

**PROFESOROWI JACKOWI GAWROŃSKIEMU
Z OKAZJI 70. URODZIN**

**ALKALOIDY KORY CHINOWEJ
– MAŁE CZĄSTECZKI, KTÓRE WIELE MOGĄ
CINCHONA ALKALOIDS – SMALL HARDWORKERS**

Karol Kacprzak*, Paweł Czarnecki

*Wydział Chemii UAM
ul. Umultowska 89B, 61-614 Poznań
e-mail: karol.kacprzak@gmail.com

Motto: „drugi raz za nic bym nie poszedł, chyba żeby znów chodziło o chininę”

(H. Sienkiewicz, W pustyni i w puszczy)

Abstract

1. Alkaloidy kory chinowej – od początków do współczesności
 - 1.1. Od kory drzewa chinowego do krystalicznej chininy; 1.2. Izolacja i ustalanie struktury;
 - 1.3. Pełna synteza totalna chininy – 100 lat problemów; 1.4. Alkaloidy kory chinowej w chemii – 100 lat sukcesów i nie widać końca!
2. Budowa i reaktywność alkaloidów kory chinowej
 - 2.1. Konformacja i struktura alkaloidów kory chinowej; 2.2. Modyfikacje alkaloidów za pomocą chemii klik; 2.3. Imobilizacja alkaloidów za pomocą chemii klik
3. Alkaloidy w syntezie enancjoselektywnej
 - 3.1. Era Wynberga – alkaloidy „wchodzą do gry”; 3.2. Schyłek wieku XX – ofensywa alkaloidów na wszystkich frontach; 3.3. Asymetryczne dihydroksylowanie (AD); 3.4. Redukcja asymetryczna i alkaloidy chinowca; 3.5. Teraźniejszość – „tryumf organokatalizy”
4. Rozpoznanie chiralne i separacja enancjomerów za pomocą alkaloidów chinowca
 - 4.1. Rozdział racematów poprzez diastereoizomery; 4.2. Chromatografia enancjoselektywna; 4.3. Inne zastosowania w chemii analitycznej
5. Aktywność biologiczna alkaloidów chinowca
6. Alkaloidy chinowca i chemia w Poznaniu

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane



dr hab. Karol Kacprzak (ur. 21.12.1973 w Toruniu) adiunkt na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu. Ukończył studia chemiczne o specjalności chemia środowiska na Wydziale Chemii Uniwersytetu A. Mickiewicza w Poznaniu w roku 1996. Studiował także indywidualnie (1994–1996) biologię molekularną na Wydziale Biologii UAM. W roku 2002 obronił doktorat, za który zdobył nagrodę Polskiego Towarzystwa Chemicznego i firmy Sigma-Aldrich. W roku 2012 uzyskał habilitację za prace nad alkaloidami chinowca.

W okresie 2005–2007 pracował w grupie Prof. W. Lindnera we Wiedniu jako beneficjent grantu Marie Curie. Odbył także półroczne stypendium w Bari we Włoszech. Autor i współautor 30 publikacji naukowych, dwóch podręczników i 3 rozdziałów w monografiach anglojęzycznych. Za pracę naukową wyróżniony m.in. stypendium Polityki (2002), stypendium FNP (2004), Stypendium Miasta Poznania (2002).

Zainteresowania naukowe obejmują nowoczesną syntezę organiczną, zwłaszcza stereoselektywną, chemię produktów naturalnych, supramolekularną oraz medyczną. Od początku fascynacji chemią entuzjastyczny popularyzator nauki, prowadzi liczne wykłady i pokazy w całym kraju. Poza chemią fascynuje się muzyką klasyczną z operą na czele, gra na fortepianie, lubi książki, filozofię, podróże i dobrą kuchnię.



mgr Paweł Czarnecki, urodził się w 1983 r. w Skarżysku-Kamiennej. Ukończył studia na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu. Aktualnie kończy doktorat, w ramach którego prowadzi badania nad syntezą asymetryczną katalizowaną modyfikowanymi alkaloidami chinowca. Jego zainteresowania naukowe, obejmują poza organokatalizą, także praktyczną syntezę organiczną oraz popularyzację szeroko pojętych nauk ścisłych.

ABSTRACT

Cinchona alkaloids comprising quinine, quinidine, cinchonidine and cinchonine as the major members constitute a unique class of quinoline alkaloids with tremendous impact on human civilization (Section 1). The odyssey of Cinchona alkaloids began with the discovery of their antimalarial properties followed by antiarrhythmic action of quinidine. Currently medicinal chemistry of Cinchona alkaloids derivatives develops rapidly and many other activities such as cytotoxic, multi-drug resistance inhibitory have been demonstrated (Section 5) [5]. Beside medicine Cinchona alkaloids gave also the fundamentals of stereochemistry and asymmetric synthesis. An extraordinary catalytic potency of parent and modified Cinchona alkaloids (deserving privileged catalyst classification) include more than 50 types of diverse stereoselective reactions, with few spectacular such as asymmetric dihydroxylation of alkenes or heterogeneous α -ketoesters hydrogenation (Section 3) [3]. Last but not least the portfolio of applications of Cinchona alkaloids includes resolution of racemates by diastereomeric crystallization or by the use of Cinchona-based chiral stationary phases for ion-exchange enantioselective chromatography and other recognition or sensing systems (Section 4)[166].

Easy transformation of Cinchona alkaloids (for example by click chemistry) into other chiral and modular building blocks together with current pressure on a more intense exploration of sustainable products make cinchona alkaloids of primary importance for modern synthetic, catalytic and medicinal chemistry.

The aim of this review which covers over 200 references is to briefly summarize all aspects of Cinchona alkaloid chemistry and biology with the special emphasis on new applications.

Keywords: quinine, cinchona alkaloids, quinidine, asymmetric synthesis, enantiomer separation, chirality

Słowa kluczowe: chinina, alkaloidy kory chinowej, chinidyna, synteza asymetryczna, rozdział enancjomerów, chiralność

1. ALKALOIDY KORY CHINOWEJ – OD POCZĄTKÓW DO WSPÓŁCZESNOŚCI

Spośród tysięcy produktów naturalnych oraz związków syntetycznych kilkadziesiąt zaledwie spowodowało rezonans przekraczający mury laboratoriów, wywołując szeroki oddźwięk społeczny, ekonomiczny i nierzadko polityczny [1]. W tej uprzywilejowanej grupie substancji znajdują się alkaloidy kory drzewa chinowego (*Cinchona*), z których najpopularniejsze są chinina i chinidyna. Pierwotnie powodem popularności chininy było jej działanie przeciomalaryczne i etap ten trwał nieprzerwanie od XVII do lat czterdziestych XX wieku. Nieco później chinina oraz inne alkaloidy kory chinowej stały się cennymi związkami do rozdziałów mieszanin racemicznych, współcześnie natomiast one same oraz ich pochodne rozpoznane zostały jako „uprzywilejowane” katalizatory [2] i ligandy w syntezie stereoselektywnej katalizując kilkadziesiąt typów reakcji m.in. addycji, cykloaddycji, utleniania i redukcji [3]. Stosunko młody kierunek ich wykorzystania obejmuje konstrukcję systemów molekularnych różnicujących i separujących enancjomery np. stacjonarnych faz chiralnych do chromatografii.

1.1. OD KORY DRZEWA CHINOWEGO DO KRystalicznej CHININY

Właściwości farmakologiczne (w tym zwłaszcza przeciwgorączkowe) kory i wyciągów z kory chinowca znane były Indianom w Ameryce Południowej (obecne Peru i Boliwia) jeszcze przed przybyciem Kolumba (przed 1600 rokiem). Już na początku wieku XVII pojawiają się w Europie pierwsze pisemne przekazy wskazujące na możliwość stosowania kory drzew chinowych w leczeniu malarii. Około 1640 roku korę chinowca sprowadzali do Hiszpanii jezuici gdzie szybko zyskała ogromną popularność w leczeniu malarii (jeden z pierwszych rzeczywiście aktywnych farmaceutyków)(Rys. 1) zyskując nazwę „kora jezuitów”¹. Niedługo potem w Europie daje się odczuć wzrastający popyt na korę drzew chinowca zwłaszcza z powodu ustanowienia hiszpańskiego monopolu oraz szybkiej eksploatacji lasów chinowych. Prowadzi to do licznych prób przełamania monopolu Hiszpanii, a potem krajów Ameryki Południowej (zakazujących wywożenia nasion i sadzonek drzew chinowych) poprzez próby przeniesienia plantacji do kolonii azjatyckich Anglii, Francji oraz Holandii (zresztą uparczywie nękanych przez malarię). Zadanie okazuje się trudniejsze niż zakładano, ponieważ w Europie nie sklasyfikowano gatunków drzew chinowca produkujących największą ilość alkaloidów – pierwsze próby z pozyska-

1 Według licznych podań w roku 1638 korę drzewa chinowego zastosowano do wyleczenia żony wicekróla Peru hrabiny Anny del Chinchon, a drzewo nazwano jej imieniem. Jednak Linneusz, twórca systematyki gatunków, otrzymał błędną pisownię nazwiska hrabiny i nadał drzewu nazwę *Cinchona*. Z kolei nazwa chinina (ang. *quinine*) pochodzi prawdopodobnie od indiańskiej nazwy kory chinowca – *quinaquina*.

nym materiałem nie dają roślin produkujących znaczące ilości chininy. Sytuacja zmienia się dopiero w roku 1861, kiedy były handlarz korą chinową Charles Ledger po licznych bezskutecznych wyprawach zdobywa i przemyca do Europy nasiona właściwego gatunku drzewa chinowego. Paradoksalnie rząd brytyjski (prawdopodobnie zniechęcony wcześniejszymi porażkami) odmawia zakupu, w związku z czym nasiona za niewielką cenę zakupuje Holandia. Gatunek ten zostaje nazwany *Cinchona Ledgeriana* i okazuje się być doskonałą inwestycją ponieważ jego kora zawiera aż do 14% chininy. Holandia zakłada plantacje chinowca na Jawie i niedługo potem staje się głównym producentem chininy na świecie (97% produkcji w 1930 roku). Podczas II wojny światowej inwazja niemiecka na Holandię (gdzie znajdowały się składy chininy) oraz zajęcie Indonezji przez Japonię spowodowało praktycznie odcięcie aliantów od chininy co doprowadziło do podjęcia energicznych działań w kierunku jej pełnej syntezy (patrz dalej)[4, 5, 20].



Rysunek 1. Pierwotniak – zarodziec sierpowy (*Plasmodium falciparum*, zdjęcie po lewej) należący do rodzaju *Plasmodium* jest jednym z czterech głównych gatunków, wywołujących malarię u ludzi. Jest przenoszony poprzez ślinę samicy komara widliszka (*Anopheles*, zdjęcie po prawej) podczas pobierania przez niego krwi. Zarodziec sierpowy wywołuje najcięższą postać malarii u ludzi, w przebiegu której najczęściej dochodzi do powikłań i zgonów. Powoduje ok. 15% zakażeń malarią i 90% zgonów w wyniku tej choroby. Ta postać malarii także współcześnie leczona jest chininą, zwłaszcza w przypadkach zarodźców, które nabyły oporność na syntetyczny lek – chlorochinę

Figure 1. *Plasmodium falciparum* – a protozoan parasite of the species of *Plasmodium* is responsible for malaria in humans. It is transmitted by the female *Anopheles* mosquito and malaria caused by this species is the most severe form of malaria with highest rates of complications and 90% mortality. This form of disease is currently cured by quinine, especially in the case of chloroquine-resistant strains of parasites



Rysunek 2. (po lewej) Współczesna plantacja chinowca (Indie); (po prawej) archiwalna fotografia robotników sortujących korę chinowców na plantacji w Tjnjiroean (zachodnia Jawa, prawdopodobny okres 1915–1930, ze zbiorów Tropenmuseum of the Royal Tropical Institute (KIT))

Figure 2. (on the left) Modern Cinchona tree plantation (India); (on the right) workers sorting Cinchona bark (West Java, ca. 1915–1930, from the collection of Tropenmuseum of the Royal Tropical Institute (KIT))

Kora chinowa (*Cortex Cinchonae*) współcześnie pozyskiwana jest z drzew chinowych należących do rodziny marzannowatych (*Rubiaceae*) (Rys. 2). Naturalnym środowiskiem występowania chinowców są lasy tropikalne położone na wschodnich stokach wysokich Andów, na obszarach od Kolumbii do Boliwii i Wenezueli, chociaż obecnie główne uprawy występują w Indiach i na Jawie. Kora chinowa do izolacji alkaloidów pochodzi z gatunków *Cinchona micrantha*, *officinalis pitayensis* oraz *Cinchona pubescens ledgeriana*. Przeciętnie kora chinowa zawiera około 6–10% alkaloidów w tym: chinina (0,8–4%), cynchonina (1,5–3%), cynchonidyna (1,5–5%) oraz chinidyna (0,02–0,4%)[4-7]. Najbardziej wartościowa jest kora z drzew 6–12-letnich. Aktualna produkcja światowa alkaloidów szacowana jest na 500–700 ton rocznie [3].

Chinina stała się jednym z cenniejszych leków aż do lat 40. XX wieku (wprowadzenia chlorochiny – uproszczonego analogu chininy) ze względu na właściwości przeciwmalaryczne. Polegają one na zwalczaniu wywołujących zimnicę, czyli malarię, form wewnątrzkrwinkowych (schizontów) pasożytniczych pierwotniaków z rodzaju *Plasmodium*, których wektorami w środowisku są komary głównie z gatunku *Anopheles*. Współcześnie ciągle stosuje się kilka preparatów zawierających chininę przede wszystkim jej sole, np. chlorowoderek, siarczan oraz pozbawione gorzkiego smaku etylowęglań i węglań chininy. Z kolei chinidyna dzięki właściwościom modulującym akcję mięśnia sercowego znalazła zastosowanie w terapii arytmii serca (patrz dalej)[8–10].

1.2. IZOLACJA I USTALANIE STRUKTURY

Składnik aktywny kory drzewa chinowego pozostawał nieznan przez prawie 200 lat aż do roku 1820, kiedy dwaj francuscy farmaceuci Pierre-Joseph Pelletier (1788–1842) i Joseph-Bienaimé Caventou (1795–1877) wyizolowali pierwsze dwa alkaloidowe jego składniki nazywając je chininą i cynchoniną [11] (Rys. 3). Chinidyna została wyizolowana w roku 1833 [12] a cynchonidyna w 1847 [13]. Od tego czasu w korze zidentyfikowano jeszcze około 30 innych mniejszościowych alkaloidów izochinolinowych [7, 14–17]. Badania medyczne wykazały, że aktywnym przeciwnowotworczym składnikiem kory jest chinina, która wkrótce wyparła z użycia korę. Pelletier i Caventou założyli także pierwszą fabrykę chininy w Europie (Paryż).



Rysunek 3. Po lewej kora drzewa chinowego. Po prawej próbki alkaloidów przygotowane przez Pelletiera i Caventou w 1834 roku (www.sciencemuseum.org.uk)

Figure 3. (on the left) Cinchona tree bark, (on the right) Cinchona alkaloids samples isolated by Pelletier and Caventou in 1834 (www.sciencemuseum.org.uk)

Duży popyt na chininę przy jednoczesnej niewystarczającej produkcji i monopolu spowodował, że już w 1850 francuskie Towarzystwo Farmaceutyczne ogłosiło potrzebę syntezy chininy. Jednak ówczesny stan chemii organicznej i brak jakichkolwiek ustaleń dotyczących jej składu i budowy sprawiło, że zadanie to było niewykonalne. W roku 1854 Adolf Strecker poprawnie oznaczył wzór sumaryczny chininy ($C_{20}H_{24}N_2O$). Następane 50 lat pochłonęły badania raczej wyjaśniające budowę alkaloidów kory chinowej niż realne próby jej otrzymania².

2 W 1856 roku William H. Perkin, podówczas 18-letni student Von Hoffmanna próbował otrzymać chininę poprzez utlenianie *N*-alilotoluidyny za pomocą dwuchromianu potasu zakładając, że substrat ten stanowi „połowę” cząsteczki chininy zatem jej „podwojenie” powinno prowadzić do celu, według równania:



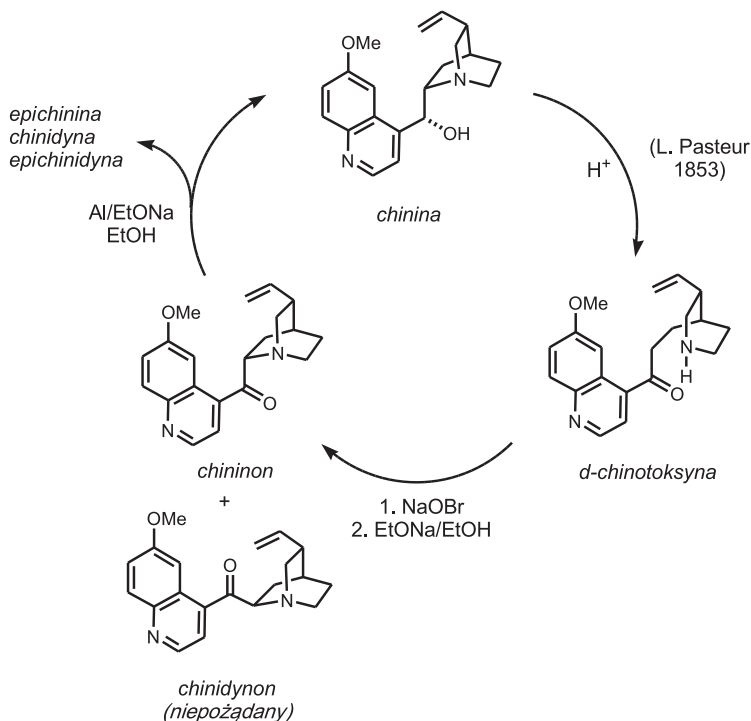
Oczywiście eksperyment nie powiódł się, jednak użycie aniliny w miejsce *N*-alilotoluidyny doprowadziło do przypadkowego otrzymania pierwszego syntetycznego barwnika – moweiny, która wprowadzona do produkcji przyniosła sławę i pieniądze odkrywcy (szczegółowy opis zamieszcza książka M.R. Roberts’a „*Odkrywcy mimo woli. Przypadek w dziajach nauki*” Wyd. Adamantan 1997).

W 1907 budowa chininy (konstytucyjna) została właściwie oznaczona przez Paula Rabego [18]. Niemniej szczegóły związane z budową przestrzenną (stereochemią) alkaloidów pozostały nie rozwiązane aż do połowy XX wieku, kiedy Prelog and Zalan oznaczyli konfigurację absolutną chininy [19].

1.3. PEŁNA SYNTEZA TOTALNA CHININY – 100 LAT PROBLEMÓW [20]

W 1918 Paul Rabe z Karlem Kindlerem publikują pracę, w której wskazują na możliwość przekształcenia *d*-chinotoksyny (znany produkt degradacji chininy, opisany już w 1853 roku przez Pasteura) do chininy (i innych stereoisomerów alkaloidów) (Schemat 1) podczas którego zachodzi odbudowa szkieletu alkaloidowego [21].

Kolejne podejście do syntezy nastąpiło w czasie drugiej wojny światowej kiedy USA zostały odcięte od chininy. Wtedy to na zlecenie rządu amerykańskiego opracowaniem syntezy chininy zajął się zespół organiczków kierowany przez Roberta Woodwarda i Williama Doeringa z Uniwersytetu Harvarda. W ramach tego projektu w roku 1944 opublikowano pełną syntezę *d*-chinotoksyny, która na podstawie wcześniejszych prac Paula Rabego mogła być przekształcona w chininę [22] (była to zatem formalna synteza chininy).



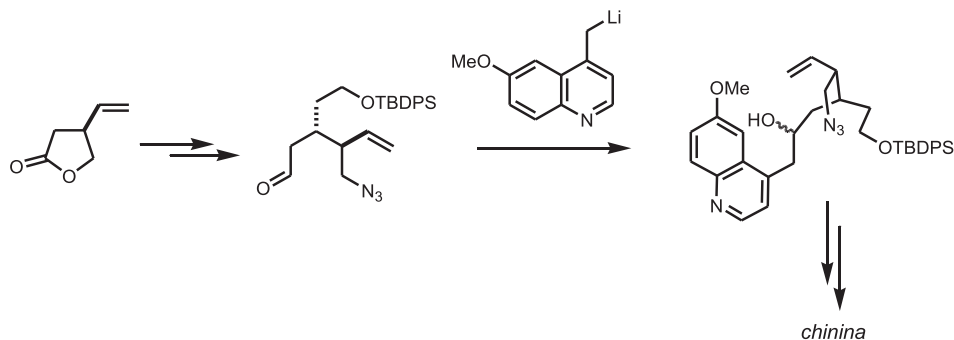
Schemat 1. Opisana przez Rabego odbudowa szkieletu chininy z chinotoksyny

Scheme 1. Rabe's reconstruction of quinine from quinotoxin

Niestety słabo udokumentowane w warstwie eksperymentalnej prace Rabego nie pozwoliły otrzymać chininy Woodwardowi – zakwestionował on więc jego pierwszeństwo w syntezie. Rozstrzygające dla historycznego już sporu stały się przeprowadzone ostatnio szczegółowe badania eksperymentalne prac Rabego, które potwierdziły ich poprawność [23, 24]³. Nieszczęśliwie, opublikowana synteza formalna Woodwarda i Deringa, chociaż nie zakończona sukcesem, w literaturze ciągle podawana jest jako pierwsza pełna synteza chininy⁴. Niezależnie od niepewnych wyników prac syntetycznych Woodward oszacował, że koszt syntetycznej chininy byłby 200 razy wyższy niż jej izolacja z kory chinowca. Dodając jeszcze brak pełnej kontroli stereochemii (otrzymywano mieszaninę diastereoizomerów) z punktu widzenia praktycznego projekt ten poniósł porażkę.

