vol. 23 (4), 1–6.
- [2] KAUFFMAN G.S., HARRIS G.D., DOROW R.L., STONE B.R.P., PARSONS JR R.L., PESTI J.A., MAGNUS N.A., FORTUNAK J.M., CONFALONE P.N., NUGENT W.A., *Org. Lett.*, 2000, Vol. 2 (20), 3119–3121.
- [3] BUKAŁA M., KUCZYŃSKI H., *Roczniki Chemii*, 1952, Vol. 26, 58–84.
- [4] DEV S., *Proceedings of 11th IUPAC International Symposium on Chemistry of Natural Products*, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, 1978, Vol. 4, Part 1, 433–447.
- [5] MAIA J.G.S., DA SILVA M.H.L., ANDRAE E.H.A., ZOGHBI M.G.B., CARREIRA L.M.M., *Flavour Fragr. J.*, 2002, Vol. 17 (1), 72–74.
- [6] SCHWAB W., WILLIAMS D.C., CROTEAU R., *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, 2002, Vol. 19–20, 415–421.
- [7] FÄLDT J., MARTIN D., MILLER B., RAWAT S., BOHLMANN J., *Plant Mol. Biol.*, 2003, Vol. 51, 119–133.
- [8] HOELSCHER D.J., WILLIAMS D.C., WILDUNG M.R., CROTEAU R., *Phytochemistry*, 2003, Vol. 62, 1081–1086.
- [9] KÖNIG W., KRÜGER A., ICHELN D., RUNGE T., *J. High Res. Chromatogr.*, 1992, Vol. 15, 184–189.
- [10] JOHNSON C.R., KADOW J.F., *J. Org. Chem.*, 1987, Vol. 52 (8), 1493–1500.
- [11] AKHILA A., BANTHORPHE D.V., *Phytochemistry*, 1980, Vol. 19 (8), 1691–1694.
- [12] CONNOLLY J.D., HILL R.A., *Dictionary of Terpenoids*, Vol. 1, 145–146, Chapman and Hall, London, 1991, 144–145.
- [13] HASHIMOTO K., KATSUHARA T., ITOH H., IKEYA Y., OKADA M., MITSUHASHI H., *Phytochemistry*, 1990, Vol. 29, 3571–3574.
- [14] GLASBY J.S., *Encyclopaedia of the Terpenoids*, Wiley, 1982, p. 215, 292, 1588, 2167.
- [15] KITAHARA T., HORIGUCHI A., MORI K., *Tetrahedron*, 1988, Vol. 44 (15), 4713–4720.
- [16] ANDERSEN N.H., OHTA Y., MOORE A., TSENG C.-L.W., *Tetrahedron*, 1978, Vol. 34, 41–46.
- [17] BENESOVA V., SEDMERE P., HEROUT V., SORM F., *Tetrahedron Lett.*, 1971, 2679–2682.
- [18] CROMBIE L., GAMES M.L., POINTER D.J., *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 1347–1362.
- [19] EL-MAKKAWY S., MESELHY M.R., NAKAMURA N., HATTORI M., KAWAHATA T., OTAKE T., *Phytochemistry*, 2000, Vol. 53, 457–464.
- [20] GOLLNICK K., SCHADE G., *Tetrahedron*, 1966, Vol. 22, 133–137.
- [21] PAQUETTE L.A., ROSS R.J., SHI Y.-J., *J. Org. Chem.*, 1990, Vol. 55, 1589–1598.
- [22] ZAJDLIEWICZ M., GIMIŃSKA M., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, Vol. 8 (23), 3847–3850.
- [23] OHLOFF G., *Scent and Fragrances*, Springer-Verlag, Eng. Translation, 1994, 75–76.
- [24] OHLOFF G., FARNO H., PHILLIP W., *Liebigs Ann., Chem.*, 1958, Vol. 613, 43–55.
- [25] MÜHLSTÄDT M., RICHTER P., *Chem. Ber.*, 1967, Vol. 100, 1892–1897.
- [26] LEFFINGWELL J.C., SHACKELFORD R.E., *Cosmetics and Perfumery*, 1974, Vol. 89 (6), 69–89.
- [27] PRASAD R.S., DEV S., *Tetrahedron*, 1976, Vol. 32, 1437–1441.
- [28] CLARK G.S., *Perfum. Flavor.*, 1998, Vol.23 (5), 33–46.
- [29] CROSBY J., *Chirality in Industry Ch. 1., Chirality in Industry – an Overview*, Collins A.N., Shel-drake G.N., Crosby J. (Eds.), Wiley, Chichester, New York, 1992, 1–66.
- [30] MISRA A.N., SOMAN R., DEV S., *Tetrahedron*, 1988, Vol. 44 (22), 6941–6946.
- [31] CHAPLIN J.A., DICKSON M.D.E., MARAIS S.F., MITRA R.K., REDDY S., BRADY D., PORTWIG M., GARDINER N.S., MBONISWA B.A., PARKINSON C.J., *International Patent (PCT) NO. WO 02/36795 A2*, 2002.
- [32] BORNSCHEUER U., GATFIELD I.-L., HILMER E.-M., VORLOVA S., SCHMIDT R., *European Patent, EP 1 223223 A1*, 2002.

