

Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Dariusz Krajewski

Badania reakcji heteroanalogów γ -halokarboanionów

Promotor:
Prof. Mieczysław Mąkosza

A-21-6
K-c-125

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-349/13



90000000186578

Praca doktorska wykonana w Instytucie Chemii Organicznej PAN
Warszawa 2013



B. Org. 349/13

Dziękuję mojemu promotorowi Profesorowi Mieczysławowi Mąkoszy, za wskazanie interesującej tematyki badawczej, wszechstronną pomoc, życzliwość a w szczególności cierpliwość w trakcie wykonywania niniejszej pracy.

Profesorowi Michałowi Fedoryńskiemu dziękuję za wiele cennych rad merytorycznych jak i życiowych.

Chciałbym podziękować także koleżankom i kolegom z zespołu XXIII, a zwłaszcza Michałowi Barbasiewiczowi za wprowadzenie w tematykę, Rafałowi Losce za cenne uwagi oraz Karolinie Bobryk, Dmitry Katayev i Kamilowi Pardzie.

Spis treści

1. Wstęp i cel pracy.....	7
2. Część literaturowa.....	9
2.1. Chemia halokarboanionów.....	9
2.2. Międzycząsteczkowe reakcje γ -halokarboanionów.....	13
2.3. Synteza i reakcje N-chloroamin.....	17
2.4. Metody syntezy azyrydyn.....	25
2.5. Synteza i reakcje kationów azyrydyniowych.....	38
2.6. Metody syntezy amin drugorzędowych – dialkiloamin.....	41
3. Wyniki własne.....	45
3.1. Synteza i reakcje γ -aza- γ -chlorokarboanionów.....	46
3.1.1. Synteza amin zawierających w pozycji β grupę elektronoakceptorową.....	46
3.1.2. Synteza N-chloroamin zawierających w pozycji β grupę elektronoakceptorową.....	51
3.1.3. Wytwarzanie i reakcje karboanionów zawierających w pozycji β ugrupowanie N-chloroaminowe.....	56
3.2. Synteza i reakcje aza-analogów δ -halokarboanionów oraz aza-analogów ϵ -halokarboanionów.....	66
3.2.1. Synteza prekursorów δ -aza- δ -halokarboanionów oraz ϵ -aza- ϵ -halokarboanionów.....	66
3.2.2. Próby reakcji wewnątrzcząsteczkowych δ -aza- δ -halokarboanionów i ϵ -aza- ϵ -halokarboanionów.....	68
3.2.3. Próby reakcji γ -azahalokarboanionów, δ -aza- δ -halokarboanionów, ϵ -aza- ϵ -halokarboanionów z zewnętrznymi czynnikami elektrofilowymi.....	70
3.3. Synteza i reakcje pochodnych β -chloroetyloamin.....	72
3.3.1. Synteza pochodnych β -chloroetyloamin 3.29a – 3.32a.....	72
3.3.2. Reakcje N-anionów β -chloroetyloamidów 3.29a – 3.32a z zewnętrznymi czynnikami elektrofilowymi.....	74
3.4. Próby reakcji aza-analogów γ – halokarboanionów, w których rolę grupy opuszczającej spełnia pierścień azyrydyny.....	83
3.4.1. Synteza epoksydu 3.34.....	87
3.4.2. Próby syntezy soli dimetyloazyrydyniowej.....	88
3.4.3. Reakcje karboanionu β -chloroalkiloaminy 3.37a.....	92
3.4.4. Reakcje β -chloroalkiloaminy 3.37a z różnymi aldehydami w opisanych wyżej warunkach.....	97
3.4.5. Próby reakcji β -chloroalkiloaminy 3.37a z akceptorami Michaela i iminami.....	98
3.5. Synteza i reakcje analogów β -chloroalkiloaminy 3.37a.....	101
3.5.1. Synteza i reakcje β -chloroalkiloaminy 3.37b.....	103
4. Podsumowanie i wnioski.....	105
5. Część eksperymentalna.....	109
5.1. Uwagi wstępne.....	109
5.2. Synteza amin drugorzędowych.....	110
5.3. Synteza N – chloroamin 3.1b – 3.25b.....	124
5.4. Synteza azyrydyn 3.1c – 3.25c.....	136
5.5. Synteza δ -aza- δ -halokarboanionów 3.25b, 3.26b oraz ϵ -aza- ϵ -halokarboanionów 3.27b, 3.28b.....	145
5.6. Synteza pochodnych β -chloroetyloamin 3.29a – 3.32a.....	151
5.7. Reakcje pochodnych β -chloroetyloamin 3.29a – 3.32a.....	155
5.8. Synteza sulfonu 3.37a i 3.37b.....	171
5.9. Synteza podstawionych tetrahydrofuranów z 37a.....	183