Kolejnym znaczącym krokiem było opublikowanie w 1970 przez Uskokovica i współpracowników z Hoffmann-La Roche pełnej syntezy chininy – chociaż wciąż nie osiągnięto całkowitej stereoselektywności w odniesieniu do konfiguracji na węglu C8 [25–28]. Pierwsza, w pełni stereoselektywna synteza chininy została opublikowana dopiero w 2001 roku przez Storka z Columbia University, który notabene pracował nad tym zagadnieniem 55 lat! (Schemat 2)[29].

Ostatnie lata zaowocowały opracowaniem coraz bardziej zwięzłych i wykorzystujących katalizę stereoselektywną syntez chininy przez zespół Jacobsena [30] i niezależnie przez grupę japońską Kobayashiego [31]. Chociaż podejścia te znacznie uprościły syntezę chininy, wciąż nie stanowią atrakcyjnej alternatywy dla jej przemysłowej produkcji przez izolację z kory chinowca.



Schemat 2. Pierwsza stereoselektywna synteza chininy Storka (kluczowe etapy) [29]

Scheme 2. First stereoselective total synthesis of quinine by Stork (key-steps)[29]

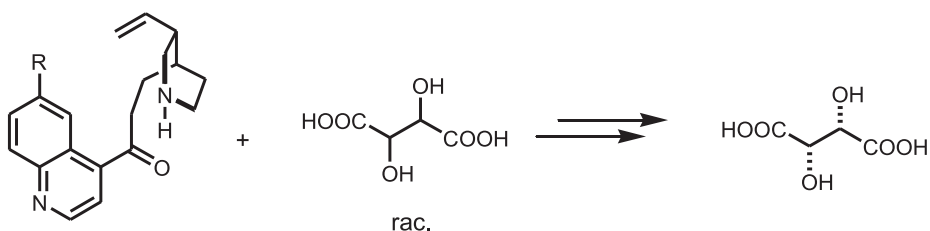
3 Obecnie historycy nauki rekomendują, aby syntezę tę nazywać od nazwisk twórców – synteza Rabego-Kindlera/Woodwarda-Doeringa [20].

4 “Many people believe that Harvard University chemists Robert B. Woodward and William von Eggers Doering achieved the synthesis of quinine in 1944 ... this idea became part of the literature and has been repeated in many biographies, exhibitions, and articles. In fact, what the Harvard scientists synthesized was an intermediate many steps away from Quinine” w pracach [20, 23, 24] dyskutowana jest w fascynujący i świetnie udokumentowany sposób historia pełnej syntezy chininy oraz realne osiągnięcia syntetyków pracujących nad tym zagadnieniem.

1.4. Alkaloidy kory chinowej w chemii organicznej – 100 lat sukcesów i nie widać końca!

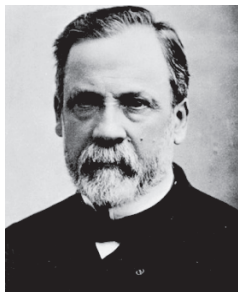
Równoległe do prac związanych z ustaleniem struktury i syntezą alkaloidów chinowca postępowały badania, w których cząsteczki te wykorzystywane były jako chiralne zasady do rozdziałów związków racemicznych i później jako katalizatory. W tym zakresie alkaloidy chinowca zajmują unikatową pozycję, ponieważ zarówno pierwszy rozdział racematu, jak i pierwsza katalityczna (dziś może trzeba by napisać organokatalityczna) reakcja stereoselektywna, zostały zrealizowane przy użyciu alkaloidów chinowca bądź ich pochodnych.

W roku 1853 Ludwik Pasteur wykorzystał chinotoksynę – pochodną chininy do rozdziału racemicznego kwasu winowego (Rys. 4) [32].



Chinicyna (chinotoksyna), $R = \text{OMe}$

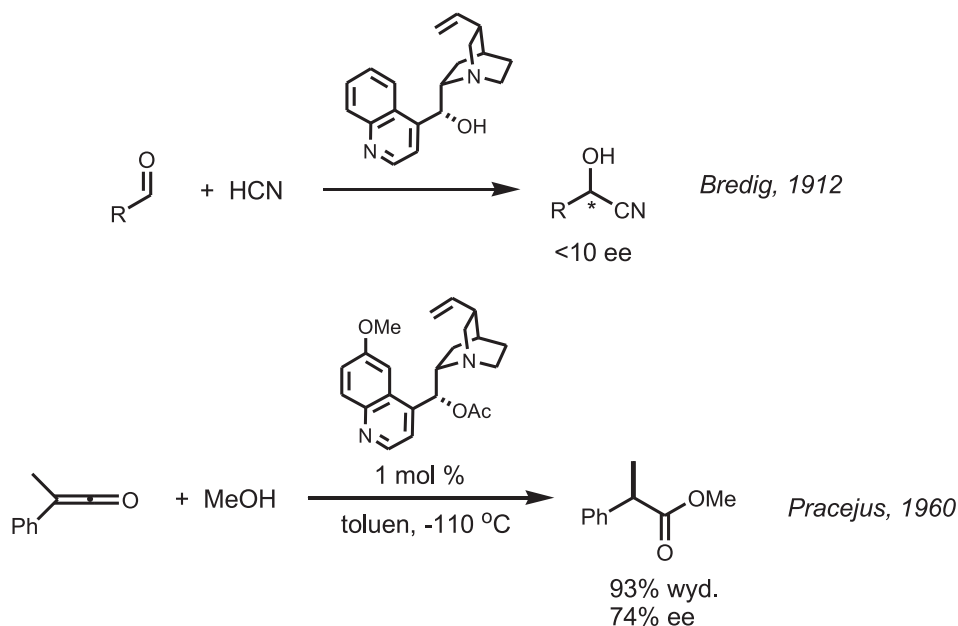
Cynchonicyna, $R = \text{H}$



Rysunek 4. Pierwszy rozdział mieszaniny racemicznej przez krystalizację diastereoizomerycznych soli (Pasteur, 1853 [32])

Figure 4. First racemate resolution by diastereomeric crystallization of salts (Pasteur, 1853 [32])

60 lat później Bredig wykorzystał chininę jako katalizator pierwszej(!) reakcji asymetrycznej (synteza cyjanohydryn Streckera) dając początek popularnej dziś organokatalizie! [33]. Jednak szerszy oddźwięk przyniosły dopiero katalityczne prace Pracejusa z lat sześćdziesiątych XX wieku (Schemat 3)[34].



Schemat 3. Pierwsze reakcje enancjoselektywne opisane w literaturze – zastosowano alkaloidy chinowca jako katalizatory

Scheme 3. First enantioselective reaction – cinchona alkaloids were used as catalysts

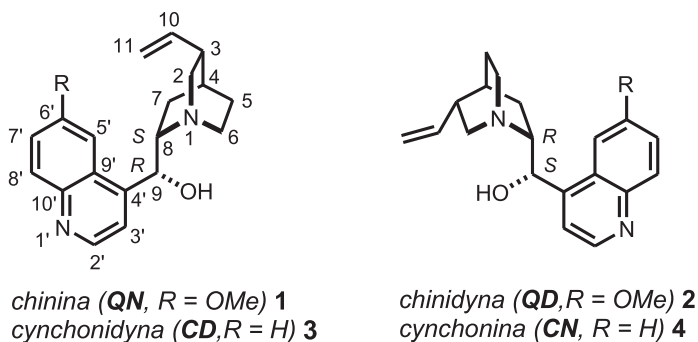
Obecnie, część niezwykle istotnych reakcji z punktu widzenia syntezy enancjoselektywnej związana jest z alkaloidami kory chinowej i ich pochodnymi. Oto kilka przykładów. Przede wszystkim reakcja asymetrycznego dihydroksylowania (AD) olefin wprowadzona przez zespół Sharplessa (okrzyknięta reakcją lat 90.), która prowadzona jest z użyciem ligandów opartych na dihydrochininie lub dihydrochinidynie, a spośród setek badanych kandydatów etery i estry alkaloidów chinowca okazały się najefektywniejsze [35–39]. Poza tym wymienić należy liczne reakcje realizowane z użyciem soli czwartorzędowych alkaloidów w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego, wykorzystywanych zwłaszcza do syntezy nienaturalnych aminokwasów [3, 40, 41]. Warte odnotowania są katalizowane chininą lub chinidyną cykloaddykcje [2+2] (wdrożone do przemysłu – *vide infra*) czy desymetryzacje bezwodników [3]. Ostatnio dużą popularnością cieszą się 9-amino-9-epialkaloidy oraz ich pochodne tiomocznikowe, a także fenolowe pochodne alkaloidów – kupreiny i kupreidyny [42, 43] jako organokatalizatory szeregu różnych reakcji enancjoselektywnych [44, 126–158]. Jeżeli do listy zasług⁵ dołożymy jeszcze duże znaczenie alkaloidów w rozdziałach racematów, tak w syntezie przemysłowej, jak

5 Już w roku 1986, a więc przed odkryciem najbardziej spektakularnych reakcji asymetrycznych katalizowanych alkaloidami chinowca, pionier badań nad ich wykorzystaniem w syntezie Prof. Hans Wynberg określił je mianem „cudownych katalizatorów” [86].

i w akademickiej [45–48] oraz w przemyśle spożywczym do nadawania gorzkiego smaku napojów [49], otrzymamy pełniejszy obraz znaczenia tej klasy produktów naturalnych.

2. BUDOWA I REAKTYWNOŚĆ ALKALOIDÓW KORY CHINOWEJ [3, 15–17]

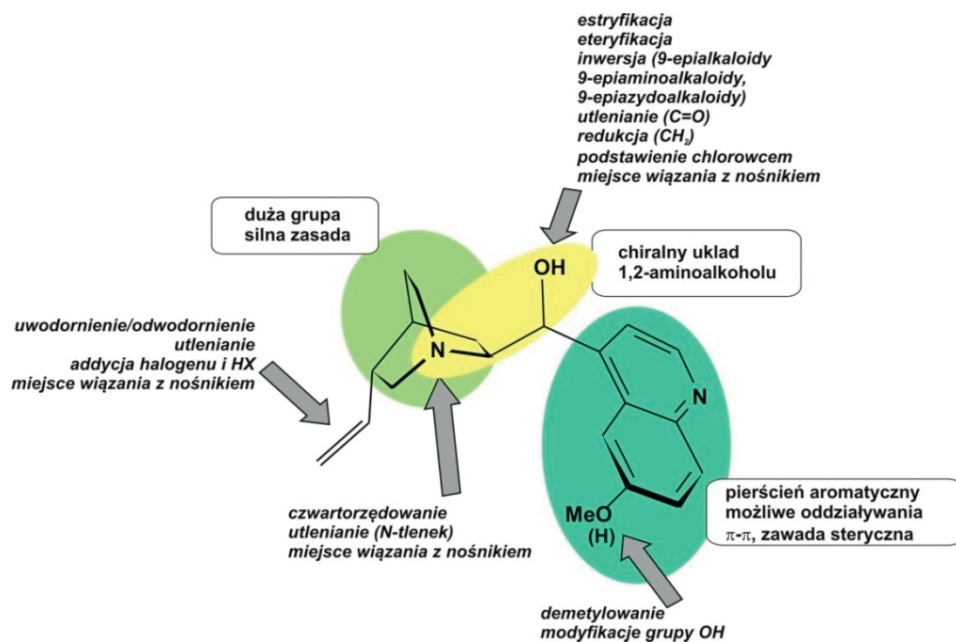
Kluczem do zrozumienia aktywności alkaloidów chinowca w procesach stereoróżnicowania jest ich unikalna struktura. Rodzinę alkaloidów kory chinowej tworzy chinina **1**, chinidyna **2**, cynchonidyna **3** i cynchonina **4**, których wzory wraz z oznaczeniem konfiguracji absolutnej na kluczowych atomach węgla 8 i 9 oraz zwyczajową numeracją zamieszczone są poniżej (Rys. 5).



Rysunek 5. Struktura wybranych alkaloidów kory chinowej (podano także zwyczajową numerację atomów zaproponowaną przez Rabego)

Figure 5. Structure of main cinchona alkaloids (common numbering of atoms proposed by Rabe is given)

Reaktywność alkaloidów determinowana jest przez grupy funkcyjne – hydroksylową i winylową oraz obecność atomów azotu w pierścieniu chinuklidyny i chinoliny. Wśród najważniejszych reakcji wymienić należy uwodornianie oraz utlenianie grupy winylowej, estryfikację, eteryfikację grupy hydroksylowej oraz czwartorzędowanie atomu azotu chinuklidyny. Te i inne typowe reakcje zebrane są na Rysunku 6. Wspomnieć należy także o możliwych, charakterystycznych dla alkaloidów chinowca, reakcjach wewnątrzcząsteczkowych oraz przegrupowaniach pierścienia chinuklidynowego [3, 15–17]. Zupełnie niedawno zademonstrowano także reakcje modyfikacji pierścienia aromatycznego chinoliny [50, 51].



Rysunek 6. Typowa reaktywność alkaloidów kory chinowej
 Figure 6. Common reactivity of cinchona alkaloids

Unikalną konsekwencją struktury alkaloidów kory chinowej (Rys. 5) jest ich działanie stereoróżnicujące – diastereoizomeryczne pary chinina **1** – chinidyna **2** oraz cynchonidyna **3** – cynchonina **4** zachowują się jak enancjomery (fragment 2-aminoalkoholu jest enancjomeryczny dla obu par), co w sytuacji zastosowania ich w syntezie asymetrycznej umożliwia syntezę produktu o pożądanej konfiguracji absolutnej (Wynberg zaproponował nazwę pseudoenancjomery). Jednak mimo najczęstszej, pseudo-enancjomerycznej relacji między parami alkaloidów, w niektórych reakcjach, jak np. AD chinina zawsze daje nieznacznie mniejsze indukcje asymetryczne w porównaniu z chinidyną, a liczne wyjątki kierunku enancjoróżnicowania często towarzyszą reakcjom katalizowanym przez alkaloidy i ich pochodne związane na nośnikach oraz podczas rozdziełów enancjomerów na fazach chiralnych zawierających pochodne alkaloidów jako selektory.

Aktywność alkaloidów jest spowodowana głównie obecnością ugrupowania 2-aminoalkoholu (N-C(8)-C(9)-O). Dla najniższej energetycznie konformacji „otwartej” (patrz dalej) par enancjomerów kąt torsyjny N-C(8)-C(9)-O ma przeciwny znak, to znaczy jest ujemny dla chininy i cynchonidyny, a dodatni dla chinidyny i cynchoniny. Zasadowość azotu grupy chinuklidynowej ($pK_b = 5,48$ dla chininy) jest w przybliżeniu 10^3 razy wyższa niż azotu w pierścieniu aromatycznym chinoliny ($pK_b = 8,97$) i chinuklidyna jest częścią struktury alkaloidu odpowiedzialną za aktywność katalityczną oraz procesy rozpoznania chiralnego (jako zasada Lewisa) [52]. Zasadowość cząsteczki alkaloidu może być modyfikowana poprzez czwarto-

rzędownie chinuklidynowego atomu azotu – tak otrzymane sole stosowane są jako chiralne katalizatory przeniesienia międzyfazowego [3, 40, 41].

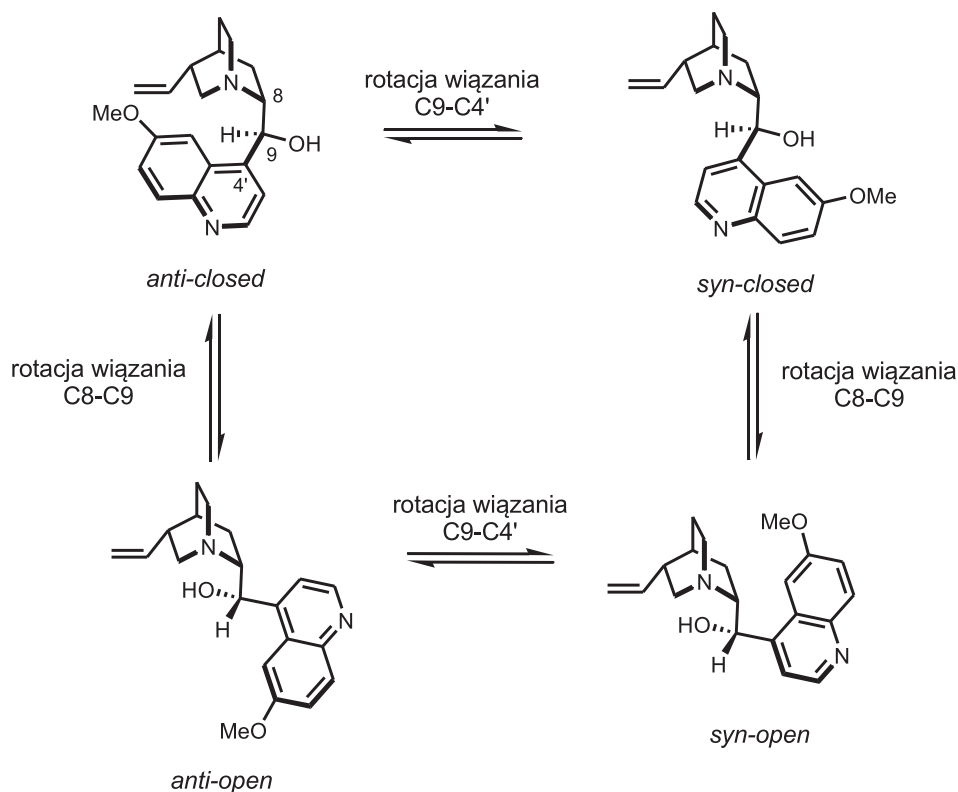
W chiralnych oddziaływaniach z udziałem alkaloidów kory chinowej może uczestniczyć kooperacyjnie wiązanie wodorowe (wolna grupa 9-hydroksylowa, kwas Broensteda) lub oddziaływania donor–akceptor (pierścień chinoliny może być donorem elektronów). Dwufunkcyjna natura alkaloidów ma zasadnicze znaczenie dla ich aktywności katalitycznej ponieważ aktywują one komplementarnie oba substraty w reakcjach enancjoselektywnych [53]. Z kolei obecność heteroatomów oraz wiązania podwójnego umożliwia koordynowanie metali, co daje możliwość stosowania kompleksów alkaloidów z metalami w syntezie. Zademonstrowano, że wszystkie donorowe atomy alkaloidu (azot, tlen) oraz grupa winylowa mogą tworzyć kompleksy z metalami [54, 55]. Najdobitniejszym przykładem kompleksowania alkaloidu jest reakcja asymetrycznego dihydroksylowania (AD), w której aktywną formą katalizatora jest osmowy(IV) kompleks liganda alkaloidowego [56–58].

2.1. KONFORMACJA I STRUKTURA ALKALOIDÓW KORY CHINOWEJ

Konformacje alkaloidów kory chinowej związane są możliwością rotacji wokół wiązań łączących pierścienie chinoliny i chinuklidyny z węzłowym atomem węgla C-9 (Rys. 7). Mniejszą rolę odgrywają rotacje grupy metoksylovej, winylowej (lub etylowej w dihydroanalogach) oraz niewielkie skręcenie pierścienia chinuklidyny [59, 60].

Dla macierzystych alkaloidów oraz licznych pochodnych znana jest struktura w ciele stałym [61–64], natomiast studia nad konformacją alkaloidów chinowca w roztworze pochodzą głównie z zespołu Wynberga [59, 60], Baikera [65] i innych [66].

Wynberg zaproponował podział konformacji alkaloidów ze względu na wzajemne położenie pierścienia chinoliny względem chinuklidyny. Konformery, w których wolna para atomu azotu chinuklidyny skierowana jest nad płaszczyznę pierścienia chinoliny nazwał konformerami zamkniętymi („*closed*”). Konformery, w których atom azotu chinuklidyny jest skierowany poza pierścień chinoliny określa się jako otwarte („*open*”). Zarówno zamknięta, jak i otwarta konformacja reprezentowana może być przez dwie formy *syn* bądź *anti*, różniące się orientacją pierścienia chinoliny (i tak: w konformerach *syn* podstawnik przy C9 i grupa metoksylovej znajdują się po tej samej stronie, w przeciwieństwie do konformerów *anti* gdzie są one po przeciwnych stronach). Konformacja zamknięta jest bardziej zwarta w porównaniu z otwartą [59, 60].



Rysunek 7. Cztery główne konformacje alkaloidów chinowca (objaśnienie w tekście)
 Figure 7. Four major conformation of cinchona alkaloids

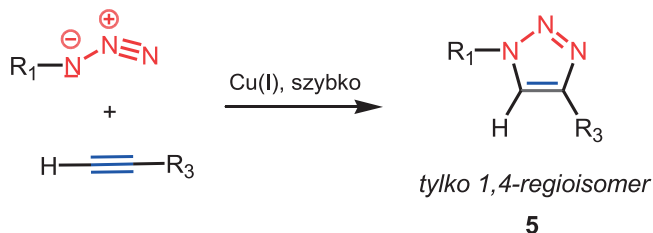
Konformacje cząsteczki alkaloidu w bardziej złożonych pochodnych, np. dime-rycznych ligandach do AD lub katalizatorach omówionych poniżej, mogą być w dal-szym ciągu rozważane w kategoriach konformacji zamkniętej lub otwartej [67, 68]. Konformacja alkaloidów ma wpływ na ich reaktywność, co kilkukrotnie zostało opisane w literaturze [3, 69–71].