- [33] FRATHER G., BAJGROWICZ J.A., KRAFT P., *Tetrahedron*, 1998, Vol. 54, 7633–7703.
- [34] CHAPUIS C., BARTHE M., GIERSCH W., SCHULTE-ELTE K.H., OHLOFF G., XVII Conference on Isoprenoids, Kraków (Poland), 21–26 Sept. 1997, *Materiały zjazdowe*, 33.
- [35] BOYLE P.H., COCKER W., GORDON R.L., SHANNON P.V.R., *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 2127–2136.
- [36] SCHULTE-ELTE K.H., PAMINGLE H., UIJTTEWAAL A.P., SNOWDEN R.L., *Helv. Chim. Acta* 1992, Vol. 75, 759–765.
- [37] SNOWDEN R.L., EICHENBERGER J.C., GIERSCH W., TOMMEN W., SCHULTE-ELTE K.H., *Helv. Chim. Acta*, 1993, Vol. 76, 1608–1618.
- [38] HENRICK C.A., *Agrochemicals from Natural Products*. Ch. 2. *Pyrethroids*, Godfrey C.R.A. (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, 1995, 63–145.
- [39] HENRICK C.A., *Agrochemicals from Natural Products*. Ch. 3. *Juvenoids*, Godfrey C.R.A. (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, 1995, 147–213.
- [40] FRAZIER J.L., CHYB S., *Regulatory Mechanisms in Insect Feeding*, Chapman R.F. and De Boer G. (Eds.), Chapman and Hall, New York, 1995, 13, 364–381.
- [41] ELLIOT M., JONEM N.J., PULMAN D.A., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1974, 2470–2474.
- [42] NEUMANN K., *Chemistry of Plant Protection*, Vol. 4, *Synthetic Pyrethroids Insecticides: Structures and Properties*, Bowers W.S., Ebing W., Martin D., Wegler R. (Eds.), Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- [43] NEUMANN K., *Chemistry of Plant Protection*, Vol. 5, *Synthetic Pyrethroids Insecticides: Chemistry and Patents*, Bowers W.S., Ebing W., Martin D., Wegler R. (Eds.), Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- [44] DAVIS J.H., *The Pyrethroid Insecticides*, Leahey J.P. (Ed.), Taylor and Francis, London, 1985.
- [45] ELLIOT M., *Pesticides and Alternatives*, Casida J.E. (Ed.), Elsevier, Amsterdam, 1990.
- [46] MATUSI M., YOSHIOKA H., HAMADA Y., SAKAMOTO H., KITAHARA T., *Agr. Biol. Chem.*, 1965, Vol. 29 (8), 784–786.
- [47] MATSUI M., YOSHIOKA H., SAKAMOTO H., YAMADA Y., KITAHARA T., *Agr. Biol. Chem.*, 1967, Vol. 31 (1), 33–39.
- [48] SOBTI R., DEV S., *Tetrahedron*, 1974, Vol. 30, 2927–2929.
- [49] COCKER W., LAUDER H.S.J., SHANON P.V.R., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1975, 194–202.
- [50] COCKER W., LAUDER H.S.J., SHANON P.V.R., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1975, 332–335.
- [51] HO T.-L., DIN Z.U., *Syn. Commun.*, 1980, Vol. 10 (12), 921–927.
- [52] HO T.-L., *Syn. Commun.*, 1983, Vol. 13 (9), 761–764.
- [53] BHAT N.G., MANE B.M., KULKARNI G.H., MITRA R.B., *Indian J. Chem.*, 1981, Vol. 20B, 604–606.
- [54] MAHAMULKAR B.G., PAI P.P., KULKARNI G.H., MITRA R.B., *Indian J. Chem.*, 1982, Vol. 21B, 286–290.
- [55] HAIK R.H., KULKARNI G.H., *Indian J. Chem.*, 1983, Vol. 22B, 859–863.
- [56] BHOSALE S.S., KULKARNI G.H., MITRA R.B., *Indian J. Chem.*, 1985, Vol. 24B, 543–546.
- [57] MITRA R.B., KULKARNI G.H., KHANNA P.N., *Syn. Commun.*, 1987, Vol. 17 (9), 1089–1094.
- [58] MANDAL A.K., BORUJE D.P., ARMUGASAMY R., SONI N.R., JAWALKER D.G., MAHAJAN S.W., RATNAM K.R., GOGHARE A.D., *Tetrahedron*, 1986, Vol. 42, 5715–5728.
- [59] DHILLON R.S., GAUTAM V.K., SHINGH S., SHINGH J., *Indian J. Chem.*, 1991, Vol. 30B, 574–578.
- [60] BAKSKI D., MAHINDROO V.K., SOMAN R., DEV S., *Tetrahedron*, 1989, Vol. 45 (3), 767–774.
- [61] MARTEL J., *Chirality in Industr.*, Ch. 4., *The Development and Manufacture of Pyrethroids Insecticides*, Collins A.N., Sheldrake G.N., Crosby J. (Eds.) Wiley, Chichester, 1992, 87–109.
- [62] ELLIOTT M., JANES N.F., PULMAN D.A., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1974, 2470–2474.
- [63] a) SALMOND W.G., *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1239–1240; b) TAYLOR W.G., *Synthesis*, 1980, Vol. 7, 544–555.
- [64] BHOURI S., MAHANDRU M.M., US Pat. 4393244, 1983.
- [65] MANDAL A., BHANDARI S.R., MAHAJAN S.W., US Pat. 4568758, 1986.
- [66] ROMAN S.A., a) US Pat. 4132717, 1979 (*Chem. Abstr.*, 1979, Vol. 90, 204306x); b) US Pat. 4156692, 1979 (*Chem. Abstr.*, 1979, Vol. 91, 157336r).
- [67] MAKAEV F.Z., GALIN F.Z., TOLSTIKOV G.A., *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.*, a) 1995, Vol. 2, 314–318; b) 1995, Vol. 3, 517–518.