5.10.Synteza pozostałych związków.....	187
6.Literatura.....	191

1. Wstęp i cel pracy

Synteza organiczna jest nauką o ogromnym znaczeniu poznawczym i praktycznym. Stanowi ona podstawę wielu gałęzi przemysłu, szczególnie farmaceutycznego, środków ochrony roślin, petrochemicznego i innych, gdyż dostarcza nowych produktów - związków o pożądanych właściwościach, jak również zapewnia metody umożliwiające wytwarzanie cennych produktów w sposób ekonomiczny i stanowiący możliwie minimalne zagrożenie dla środowiska.

Współczesna synteza organiczna dysponuje ogromną liczbą rozmaitych metod i reakcji, dzięki czemu możliwe jest otrzymywanie związków o dowolnej budowie. Wśród arsenału metod i reakcji syntezy organicznej dużą grupę stanowią reakcje biegnące poprzez karboaniony. W ostatnich latach w naszym zespole wiele uwagi poświęcono reakcjom karboanionów zawierających atomy chlorowca w pozycji γ . Reakcja takich halokarboanionów z aktywnymi partnerami elektrofilowymi, takimi jak aldehydy, iminy i akceptory Michaela, stanowią nowe drogi syntezy ważnych typów związków zawierających pierścienie pięcioczłonowe - postawionych tetrahydrofuranów, pirolidyn i cyklopentanów.

Celem mojej pracy było zbadanie reakcji aza-analogów γ -halokarboanionów i ustalenie, czy mogą one stanowić wartościowe narzędzie syntezy organicznej.

2. Część literaturowa

2.1. Chemia halokarboanionów

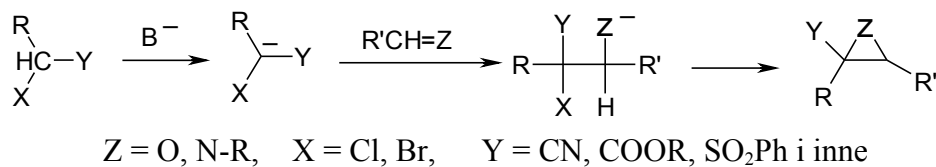
W syntezie organicznej najczęściej wykorzystuje się cztery rodzaje cząstek aktywnych: karboaniony, karbokationy, karbeny oraz rodniki. Chemia karboanionów jest najbardziej rozwinięta ze względu na duże możliwości wykorzystania ich w wieloetapowych syntezach, ze szczególnym uwzględnieniem reakcji diastereoselektywnych i enancjoselektywnych. Najbardziej znane są reakcje karboanionów stabilizowanych grupami elektronoakceptorowymi zdolnymi do delokalizacji ładunku ujemnego, a tym samym stabilizacji karboanionów.

Szczególną grupę stanowią karboaniony zawierające w cząsteczce, oprócz centrum karboanionowego, które jest zarazem centrum nukleofilowym, także grupę łatwo odchodzącą (zazwyczaj halogen). Atom węgla związany z taką grupą stanowi centrum elektrofilowe. Tego typu karboaniony, w zależności od usytuowania w cząsteczce centrum nukleofilowego względem centrum elektrofilowego, ulegają różnego typu reakcjom.

Szczególnie duże znaczenie mają reakcje α -halokarboanionów. Obecność chlorowca przy karboanionowym atomie węgla zwiększa CH kwasowość prekursora i ułatwia wytwarzanie karboanionów. Niektóre α -halokarboaniony ulegają reakcji dysocjacji wiązania węgiel – chlorowec z utworzeniem karbenów. Przykładem takiej reakcji jest wytwarzanie dichlorokarbenu w wyniku działania zasady na chloroform.¹ Natomiast α -halokarboaniony stabilizowane grupami elektronoakceptorowymi: CO₂Et, CN, SO₂Ph itp. nie ulegają przemianie w karbeny. Prawdopodobnie znaczna gęstość ładunku ujemnego na tych grupach utrudnia odejście anionów chlorowcowych.