2.2. MODYFIKACJE ALKALOIDÓW ZA POMOCĄ CHEMII KLIK

Szerokie spektrum zastosowań alkaloidów chinowca związane jest bezpośred-nio z możliwością ich szerokiej modyfikacji obejmującej grupę hydroksylową i winy-lową oraz zasadowy atom azotu chinkulidyny i grupę metoksyłową pierścienia chi-noliny (Rys. 6). Ten obszar chemii rozwija się niemal od początku zainteresowania chininą, a w ostatnich dwóch dekadach jego dynamika wyraźnie wzrosła. Chemia alkaloidów chinowca jest przedmiotem wyczerpujących prac przeglądowych [3, 5]. Poniżej prezentowany jest jej stosunkowo młody fragment związany z modyfikacją

alkaloidów z zastosowaniem chemii klik, czyli katalizowanej Cu(I) 1,3-dipolarnej cykloaddycji Huisgena.

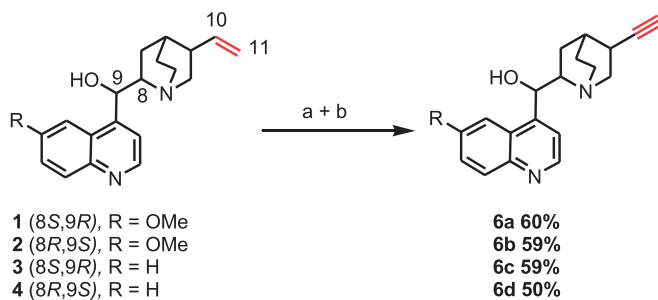
W roku 2001 Meldal i Sharpless równocześnie zaobserwowali, że wobec katalitycznej ilości jonów miedzi(I) reakcja azydków organicznych oraz terminalnych alkinów jest szybka oraz regioselektywna, dając wyłącznie 1,4-podstawiony regioizomer 1,2,3-triazolu **5** (Schemat 4). Reakcja ta szybko została rozpoznana jako cenne narzędzie łatwej modyfikacji związków organicznych [72] i była także przedstawiona Czytelnikom *Wiadomości Chemicznych* [73].



Schemat 4. Katalizowana Cu(I) 1,3-dipolarna cykloaddycja Huisgena jako wzorcowa reakcja chemii klik
Scheme 4. Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition as reference of click chemistry idea

Od 2003 w naszym zespole podjęto pionierskie prace nad wykorzystaniem tej reakcji w chemii alkaloidów chinowca. Związki te są szczególnie dobrze predysponowane do tego typu modyfikacji, ponieważ wymagane grupy funkcyjne, tj. azydkową oraz acetylenową można łatwo zainstalować w pozycji 9, a także przekształcić grupę winylową w terminalną acetylenową. W związku z tym jako podstawowe substraty do dalszych przekształceń wybrano 10,11-didehydroalkaloidy **6a-d** mające zamiast grupy winylowej grupę acetylenową (Schemat 5) oraz 9-azydo-(9-deoksy)alkaloidy np. **7a-b** z podstawnikiem azydkowym ulokowanym na miejscu grupy hydroksylowej (Schemat 6).

10,11-Didehydroalkaloidy chinowca **6a-d** były opisane w literaturze [74], jednak ich synteza była niepowtarzalna i żmudna. W związku z tym opracowano nową metodę syntezy oraz analityki wszystkich czterech głównych 10,11-didehydroalkaloidów, kierując się przede wszystkim jej powtarzalnością, prostotą oraz możliwościami zwiększenia skali. Bazuje ona na addycji bromu do grupy winylowej alkaloidu i dwóch następujących po sobie reakcjach eliminacji HBr w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (Schemat 5). Warto dodać, że procedura nie wymaga oczyszczania chromatograficznego produktów, nie wykorzystuje CCl_4 jako rozpuszczalnika do bromowania (zastosowano mniej problematyczny dichlometan) i realizowana jest rutynowo nawet w kilkudziesięciogramowej skali [75]. 10,11-Didehydroalkaloidy **6a-d** otrzymuje się z wydajnościami 50–60% (z naturalnych alkaloidów) oraz czystością przekraczającą 95%.

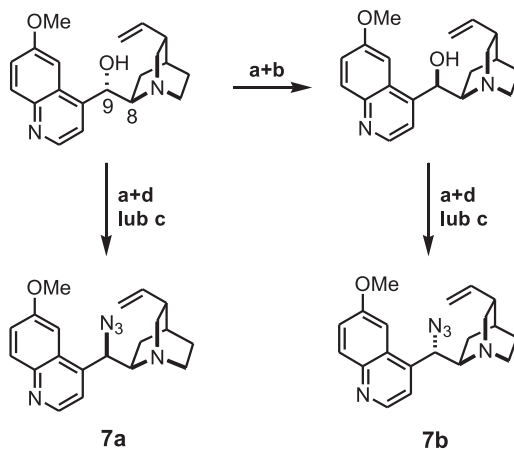


a) Br₂, CH₂Cl₂, 0 °C do temp. pok., 2 godz. b) aliquat 336, KOH, THF, 45 °C do temp. pok. 10-12 godz.

Schemat 5. Preparatywna synteza 10,11-didehydroalkaloidów [75]

Scheme 5. Preparative synthesis of 10,11-didehydrocinchona alkaloids [75]

Z kolei 9-azydo-(9-deoksy)alkaloidy chinowca, np. **7a-b** nie były dotychczas opisane, stanowiły jedynie niezisolowany produkt pośredni w użytecznej procedurze syntezy 9-amino-9-epialkaloidów bazującej na inwersji Mitsunobu z użyciem kwasu azotowodorowego jako nukleofila i następującej *in situ* redukcji azydku do aminy [76]. Były one także generowane bez izolacji i wykorzystywane w reakcjach wewnątrzcząsteczkowej cykloadycji przez Hoffmanna [77]. Przeprowadzone w naszym zespole badania pokazały, że inwersja Mitsunobu może być wykorzystana do syntez azydków, jednak znacząco dogodniejszą drogą ich pozyskiwania w dużej skali jest własna dwuetapowa procedura, obejmująca substytucję nukleofilową 9-*O*-mesylanów alkaloidów za pomocą azydku sodu (Schemat 6)[78].



a) MsCl, TEA, THF, temp. pok.; b) kwas winowy, H₂O, reflux 3 godz.;
 c) DIAD, PPh₃, HN₃ (lub DPPA), THF, temp. pok. 12 godz.; d) NaN₃, DMF, 40-50 °C, 12-24 godz.

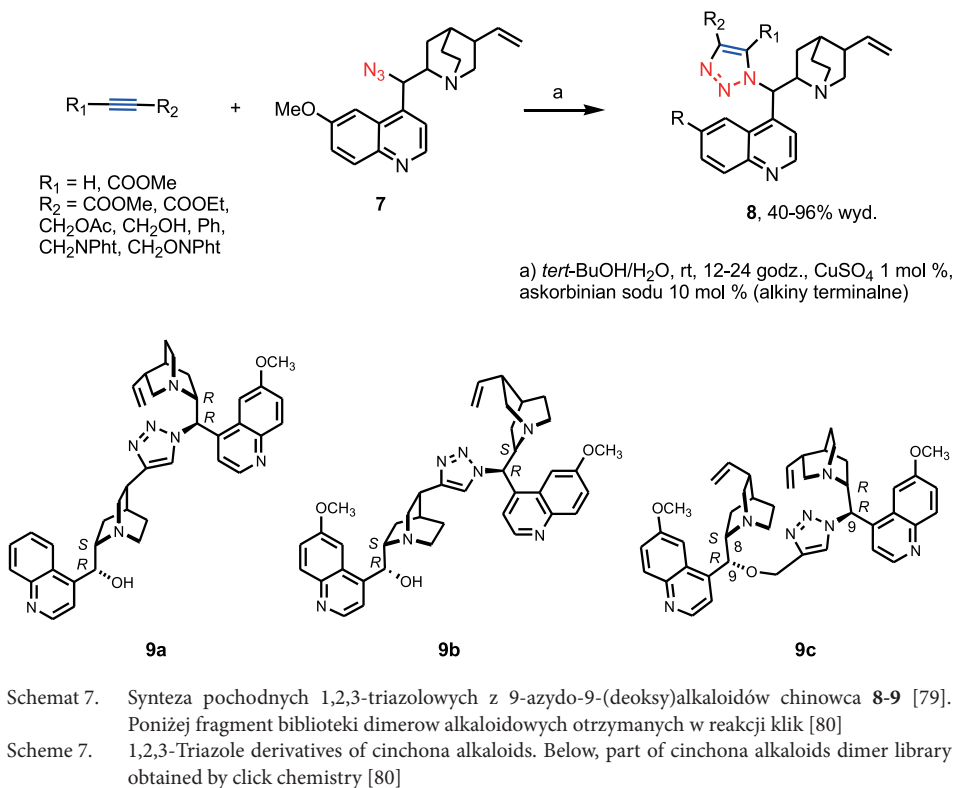
analogiczne przekształcenia wykonano dla chininy

Schemat 6. Synteza 9-azydo-9-(deoksy)alkaloidów chinowca [78]

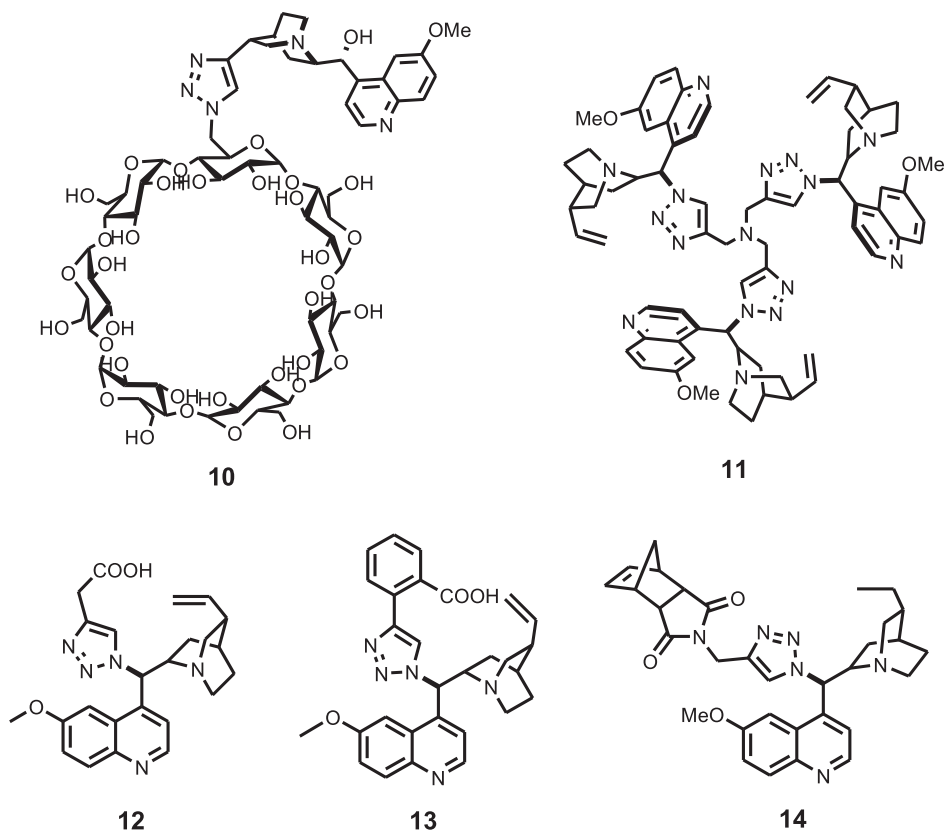
Scheme 6. Synthesis of 9-azido-9-deoxycinchona alkaloids [78]

Wykorzystując opracowaną metodykę otrzymano cztery 9-azydoalkaloidy o konfiguracji naturalnej i *epi* na C-9, wychodząc z chininy i chinidyny z wydajnościami 60–95%.

Badania „rozpoznawcze” cykloaddycji Huisgena rozpoczęto od otrzymania biblioteki prostych pochodnych 1,2,3-triazolowych alkaloidów **8** na drodze reakcji trzech różnych 9-azydoalkaloidów (9-azydochinidyny **7a**, 9-azydo-9-epichinidyny **7b** oraz 9-azydo-9-epichininy) z prostymi alkinami terminalnymi oraz zaktywowanymi dwupodstawionymi. Skorzystano z metodyki opublikowanej przez Sharplessa, w której jony Cu(I) katalizujące reakcję cykloaddycji generuje się *in situ* poprzez redukcję CuSO₄ askorbinianem sodu. Reakcja tę prowadzi się w roztworze wodno-alkoholowym, a jej dodatkową zaletą jest fakt, że część produktów **8** może być izolowana z medium reakcyjnego poprzez proste wytrącenie wodą i odsączenie (wydajność w zależności od alkinu 20–95%). Badania spektroskopowe produktów **8** wskazują, że głównym regioizomerem jest oczekiwany 1,4-podstawiony 1,2,3-triazol, a reakcja przebiega wydajnie i niezależnie od konfiguracji alkaloidu oraz nie narusza integralności centrum stereogenicznego na C-9 [79]. Rozszerzeniem tej tematyki była koniugacja 9-azydoalkaloidów **7** z 10,11-didehydroalkaloidami **6a-d** oraz eterami 9-*O*-propargilowymi alkaloidów, prowadząca do obszernej biblioteki strukturalnie zróżnicowanych dimerów alkaloidowych, których trzy przykłady **9a-c** podano na Schemacie 7 [80].

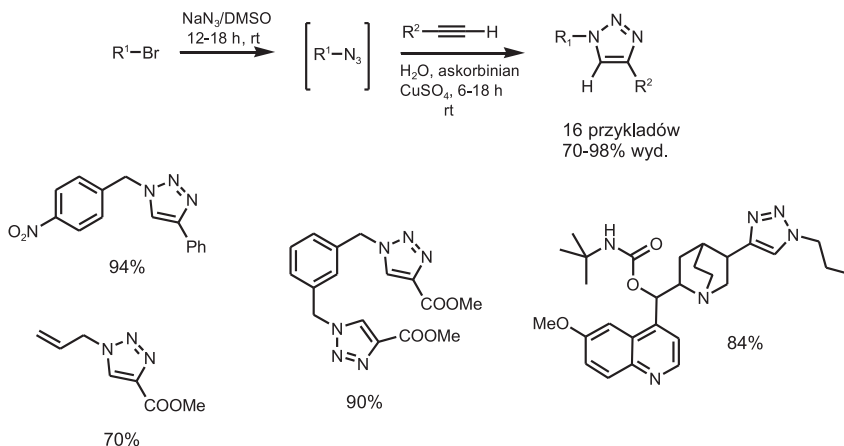


W kolejnych pracach reakcję tę wykorzystano do otrzymania szeregu innych, bardziej złożonych pochodnych alkaloidów **10-14**, zawierających fragment 1,2,3-triazolowy (Rys. 8), przygotowywanych jako chiralne katalizatory, selektory oraz prekursorzy polimerów. Z kolei 10,11-didehydroalkaloidy **6a-d** oraz etery 9-*O*-propargilowe alkaloidów wykorzystane zostały przez zespół Prof. Celewicza do syntezy biblioteki klik-koniugatów z 3'- oraz 5'-azydotymidyną (czytaj dalej) [81].



Rysunek 8. Przykłady sfunkcjonalizowanych koniugatów alkaloidów otrzymywanych za pomocą chemii klik
Figure 8. Examples of functionalized cinchona alkaloids conjugates obtained by click chemistry

Podstawione 1,2,3-triazole, w tym pochodne alkaloidów chinowca można także otrzymać bezpośrednio z halogenków alkilowych lub benzytowych generując odpowiednie azydki *in situ* z następczą cykloaddycją Huisgena realizowaną w jednej kolbie. Opracowana w naszym zespole metoda daje wysokie wydajności produktów, które mogą często być wytrącone wodą i izolowane przez zwykłe sączenie. Dodatkowo reakcja ta jest ogólna dla halogenków alkilowych i benzytowych [82] (Schemat 8).



Schemat 8. Synteza 1,2,3-triazoli z halogenków alkilowych i benzytowych [82]

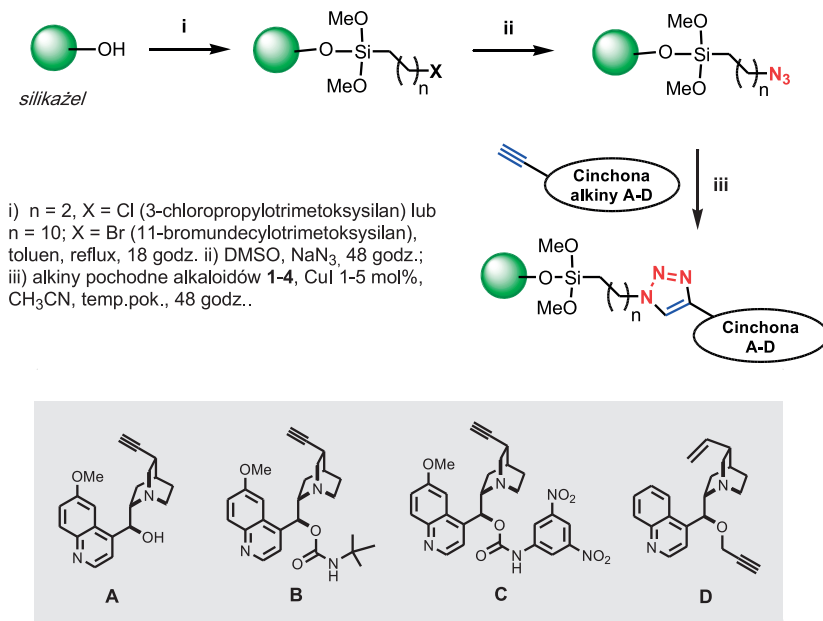
Scheme 8. Synthesis of 1,2,3-triazoles from alkyl and benzyl halides [82]

2.3. IMMOBILIZACJA ALKALOIDÓW ZA POMOCĄ CHEMII KLIK

Generalnie alkaloidy kory chinowej mogą być wiązane z nośnikiem poprzez wszystkie trzy swoje grupy funkcyjne: winylową, hydroksylową (C-9) lub fenolową (C-6') oraz chinuklidynowy atom azotu. Wiązanie to może być realizowane bezpośrednio lub poprzez celowo wprowadzony łącznik, oddzielający cząsteczkę alkaloidu od matrycy. Warto zaznaczyć, że w większości przypadków najlepsze wyniki (rozumiane jako zachowana funkcja molekuly immobilizowanej) daje wiązanie z wykorzystaniem grupy winylowej, która jest znacznie oddalona od katalicznego centrum alkaloidu – ugrupowania 1,2-aminoalkoholowego

Klasycznym podejściem do immobilizacji alkaloidów jest rodnikowa addycja tioli (z nośnika) do ich grupy winylowej, charakteryzująca się prostotą i znaczną ogólnością [85]. Nowa metodologia immobilizacji, aby stać się atrakcyjną alternatywą, powinna wyeliminować ograniczenia metody rodnikowej – zwłaszcza poprzez zastosowanie łagodnych warunków (temperatura pokojowa) oraz kontroli stopnia immobilizacji (otrzymywanie materiałów z dedykowanym stopniem obsadzenia) i zwiększonej kompatybilności względem grup funkcyjnych. Przyjęto założenie, że otrzymywane dogodnie z alkaloidów 10,11-didehydroalkaloidy **6a-d** są dobrymi kandydatami do opracowania spełniającej takie żądania metody immobilizacji z wykorzystaniem zalet chemii klik (Rys. 9). Immobilizację prowadzi się w acetonitrylu z użyciem 5 mol % CuI jako katalizatora w temperaturze pokojowej [83]. Badania kinetyki procesu, wskazują, że reakcja wiązania jest szybka (50% dostępnych grup azydowych z silikażelu reaguje w czasie 7 godzin) i efektywna oferując ilościowe stopnie załadowania aż do możliwego maksimum wyznaczonego przez charakterystykę nośnika. Dodatkowo warto zaznaczyć, że opracowana procedura

jest ogólna tzn. może być wykorzystana do immobilizacji innych niż 10,11-didehydroalkaloidy alkinów.



Zalety metody:

- Łagodne warunki, temp. pokojowa
- Kompatybilność z wieloma grupami funkcyjnymi
- Proces katalityczny – mała ilość kat. (1-5 mol%)
- Wysoka efektywność immobilizacji
- Pełna kontrola procesu immobilizacji (stechiometryczna ilość chiralnego liganda)
- Łatwy monitoring (HPLC)

Rysunek 9. Immobilizacja alkaloidów metodą chemii klik [83]

Figure 9. Click chemistry immobilization of cinchona alkaloids [83]

3. ALKALOIDY W SYNTEZIE ENANCJOSELEKTYWNEJ

Pierwsze słowo w katalitycznej syntezie asymetrycznej należało do alkaloidów chinowca (patrz niżej) i wiele wskazuje na to, że utrzymają one swą uprzywilejowaną pozycję także w przyszłości. Jest fenomenem, że nie ma drugiej takiej klasy chiralnych połączeń, które same, bądź jako stosunkowo proste pochodne, katalizowałyby ponad 50 typów reakcji chemicznych, z efektywnością umożliwiającą w niektórych przypadkach przemysłową syntezę.