- [68] GALIN F.Z., KUKOVINETS O.S., SHERESHOVETS V.V., SAFIULLIN R.L., KUKOVINETS A.G., KABALNOVA N.N., KASRADZE V.G., ZARIPOV R.N., KARGAPOLTSEVA T.A., KASHINA J.A., TOLSTIKOV G.A., Zh. Org. Khim., 1996, Vol. 32 (10), 1482–1485.
- [69] KLIMKIN M.A., KUKOVINETS O.S., KASRADZE V.G., SPIRIKHIN L.V., GALIN F.Z., Russ. Chem. Bull. Int. Ed., 2002, Vol. 51 (9), 1765–1767.
- [70] FOKIN A.A., FEDORENKO T.V., YURCHENKO A.G., Ukr. Khim. Zh., 1992, Vol. 58 (12), 1117–1123.
- [71] FOKIN A.A., BAULA O.P., KRASUTSKII A.G., YURCHENKO A.G., Ukr. Khim. Zh., 1992, Vol. 58 (12), 1127–1133.
- [72] POPOV S.A., RUKAVISHNIKOV A.V., TKACHEV A.V., Synthesis, 1992, 783–786.
- [73] POPOV S.A., TKACHEV A.V., Tetrahedron: Asymmetry, 1995, Vol. 6 (4), 1013–1018.
- [74] BURCHAK O.N., CHIBIRYAEV A.M., TKACHEV A.V., Russ. Chem. Bull. Int. Ed., 2002, Vol. 51 (7), 1308–1318.
- [75] RUKAVISHNIKOV A.V., TKACHEV A.V., Synth. Commun., 1992, Vol. 22 (7), 1061–1065.
- [76] LOCHYŃSKI S., JAROSZ B., WALKOWICZ M., PIĄTKOWSKI K., J. prakt. Chem., 1988, Vol. 330, 284–288.
- [77] RÖLLER H., DAM K.H., SEELY C.C., TROST B.M., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1967, Vol. 6, 179–180.
- [78] MAYER A.S., SCHNEIDERMAN H.A., HANZMANN E., KO J.H., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1968, Vol. 60, 853.
- [79] JUDY K.J., SCHOOLEY D.A., DUNHAM L.L., HALL M.S., BERGOT B.J., SIDDALL J.B., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1973, Vol. 70, 1509.
- [80] BERGOT B.J., JAMIESON G., RATCLIFF M.A., SCHOOLEY D.A., Science, 1980, Vol. 210, 336–338.
- [81] BERGOT B.J., BAKER F.C., CERF D.C., JAMIESON G.C., SCHOOLEY D.A., *Juvenile Hormone Biochemistry*, Pratt G.E., Brooks G.T. (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 1981, 33.
- [82] ANDERSEN R.J., CORBIN V.L., COTTEREL G., COX G.R., HENRICK C.A., SCHAUB F., SIDDALL J.B., J. Am. Chem. Soc., 1975, Vol. 97, 1197–1204.
- [83] FAULKNER D.J., PETERSEN M.R., J. Am. Chem. Soc., 1973, Vol. 95, 553–563.
- [84] KOYAMA T., OGURA K., BAKER F.C., JAMIESON G.C., SCHOOLEY D.A., J. Am. Chem. Soc., 1987, Vol. 109, 2853–2854.
- [85] MORI K., MORI H., Tetrahedron, 1987, Vol. 43, 4097–4106.
- [86] MORI K., FUJIWARA M., a) Tetrahedron, 1988, Vol. 44, 343–354; b) Liebigs Ann. Chem., 1990, 369–372; c) Isr. J. Chem., 1991, Vol. 31 (3) 223–227.
- [87] ZABŻA A., WAWRZEŃCZYK C., Acta Biochim. Pol., 1994, Vol. 41 (4), 375–384.
- [88] BOWERS W.S., Science, 1969, Vol. 164, 323–325.
- [89] KRIMER M.Z., KRIVOSHCHKOVA O.E., LAVRINENKO E.S., Izv. Acad. Nauk Mold. SSR, 1973, 71.
- [90] DERDZIŃSKI K., ZABŻA A., Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim., 1977, Vol. 25, 529–540.
- [91] WAWRZEŃCZYK C., PRZEPIÓRKA Z., ZABŻA A., Pol. J. Chem., 1981, Vol. 55, 819–825.
- [92] WAWRZEŃCZYK C., ZABŻA A., Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim., 1980, Vol. 28, 599–607.
- [93] MENN J.J., HENRICK C.A., STAAL G.B., *Regulation of Insect Development and Behavior*, Sehnał F., ZabŻa A., Menn J.J., Cymborowski B. (Eds.), Wrocław Tech. Univ. Press, Wrocław, Poland, 1981, 735.
- [94] STERZYCKI R., SOBÓTKA W., KOCÓR M., Roczniki Chem., 1977, Vol. 51, 735–742.
- [95] WAWRZEŃCZYK C., ZABŻA A., Tetrahedron, 1980, Vol. 36, 3091–3094.
- [96] WAWRZEŃCZYK C., DERDZIŃSKI K., ZABŻA A., J. prakt. Chem., 1984, Vol. 326 (2), 213–221.
- [97] WAWRZEŃCZYK C., Polish J. Chem., 1984, Vol. 58, 135–147.
- [98] WAWRZEŃCZYK C., ZABŻA A., Liebigs Ann. Chem., 1987, 169–173.
- [99] KHARISOV R.Y., GAZETDINOV R.R., ISHMURATOV G.Y., TOLSTIKOV G.A., Chemistry of Natural Compounds, 2001, Vol. 37 (2), 140–142.
- [100] KHANRA A.S., CHAKRAVARTI K.K., MITRA R.B., Indian J. Chem., 1975, Vol. 13, 314–317.
- [101] KOZŁOWSKA R., SOBÓTKA W., Polish J. Chem., 1980, Vol. 54, 957–962.
- [102] KUHN R., LÖW J., GAUCHE A., Chem. Ber., 1950, Vol. 83, 448–455.
- [103] APEL H.H., BOND R.P., OVERTON K.H., Tetrahedron, 1963, Vol. 19, 635–641.