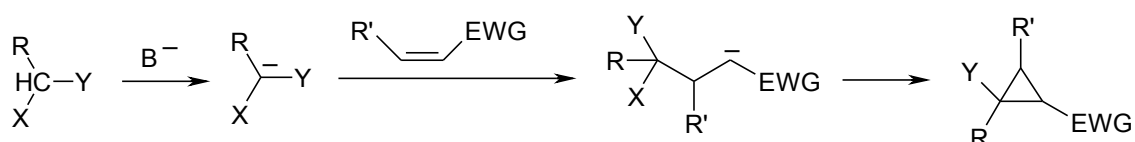
Najważniejszymi reakcjami międzycząsteczkowymi α -halokarboanionów stabilizowanych grupami elektronoakceptorowymi są: reakcja Darzensa, synteza cyklopropanów oraz zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru w nitroarenach. W pierwszym etapie reakcji Darzensa następuje addycja α -halokarboanionu do grupy karbonylowej aldehydu lub ketonu z utworzeniem adduktu będącego anionem β -chlorohydryny. Drugi etap stanowi szybka przemiana powstałego adduktu drogą wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chlorowca, co prowadzi do odpowiednich epoksydów² (schemat 2.1). Podobnie przebiega reakcja α -halokarboanionów z iminami, szczególnie zawierającymi podstawnik elektronoakceptorowy przy atomie azotu. W tym przypadku ujemny ładunek w anionowym addukcie znajduje się na atomie azotu, a następcze wewnątrzcząsteczkowe

podstawienie chloru prowadzi do podstawionych azyrydyn. Jest to tak zwana reakcja aza-Darzensa (schemat 2.1).²



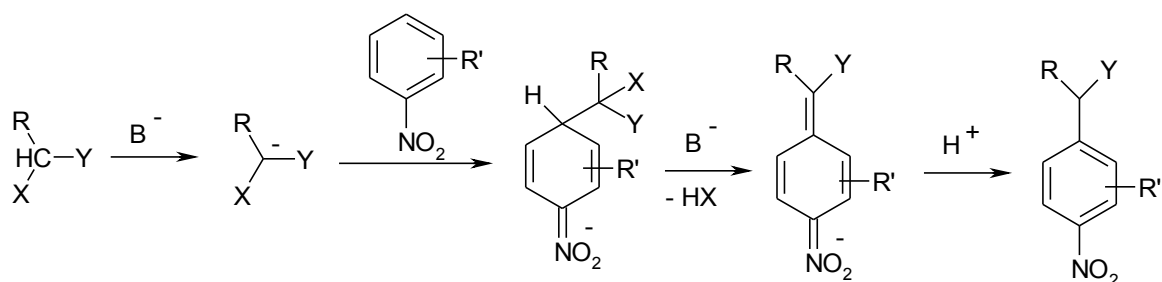
Schemat 2.1

Addycja α -halokarboanionów do elektrofilowych alkenów – akceptorów Michaela – prowadzi do γ -halokarboanionów, które ulegają szybkiej reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia z utworzeniem podstawionych pochodnych cyklopropanu (schemat 2.2).³



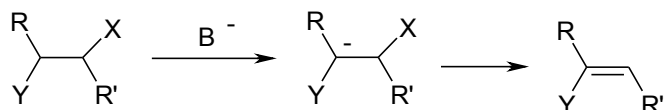
Schemat 2.2

Odmianą lecz niemniej ważną reakcją α -halokarboanionów jest zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru w nitroarenach (ang. *vicarious nucleophilic substitution – VNS*),⁴ opracowane w zespole prof. Mąkoszy. Polega ono na addycji α -halokarboanionu do nitroarenu w pozycji *orto* lub *para* zajętej przez atom wodoru. Następcza reakcja β -eliminacji cząsteczki halogenowodoru z utworzonego anionowego adduktu σ^{H} i protonowanie anionu nitrobenzylowego skutkuje odtworzeniem układu aromatycznego. W wyniku tego procesu następuje podstawienie wodoru w pierścieniu aromatycznym resztą karboanionu (schemat 2.3).