Jednak o wysokiej atrakcyjności alkaloidów kory chinowej w syntezie poza ich wyjątkową reaktywnością katalityczną zadecydował dodatkowo fakt, że spełniają one wszystkie pozostałe wymagania stawiane katalizatorom i ligandom:

- dostępne są obie formy pseudoenancjomeryczne (sytuacja rzadka dla produktów naturalnych),
- dostępne są handlowo w nieograniczonych ilościach,
- charakteryzują się umiarkowaną ceną,
- są trwałe i nietoksyczne,
- można je odzyskiwać po reakcji,
- struktura alkaloidów może być w łatwy sposób modyfikowana do konkretnych zastosowań.

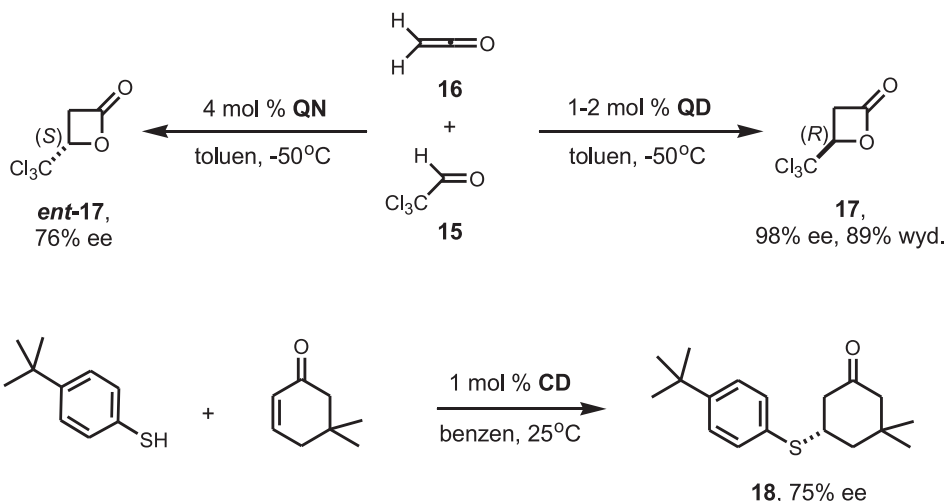
Cechy te zadecydowały, że alkaloidy zostały zakwalifikowane przez Prof. E. Jacobsena do niedużej grupy katalizatorów „uprzywilejowanych” [2].

Poniżej niezwykle skrótowo przedstawiono najważniejsze osiągnięcia nad wykorzystaniem alkaloidów i ich pochodnych w syntezie asymetrycznej. Całość zagadnień zreferowana jest w pracach przeglądowych, i tak: najwcześniejszy okres (literatura do 1967) zawiera praca Pracejusa [84], Wynberga (literatura do 1986) [86] oraz Kacprzaka i Gawrońskiego (literatura do 2001)[87]. Z kolei najnowsze wyniki zebrano w przeglądzie Hiemstry [88] oraz monografii [3].

3.1. ERA WYNBERGA – ALKALOIDY „WCHODZĄ DO GRY”

W latach 70. ubiegłego stulecia Hans Wynberg rozpoczął systematycznie badania alkaloidów chinowca jako chiralnych katalizatorów w szeregu różnych reakcji m.in. addycji Michaela, epoksydowania enonów oraz cykloaddycji chloralu do ketonów (Schemat 9), dając impuls do rozwoju katalizy związkami organicznymi (organokatalizy). Wśród wyników Wynberga najbardziej spektakularną reakcją została, opisana w roku 1982, cykloaddycja chloralu **15** do ketenu **16** [89] prowadząca do β -laktonów **17**. Jako katalizatory tego procesu zastosowano chininę lub chinidynę, co umożliwiło syntezę obu enancjomerów produktów **17** z wysoką wydajnością i rekordową w tamtym czasie enancjoselektywnością (98% ee dla reakcji z chinidyną jako katalizatorem, Schemat 9).

Chociaż wysoka efektywność tej reakcji ograniczona jest niestety do aktywowanych aldehydów i ketonów, doczekała się ona współcześnie szeregu usprawnień w zakresie otrzymywania ketenów [90, 91], a β -laktony **17** zostały wykorzystane w syntezie produktów naturalnych m. in. w przemysłowej syntezie kwasu (S)-jabłkowego i (S)-2-metylojabłkowego (Lonza) [92], karnityny [93, 94] i innych [95–99].



Schemat 9. Przykłady pierwszych efektywnych reakcji enancjoselektywnych katalizowanych przez alkaloidy kory chinowej

Scheme 9. First efficient enantioselective reactions catalyzed by cinchona alkaloids

Z kolei badania asymetrycznej addycji Michaela tioli i kwasów tiokarboksylo- wych do różnych akceptorów, np. 2-cykloalkenonów czy ketonów α,β -nienasyconych katalizowane macierzystymi alkaloidami, chociaż przebiegały z umiarkowaną indukcją asymetryczną (np. produkt **18**), pozwoliły Wynbergowi zaproponować mechanizm katalizy [100]. Postulował on jednoczesną aktywację substratów przez cząsteczkę alkaloidu, który działa odpowiednio: jako zasada Lewisa (aktywacja nukleofili) oraz kwas Broensteda (aktywacja elektrofili)⁶.

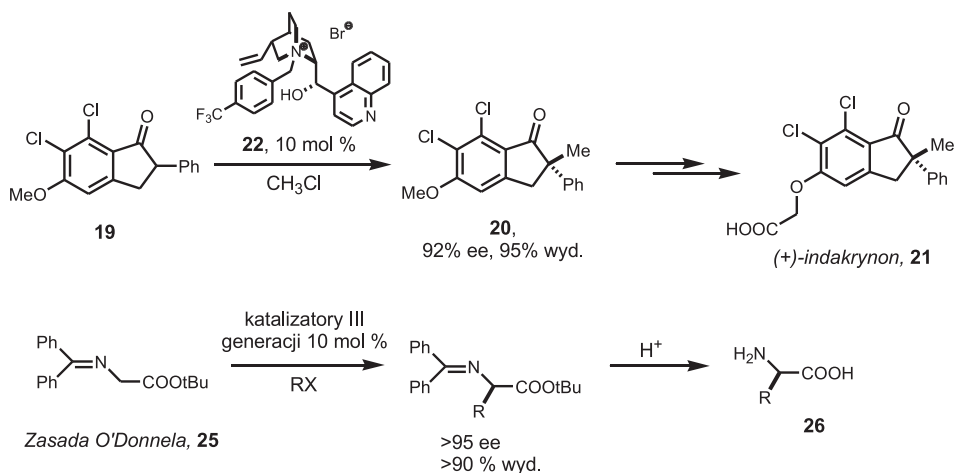
3.2. SCHYŁEK WIEKU XX – OFENSywa ALKALOIDÓW NA WSZYSTKICH FRONTACH

Lata osiemdziesiąte i początek dziewięćdziesiątych przypadają na szybki wzrost popularności alkaloidów chinowca i ich pochodnych w syntezie asymetrycznej, zwłaszcza w odniesieniu do reakcji realizowanych w warunkach przeniesienia międzyfazowego oraz reakcji asymetrycznego dihydroksylowania opracowanego przez Sharplessa (patrz osobny rozdział).

Historycznie pierwszą enancjoselektywną reakcją realizowaną z warunkach PTC z wykorzystaniem prostych soli czwartorzędowych alkaloidów było alkiłowanie pochodnej indanonu **19** (prekursora leku (+)-indakrynonu **21**) zademonstrowane w 1984 przez zespół Dollinga (Merck) [101]. Użycie bromku *N*-(*p*-trifluorometylo- benzylo)cynchoniny **22** jako katalizatora prowadziło do produktu alkiłowania **20** z 92% nadmiarem enancjomerycznym i 95% wydajnością (Schemat 10). Proste sole

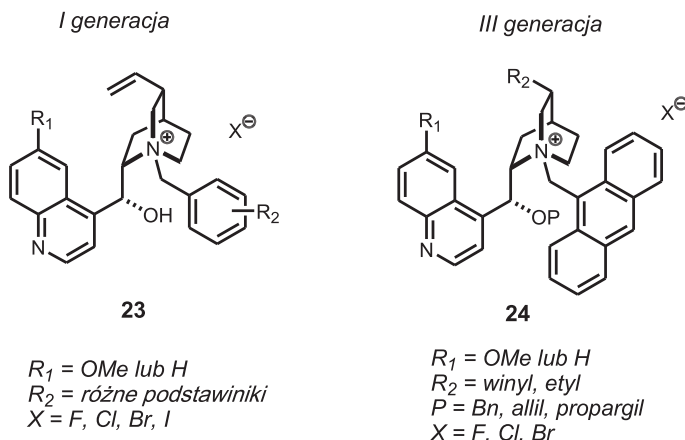
⁶ Termin kataliza/katalizator dwufunkcyjny pojawił się dopiero w ostatnich kilku latach.

N-benzylowe alkaloidów (**23**, I generacja, Rys. 9) stosowano następnie przez długi czas jako katalizatory rozmaitych reakcji m.in. alkilowania, aldolowej, Michaela i Darzensa [3, 40, 87]. Przełom w efektywności tych reakcji nastąpił pod koniec lat dziewięćdziesiątych XX wieku kiedy niezależnie zespoły Lygo i Corey'a opisały katalizatory zawierające objętościowy podstawnik 9-antrylowy na atomie azotu chinuklidyny oraz zablokowaną grupę hydroksylową (**24**, tzw. III generacja, Rys. 10) [102, 103]. Katalizatory trzeciej generacji znacząco poprawiły stereoselektywność reakcji alkilowania zasady O'Donnella **25** – dogodnego i ogólnego prekursora naturalnych i nienaturalnych α -aminokwasów **26** [105, 106], (Schemat 10), asymetrycznej reakcji Michaela oraz epoksydowania enonów [107–109].



Schemat 10. Przykłady reakcji enantjoselektywnych katalizowanych solami czwartorzędowymi alkaloidów chinowca realizowanych w warunkach PTC

Scheme 10. Examples of enantioselective reaction catalyzed by quaternary salts of cinchona alkaloids conducted under PTC condition



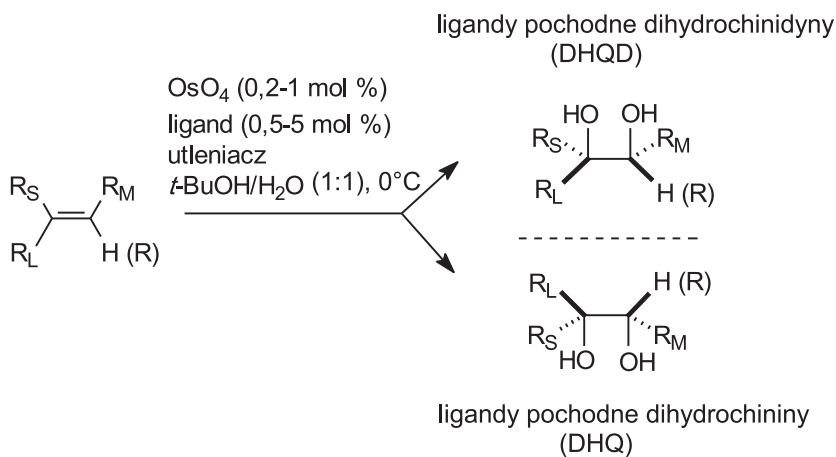
Rysunek 10. Struktury soli czwartorzędowych alkaloidów kory chinowej – katalizatorów PTC (Katalizatory II generacji stanowiły proste sole *N*-benzylowe z grupą *O*-benzylową lub *O*-alililową przy C-9)

Figure 10. Quaternary cinchona salts as PTC catalysts (second generation were simple *N*-benzyl salts with *O*-benzyl or *O*-allyl protection at C-9)

3.3. ASYMETRYCZNE DIHYDROKSYLOWANIE (AD)

Asymetryczne dihydroksylowanie (AD), rozwinięte przez zespół Sharplessa, jest jedną z najbardziej uniwersalnych i efektywnych reakcji katalitycznych dostępnych w obszarze syntezy stereoselektywnej (Rys. 11) [35–39]. W jej wyniku z prochiralnych alkenów **27** otrzymuje się enancjomerycznie czyste *syn*-diole **28**. Reakcja ta w momencie wprowadzenia była unikalna także z tego powodu, że system katalityczny w dużym stopniu mimikował katalizę enzymatyczną. I tak: chiralny ligand stanowił surogat enzymu, OsO_4 – kofaktora, a reakcja realizowana była w mieszaninie woda–alkohol (rzadkość w tamtym okresie) i w temperaturze pokojowej.

Niezwykle obszerny materiał poświęcony mechanizmowi oraz aspektom syntetycznym tej reakcji, włączając zastosowania chiralnych dioli w syntezy asymetrycznej, jest przedmiotem doskonałych opracowań przeglądowych [35–39]. Z tego powodu pozwolę sobie reakcję tę omówić jedynie skrótowo, koncentrując się na „wątku alkaloidowym”.



Prof. K.B. Sharpless

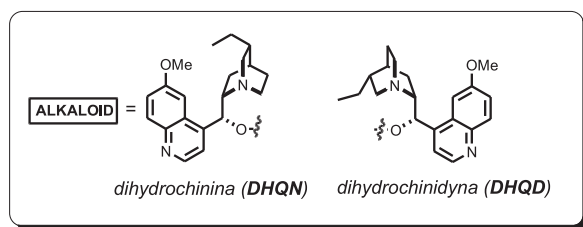
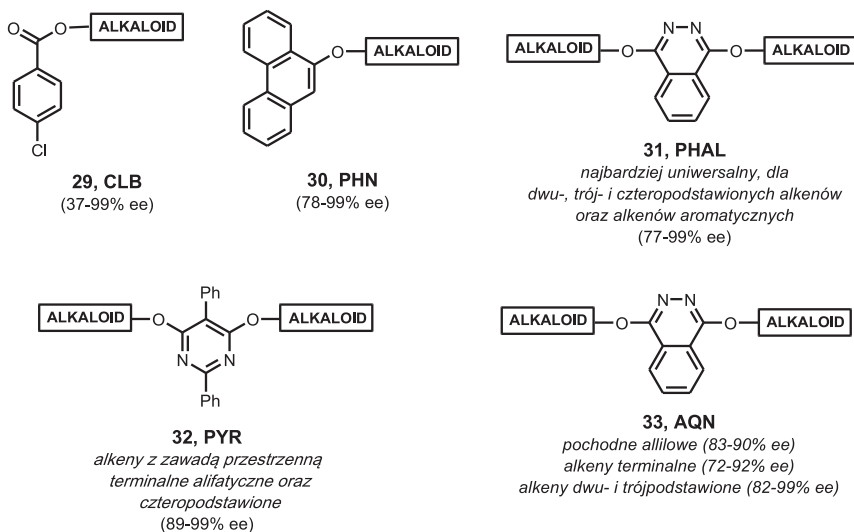
Rysunek 11. Asymetryczne dihydroksylowanie (AD)

Figure 11. Asymmetric dihydroxylation (AD)

Dihydroksylowanie, znane początkowo jako reakcja stechiometryczna, zostało zaadoptowane jako asymetryczny proces katalityczny przez Sharplessa w 1988 [110, 111]. Najbardziej efektywne i najczęściej stosowane ligandy wraz ze swoimi rekomendacjami aplikacyjnymi przedstawione są na Rysunku 12. Ligandy pierwszej generacji⁷ dla reakcji AD obejmują pochodne dihydrochininy (DHQN) i dihydrochinidyny (DHQD): estry np. *p*-chlorobenzoesan **29** (CLB) lub eter **30** (PHN). Dimeryczne ligandy drugiej generacji (triady) (np. **31**, PHAL, **32**, PYR lub **33**,

⁷ Stosowane w literaturze określenia katalizatorów (ligandów) pierwszej, drugiej lub trzeciej generacji mogą być mylące, gdy nie precyzuje się o jaki rodzaj katalizatora chodzi. Między katalizatorami pierwszej i drugiej generacji stosowanymi do reakcji AD oraz katalizatorami różnych generacji bazującymi na czwartorzędowych solach alkaloidów nie ma żadnych powiązań, wyższa generacja określa jedynie bardziej efektywne (i wprowadzone później) katalizatory.

AQN) zawierają dwie cząsteczki alkaloidu połączone aromatycznym łącznikiem⁸ [112–117](Rys. 12).



Rysunek 12. Ligandy do reakcji AD i ich syntetyczne rekomendacje
Figure 12. Ligands for AD reaction and their synthetic recommendation

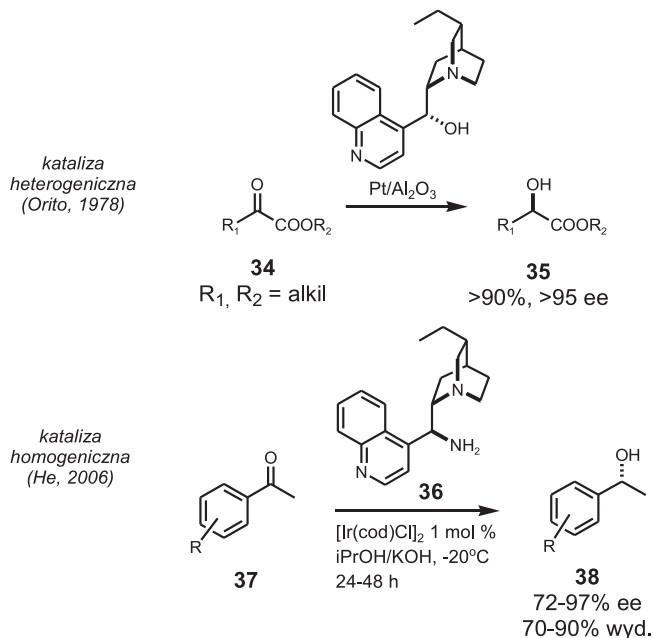
3.4. REDUKCJA ASYMETRYCZNA I ALKALOIDY CHINOWCA

Enancjoselektywna heterogeniczna redukcja α -ketoestrów **34** w obecności alkaloidów kory chinowej została odkryta przez Orito w 1978 roku [118, 119]. Prosty układ reakcyjny złożony z platyny na nośniku oraz cynchonidyny jako chiralnego modyfikatora umożliwił otrzymanie α -hydroksyestrów **35** z dobrą enancjoselektywnością i wydajnością. Do chwili obecnej opisano szereg układów katalizujących tę reakcję dla różnych α -ketoestrów **34**, osiągając często nadmiary enancjomeryczne

⁸ Nie sposób w ograniczonych ramach niniejszego komentarza przedstawić wszystkich ważnych reakcji katalizowanych alkaloidami i ich pochodnymi. W związku z tym wybór był i trudny i subiektywny, pominięto m.in. desymetryzację bezwodników, tworzenie wiązań węgiel-heteroatom (N, P, S, F, Cl). Pełny obraz znajduje się w cytowanych pracach przeglądowych a zwłaszcza w wydanej niedawno monografii [3].

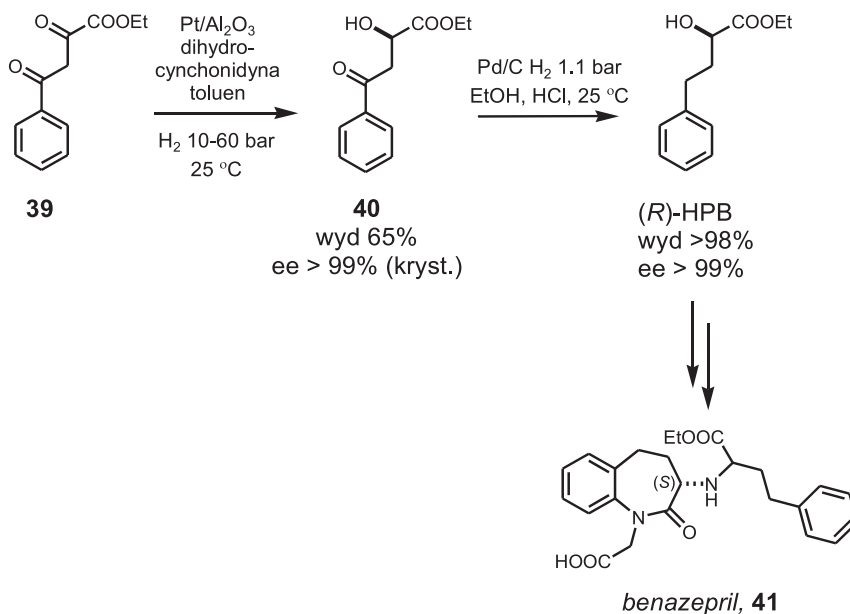
przekraczające 95% ee (Schemat 11). Warto zaznaczyć, że wysoka indukcja asymetryczna występuje przy użyciu bardzo małej ilości chiralnego modyfikatora, który powoduje także znaczące zwiększenie szybkości reakcji (ang. *ligand-accelerated catalysis*) [120].