- [104] NAWROT J., BŁOSZYK E., GRABARCZYK H., DZROZDŹ B., DANIEWSKI W.M., HOLUB M., *Prace Naukowe Instytutu Ochrony Roślin*, 1983, Vol. 25 (1), 91–98.
- [105] NAWROT J., BŁOSZYK E., GRABARCZYK H., DZROZDŹ B., *Prace Naukowe Instytutu Ochrony Roślin*, 1982, Vol. 24 (1), 36–44.
- [106] NAWROT J., DZROZDŹ B., HOLUB M., *Herba Polonica*, 1985, Vol. 31, 209–212.
- [107] STREIBL M., NAWROT J., HEROUT V., *Biochem. Syst. Ecol.*, 1983, Vol. 11, 381–382.
- [108] NAWROT J., HARMATHA J., NOVOTHY L., *Bioch. Syst. Ecol.*, 1984, Vol. 12, 99–101.
- [109] KUBO I., LEE Y.W., BALONG-NAIR V., NAKANISHI K., CHAPYA A., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1976, Vol. 53, 949–950.
- [110] PICKETT J.A., DAWSON G.W., GRIFFITHS D.C., HASSANALI A., MERRITT L.A., MUDD A., SMITH M.C., WADHAMS L.J., WOODCOCK C.M., ZHANG Z.-N., *Pesticide Science and Biotechnology*, Greenhalgh R., Roberts T.R. (Eds.), Blackwell Scientific, Oxford, 1987, 125.
- [111] SIMMONDS M.S.J., BLANEY W.M., LEY S.V., SAVONA G., BRUNO M., RODRIGUEZ M., *Phytochemistry*, 1989, Vol. 28 (4), 1069–10724.
- [112] JACKSON W.P., LEY S.V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1981, 1516–1519.
- [113] NAWROT J., *Prace Naukowe Instytutu Ochrony Roślin*, 1982, Vol. 24 (2), 173–195.
- [114] KRAUS W., BOKEL M., KLENK A., PÖHNH H., *Tetrahedron Lett.*, 1985, Vol. 26 (2), 6435–6438.
- [115] LEY S.V., SANTAFIANOS D., BLANEY W.M., SIMMONDS M.S.J., *Tetrahedron Lett.*, 1987, Vol. 28 (2), 221–224.
- [116] PARUCH E., CIUNIK Z., WAWRZEŃCZYK C., *Liebigs Ann.*, 1997, 2341–2345.
- [117] PARUCH E., CIUNIK Z., WAWRZEŃCZYK C., *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 2677–2682.
- [118] PARUCH E., CIUNIK Z., NAWROT J., WAWRZEŃCZYK C., *J. Agric. Food Chem.*, 2000, Vol. 48, 4973–4977.
- [119] SZUMNY A., OLEJNICZAK T., GABRYŚ B.; HALAREWICZ-PACAN A., DANCEWICZ K., NAWROT J., PRADZYŃSKA A., SZCZEPANIK M., KRYSKOWIAK K., WAWRZEŃCZYK C., *Proceeding of the Third International Conferences on Arthropods: Chemical, Physiological and Environmental Aspect*, Danuta Konopińska (Ed.), University of Wrocław, 2002, 234–239.
- [120] OLEJNICZAK T., NAWROT J., CIUNIK Z., WAWRZEŃCZYK C., *Polish J. Chem.*, 2000, Vol. 74, 673–680.
- [121] GROTOŃSKA A.K., WAWRZEŃCZYK C., *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, 2002, Vol. 19–20, 203–208.
- [122] PARUCH E., *Wiadomości Chemiczne*, 2001, Vol. 55 (1–2), 93–118.
- [123] KOSTOWSKI W., *Farmakologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wyd. II, 2001, 423–441.
- [124] PAWEŁCZYK E., *Chemia leków*, Państwowe Zakłady Wydawnictw Lekarskich, Wyd. II, Warszawa, 1986, 230–239.
- [125] BISCOPING J., BACHMANN-MENNENGA M.B., *Anasth. Intensiv. Notf.*, 2000, Vol. 35 (5), 285–292.
- [126] IOVU M., ZALARU C., DUMITRASCU F., DRAGHICI C., CRISTEA E., *Farmaco*, 2000, Vol. 55, 362–368.
- [127] GAUDIN O.P., Patent No., D.B.P. 1117607, 1963.
- [128] ZEJC A., GORCZYCA M., *Chemia leków*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1998, 313–324.
- [129] HUTT A.N., TAN S.C., *Drugs*, 1996, Vol. 52, Suppl. 5, 1–12.
- [130] ADGER B., DYER U., HUTTON G., WOODS M., *Tetrahedron Lett.*, 1996, Vol. 37 (35), 6399–6402.
- [131] COX C.R., FACCENDA K.A., GILHOOLY C., BONISTER J., SCOTT N.B., MORRISON L.M., *Br. J. Anaesth.*, 1998, Vol. 80 (3), 289–293.
- [132] RANISE A., BONDAVALLI F., BRUNO O., SCHENONE P., FAILLACE G., COLUCCINO A., FILIPPELLI W., DI SARNO A., MARMO E., *Farmaco*, 1990, Vol. 45 (2), 187–202.
- [133] SCHENONE S., BRUNO O., RANISE A., BONDAVALLI F., *Farmaco*, 1992, Vol. 47 (10), 1249–1262.
- [134] GREGAN F., KETTMANN V., NOVOMESKY P., RACANSKA E., SVEC P., *Farmaco*, 1993, Vol. 48 (3), 375–385.
- [135] SCHENONE S., BRUNO O., RANISE A., BONDAVALLI F., D'AMICO M., VACCA C., FALCIANI M., FILIPPELLI A., *Farmaco*, 1994, Vol. 49 (9), 545–550.
- [136] JAŃCA W., KRUPIŃSKA J., *Farmakodynamika*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wyd. V, 2002, 377–405.
- [137] CROETHER A.F., SMITH L.H. (ICI Chem. Ind. Ltd.), US Patent, 3,337,628, 1967.

- [138] RUFFOLO R.R. *Tetrahedron*, 1991, Vol. 47, 4953–4980.
- [139] KLUNDER J.M., KO S.Y., SHARPLESS B., *J. Org. Chem.*, 1986, Vol. 51, 3710–3712.
- [140] BEVINAKATTI H.S., BANERJI A.A., *J. Org. Chem.*, 1991, Vol. 56, 5372–5375.
- [141] HOU X.L., LI B.F., DAI L.X., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, Vol. 10, 2319–2326.
- [142] PAWELCZYK E., *Chemia leków*, Państwowe Zakłady Wydawnictw Lekarskich, Wyd. II, Warszawa, 1986, 197–201.
- [143] a) ROBERTS E., FRANKEL S., *J. Biol. Chem.*, 1950, Vol. 55, 187–192; b) ROBERTS E., *Biochem. Pharmacol.*, 1974, Vol. 23 (19), 2637–2649; c) ROBERTS E., CHASE T.N., TOWER D.B., *GABA in Nervous System Function*, Raven Press, New York, 1976.
- [144] OSSOWSKA K., *Receptory – struktura, charakterystyka, funkcja*, Nowak J.Z., Zawilska J.B. (red.), PWN, Warszawa, 1997, 143–161.
- [145] STEVANS J.R., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1999, Vol. 877, 548–561.
- [146] KEVERNE E.B., *Brain Res. Bull.*, 1999, Vol. 48 (5), 467–473.
- [147] GLASS M., DRAGUNOW M., FAULL R.L., *Neurosci.*, 2000, Vol. 97 (3), 505–519.
- [148] ZILLES K., QUE M., SCHLEICHER A., SHROETER M., KRAEMER M., WITTE O.W., *Arzneim. Forsch.*, 1995, Vol. 45 (3), 361–366.
- [149] GERLACH M., GSELL W., KORNHUBER J., JELLINGER K., KRIEGER V., PANTUCEK F., VOCK R., RIEDERER P., *Brain Res.*, 1996, Vol. 741 (1–2), 142–152.
- [150] KARDOS J., *Neurochem. Int.*, 1999, Vol. 34 (5), 353–358.
- [151] SIEGHART W. *Pharmacol. Rev.*, 1995, Vol. 47, 181–224.
- [152] ARZIMANOGLU A., HIRSCH E., NEHLIG A., CASTELNAU P., PEREIRA DE VASCONCELOS A., *Epileptic Disord.*, 2000, Vol. 4 (3), 173–182.
- [153] HAEFIGER W., REVESZ L., MAURER R., ROMER D., BUSCHER H.-H., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1984, Vol. 19 (2), 149–156.
- [154] RESENDE P., ALMEIDA W.P., COELHO F., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, Vol. 10, 2113–2118.
- [155] SATZINGER G., *Arzneim. Forsch.*, 1994, Vol. 44 (3), 261–266.
- [156] GENNINGS C., SOFIA R.D., CARCHMAN R.A., CARTER W.H., SWINYARD E.A., *Arzneim. Forsch.*, 1995, Vol. 45 (7), 739–748.
- [157] LÖSCHER W., *Prog. Neurobiol.*, 1999, Vol. 58 (1), 31–59.
- [158] DALBY N.O., NIELSEN E.B., *Epilepsy Res.*, 1997, Vol. 28 (1), 63–72.
- [159] MORRIS G.L., *Epilepsia*, 1999, Vol. 40, Suppl. 5, 63–70.
- [160] SCHACHTER S.C., *Epilepsia*, 1999, Vol. 40, Suppl. 5, 17–22.
- [161] GIURGEA C., *Actual Pharmacol.*, 1972, Vol. 25, 115–156.
- [162] ZEJC A., GORCZYCA M., *Chemia leków*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1998, 117–120.
- [163] KOSTOWSKI W., *Farmakologia*, Wyd. II, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2001, 877–878.
- [164] GOULIAEV A.H., SENNING A., *Brain Res. Rev.*, 1994, Vol. 19, 180–182.
- [165] SHORVON S., *Lancet*, 2001, Vol. 358, 1885–1892.
- [166] GUALTIERI F., MANETKI D., ROMANELLI M.N., GHELARDINI C., *Curr. Pharm. Des.*, 2002, Vol. 8, 125–138.
- [167] PARNETTI L., *Clin. Pharmacokinet.*, 1995, Vol. 29 (2), 110–129.
- [168] MALAWSKA B., *Wiadomości Chemiczne*, 2001, Vol. 55 (1–2), 67–92.
- [169] SHELDON R.A., *Chirotechnology*, Marcel Dekker, New York 1993, Ch. 2, 3.
- [170] STINSON S.C., *Chem. Eng. News*, 2001, Vol. 79 (23), 45–57.
- [171] ROUHI A.M., *Chem. Eng. News*, 2003, Vol. 81 (18), 45–55.
- [172] MAGLIONI A.G., BRUSIE B.N., ALVAREZ-LARENA A., MOLTRASIO G.Y., ORTUÑO R.M., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, Vol. 13, 451–454.
- [173] UZAREWICZ I., UZAREWICZ A., *Roczniki Chem.*, 1975, Vol. 49, 1113–1118.
- [174] OTOROWSKA L., PIĄTKOWSKI K., *Pol. J. Chem.*, 1983, Vol. 57, 1187–1196.
- [175] LOCHYŃSKI S., KOWALSKA K., WAWRZEŃCZYK M., *Flavour Fragr. J.*, 2002, Vol. 17, 181–186.
- [176] HENDRICH A., PIĄTKOWSKI K., *Pol. J. Chem.*, 1984, Vol. 58, 73–84.