Poza katalizą heterogeniczną zupełnie niedawno opracowano pierwsze efektywne układy katalityczne bazujące na 9-amino-9-epialkaloidach chinowca **36** i kompleksach irydu lub rodu pracujące w warunkach homogenicznych i zdolne do efektywnej asymetrycznej redukcji szeregu acetofenonów **37** do karbinoli **38** (Schemat 11) [121, 122].



Schemat 11. Przykłady redukcji enancjoselektywnych katalizowanych alkaloidami chinowca i ich pochodnymi
Scheme 11. Enantioselective reduction catalyzed by cinchona alkaloids or their derivatives

Zalety reakcji Orito szybko zostały dostrzeżone przez przemysł. Już w połowie lat osiemdziesiątych Ciba-Geigy opracowała technologię enancjoselektywnego uwodornienia 2-okso-4-fenylobutanianu etylu, a kilka lat później Solvias wraz Ciba SC analogu – 2,4-diketo-4-fenylobutanianu etylu **39**. Produkt tej redukcji **40** stanowi prekursor w syntezie inhibitora ACE – benazeprilu **41** (Schemat 12). Układ katalityczny złożony z dihydrocynchonidyny i platyny na tlenku glinu pozwolił na otrzymanie alkoholu **40** o konfiguracji (*R*) z wysoką wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym 88% ee (który po jednokrotnej krystalizacji rośnie do 99% ee) [123–125]. Inne, atrakcyjne z punktu widzenia syntezy przemysłowej procesy redukcji asymetrycznej katalizowane alkaloidami chinowca przedstawione są w monografii [3].

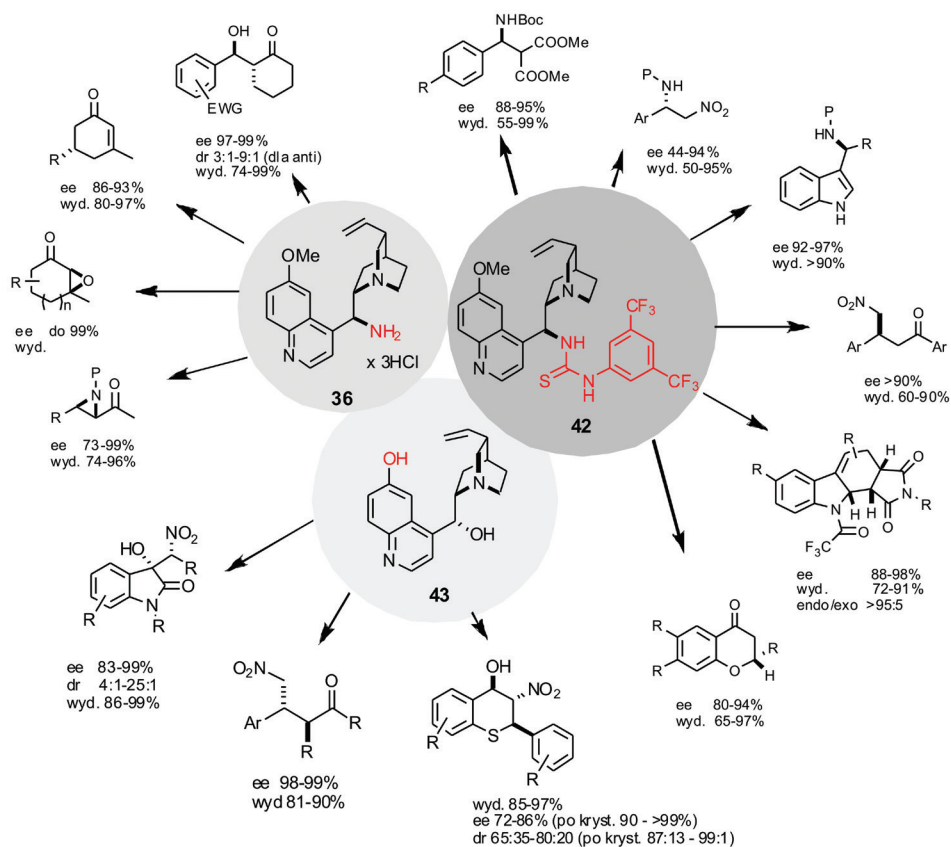


Schemat 12. Przemysłowa synteza benazeprilu z użyciem dihydrocynchonidyny w kluczowym etapie enancjoselektywnej redukcji β -ketoestru

Scheme 12. Industrial benazepril synthesis with the use of dihydrocynchonidine in the key-step of enantioselective β -ketoester reduction

3.5. TERAŻNIEJSZOŚĆ – „TRYUMF ORGANOKATALIZY”

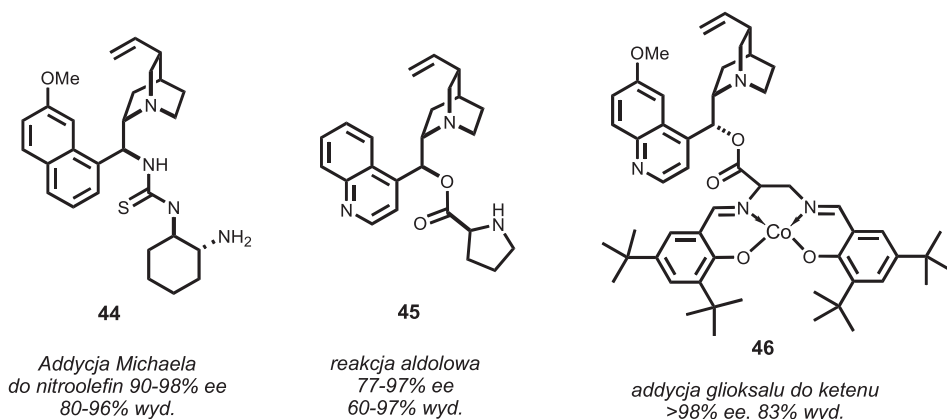
Wydawać by się mogło, że po tak bogatych w sukcesy ostatnich dwóch dekadach XX wieku trudno będzie zademonstrować nowe i spektakularne reakcje z wykorzystaniem alkaloidów chinowca. Jednak (częściowo wskutek lawinowego wzrostu badań nad organokatalizą) ostatnie lata nie tylko nie wykazują dynamiki spadkowej w tym zakresie, ale wręcz przynoszą kolejne spektakularne wyniki. Szczególnie warte wzmianki są asymetryczne reakcje katalizowane za pomocą aminowych analogów alkaloidów **36** (w których grupa hydroksylowa została zastąpiona aminową) [126–136] oraz ich pochodnych tiomocznikowych **42** (te ostatnie wprowadzone zostały w roku 2005) [3, 44, 137, 138]. Zarówno 9-aminoalkaloidy, jak i syntezowane z nich pochodne tiomocznikowe, efektywnie katalizują reakcje addycji Michaela, aldolową [139–142], Friedla-Craftsa, Dielsa-Aldera, epoksydowanie, azyrydowanie, redukcje ketonów (Rys. 13) [143–158]. Kupreina i kupreidyna, czyli analogi chininy i chinidyny z grupą hydroksylową w pierścieniu aromatycznym, stanowią cenne uzupełnienie repertuaru organokatalitycznego oferowanego przez alkaloidy [42, 43]. Katalizują one reakcje addycji sprzężonej, Baylisa-Hillmana, Friedela-Craftsa, nitroaldolową i inne. Wybrane zastosowania tych trzech klas organokatalizatorów przedstawia Rysunek 13.



Rysunek 13. Przykłady zastosowania 9-aminoalkaloidów, bifunkcyjnych katalizatorów tiomocznikowych oraz kupreïn w syntezie enancjoselektywnej [126–158]

Figure 13. Applications of 9-aminocinchona alkaloids, bifunctional thioureas and cupreines in enantioselective synthesis [126–158]

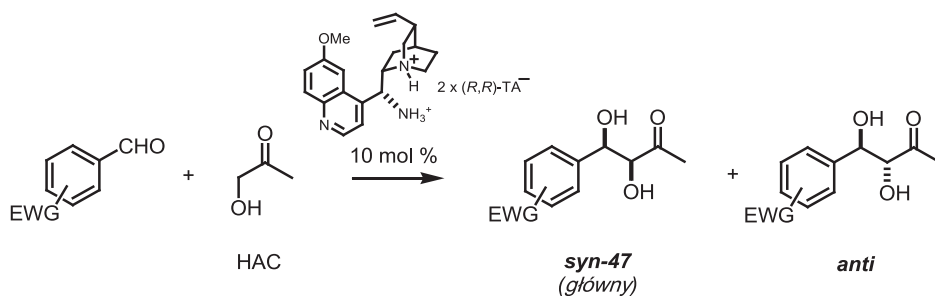
Zademonstrowano także kilka interesujących hybryd alkaloidów z innymi uprzywilejowanymi katalitycznie cząsteczkami, takimi jak diaminocykloheksan (DACH) **44** [159], prolina **45** [160, 161] czy kompleks salenowy **46** [162], które okazały się efektywne w różnych dedykowanych reakcjach enancjoselektywnych (Rys. 14).



Rysunek 14. Hybrydowe katalizatory zawierające fragment alkaloidu chinowca

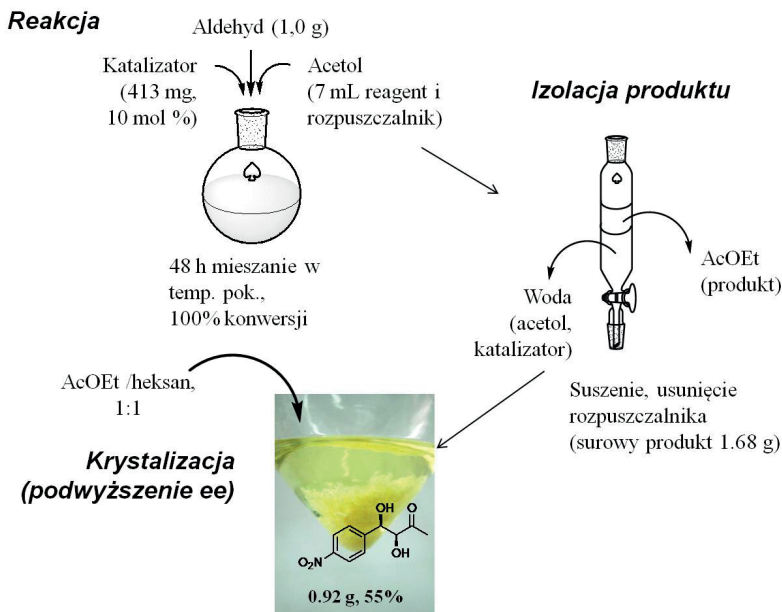
Figure 14. Hybrid catalysts bearing cinchona alkaloid moiety

Interesującym przykładem „zielonej” organokatalizy opracowanej w naszym zespole jest praktyczna i bezpośrednia reakcja aldolowa [163, 164] acetonu (hydroksyacetonu) i aldehydów aromatycznych z wykorzystaniem winianów lub trifluoroocjanów 9-aminoalkaloidów chinowca **36** jako katalizatorów. Produktem takiej reakcji aldolowej są wyłącznie „rozgałęzione” *syn*-aldole **47**, który powstają ilościowo, z indukcją asymetryczną dochodzącą do 90% ee i diastereoselektywnością do 1:8.7 dla izomeru *syn*-**47** (Schemat 13) [165].

Schemat 13. Bezpośrednia reakcja aldolowa hydroksyacetonu katalizowana (*R,R*)-winianami 9-amino-9-(deoksy)alkaloidów chinowcaScheme 13. Direct aldol reaction of hydroxyacetone catalyzed by (*R,R*)-tartrates of 9-amino-9-(deoxy)cinchona alkaloids

Warto zaznaczyć, że cała procedura spełnia założenia zielonej chemii: zarówno alkaloidy, jak i kwas winowy stanowią surowce odnawialne, w reakcji nie stosuje się rozpuszczalnika (jest nim substrat czyli hydroksyaceton), problematycznych reagentów oraz, że izolacja produktów nie wymaga stosowania chromatografii kolumno-

wej, ponieważ w jej miejsce można z powodzeniem zastosować ekstrakcję (Rys. 15). Dodatkowo użycie katalizatorów pochodnych cynchoniny lub chininy daje dostęp do obu enancjomerów aldoli, których konfiguracja absolutna została określona na podstawie pomiarów dyfrakcji rentgenowskiej.



- Prosta i „skalowalna” reakcja
- 100% wydajność, dobra enancjoselektywność (do 90% ee) słaba diastereoselektywność
- Oba enancjomery dostępne
- Enancjomerycznie czyste *syn*-aldole otrzymywane po jednokrotnej krystalizacji
- Brak oczyszczania chromatograficznego
- „Zielona” metoda – bez metali, toksycznych lub niebezpiecznych odczynników i rozpuszczalników, reagenty ze źródeł odnawialnych

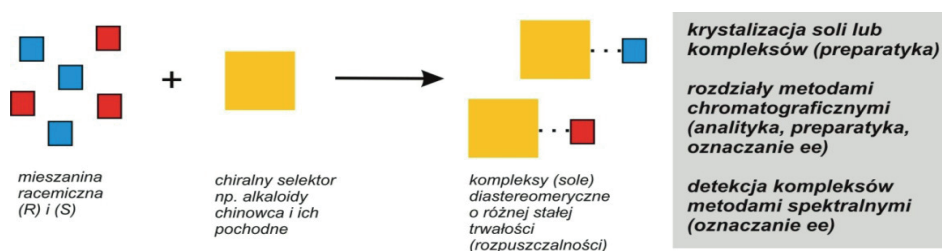
Rysunek 15. Procedura bezpośredniej reakcji aldolowej hydroksyacetonu katalizowanej (*R,R*)-winianami 9-amino-9-deoksyalkaloidów chinowca [165]

Figure 15. Procedure of direct aldol reaction of hydroxyacetone catalyzed by (*R,R*)-tartrates of 9-amino-9-(deoxy)cinchona alkaloids [165]

Nieperfekcyjna wysokość indukcji asymetrycznej oraz diastereoselektywność reakcji może być łatwo podwyższona poprzez jednokrotną i powtarzalną krystalizację aldoli z mieszaniny octan etylu–heksan. W ten sposób można otrzymać czyste *syn*-aldole **47** (50:1 *syn/anti*) charakteryzujące się 99% nadmiarem enancjomerycznym z dobrą wydajnością 35–60% (z aldehydu, Rys. 15). Reakcje te mogą być dogodnie prowadzone w dużej skali i stanowią atrakcyjną drogę syntezy takich *syn*-aldoli.

4. ROZPOZNANIE CHIRALNE I SEPARACJA ENANCJOMERÓW ZA POMOCĄ ALKALOIDÓW CHINOWCA

Zdecydowana większość prac nad zastosowaniem alkaloidów dotyczy ich wykorzystania w syntezie asymetrycznej. Jednak unikalna struktura tych produktów naturalnych oraz możliwość ich dodatkowej modyfikacji, stwarzają doskonałą możliwość ich wykorzystania w analityce i separacji enancjomerów. W takich przypadkach proces rozpoznania chiralnego w układzie gospodarz–gość (selektor–selektand) przebiega poprzez tworzenie trwałych (tzn. możliwych do detekcji lub izolacji) lub nietrwałych diastereoizomerów. Mogą być one tworzone zasadniczo w drodze reakcji jonowych – wówczas otrzymuje się sole (najczęstszy przypadek) oraz połączeń z udziałem wiązań wodorowych oraz innych słabych oddziaływań. W zależności od zastosowanej techniki analitycznej rozpoznanie molekularne stwarza możliwości rozdzielów preparatywnych lub analizę składu enancjomerycznego, co przedstawia Rysunek 16 poniżej. Obszerny przegląd zastosowań alkaloidów chinowca w tym zakresie jest przedmiotem rozdziału zamieszczonego w monografii poświęconej alkaloidom [166]. Poniżej przedstawiono tylko najważniejsze informacje.



Rysunek 16. Schemat rozpoznania chiralnego i jego znaczenie w chemii

Figure 16. Chiral recognition and its applications

4.1. ROZDZIAŁ RACEMATÓW POPRZEZ DIASTEREOIZOMERY

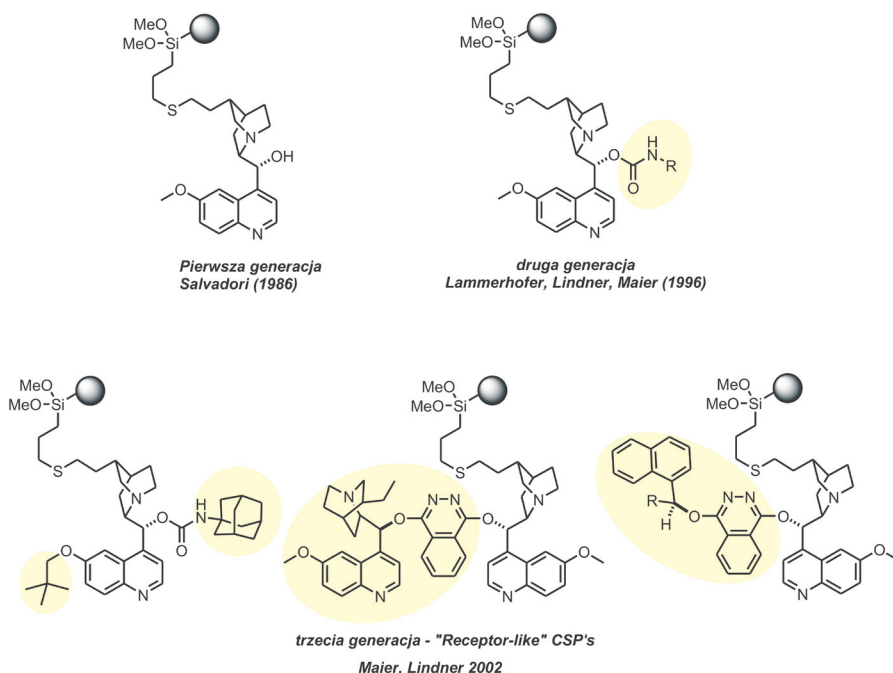
Jak wspomniano na początku niniejszego rozdziału pierwszy historycznie rozdział mieszaniny racemicznej kwasów winowych zrealizowany został z użyciem pochodnej alkaloidów kory chinowej – chininy [32]. Współcześnie alkaloidy kory chinowej należą wciąż do najczęściej stosowanych odczynników do rozdzielów, tak w przemyśle, jak i w badaniach naukowych.

Większość procesów rozdzielu realizowanych przy użyciu alkaloidów kory chinowej dotyczy rozdzielów kwasów, które zdolne są do protonowania zasadowego atomu azotu pierścienia chinolidyny. Zagadnienia związane z ‘klasycznym’ rozdzieleniem mieszanin racemicznych przy użyciu alkaloidów chinowca są szeroko omawiane w literaturze [45–48] i zostaną w niniejszej pracy pominięte.

Interesującym i rzadszym przykładem rozdziału racematów z wykorzystaniem alkaloidów jest tzw. kompleksowanie molekularne, w którym w proces rozpoznania chiralnego zaangażowane jest wiązanie wodorowe oraz oddziaływania *p-p*. Studia na rozdziałem 1,1'-binaftoli oraz pokrewnych biaryli za pomocą chlorku *N*-benzyllocynchoniny prowadziły zespoły Cai i Pu oraz Ding, który zaproponował prostą metodę ich preparatywnego rozdziału (uważaną za najpraktyczniejszą z dostępnych) [45–48, 167–171].

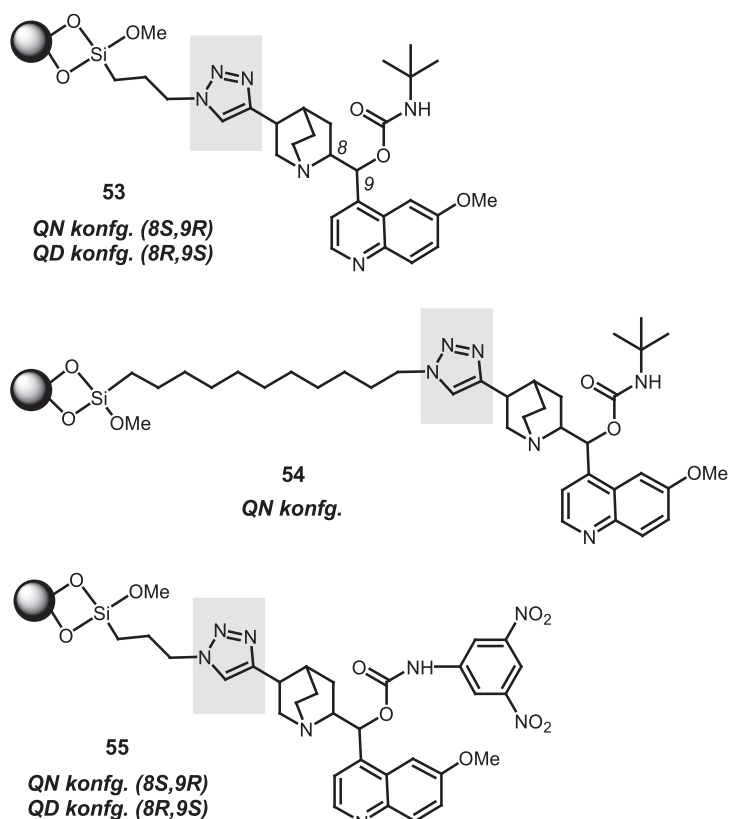
4.2. CHROMATOGRAFIA ENANCJOSELEKTYWNA

Wiązanie alkaloidu z nośnikiem można także wykorzystane do konstrukcji chiralnych faz chromatograficznych (ang. *Chiral Stationary Phases*, CSP). W takim przypadku jako nośniki najczęściej stosuje się odpowiedniej jakości silikażel. Pierwsze próby wykorzystujące grupę hydroksylową lub atom azotu chinuklidyny w roli „zaczepu” nie dały efektywnych CSP. Salvadori wykazał, że grupa winylowa alkaloidów może być wykorzystana do połączenia z nośnikiem, a tak otrzymane wypełnienia **48** (pochodne chininy) posłużyły do (niezbyt efektywnego) rozdziału szeregu związków, m.in. alkiloarylokarbinoli czy pochodnych binaftoli w chromatografii z użyciem faz normalnych (rozpuszczalnik niepolarny z polarnym dodatkiem). Omówienie wczesnych prac z tego zakresu znajduje się w pracach [172, 173].