- [177] KUCZYŃSKI H., WALKOWICZ M., WALKOWICZ C., NOWAK K., SIEMION I.Z., *Roczniki Chem.*, 1964, Vol. 38, 1625–1634.
- [178] MANE B.M., KULKARNI G.H., *Current Science*, 1981, Vol. 16, 715–716.
- [179] WALKOWICZ M., KONOPNA J., *Pol. J. Chem.*, 1982, Vol. 56, 439–440.
- [180] WALKOWICZ M., ŁĄCZYŃSKA-PRZEPIÓRKA B., *Pol. J. Chem.*, 1985, Vol. 59, 801–810.
- [181] LOCHYŃSKI S., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1997, Vol. 48, 107–116.
- [182] MATSUI, M., YAMADA, Y., SAKAMOTO, H., *Jap. Patent* 69/13.500 (*Chem. Abstr.* 1969, Vol. 71, 123728s).
- [183] WALKOWICZ M., WALKOWICZ C., LOCHYŃSKI S., *Pol. J. Chem.*, 1981, Vol. 55, 2007–2013.
- [184] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., *Praca niepublikowana* 2003.
- [185] WALKOWICZ M., *Roczniki Chem.*, 1969, Vol. 43, 241–242.
- [186] BOYLE P.H., COCKER W., GORGON R.L., SHANNON P.V.R., *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 2127–2136.
- [187] WAWRZEŃCZYK C., LOCHYŃSKI S., *J. prakt. Chem.*, 1988, Vol. 330 (2), 261–270.
- [188] JOHNSON W.S., WERTHEMANN L., BARTLETT W.R., BROCKSON T.J., LI T., FAULKNER D.J., PETERSEN M.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, Vol. 92, 741–743.
- [189] LOCHYŃSKI S., WAWRZEŃCZYK C., *Patent Polski*, 1999, Zgłoszenie P-335312.
- [190] LOCHYŃSKI S., KOWALSKA K., GÓRA J., WAWRZEŃCZYK C., *Patent Polski*, 1999, Zgłoszenie P-335311.
- [191] LOCHYŃSKI S., KOWALSKA K., GÓRA J., WAWRZEŃCZYK C., *Patent Polski*, 1999, Zgłoszenie P-335313.
- [192] COREY E.J., SUGGS J.W., *Tetrahedron Lett.*, 1975, Vol. 31, 2647–2650.
- [193] WALKOWICZ M., KUCZYŃSKI H., *Roczniki Chem.*, 1966, Vol. 40, 1231–1241.
- [194] WALKOWICZ M., WALKOWICZ C., *Bul. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim.*, 1979, Vol. 27 (7–8), 541–547.
- [195] KUBICA Z., BURSKI Z., PIĄTKOWSKI K., *Polish J. Chem.*, 1985, Vol. 59, 827–836.
- [196] LOCHYŃSKI S., JAROSZ B., WALKOWICZ M., GÓRA J., *Patent Polski* PL 168244 B1, 1996.
- [197] HAUSE O.H., ROSMUSSEN G.H., *J. Org. Chem.*, 1961, Vol. 26, 4278–4281.
- [198] LOCHYŃSKI S., WALKOWICZ M., GÓRA J., *Patent Polski* PL 120946, 1983.
- [199] LOCHYŃSKI S., WALKOWICZ M., GÓRA J., *Patent Polski* PL 160891 B1, 1993.
- [200] LOCHYŃSKI S., WALKOWICZ M., GÓRA J., *Patent Polski* PL 161426 B1, 1993.
- [201] LOCHYŃSKI S., WALKOWICZ M., GÓRA J., *Patent Polski*, PL 161427 B1, 1993.
- [202] LOCHYŃSKI S., *Pollena – TŚPK*, 1997, Vol. 41 (9), 382–388.
- [203] KULDO J., GREMBECKA J., HABER B., LOCHYŃSKI S., 29th International Symposium on Essential Oils, Frankfurt/Main (Germany), September 6–9, 1998, P 2-8.
- [204] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., PATRZALEK A., WAWRZEŃCZYK C., *Patent Polski*, 2000, Zgłoszenie P-342415.
- [205] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., BALKOWSKI G., WAWRZEŃCZYK C., *Patent Polski*, 2000, Zgłoszenie P-342416.
- [206] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., BALKOWSKI G., GÓRA J., WAWRZEŃCZYK C., *Patent Polski*, 2000, Zgłoszenie P-342417.
- [207] WALKOWICZ M., WALKOWICZ C., LOCHYŃSKI S., *Pol. J. Chem.*, 1981, Vol. 55, 2007–2013.
- [208] CHAN K.-K., SPECIAN JR A.C., SAUCY G., *J. Org. Chem.*, 1978, Vol. 43 (18), 3435–3440.
- [209] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., 33rd International Symposium on Essential Oils, Lisbon (Portugal), September 4–7, 2002, P 75.
- [210] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., OLEJNICZAK T., 32nd International Symposium on Essential Oils, Wrocław (Poland), September 9–12, 2001, P 99.
- [211] FRANK R.L., HALL H.K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, Vol. 72, 1645–1648.
- [212] LOCHYŃSKI S., WAWRZEŃCZYK C., WALKOWICZ M., GÓRA J., *Perfum. Flavor.* 1986, Vol. 10 (6), 7–15.
- [213] WALKOWICZ M., KUCZYŃSKI H., WALKOWICZ C., *Rocz. Chem.*, 1967, Vol. 41, 927–937.