Rysunek 17. Chiralne fazy stacjonarne (CSP) na bazie alkaloidów chinowca
 Figure 17. Cinchona alkaloid based chiral stationary phases (CPS)

Przełom w tym zakresie nastąpił na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku, kiedy zespół Prof. Lindnera zademonstrował, że immobilizacja prostych pochodnych karbaminianowych 9-*O*-alkaloidów np. *N*-*tert*-butylokarbaminianu chininy lub chinidyny prowadzi do wysoce selektywnych faz stacjonarnych typu słabych jonowymieniaczy (ang. *weak anion exchanger*, WAX) **49** [166, 174, 175]. Fazy te umożliwiają analityczne oraz preparatywne rozdziały związków kwaśnych np. *N*-blokowanych aminokwasów i innych [176–178]. Dodana reszta karbaminianu stanowi w tym przypadku dodatkowe miejsce wiążące analit oraz wprowadzające większą zawadę steryczną. Zrozumienie procesu rozpoznania molekularnego zachodzącego w fazach opartych o proste karbaminiany alkaloidów [179] umożliwiło zaprojektowanie nowych faz chiralnych **50-52** o niespotykaniu wysokich selektywnościach, porównywalnych z receptorami biologicznymi (tzw. III generacja, Rys. 17)[180–182].

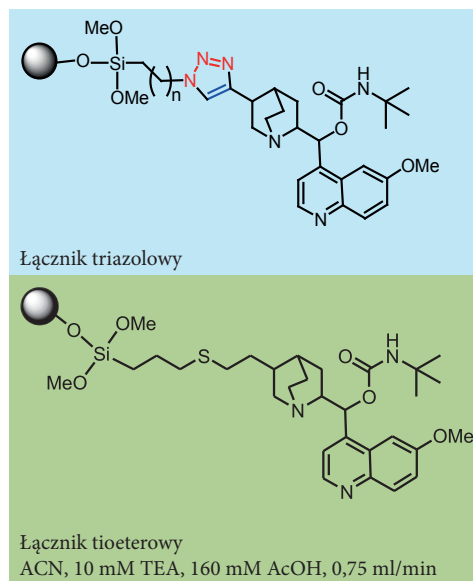
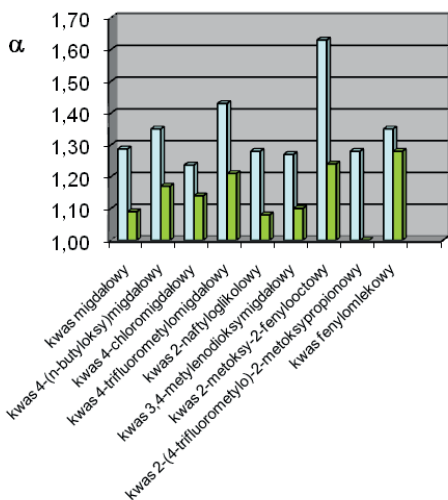


Rysunek 18. Wybrane przykłady nowych chiralnych faz stacjonarnych otrzymanych metodą immobilizacji klik
 Figure 18. Examples of novel CSPs immobilized by click chemistry

Repertuar faz stacjonarnych bazujących na alkaloidach chinowca został niedawno poszerzony o nowe fazy **53-55** immobilizowane za pomocą łącznika 1,2,3-triazolowego wprowadzanego w warunkach chemii klik (Rys. 18). Fazy te

zawierały jako selektory *tert*-butylokarbaminan chininy oraz chinidyny oraz dwa rodzaje łańcucha węglowego z trzema i jedenastoma atomami węgla. Ich porównanie z analogicznymi wypełnieniami zawierającymi identyczny selektor lecz związanymi z silikażelem za pomocą łącznika tioeterowego wykazało zbliżony zakres zastosowań dla rozdzielców *N*-blokowanych aminokwasów. Oznacza to, że nowy typ łącznika nie ingeruje znacząco w procesy rozpoznania chiralnego. Badania chromatograficzne pokazały nadto, że taki łącznik wykazuje bardzo niską niespecyficzną adsorbcję, co stanowi dodatkową jego zaletę w chromatografii [183].

Znaczenie nowego łącznika 1,2,3-triazolowego ujawniło się podczas badań innych racemicznych kwasów. okazało się bowiem, że fazy takie wykazują znacząco wyższą selektywność wobec kwasu migdałowego i jego pochodnych, umożliwiając ich efektywny rozdział na enancjomery (w tym również preparatywnie, Rys. 19). Analiza danych chromatograficznych prowadzi w tym przypadku do wniosku, że sztywny łącznik triazolowy może wraz z cząsteczką alkaloidu tworzyć nowe miejsce wiążące takie anality, inne niż postulowane dotychczas [179] dla rozdzielców *N*-blokowanych aminokwasów typowych dla faz karbaminianowych **49** (Rys. 26) [160]. Warto nadmienić, że analityka enancjoselektywna kwasów migdałowych jest stosunkowo mało rozpoznana [184] a część opublikowanych metod charakteryzuje się małą selektywnością, długim czasem analizy lub wysokim stopniem złożoności.

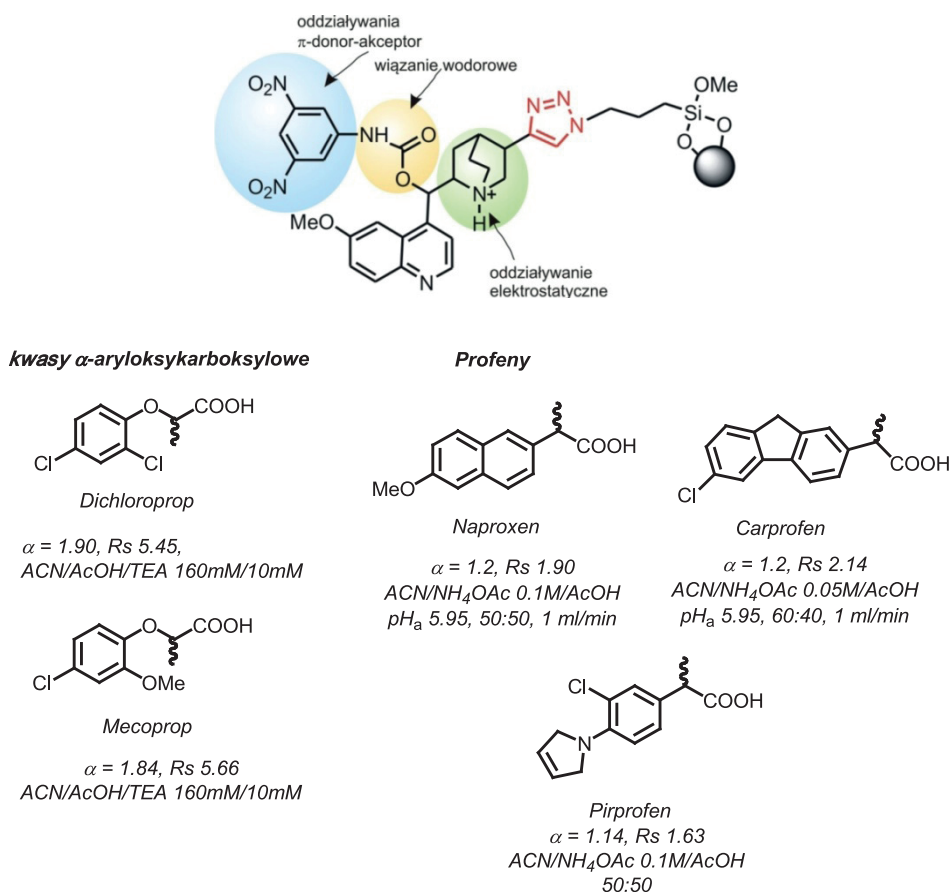


Rysunek 19. Porównanie efektywności enancjoseparacji wybranych pochodnych i analogów kwasu migdałowego na fazach z łącznikiem triazolowym oraz tioeterowym [184]

Figure 19. Comparison of mandelic acids enantioseparation using triazole and thioether linkers [184]

Interesującą fazą stacjonarną okazała się być immobilizowana na krzemionce za pomocą łącznika 1,2,3-triazolowego 3,5-dinitrofenylokarbamioilochinina **55**.

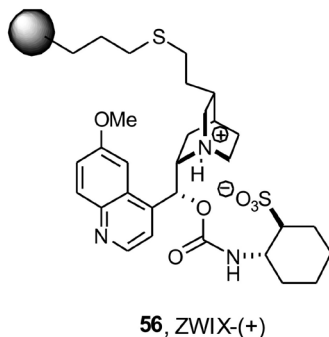
Fragment 3,5-dinitrofenylowy jest silnym ugrupowaniem π -akceptorowym toteż taka faza może wykazywać większe powinowactwo do substratów π -donorowych, rozszerzając w ten sposób spektrum zastosowań faz opartych o alkaloidy chinowca. Warto zaznaczyć, że selektor ten nie może być immobilizowany na drodze klasycznej (addycja tiolu do grupy winylowej alkaloidu), z uwagi na niekompatybilność chemiczną grupy nitrowej i tiolowej (obserwuje się szereg produktów ubocznych). Immobilizacja klik rozwiązuje ten problem, a otrzymana faza **55** w zgodzie z przyjętymi założeniami wykazuje zwiększoną selektywność wobec zbadanych dwóch klas analitów o znaczeniu przemysłowym i farmakologicznym – kwasów aryloksykarboksylowych (herbicydy) oraz profenów (niesteroidowe leki przeciwzapalne) (Rys. 20) [185].



Rysunek 20. Separacja enancjomerów kwasów aryloksykarboksylowych oraz profenów (α i R_s oznaczają kolejno współczynnik selektywności oraz rozdzielczość chromatograficzną)[185]

Figure 20. Enantioseparation of aryloxy-carboxylic acids and profens (α and R_s denote selectivity coefficient and chromatographic resolution respectively) [185]

Zupełnie niedawno zespół wspomnianego już Prof. Lindnera wprowadził na rynek fazy zwitterjonowe (Zwix) **56** zawierające obok alkaloidu fragment nieracemicznego aminocykloheksanu [186] szczególnie efektywne do rozdzielów racemicznych analitów zwitterjonowych np. nieblokowanych aminokwasów (Rys. 21).



Rysunek 21. Faza zwitterjonowa ZWIX-(+)

Figure 21. Zwitterionic CPS ZWIX-(+)

4.3. INNE ZASTOSOWANIA W CHEMII ANALITYCZNEJ

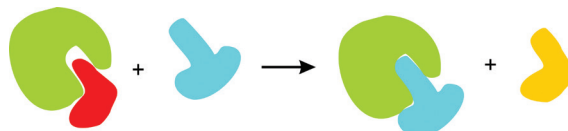
Chociaż wykorzystanie alkaloidów chinowca w chromatografii enancjoselektywnej stanowią najważniejszy i najliczniejszy nurt ich zastosowań analitycznych, zademonstrowano także liczne przykłady ich wykorzystania w analityce i różnicowaniu chiralnym realizowanym za pomocą różnych metod spektroskopowych.

Alkaloidy chinowca oraz ich pochodne (zwłaszcza karbaminiany) zostały wykorzystane jako chiralne odczynniki różnicujące w spektroskopii ^1H NMR. Pierwsze prace z wykorzystaniem chininy jako chiralnego odczynnika solwującego pochodzą z zespołu Salvadoriego i są podsumowane w jego przeglądzie [187–191], a omówienie nowych prac z tego zakresu znajduje się w monografii [166]. Mniej popularne aplikacje alkaloidów i ich pochodnych dotyczą enancjoselektywnej ekstrakcji oraz rozdzielów enancjomerów za pomocą modyfikowanych alkaloidami membran [192, 193].

Duże znaczenie we współczesnej analityce mają układy receptorowe, których sygnał analityczny może być rejestrowany za pomocą prostych i łatwo dostępnych metod, takich jak spektroskopia UV-VIS czy CD oraz spektrofotometryria. Wśród nich nowe metody oznaczeń kolorymetrycznych (spektrofotometrycznych) bazują na wypieraniu barwnika z kompleksu [receptor–barwnik] poprzez silniej wiążaną cząsteczkę oznaczanego gościa (tzw. *indicator displacement assay*, Rys. 22) [194].

Metodyka ta zyskuje ostatnio duże uznanie w chemii analitycznej, głównie z uwagi na łatwą zamianę procesu rozpoznania molekularnego w mierzalny sygnał analityczny (często możliwy do zaobserwowania także wizualnie), charakteryzując

się dodatkowo łatwością tworzenia i testowania odpowiednich systemów receptorowych.

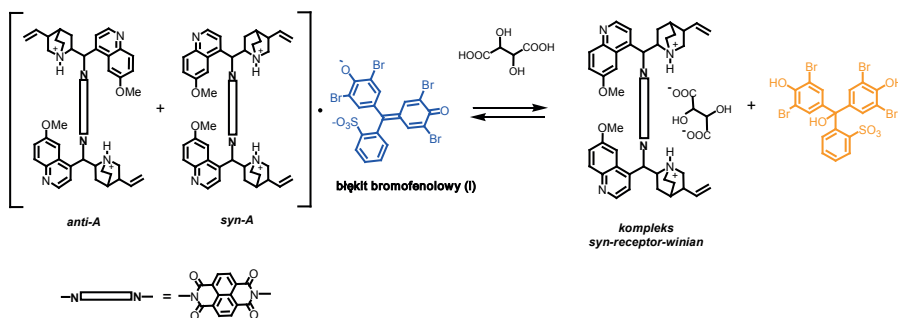


Rysunek 22. Sensor barwnikowy (ang. *indicator displacement assay*). Receptor wykazuje pewne powinowactwo do barwnika (czerwony), jednak w obecności silniej wiązanej cząsteczki gościa (niebieski), barwnik zostaje uwolniony przez receptor, co związane jest z mierzalną zmianą właściwości optycznych układu

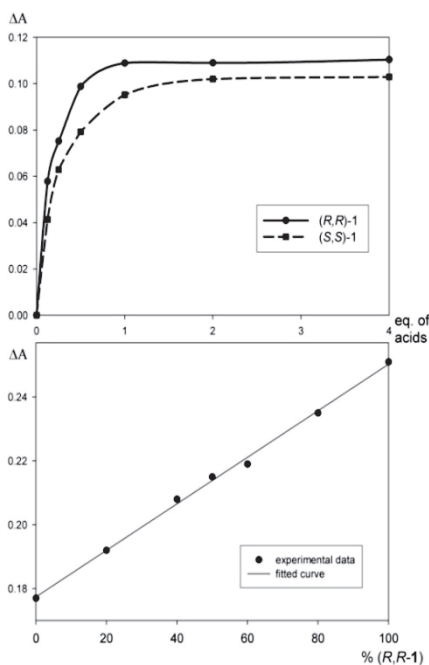
Figure 22. Indicator displacement assay concept. Receptor exhibits some affinity to reporter molecule (dye, red), but in the presence of stronger-bound guest molecule (blue) dye is released, changing optical characteristics of the system

W naszym zespole pokazaliśmy, że aromatyczne diimidy podstawione alkaloidami chinowca, np. **57** służyć mogą jako efektywne, przełączalne receptory kwasów mono- i dikarboksylowych, w których za proces rozpoznania odpowiada protonowanie zasadowych atomów azotu układu chinuklidyny, a za selektywność (wyższą dla kwasów dikarboksylowych) rozmiar cząsteczek gości oraz zahamowana rotacja wokół wiązania imidowego, generująca dwa różne konformery tych receptorów [195]. W oparciu o nie, opracowano nowy układ receptorowy, zdolny nie tylko efektywnie różnicować kwasy mono- i dikarboksylowe, ale przede wszystkim rozróżniać enancjomery kwasów winowych z wysoką selektywnością. Układ różnicujący złożony jest z 1,4,5,8-naftalenotetrakarbosydiimidu **57** podstawionego dwoma fragmentami epichinidyny oraz błękitu bromofenolowego **58** w stosunku 1:1 i rozpoznaje efektywnie kwasy *a*-hydroksydikarboksylowe, przy czym największe powinowactwo wykazuje w stosunku do naturalnego kwasu (*R,R*)-winowego ($K_a = 8300$, enancjomer (*S,S*) $K_a = 5500$) (Rys. 23), dla którego limit detekcji wynosi tylko 0,019 mg/ml. Inne kwasy wykazują niższą niż kwasy winowe selektywność wiązania, co stwarza możliwość jego oznaczania [196]. Różnicowanie enancjomerów przy użyciu tej metodologii było dotąd rzadko spotykane, a osiągnięta enancjoselektywność jedną z wyższych opisanych w literaturze.

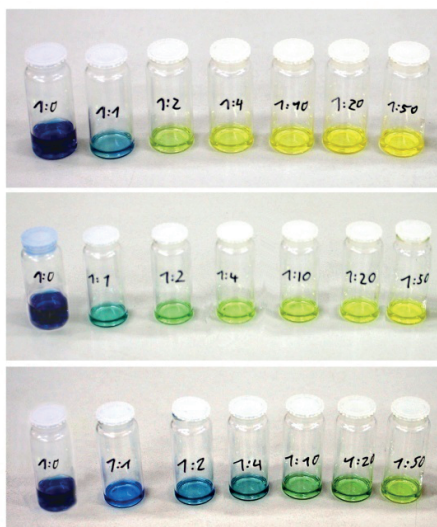
A



B



C



Rysunek 23. (A) Działanie sensora barwnikowego różnicującego enancjomery kwasu winowego; (B) Izotermie wymiany dla dodatku enancjomerycznych kwasów *R,R*- i *S,S*-winowych do kompleksu triada (A) – błękit bromofenolowy (I) ($c_{A+I} = 1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) (górze); zmiana absorbancji kompleksu (A+I) przy 599 nm w funkcji ee kwasu winowego ($c_{A+I} = 1,17 \times 10^{-4} \text{ mol/dm}^3$, dół); (C) Rozpoznanie kwasu (*R,R*)-winowego, (*S*)-jabłkowego i bursztynowego przez kompleks A-I (fiolka 1:0). Każda fiolka zawiera (z lewej do prawej) 1, 2, 4, 10, 20 i 50 równoważników kwasów. Pomiary w metanolu [196]

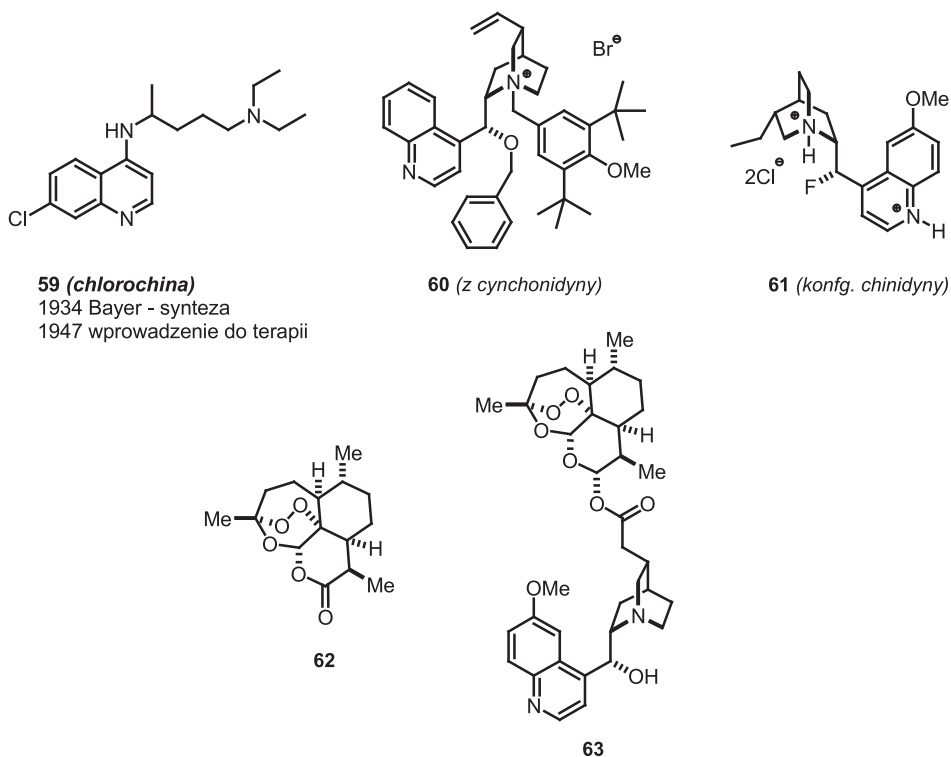
Figure 23. (panel A) Recognition of dicarboxylic acids by the sensing ensembles (A-C)+I, (panel B) Displacement isotherms at 599 nm for the addition of *R,R*-1 and *S,S*-1 to A+I; ($c_{A+I} = 1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) (upper panel); Change of absorbance of A+I at 599 nm as a function of ee of tartaric acid added ($c_{A+I} = 1,17 \times 10^{-4} \text{ mol/dm}^3$)(bottom panel), (panel C) Recognition of (*R,R*)-tartaric (upper row), (*S*)-malic (middle) and succinic acid (bottom) by A+I ensemble (vials on the left). Each vial contains: (from left to right) 1, 2, 4, 10, 20 and 50 equivalents of the guest. ($c_{A+I} = 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ in methanol) [196]

5. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA ALKALOIDÓW CHINOWCA

Bez wątplenia najważniejsza i od ponad 400 lat wykorzystywana jest przeciwmalaryczna aktywność chininy (choć działanie takie wykazują także inne alkaloidy chinowca) [5]. Chinina stanowiła też substancję wiodącą, z której opracowano inne syntetyczne leki przeciwmalaryczne np. chlorochinę **59** [197, 198, Rys. 24], która od czasów drugiej Wojny Światowej niemal wyeliminowała chininę z terapii. Współcześnie, wskutek nabycia znacznej oporności [5] *Plasmodium falciparum* na syntetyczne leki przeciwmalaryczne, w trudnych przypadkach lub ciężkiej malarii stosuje się znowu sole chininy [5, 6]. Warto zauważyć, że malaria stała się kolejnym palącym problemem zdrowotnym tropikalnych i subtropikalnych regionów Afryki, Azji i Ameryki Środkowej, zamieszkiwanych przez około 40% populacji globu, prowadząc rocznie do ok. 250–500 milionów zachorowań, z których 1,5–2,7 miliona kończy się śmiercią.