- [214] WAWRZEŃCZYK C., LOCHYŃSKI S., *Monatsh. Chem.*, 1985, Vol. 116, 99–110.
- [215] MORI K., NAKAZANO Y., *Tetrahedron*, 1986, Vol. 42, 283–290.
- [216] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., OLEJNICZAK T., WAWRZEŃCZYK C., Patent Polski, 2002, Zgłoszenie P-354222.
- [217] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., OLEJNICZAK T., WAWRZEŃCZYK C., Patent Polski, 2002, Zgłoszenie P-354223.
- [218] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., OLEJNICZAK T., WAWRZEŃCZYK C., NAGIELSKA A., Patent Polski, 2002, Zgłoszenie P-354224.
- [219] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., OLEJNICZAK T., CIUNIK Z., WAWRZEŃCZYK C., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, Vol. 13 (16), 1761–1767.
- [220] SIEMIENIUK A., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., PIĄTKOWSKI K., LOCHYŃSKI S., Patent Polski, PL 164822 B1, 1994.
- [221] SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., SIEMIENIUK A., PIĄTKOWSKI K., LOCHYŃSKI S., Patent Polski, PL 166138 B1, 1995.
- [222] PIĄTKOWSKI K., LOCHYŃSKI S., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., SIEMIENIUK A., Patent Polski, PL 166144 B1, 1995.
- [223] SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., SIEMIENIUK A., PIĄTKOWSKI K., LOCHYŃSKI S., Patent Polski, PL 166143 B1, 1995.
- [224] PIĄTKOWSKI K., LOCHYŃSKI S., SIEMIENIUK A., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., Patent Polski, PL 164821 B1, 1994.
- [225] LOCHYŃSKI S., SIEMIENIUK A., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., PIĄTKOWSKI K., Patent Polski, PL 165294 B1, 1994.
- [226] LOCHYŃSKI S., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., SIEMIENIUK A., PIĄTKOWSKI K., Patent Polski, PL 165288 B1, 1994.
- [227] SIEMIENIUK A., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., LOCHYŃSKI S., PIĄTKOWSKI K., FILIPEK B., KRUPIŃSKA J., CZARNECKI R., LIBROWSKI T., SZAMAŃSKI I., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1992, Vol. 44, 187–200.
- [228] SIEMIENIUK A., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., PIĄTKOWSKI K., LOCHYŃSKI S., Patent Polski, PL 166418 B1, 1995.
- [229] LOCHYŃSKI S., SIEMIENIUK A., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., PIĄTKOWSKI K., Patent Polski, PL 166451 B1, 1995.
- [230] SIEMIENIUK A., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., LOCHYŃSKI S., PIĄTKOWSKI K., FILIPEK B., KRUPIŃSKA J., CZARNECKI R., LIBROWSKI T., ZĘBATA K., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1992, Vol. 44, 407–420.
- [231] SIEMIENIUK A., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., LOCHYŃSKI S., PIĄTKOWSKI K., Patent Polski, PL 166166 B1, 1995.
- [232] SIEMIENIUK A., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., LOCHYŃSKI S., PIĄTKOWSKI K., Patent Polski, PL 166127 B1, 1995.
- [233] SIEMIENIUK A., SZALKOWSKA-PĄGOWSKA H., LOCHYŃSKI S., PIĄTKOWSKI K., FILIPEK B., KRUPIŃSKA J., CZARNECKI R., LIBROWSKI T., BIAŁAS S., *Polish J. Pharmacol. Pharm.*, 1992, Vol. 44, 575–593.
- [234] CZARNECKI R., CZERWIEŃSKA K., GROCHOWSKA K., GROCHOWSKI J., LIBROWSKI T., SERDA P., *Arzneim. Forsch.*, 1992, Vol. 42, 1279–1283.
- [235] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., Patent Polski, Zgłoszenie 2001, P-347835.
- [236] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., Patent Polski, Zgłoszenie 2001, P-347836.
- [237] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., LIBROWSKI T., CZARNECKI R., GROCHOWSKI J., PASENKIEWICZ-GIERULA M., 22nd International Symposium on the Chemistry of Natural Products, Sao Carlos (Brazil), Sept. 3–8, 2000, PSA-04.
- [238] TOKUNAGA M., LARROW J.F., KAKIUCHI F., JACOBSEN E.N., *Science*, 1997, Vol. 277, 936–938.
- [239] MITSUNOBU O., *Synthesis*, 1981, Vol. 1, 1–28.
- [240] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., LIBROWSKI T., CZARNECKI R., GROCHOWSKI J., SERDA P., PASENKIEWICZ-GIERULA M., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, Vol. 13 (8), 873–878.