Spośród czterech głównych alkaloidów kory chinowej chinidyna i cinchonina są najbardziej aktywne przeciw malarii, np. chinidyna jest 2–3 krotnie bardziej aktywna od chininy w testach zarówno z wrażliwymi, jak i niewrażliwymi na chlorochinę zarodźcami malarii *P. falciparum* [199]. Niestety z powodu aktywności kardiologicznej alkaloid ten nie był stosowany w malarii, i lekiem z wyboru została chinina – najwydajniej zresztą produkowana przez gatunek *Cinchona*. Inne alkaloidy chinowca produkowane naturalnie, zwłaszcza 9-epialkaloidy, a także większość prostych, syntetycznych pochodnych, nie są aktywne. Dopiero niedawno pojawiło się doniesienie, że czwartorzędowanie czterech podstawowych alkaloidów za pomocą bromku 4-metoksy-3,5-di-*tert*-butylobenzylowego i następcza eteryfikacja grupy 9-hydroksylowej prowadzi do pochodnych, np. **60** wykazujących zbliżoną do wyjściowych alkaloidów aktywność w testach *in vitro* [200]. Podobnie 9-fluorowa pochodna chininy **61** posiada wysoką aktywność (IC_{50} zaledwie 267 nM), ale niższą niż wyjściowe alkaloidy [201] (Rys. 24). Dane te wskazują, że najpewniej nie istnieje jeden określony farmakofor w strukturze alkaloidów chinowca odpowiedzialny za aktywność przeciwmalaryczną. Jest rzeczą ciekawą, że szczegółowy mechanizm aktywności przeciwmalarycznej chininy jest wciąż nieokreślony (zakłada się, że przeciwdziała ona nieenzymatycznej polimeryzacji toksycznej dla pasożyta hematoryny tworzącej się w wyniku degradacji erytrocytów) [202, 203].

Koniugacja chininy z artemizyniną **62** (obecnie podstawowy lek w terapii malarii) prowadzi do związku **63**, który wykazuje wysoką aktywność *in vitro* wobec szczepów 3D7 i FcB1 (lekooporny) *P. falciparum*. Efekt synergistyczny jest bezsprzeczny, ponieważ **84** jest aktywniejszy niż pojedyncze składniki (chinina i artemizynina) oraz ich mieszanina w proporcji 1:1 [204] (Rys. 24).



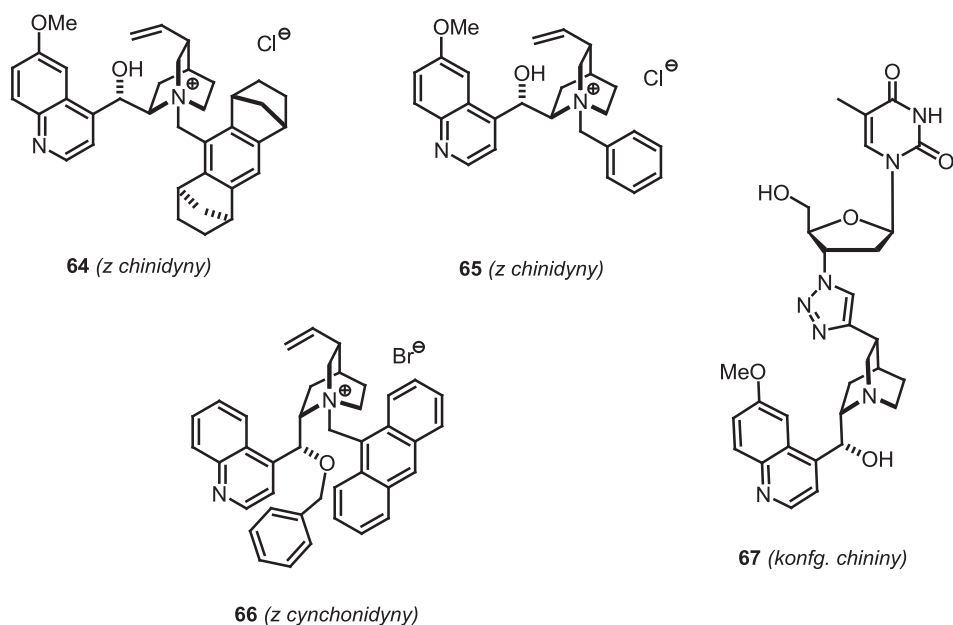
Rysunek 24
Figure 24

Poza terapią malarii za pomocą chininy, istotną aktywnością przeciwartmicyzną odznacza się chinidyna. Działanie to było odkryte już w końcu XVII wieku, a chinidyna standardowo stosowana była w leczeniu arytmii aż do połowy wieku XX, kiedy opracowano nowe i bezpieczniejsze leki [205]. Niemniej obecnie kombinacja chinidyny i werapamilu jest uznana za efektywną i bezpieczną w leczeniu migotania przedsionków, a chinidyna powróciła do terapii pewnych, rzadszych schorzeń kardiologicznych (idiopatyczne migotanie komór, syndrom Brugada i krótki syndrom QT) [5].

Siarczan chininy był także stosowany w leczeniu skórczów mięśni, a jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mimo kontrowersji [206], potwierdzona w licznych analizach badań klinicznych [207, 208]. Innym, niedawnym kierunkiem badań biologicznych jest zastosowanie chininy i cynchoniny w leczeniu oporności wielolekowej (MDR) pacjentów z chorobą nowotworową [5, 209–212]. Badania kliniczne prowadzone w różnych fazach dla chininy i licznych leków przeciwrakowych, np. mitoxantronu, cytarabiny, cyklofosfamidu oraz paklitaksolu wykazały większą lub mniejszą użyteczność takiej kombinacji w różnych chorobach nowotworowych [209–212]. Lepsze wyniki uzyskano dla cynchoniny w badaniach przedklinicznych

i Fazy I [213, 214]. Jej kombinacja z cyklofosfamidem, doxorubicyną, metyloprednizolonem oraz winblastyną jest bezpieczna i powodowała zahamowanie MDR w różnych rodzajach choroby nowotworowej [215].

Ostatnio badania aktywności biologicznej pochodnych alkaloidów chinowca przyniosły szereg interesujących ustaleń, potwierdzając tym samym, że stanowią one interesującą pulę związków do skringu. Na przykład, przeszukiwanie dużej biblioteki pochodnych alkaloidów obejmującej, m.in. sole czwartorzędowe, w poszukiwaniu stymulatorów kardiomiogenezy pozwoliło wytypować dwa związki **64-65** o wysokiej aktywności [216]. Z kolei inne sole czwartorzędowe – pochodna chininy lub cynchonidyny, np. **66** stanowią inhibitory butyrylocholinoesterazy wykazujące 250-krotnie wyższą selektywność w porównaniu z inhibicją acetylocholinoesterazy [217]. Koniugaty 10,11-didehydroalkaloidów oraz eterów 9-*O*-propargilowych z AZT oraz innymi azydowymi pochodnymi nukleozydów połączone łącznikiem 1,2,3-triazolowym, np. **67** otrzymane przez zespół Celewicza, wykazują wysoką aktywność cytotoksyczną wobec różnych linii komórek nowotworowych *in vitro* [81](Rys. 25).



Rysunek 25
Figure 25

Unikalną właściwością chininy (oraz chinidyny) jest również jej silnie gorzki smak (w dawnych czasach aby uczynić stosowanie chininy znośniejszym podawano ją z ginem). Sole chininy stosowane są w związku z tym jako modyfikatory smaku w napojach, np. tonikach lub wermutach (typowe stężenie do 80 mg/l) oraz niektórych wyrobach cukierniczych. Chociaż do chwili obecnej nie wyizolowano

receptora(ów) smaku gorzkiego wywoływanego przez chininę, badania genetyczne prowadzone przez Reeda wskazują, że w chromosomie 12 zlokalizowany jest klasterek genów najpewniej odpowiedzialny za kodowanie takich receptorów. Osobnicza zmienność tego obszaru z kolei warunkuje indywidualną percepcję goryczy wywoływanej przez chininę [218].

Interesującą kwestią jest także rola ekologiczna alkaloidów chinowca, które są produkowane przez gatunek *Cinchona* i *Remija*. Jej wyjaśnienie pozostaje niestety kłopotliwe ponieważ dostępnych jest zaledwie kilka prac w tym zakresie, a żadna nie przynosi zdecydowanej odpowiedzi, ani nie wyjaśnia tak wysokiej produktywności alkaloidów. Verpoorte sugerował, że alkaloidy mogą stanowić antyfidanty dla owadów podczas kiełkowania nasion (w tym momencie stężenie alkaloidów jest wysokie) [219]. Z kolei w badaniach laboratoryjnych kiełkowania różnych gatunków roślin, w obecności alkaloidów chinowca, stwierdzono hamowanie wzrostu przy stężeniu $> 0,3$ mm. Takie stężenie nie jest osiągnięte w glebie, gdzie wynosi około 0,02 mm. Zatem oddziaływania alleopatyczne *Cinchona*–inna roślina, najprawdopodobniej nie występują w środowisku [220]. Jeszcze inne badania tego autora z demonstrowały toksyczność alkaloidów indolowych obecnych w młodych liściach drzew chinowych wobec larw *Spodoptera exigua* w przeciwieństwie do alkaloidów chinolinowych (głównie obecnych w korzeniach) [221]. Więcej informacji dotyczących aktywności biologicznej alkaloidów znajdzie Czytelnik w przeglądzie [5].

6. ALKALOIDY CHINOWCA I CHEMIA W POZNANIU

Warty podkreślenia jest fakt, że w latach 1930–1965 na Wydziale Matematyczno-Fizyczno-Chemicznym UAM pracował silny zespół badawczy kierowany przez Profesora Jerzego Suszkę, który odnosił znaczące sukcesy w badaniach nad reaktywnością i strukturą alkaloidów chinowca [222], tworząc w tym okresie poznańską szkołę naukową chemii alkaloidów kory chinowej, a następnie innych alkaloidów i produktów naturalnych. Zainteresowanie alkaloidami chinowca Profesora Suszki datują się od czasu jego doktoratu w Politechnice Praskiej (lata 1912–14), gdzie pracował pod kierunkiem wspomnianego już na początku niniejszej pracy Prof. Paula Rabego. Z dokonań Profesora w chemii alkaloidów chinowca stosowana do dziś jest jego metoda odwracania konfiguracji alkaloidów do syntezy 9-epialkaloidów za pomocą hydrolizy 9-*O*-tosylanów alkaloidów kwasem winowym [223] (współcześnie zamiast tosylianów stosuje się mesylany).

Niezależnie od prac zespołu Profesora Suszki, wykorzystanie alkaloidów kory chinowej w syntezie i badaniach strukturalnych, przewijało się także w tematyce Zakładu Stereochemii Organicznej, kierowanego przez Profesora Jacka Gawrońskiego, w latach osiemdziesiątych XX wieku [224–232]. W tym pionierskim dla organokatalizy okresie, część prac Profesor Gawroński realizował w laboratorium Profesora Hansa Wynberga [233–234].

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują za pomoc finansową w ramach grantu NCN (N N 204 178 340).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] P. LeCouteur, J. Burreson, *Guziki Napoleona. Jak 17 cząsteczek zmieniło historię*, Wyd. Twój Styl, Warszawa 2004.
- [2] T.P. Yoon, E.N. Jacobsen, *Science*, 2003, **299**, 1691.
- [3] *Cinchona Alkaloids in Synthesis&Catalysis*, Ch.E. Song (red.), Wiley-VCH Weinheim 2009.
- [4] F. Eiden, *F. Pharmazie in unserer Zeit*, 1998, **27**, 257, *ibid.* 1999, **28**, 11 *ibid.* 1999, **28**, 74.
- [5] K. Kacprzak, *Chemistry and Biology of Cinchona alkaloids and Its Derivatives* [w:] *Handbook of Natural Products – Phytochemistry, Botany, Metabolism*, K.G. Ramawat, J.-M. Merillon, (red.), Springer 2013.
- [6] Casteel DA (1997) *Antimalarial Agents*, [w:] *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 5*, Wolff ME (red.), J. Wiley & Sons, New York, str. 3.
- [7] D.V. McCalley, *Analyst*, 1990, **115**, 1355.
- [8] J.M. Karle, I.L. Karle, L. Gerena, W.K. Milhous, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, **36**, 1538.
- [9] S. Krishna, N.J. White, *Clin. Pharmacokinet.*, 1996, **30**, 263.
- [10] A.A. Grace, J. Camm, *New Engl. J. Med.*, 1998, **338**, 35.
- [11] J. Pelletier, J.B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.*, 1820, **14**, 69., *ibid.* 1820, **15**, 291; *ibid.* 1820, **15**, 337.
- [12] A. Delondre, H. Henry, *J. Pharm.*, 1833, **19**, 623; *ibid.* 1834, **20**, 157.
- [13] F.L. Winckler, *Jahresbericht 1847*, 620.
- [14] J.G. Díaz, J.G. Sazatornil, M.L. Rodríguez, L.R. Mesía, G.V. Arana, *J. Nat. Prod.*, 2004, **67**, 1667.
- [15] G. Trier, G.W. Die Alkaloide, Ed. Verlag Borntraeger: Berlin, 1931, 399.
- [16] R.B. Turner, R.B. Woodward, *The Alkaloids*, tom III, R.H.F. Manske, H.L. Holmes (red.) Academic Press, New York 1953, str. 24.
- [17] J.P. Michael, *The Quinoline Alkaloids*, [w:] *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Wyd. 2, 2nd Suppl., tom IV, F.G. Part., M. Sainsbury (red.), Elsevier, Amsterdam, 1998, str. 432.
- [18] P. Rabe, E. Ackerman, W. Schneider, *Ber.*, 1907, **40**, 3655; *ibid.* 1908, **41**, 62.
- [19] V. Prelog, E. Zalan, *Helv. Chim. Acta*, 1944, **27**, 535; *ibid.* 1944, **27**, 545, *ibid.* 1950, **33**, 2021.
- [20] T.S. Kaufman, E.A. Rúvedaang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 854.
- [21] P. Rabe, K. Kindler, *Ber.*, 1918, **51**, 466.
- [22] R.B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 849.
- [23] A.C. Smith, R.M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 1736.
- [24] J.I. Seeman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 1378.
- [25] M.R. Uskokovic, T. Henderson, C. Reese, H.L. Lee, G. Grethe, J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 571.
- [26] J. Gutzwiller, M.R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 576.
- [27] G. Grethe, H.S. Lee, T. Mitt, M.R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 581.
- [28] G. Grethe, H.S. Lee, T. Mitt, M.R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 589.
- [29] G. Stork, D. Niu, R.A. Fujimoto, E.R. Koft, J.M. Balkovec, J.R. Tata, G.R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 3239.
- [30] I.T. Raheem, S.N. Goodman, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 706.

- [31] J. Igarashi, M. Katsukawa, Y.G. Wang, H.P. Acharya, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3783.
- [32] L. Pasteur, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1853, **37**, 110, 162.
- [33] G. Bredig, P.S. Fiske, *Biochem. Z.*, 1912, **46**, 7.
- [34] H. Pracejus, *Liebigs Ann. Chem.*, 1960, **634**, 9.
- [35] R.A. Johnson, K.B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Dihydroxylation – Discovery and Development*, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Wyd. 2, I. Ojima (red.), Wiley-VCH, New York, 2000, rozdział 6D; 357.
- [36] C. Bolm, J.P. Hildebrand, K. Muniz, *Recent Advances in AD and AA*, *ibid.* rozdział 6E; 399.
- [37] I.E. Markó, J.S. Svendsen, *Dihydroxylation of Carbon-Carbon Double Bond*, [w:] *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (red.), Springer, Berlin, 1999, str. 713.
- [38] K.B. Sharpless, [w:] *Transition Metal for Organic Synthesis*, M. Beller, C. Bolm (Red.), tom. 2, Wiley-VCH, Weinheim 1998, str. 219.
- [39] H.C. Kolb, M.S. Van Nieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 2483.
- [40] M.J. O'Donnel, *Asymmetric Phase Transfer Reactions*, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wyd. 2, I. Ojima (red.), Wiley-VCH, Nowy Jork 2000, str. 727.
- [41] S.-S. Jew, H.-G. Park, *Chem. Commun.*, 2009, 7090.
- [42] T. Marcelli, R.N.S. van der Haas, J.H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 929.
- [43] T. Marcelli, J.H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 7496.
- [44] S.J. Connon, *Chem. Commun.*, 2008, 2499.
- [45] P. Newman, *Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds*, Tom 2, *Acids*, Optical Resolution Information Center, Manhattan College, Riverdale, Nowy Jork 1981, str. 7.
- [46] J. Jacques, A. Collet, S.H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, Nowy Jork 1981, **254**, str. 257.
- [47] R.A. Sheldon, *Chirotechnology*, Marcel Dekker, Nowy Jork 1993, rozdział 6.
- [48] *Chirality in Industry*, Tom 1, 2, A.N. Collins, G.N. Sheldrake, J. Crosby (red.), Wiley, Chichester 1992, str. 1997.
- [49] R. Verpoorte, J. Schripsema, T. Van der Leer, [w:] *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*, A. Brossi (red.), Academic Press, Nowy Jork 1988, **34**.
- [50] C. Palacio, S.J. Connon, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 1298.
- [51] L. Hintermann, M. Schmitz, U. Englert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 5164.
- [52] M. Baidya, M. Horn, H. Zipse, H. Mayr, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 7157.
- [53] H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 417.
- [54] R. Hubel, K. Polborn, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1999, 471.
- [55] C. Missling, S. Mihan, K. Polborn, W. Beck, *Chem. Ber.*, 1996, **129**, 331.
- [56] H.C. Kolb, P.G. Anderson, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 1278.
- [57] E.J. Corey, M.C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 11038.
- [58] E.J. Corey, M.C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 319.
- [59] R.M. Dijkstra, H. Kellog, H. Wynberg, J.S. Svendsen, I. Marko, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8069.
- [60] G.D.H. Dijkstra, R.M. Kellog, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 6121.
- [61] S. Kashino, M. Haisa, *Acta Cryst.*, 1983, **C39**, 310.
- [62] B. Oleksyn, *Acta Cryst.*, 1982, **B38**, 1832.
- [63] B. Oleksyn, Ł Lebioda, M. Ciechanowicz-Rutkowska, *Acta Cryst.*, 1979, **B35**, 440.
- [64] L. Dupond, A. Konsur, K. Lewiński, B. Oleksyn, *Acta Cryst.*, 1985, **C41**, 616.
- [65] T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 12920.

- [66] M. Aune, A. Gogoll, O. Matsson, O.J. Org. Chem., 1995, **60**, 1356.
- [67] E.J. Corey, M.C. Noe, S. Sarshar, Tetrahedron Lett., 2004, **35**, 2861.
- [68] W. Amberg, Y.L. Bennani, R.K. Chadha, G.A. Crispino, W.D. Davis, J. Hartung, K.S. Jeong, Y. Ogino, T. Shibata, K.B. Sharpless, J. Org. Chem., 1993, **58**, 844.
- [69] H. Li, X. Liu, F. Wu, L. Tang, L. Deng, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2010, **107**, 20625.
- [70] S. Kristyan, J. Phys. Chem. C, 2009, **113**, 21700.
- [71] A. Vargas, D. Ferri, N. Bonalumi, T. Mallat, A. Baiker, Angew. Chem. Int. Ed., 2007, **46**, 3905.
- [72] M. Meldal, C.W. Tornøe, Chem. Rev., 2008, **108**, 2952.
- [73] K. Kacprzak, Wiad. Chem., 2005, **59**, 584.
- [74] W.M. Braje, J. Frackenkohl, O. Schrake, R. Wartchow, W. Beil, H.M.R. Hoffmann, Helv. Chim. Acta, 2000, **83**, 777.
- [75] K.M. Kacprzak, W. Linder, N.M. Maier, Chirality, 2008, **20**, 441.
- [76] H. Brunner, J. Bugler, B. Nuber, Tetrahedron: Asymmetry, 1995, **6**, 1699.
- [77] S. Roper, M.H. Franz, R. Wartchow, H.M.R. Hoffmann, Org. Lett., 2003, **5**, 2773.
- [78] K. Kacprzak, B. Gierczyk, Tetrahedron: Asymmetry, 2010, **21**, 2740.
- [79] K. Kacprzak, M. Migas, A. Plutecka, U. Rychlewska, J. Gawroński, Heterocycles, 2005, **65**, 1931.
- [80] K. Koczajewska, praca magisterska Wydział Chemii UAM, Poznań 2012.
- [81] B. Baraniak, K. Kacprzak, L. Celewicz, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, **21**, 723.
- [82] K. Kacprzak, Synlett, 2005, 943.
- [83] K.M. Kacprzak, N.M. Maier, W. Lindner, Tetrahedron Lett., 2006, **47**, 8721.
- [84] H. Pracejus, Fortschr. Chem. Forsch., 1967, **8**, 493.
- [85] Ch.E. Hoyle, Ch.N. Bowman, Angew. Chem. Int. Ed., 2010, **49**, 1540.
- [86] H. Wynberg, Topics in Stereochemistry, 1986, **16**, 87.
- [87] K. Kacprzak, J. Gawroński, Synthesis, 2001, 961.
- [88] H. Hiemstra, T. Marcelli, Synthesis, 2010, 1229.
- [89] H. Wynberg, E.G.J. Staring, J. Am. Chem. Soc., 1982, **104**, 166.
- [90] R. Tennyson, D. Romo, J. Org. Chem., 2000, **65**, 7248.
- [91] A.E. Taggi, H. Wack, A.M. Hafez, S. France, T. Lectka, Org. Lett., 2002, **4**, 627.
- [92] P. Stutte, *The Preparation and Uses of Enantiomerically Pure β -Lactones*, [w:] *Chirality in Industry*, tom 1, A.N. Collins, G.N. Sheldrake, J. Crosby (red.), Wiley, Chichester 1992, str. 341.
- [93] C.E. Song, J.K. Lee, S.H. Lee, S. Lee, Tetrahedron: Asymmetry, 1995, **6**, 1063.
- [94] C.E. Song, J.K. Lee, I. O'Kim, J.H. Choi, Synt. Commun., 1997, **27**, 1009.
- [95] P.E.F. Ketelaar, E.G.J. Staring, H. Wynberg, Tetrahedron Lett., 1985, **26**, 4665.
- [96] R.L. Tennyson, G.S. Cortez, H.J. Galicia, Ch.R. Kreiman, Ch.M. Thompson, D. Romo, Org. Lett., 2002, **4**, 533.
- [97] T. Fujisawa, T. Ito, K. Fujimoto, M. Shimizu, H. Wynberg, E.G.J. Staring, Tetrahedron Lett., 1997, **38**, 1593.
- [98] E.G.J. Staring, H. Moorlag, H. Wynberg, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1986, **105**, 374.
- [99] R.R.L. Tennyson, G.S. Cortez, H.J. Galicia, C.R. Kreiman, C.M. Thompson, D. Romo, Org. Lett., 2002, **4**, 533.
- [100] H. Hiemstra, H. Wynberg, J. Am. Chem. Soc., 1981, **103**, 417.
- [101] U-H. Dolling, P. Davis, E.J.J. Grabowski, J. Am. Chem. Soc., 1984, **106**, 446.
- [102] B. Lygo, P.G. Wainwright, Tetrahedron Lett., 1997, **38**, 8595.
- [103] E.J. Corey, F. Xu, M.C. Noe, J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**, 12414.
- [105] M.J. O'Donnell, Aldrichimica Acta, 2001, **34**, 3.
- [106] M.J. O'Donnell, S. Wu, J.C. Huffman, Tetrahedron, 1994, **50**, 4507.
- [107] E.J. Corey, M.C. Noe, F. Xu, Tetrahedron Lett., 1998, **39**, 5347.
- [108] F.-Y. Zhang, E.J. Corey, Org. Lett., 2000, **2**, 1097.

- [109] T. Perrard, J.-Ch. Plaquevent, J.-R. Desmurs, D. Hebrault, D. Org. Lett., 2000, **2**, 2959.
- [110] E.N. Jacobsen, I. Marko, M.B. France, J.S. Svendsen, K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 737.
- [111] J.S.M. Wai, I. Markó, J.S. Svendsen, M.G. Finn, E.N. Jacobsen, K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 1123.
- [112] K.B. Sharpless, W. Amberg, M. Beller, H. Chen, J. Hartung, Y. Kawanami, D. Lübben, E. Manoury, Y. Ogino, T. Shibata, T. Ukita, J. Org. Chem., 1991, **56**, 4585.
- [113] K.B. Sharpless, W. Amberg, Y.L. Bennani, G.A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, J. Org. Chem., 1992, **57**, 2768.
- [114] G.A. Crispino, K.-S. Jeong, H.C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K.B. Sharpless, J. Org. Chem., 1993, **58**, 3785.
- [115] H. Becker, S.B. King, M. Taniguchi, K.P.M. Vanhessche, K.B. Sharpless, J. Org. Chem., 1995, **60**, 3940.
- [116] H. Becker, K.B. Sharpless, Angew. Chem. Int. Ed., 1996, **35**, 448.
- [117] L. Wang, K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc., 1992, **114**, 7568.
- [118] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, G.-H. Nguyen, J. Synt. Org. Chem. Jpn., 1979, **37**, 173.
- [119] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, J. Chem. Soc. Jpn., 1979, 1118.
- [120] H.-U. Blaser, M. Garland, J. Am. Chem. Soc., 1990, **112**, 7048.
- [121] W. He, P. Liu, B.L. Zhang, S.L. Sun, S.Y. Zhang, App. Organomet. Chem., 2006, **20**, 328.
- [122] W. He, B.-L. Zhang, R. Jiang, P. Liu, X.-L. Sun, S.-Y. Zhang, Tetrahedron Lett., 2006, **47**, 5367.
- [123] M. Studer, S. Burkhardt, A. Indolese, H.-U. Blaser, Chem. Commun., 2000, 1327.
- [124] P. Herold, A.F. Indolese, M. Studer, H.P. Jalett, U. Siegrist, H.-U. Blaser, Tetrahedron, 2000, **56**, 6497.
- [125] A. Baiker, H.U. Blaser, *Cinchona-Modified Platinum Hydrogenation Catalysts and Related Systems* [w:] *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, G. Ertl G, H. Knozinger, J. Weitkamp (red.), VCH: Weinheim 1997, 2425.
- [126] Y.-C. Chen, Synlett, 2008, 1919.
- [127] L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, Chem. Commun., 2009, 1807.
- [128] B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, Org. Biomol. Chem., 2007, **5**, 2913.
- [129] J. Zhou, V. Wakchaure, P. Kraft, B. List, Angew. Chem. Int. Ed., 2008, **47**, 7656.
- [130] G. Bencivennia, P. Galzerano, A. Mazzantia, G. Bartolia, P. Melchiorre, Proc. Nat. Acad. Sci., 2010, **107**, 20642.
- [131] W. Sun, L. Hong, C. Liu, R. Wang, Tetrahedron: Asymmetry, 2010, **21**, 2493.
- [132] O. Lifchits, C.M. Reisinger, B. List, J. Am. Chem. Soc., 2010, **132**, 10227.
- [133] D. Ding, C.-G. Zhao, Eur. J. Org. Chem., 2010, **20**, 3802.
- [134] T. Zweifel, D. Hollmann, B. Prüger, M. Nielsen, K.A. Jørgensen, Tetrahedron: Asymmetry, 2010, **21**, 1624.
- [135] E. Zhang, C.-A. Fan, T.-Q. Tu, F.-M. Zhang, Y.-L. Song, J. Am. Chem. Soc., 2009, **131**, 14626.
- [136] F. Pesciaiolli, F. De Vincentiis, P. Galzerano, G. Bencivenni, G. Bartoli, A. Mazzanti, P. Melchiorre, Angew. Chem. Int. Ed., 2008, **47**, 8703.
- [137] B. Vakulya, S. Varga, A. Csampai, T. Soós, Org. Lett. 2005, **7**, 1967.
- [138] S.H. McCooey, S.J. Connon, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, **44**, 6367.
- [139] J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, Chem. Commun., 2005, 4481.
- [140] M. Markert, M. Mulzer, B. Schetter, R. Mahrwald, J. Am. Chem. Soc., 2007, **129**, 7258.
- [141] B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, Org. Biomol. Chem., 2007, **5**, 2913.
- [142] J. Zhou, V. Wakchaure, P. Kraft, B. List, Angew. Chem. Int. Ed., 2008, **47**, 7656.
- [143] J.R. Chen, X.L. An, X.Y. Zhu, X.F. Wang, W.J. Xiao, J. Org. Chem., 2008, **73**, 6006.
- [144] J. Ye, D.J. Dixon, P. Hynes, Chem. Commun., 2005, 4481.

- [145] A.E. Mattson, A.M. Zuhl, T.E. Reynolds, K.A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 4932.
- [146] J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6048.
- [147] L. Bernardi, F. Fini, R.P. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 375.
- [148] A. Berkessel, S. Mukherjee, T.N. Mueller, F. Cleemann, K. Roland, M. Brandenburg, J.-M. Neudorferl, *J. Lex, Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 4319.
- [149] A.L. Tillman, J. Ye, D.J. Dixon, *Chem. Commun.*, 2006, 1191.
- [150] J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Duan, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 12652.
- [151] Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 8156.
- [152] B. Vakulya, S. Varga, T. Soós, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 3475.
- [153] F. Wang, X. Liu, X. Cui, Y. Xiong, X. Zhou, X. Feng, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 589.
- [154] J. Alemán, A. Milelli, S. Cabrera, E. Reyes, K.A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 10958.
- [155] C. Gioia, A. Hauville, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 9236.
- [156] M.M. Biddle, M. Lin, K.A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3830.
- [157] J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6048.
- [158] P.S. Hynes, P.A. Stuppel, D.J. Dixon, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1389.
- [159] P. Li, S. Wen, F. Yu, Q. Liu, W. Li, Y. Wang, X. Liang, J. Ye, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 753.
- [160] J.-R. Chen, X.-L. An, X.-Y. Zhu, X.-F. Wang, W.-J. Xiao, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 6006.
- [161] J.-R. Chen, Y.-J. Cao, Y.-Q. Zou, F. Tan, L. Fu, X.-Y. Zhu, W.-J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 1275.
- [162] WO 2011/028309 A1.
- [163] P.M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Top. Curr. Chem.*, 2010, **291**, 29.
- [164] S. Mukherjee, J.W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471.
- [165] P. Czarnecki, A. Plutecka, J. Gawroński, K. Kacprzak, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1280.
- [166] K. Kacprzak, J. Gawroński, *Resolution of Racemates and Enantioselective Analytics by Cinchona Alkaloids and Their Derivatives* [w:] *Cinchona Alkaloids in Synthesis&Catalysis*, Ch.E. Song (red.), Wiley-VCH, Weinheim 2009, 421.
- [167] J. Reeder, P.P. Castro, C.B. Knobler, E. Martinborough, L. Owens, F. Diederich, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 3151.
- [168] K. Ding, Y. Wang, H. Yun, J. Liu, Y. Wu, M. Terada, Y. Okubo, K. Mikami, *Chem. Eur. J.*, 1999, **5**, 1734.
- [169] D.W. Cai, D.L. Hughes, T.R. Verhoeven, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7991.
- [170] Q.S. Hu, D. Vitharana, L. Pu, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 2123.
- [171] Y. Wang, J. Sun, K. Ding, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 4447.
- [172] C. Rosini, C. Bertucci, D. Pini, P. Altemura, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 3361.
- [173] P. Salvadori, D. Pini, C. Rosini, C. Bertucci, G. Uccello-Barretta, *Chirality*, 1992, **4**, 43.
- [174] M. Lämmerhofer, W. Lindner, *J. Chrom. A*, 1996, **741**, 33.
- [175] A. Mandl, L. Nicoletti, M. Lammerhofer, W. Lindner, *J. Chrom. A*, 1999, **858**, 1.
- [176] M. Lammerhofer, N.M. Maier, W. Lindner, WO 97/46557, 1997.
- [177] M. Lammerhofer, N.M. Maier, W. Lindner, *Am. Lab.*, 1998, **30**, 71.
- [178] M. Lämmerhofer, W. Lindner, *Adv. Chrom.*, 2008, **46**, 1.
- [179] N.M. Maier, S. Scheffzick, G.M. Lombardo, M. Feliz, K. Rissanen, W. Lindner, K.B. Lipkowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8611.
- [180] B. Gavioli, N.M. Maier, C. Minguillón, W. Lindner, *Anal. Chem.*, 2004, **76**, 5837.
- [181] C. Czerwenka, M.M. Zhang, H. Kahlig, N.M. Maier, K.B. Lipkowitz, W. Lindner, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 8315.
- [182] C. Czerwenka, M. Lammerhofer, N.M. Maier, K. Rissanen, W. Lindner, *Anal. Chem.*, 2002, **74**, 5658.
- [183] K. Kacprzak, N. Maier, W. Lindner, *J. Chrom. A*, 2011, **1218**, 1452.

- [184] K. Kacprzak, N. Maier, W. Lindner, *J. Sep. Sci.*, 2010, **33**, 2590.
- [185] K.M. Kacprzak, W. Lindner, *J. Sep. Sci.*, 2011, **34**, 2391.
- [186] Ch.W. Hoffmann, R. Pell, M. Lammerhofer, W. Lindner, *Anal. Chem.*, 2008, **80**, 8780.
- [187] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, C. Quintavalli, P. Salvadori, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 3596.
- [188] G. Uccello-Barretta, S. Bardoni, F. Balzano, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 2019.
- [189] G. Uccello-Barretta, F. Mirabella, F. Balzano, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1511.
- [190] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, P. Salvadori, *Chirality*, 2005, **17** (Suppl.), S243.
- [191] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, S. Bardoni, L. Vanni, L. Giurato, S. Guccione, *Tetrahedron Asymmetry*, 2008, **19**, 1084.
- [192] K.-H. Kellner, A. Blasch, H. Chmiel, M. Lammerhofer, W. Lindner, *Chirality*, 1997, **9**, 268.
- [193] A. Maximini, H. Chmiel, H. Holdik, N.W. Maier, *J. Membrane Sci.*, 2006, **276**, 221.
- [194] S.L. Wiskur, H. Ait-Haddou, J.J. Lavigne, E.V. Anslyn, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 963.
- [195] K. Kacprzak, J. Gawroński, *Chem. Commun.*, 2003, 1532.
- [196] K. Kacprzak, J. Grajewski, J. Gawroński, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1332.
- [197] M. Jensen, H. Mehlhorn, *Parasit. Res.*, 2009, **105**, 609.
- [198] N. Vale, R. Moreira, P. Gomes, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 937.
- [199] D.C. Warhurst, J.C. Craig, I.S. Adagu, D.J. Meyer, S.Y. Lee, *Malaria J.*, 2003, **2**, 26.
- [200] B.S. Park, D.Y. Kim, P.J. Rosenthal, S.Ch. Huh, B.J. Lee, E.J. Park, S.M. Kim, J.E. Kim, M.H. Kim, T.L. Huh, Y.J. Choi, K.H. Suh, W.S. Choi, S.E. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 1351.
- [201] C. Bucher, C. Sparr, W.B. Schweizer, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 7637.
- [202] D.J. Sullivan Jr, H. Matile, R.G. Ridley, D.E. Goldberg, *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**, 31103.
- [203] A. Dorn, R. Stoffel, H. Matile, A. Bubendorf, R.G. Ridley, *Nature*, 1995, **374**, 269.
- [204] J.J. Walsh, D. Coughlan, N. Heneghan, C. Gaynor, A. Bell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 3599.
- [205] L.R. Klevans, R.J. Kelly, J.L. Kovacs, *Arch. Int. Pharmacodynam. Ther.*, 1977, **227**, 57.
- [206] J. Sidorov, *J. Am. Geriatric Soc.*, 1993, **41**, 498.
- [207] S. El-Tawil, *J. Evidence-Based Med.*, 2011, **4**, 56.
- [208] M. Man-Son-Hing, G. Wells, A. Lau, *J. Gen. Intern. Med.*, 1998, **13**, 600.
- [209] E. Solary, D. Caillot, B. Chauffert, R.-O. Casasnovas, M. Dumas, M. Maynadie, H. Guy, *J. Clin. Oncol.*, 1992, **10**, 1730.
- [210] T.P. Miller, E.M. Chase, R. Dorr, W.S. Dalton, K.S. Lam, S.E. Salmon, *Anti-Cancer Drugs*, 1998, **9**, 135.
- [211] C.W. Taylor, W.S. Dalton, K. Mosley, R.T. Dorr, S.E. Salmon, *Breast Cancer Res. Treat.*, 1997, **42**, 7.
- [212] E. Solary, B. Drenou, L. Campos, P. De Crémoux, F. Mugneret, P. Moreau, B. Lioure, A. Falkenrodt, B. Witz, M. Bernard, M. Hunault-Berger, M. Delain, J. Fernandes, C. Mounier, F. Guilhot, F. Garnache, C. Berthou, F. Kara-Slimane, J.-L. Harousseau, *Blood*, 2003, **102**, 1202.
- [213] P. Genne, M.T. Dimanche-Boitrel, R.Y. Mauvernay, G. Gutierrez, O. Duchamp, J.-M. Petit, F. Martin, B. Chauffert, *Cancer Res.*, 1992, **52**, 2797.
- [214] P. Genne, O. Duchamp, E. Solary, D. Pinard, J.P. Belon, M.T. Dimanche-Boitrel, B. Chauffert, *Leukemia*, 1994, **8**, 160.
- [215] E. Solary, L. Mannone, D. Moreau, D. Caillot, R.-O. Casasnovas, H. Guy, M. Grandjean, J.-E. Wolf, F. André, P. Fenaux, P. Canal, B. Chauffert, A. Wotawa, M. Bayssas, P. Genne, *Leukemia*, 2000, **14**, 2085.
- [216] A. Berkessel, B. Seelig, S. Schwengberg, J. Hescheler, A. Sachinidis, *ChemBioChem*, 2010, **11**, 208.
- [217] S.A. Nawaz, M. Ayaz, W. Brandt, L.A. Wessjohann, B. Westermann, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, **404**, 935.

- [218] D.R. Reed, G. Zhu, P.A. Breslin, F.F. Duke, A.K. Henders, M.J. Campbell, G.W. Montgomery, S.E. Medland, N.G. Martin, M.J. Wright, *Human Mol. Gen.*, 2010, **19**, 4278.
- [219] R.J. Aerts, W. Snoeijer, O. Aerts-Teerlink, E. van der Meijden, R. Verpoorte, *Phytochem.*, 1991, **30**, 3571.
- [220] R.J. Aerts, W. Snoeijer, E. van der Meijden, R. Verpoorte, *Phytochem.*, 1991, **30**, 2947.
- [221] R.J. Aerts, A. Stoker, M. Beishuizen, I. Jaarsma, M. Van De Heuvel, E. Van Der Meijden, R. Verpoorte, *J. Chem. Ecol.*, 1992, **18**, 1955.
- [222] W.Z. Antkowiak, *Wiad. Chem.*, 1998, **52**, 474.
- [223] J. Suszko, F. Szeląg, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett. Cl. Sci. Math. Nat., Ser. A*, 1936, 403 (*Chem. Abstr.* 1937, **31**, 1816).
- [224] J. Gawroński, K. Gawrońska, *J. Chem. Res., (S)*, 1984, 304.
- [225] M. Brzostowska, J. Gawroński, *Monatsh. Chem.*, 1984, **115**, 1373.
- [226] J. Gawroński, J. Koput, A. Wierzbicki, *Z. Naturforsch.*, 1986, **41A**, 1245.
- [227] D.A. Lightner, J. Gawroński, W.M.D. Wijekoon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 6354.
- [228] M. Brzostowska, *Badania z zakresu asymetrycznej indukcji*, Rozprawa doktorska UAM Poznań, **1988**.
- [229] J. Gawroński, M. Brzostowska, J. Koput, *Croatica Chem. Acta*, 1989, **62**, 97.
- [230] M. Kubicki, T. Borowiak, M. Gawron, M. Giel, J. Gawroński, *J. Cryst. Spectr. Res.*, 1990, **20**, 447.
- [231] J. Gawroński, M. Brzostowska, D. Radocki, *Pol. J. Chem.*, 1992, **66**, 457.
- [232] M. Kubicki, T. Borowiak, K. Gawrońska, J. Gawroński, *Z. Naturfor. Sect. B*, 2000, **55**, 1083.
- [233] J. Gawroński, K. Gawrońska, H. Wynberg, *Chem. Commun.*, 1981, 307.
- [234] J. Gawroński, K. Gawrońska, H. Kolbon, H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1983, **102**, 479.

Praca wpłynęła do Redakcji 4 lutego 2013