- [241] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., CZARNECKI R., LIBROWSKI T., GROCHOWSKI J., SERDA P., PASENKIEWICZ-GIERULA M., Patent Polski, Zgłoszenie 2001, P-350302.
- [242] LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., CZARNECKI R., LIBROWSKI T., GROCHOWSKI J., SERDA P., PASENKIEWICZ-GIERULA M., Patent Polski, Zgłoszenie 2001, P-350303.
- [243] GROCHOWSKI J., SERDA P., PASENKIEWICZ-GIERULA M., CZARNECKI R., LIBROWSKI T., LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., *Acta Phys. Polonica A*, 2002, Vol. 101, 665–672.
- [244] GROCHOWSKI J., SERDA P., PASENKIEWICZ-GIERULA M., CZARNECKI R., LIBROWSKI T., LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., BAEHTZ C., KNAPP M., HASYLAB Jahresbericht, 2001, 471–472.
- [245] Badania wykonano w Instytucie Biologii Molekularnej i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.
- [246] PASENKIEWICZ-GIERULA M., RÓG., GROCHOWSKI J., SERDA P., CZARNECKI R., LIBROWSKI T., LOCHYŃSKI S., *Biophys. J.*, 2003, Vol. 85 (2), 1248–1258.
- [247] LOCHYŃSKI S., KULDO J., LIBROWSKI T., CZARNECKI R., MENDYK A., Patent Polski, Zgłoszenie 1999, P-336175.
- [248] ZABZA A., WAWRZEŃCZYK C., KUCZYŃSKI H., *Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. Sci. Chim.*, 1972, Vol. 20, 631–639.
- [249] LOCHYŃSKI S., KULDO J., LIBROWSKI T., CZARNECKI R., MENDYK A., Patent Polski, Zgłoszenie 1999, P-336056.
- [250] LOCHYŃSKI S., KULDO J., FRĄCKOWIAK B., HOLBAND J., WÓJCIK G., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, Vol. 11, 1295–1302.
- [251] Testy wykonano w Instytucie Chemii Organicznej i Fizycznej Politechniki Wrocławskiej.
- [252] DEICHMANN W.B., LE BLANC T.J., *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1943, Vol. 25, 415–417.
- [253] LITCHFIELD J.T., WILCOXON F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1949, Vol. 96, 99–113.
- [254] BÜLBRING E., WAJDA J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1945, Vol. 85, 78–84.
- [255] LIBROWSKI T., CZARNECKI R., LOCHYŃSKI S., FRĄCKOWIAK B., PASENKIEWICZ-GIERULA M., GROCHOWSKI J., SERDA P., *Pol. J. Pharmacol.* 2001, Vol. 53, 535–539.
- [256] LIBROWSKI T., CZARNECKI R., MENDYK A., JASTRZĘBSKA M., *Pol. J. Pharmacol.* 2000, Vol. 52, 317–321.
- [257] LERNER I., *Chem. Market Rep.*, 2003, Vol. 263 (1), 10–11.

Publikacje autora na temat zagadnień prezentowanych w monografii

- Siemieniuk, A., Szalkowska-Pagowska, H., Lochyński, S., Piątkowski, K., Filipek, B., Krupińska, J., Czarnecki, R., Librowski, T., Szymański, I., *Synthesis and Some Pharmacological Properties of 1,2-Amino Ethers with Natural Monoterpene Structures. Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1992, 44, 187-200
- Siemieniuk, A., Szalkowska-Pagowska, H., Lochyński, S., Piątkowski, K., Filipek, B., Krupińska, J., Czarnecki, R., Librowski, T., Zębala, K., *Synthesis and Local Anesthetic and Circular Actions of Aminoesters and Hydroxyamine Monoterpene Derivatives. Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1992, 44, 407-420
- Siemieniuk, A., Szalkowska-Pagowska, H., Lochyński, S., Piątkowski, K., Filipek, B., Krupińska, J., Czarnecki, R., Librowski, T., Białas, S., *Propranolol Analogs Containing Natural Monoterpene Structures: Synthesis and Pharmacological Properties. Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1992, 44, 575-593
- Lochyński, S., Walkowicz, M., Góra J., *Sposób wytwarzania nowego 3-(6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heks-trans-3-ylo)prop-2(E)-enianu etylu. Patent Polski*, nr 160891, 1993

- Lochyński, S., Walkowicz, M., Góra J., Sposób wytwarzania nowego 3-(6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heks-*trans*-3-ylo)propanolu. *Patent Polski*, nr 161427, 1993
- Lochyński, S., Szalkowska-Pagowska, H., Siemieniuk, A., Piątkowski, K., Sposób wytwarzania nowego *trans*-3-[(2-*N,N*-dietyloaminoetoksy)metylo]-6,6-dimetylo-bicyklo[3.1.0]heksanu. *Patent Polski*, nr 165288, 1994
- Lochyński, S., Siemieniuk, A., Szalkowska-Pagowska, H., Piątkowski, K., Sposób wytwarzania nowego *trans*-3-[1-(2-*N,N*-dietyloaminoetoksy)etylo]-6,6-dimetylo-bicyklo[3.1.0]heksanu. *Patent Polski*, nr 165294, 1994
- Lochyński, S., Siemieniuk, A., Szalkowska-Pagowska, H., Piątkowski, K., Sposób wytwarzania nowego *N,N*-dietyloaminooctanu *trans*-3-(1-hydroksyetylo)-6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heksanu. *Patent Polski*, nr 166451, 1995
- Lochyński, S., Jarosz, B., Siemieniuk, A., Piątkowski, K., Sposób wytwarzania nowego 3-(6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heks-*trans*-3-ylo)butanianu etylu. *Patent Polski*, nr 168244, 1996
- Lochyński, S., (+)-3-Carene as a Key-Compound in Syntheses of 6,6-Dimethyl-bicyclo[3.1.0]hexane Derivatives with Olfactory Properties. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1997, 48, 107-116
- Lochyński, S., (+)-3-Karen Źródłem Nowych Pochodnych w Syntezie Związków Zapachowych. Część I. Pochodne *gem*-Dimetylobicyklo[3.1.0]-heksanu. *Pollena - TŚPK*, 1997, 41, 382-388
- Lochyński, S., (+)-3-Karen Źródłem Nowych Pochodnych w Syntezie Związków Zapachowych. Część II. Pochodne *gem*-Dimetylocykloheksanu. *Pollena - TŚPK*, 1997, 41, 427-431
- Lochyński, S., Kułdo, J., Frąckowiak, B., Holband, J., Wójcik, G., Stereochemistry of terpene derivatives. Part 2. Synthesis of new chiral amino acids with potential neuroactivity. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, 11(6), 1295-1302
- Librowski, T., Czarnecki, R., Lochyński, S., Frąckowiak, B., Pasenkiewicz-Gierula, M., Grochowski, J., Serda, P., Comparative investigations of hydroxyamino carane derivatives and its *R,S*-diastereoisomers with strong local anesthetic activity. *Pol. J. Pharmacol.*, 2001, 53, 535-539
- Lochyński, S., Kowalska, K., Wawrzeńczyk, C., Synthesis and odour characteristic of new derivatives from the carane system. *Flavour Fragrance J.*, 2002, 17(3), 181-188
- Grochowski, J., Serda, P., Pasenkiewicz-Gierula, M., Czarnecki, R., Librowski, T., Lochyński, S., Frąckowiak, B., Structural characterisation of carene derivatives stereoisomers. *Acta Phys. Polon. A*, 2002, 101, 665-674
- Lochyński, S., Frąckowiak, B., Librowski, T., Czarnecki, R., Grochowski, J., Serda, P., Pasenkiewicz-Gierula, M., Stereochemistry of terpene derivatives. Part 3. Hydrolytic kinetic resolution as a convenient approach to chiral aminohydroxy-iminocaranes with local anaesthetic activity. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, 13(8), 873-878
- Lochyński, S., Frąckowiak, B., Olejniczak, T., Ciunik, Z., Wawrzeńczyk, C., Lactones. Part 15. Synthesis of chiral spiro lactones with a carane system - insect feeding deterrents. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, 13(16), 1761-1767
- Lochyński, S., Frąckowiak, B., Stereokontrolowana synteza chiralnych pochodnych terpenowych posiadających aktywność farmakologiczną. *II Sympozjum Centrum Biomonitoringu, Biotechnologii i Ochrony Ekosystemów Dolnego Śląska*, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, 2002, 51-59
- Pasenkiewicz-Gierula, M., Róg, T., Grochowski, J., Serda, P., Czarnecki, R., Librowski, T., Lochyński, S., Effect of a Carane Derivative Local Anesthetic on a Phospholipid Bilayers Studied by Molecular Dynamics. *Biophys. J.*, 2003, 85(2), 1248-1258

Multidimensional luminescence spectra of organic molecules in low-temperature Shpol'skii matrices

Abstract

Principles and analytical application of two spectroscopic methods, namely Shpol'skii spectroscopy and multidimensional luminescence spectroscopy, are discussed in the monograph. Both techniques have been applied to obtain specific information on the electronic and vibrational structure of molecules in ground and in excited states. With the technique of Multidimensional Luminescence Spectroscopy (Total Luminescence Spectroscopy–TLS) the luminescence intensity of a given sample is measured as a function of both the excitation and the emission frequency, i.e. TLS data are collected in the form of a two-dimensional (2D) intensity matrix. Thus, TLS is well suited for a detailed study of spectral properties of large organic molecules, and in particular of aromatic hydrocarbons. The application of low temperature is highly attractive due to drastically improved spectral resolution. Aromatic molecules isolated in frozen single-crystalline, polycrystalline or glassy matrices have, at a sufficiently low temperature, no freedom of translation nor rotation.

The monograph discusses use of the TLS technique to spectroscopic investigations of the structure of aromatic hydrocarbons and their structural and chemical transformations in the Shpol'skii matrices. Chapter 1 discusses characteristic patterns of zero-phonon lines with their phonon wings, multiplet spectra, and inhomogeneously broadened lines in terms of distributions of electronic energy levels of guest molecules. Theoretical principles governing the shapes and structures of two-dimensional Shpol'skii spectra obtained by using low temperature techniques are described in Chapter 2. The experimental and computational research into the nature of substitution of perylene in polycrystalline solid *n*-alkane matrices is described in Chapter 3. A spectroscopic proof of the coexistence of stereoisomers of tetrabenzoperylene and terrylene, based on the interpretation of 2D spectra, is presented in Chapter 4. A reversible photocyclization of [5]-helicene to dihydrobenzoperylene and, for the first time, an evidence for the existence of an intermediate photoproduct of this reaction in its ground state are presented in Chapter 5.

Spis treści

1. Wstęp.....	4
2. Cel i zakres pracy	6
3. Przegląd literatury.....	7
3.1. Występowanie (+)-3-karenu i jego pochodnych w przyrodzie	7
3.2. (+)-3-karen naturalnym surowcem w syntezie związków zapachowych	10
3.2.1. Synteza γ -turiolu [®] i Carengo [®]	10
3.2.2. Synteza (-)-mentolu	10
3.2.3. Synteza Spirambrene [®]	13
3.2.4. Synteza ironów	13
3.3. Insektycydy	15
3.3.1. Pyretroidy	15
3.3.2. Juwenoidy	18
3.3.3. Deterenty pokarmowe owadów	22
3.4. Produkty o aktywności farmakologicznej	25
3.4.1. Środki miejscowo znieczulające	25
3.4.2. Leki kardiotropowe.....	30
3.4.3. Pochodne kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Leki nootropowe.....	33
4. Badania własne	39
4.1. Synteza produktów pośrednich do otrzymywania zaplanowanych połączeń biologicznie aktywnych	39
4.1.1. Pochodne bicyklo[4.1.0]heptanu	39
4.1.2. Pochodne bicyklo[3.1.0]heksanu i cykloheksanu	40
4.2. Synteza związków zapachowych	42
4.2.1. Pochodne z zachowanym układem karanu	43
4.2.2. Pochodne 6,6-dimetylobicyklo[3.1.0]heksanu.....	44
4.2.3. Pochodne <i>gem</i> -dimetylocykloheksanu.....	54
4.3. Synteza związków o działaniu owadobójczym	57
4.3.1. Dihydrochryzantemolakton	58
4.3.2. Cykliczne analogi juwenoidów.....	58
4.3.3. Pochodne o aktywności deterentnej.....	61
4.4. Synteza związków o aktywności farmakologicznej.....	66
4.4.1. Synteza aminoeterów i aminoestrów z układem karanu i bicyklo[3.1.0]heksanu.....	67
4.4.2. Synteza pochodnych propranololu.....	68
4.4.3. Stereoselektywna synteza diastereoizomerów aminohydroksyiminokaranu	68
4.4.4. Synteza analogów GABA.....	71
4.5. Aktywność biologiczna nowych pochodnych terpenoidowych	75
4.5.1. Charakterystyka zapachowa	75
4.5.2. Aktywność insektycydowa	81
4.5.3. Aktywność farmakologiczna	83
5. Podsumowanie.....	87
Literatura cytowana	89
Publikacje autora na temat zagadnień prezentowanych w monografii.....	96
Abstract	98