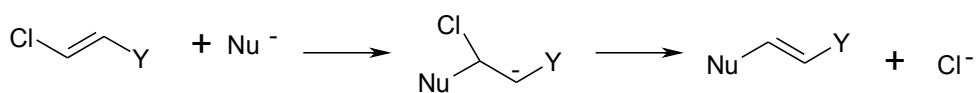
Schemat 2.3

Chemia β -halokarboanionów jest znacznie uboższa. W tym przypadku głównym procesem jest β -eliminacja anionu chlorkowego prowadząca do alkenu. Przyjmuje się, że β -halokarboaniony są krótko żyjącymi związkami pośrednimi w reakcji β -eliminacji według mechanizmu E1cb (schemat 2.4).⁵



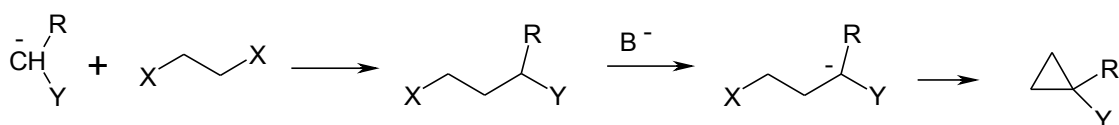
Schemat 2.4

Poprzez β -halokarboaniony przebiega reakcja nukleofilowego podstawienia winylowego w elektrofilowych haloalkenach (schemat 2.5).⁶



Schemat 2.5

Duże znaczenie dla syntezy organicznej mają reakcje γ -halokarboanionów.⁷ Karboaniony takie można wytwarzać na dwóch różnych drogach – przez oderwanie protonu od odpowiedniego prekursora np. 4-chlorobutyronitrylu, przez mocną zasadę⁸ lub addycję α -halokarboanionów do akceptorów Michaela.³ Tak utworzone γ -halokarboaniony ulegają szybkiej reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia prowadzącej do cyklopropanów.⁹ Do reakcji biegnącej zgodnie z pierwszą z wymienionych dróg należy również zaliczyć alkilowanie karboanionów metylenowych 1,2-dihaloetanami.¹⁰ Powstające początkowo pochodne 2-haloetylowe ulegają następnej reakcji deprotonowania z utworzeniem γ -halokarboanionu, który w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia daje cyklopropan. Należy zauważyć, że nie udaje się zatrzymać tej reakcji na etapie β -haloalkilowania, gdyż powstające produkty ulegają szybkiemu deprotonowaniu z utworzeniem pochodnych cyklopropanu (schemat 2.6).



Schemat 2.6

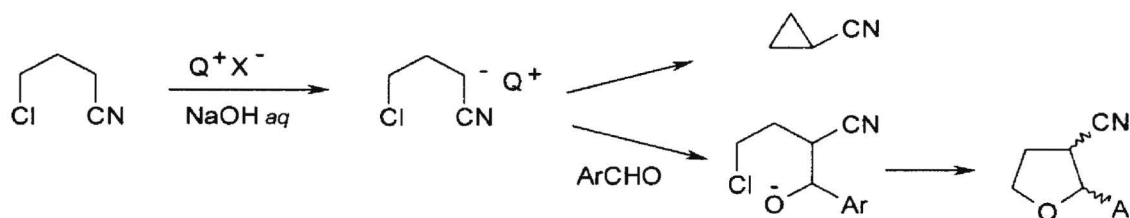
Do reakcji γ -halokarboanionów należy zaliczyć takie ważne procesy jak przegrupowanie Faworskiego¹¹ i reakcja Ramberga – Bäcklunda.¹² γ -Halokarboaniony (γ -haloenolany) wytworzone w reakcji deprotonowania α -haloketonów w pozycji α' ulegają reakcji wewnątrzcząsteczkowego 1,3 – podstawienia prowadzącego do odpowiednich cyklopropanonów. Addycja zasady lub obecnych w mieszaninie reakcyjnej nukleofili do grupy karbonylowej, po której następuje otwarcie trójczłonowego pierścienia, daje produkt końcowy, zazwyczaj ester kwasu karboksylowego (przegrupowanie Faworskiego).¹¹ Działanie mocnych zasad na α -halosulfony dialkylowe prowadzi do oderwania protonu w pozycji α' i utworzenia γ -halokarboanionów, które w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia tworzą ditlenki tiiranów. Eliminacja SO_2 daje produkty końcowe – alkeny.¹² Należy podkreślić, że chlorowiec w pozycji γ do centrum karboanionowego wykazuje efekt stabilizujący karboanion, jednak znacznie słabszy od efektu chlorowca w pozycji α .¹³

Duża szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 w γ -halokarboanionach powoduje, że reakcja ta często nazywana jest γ -eliminacją.⁹ Z tego powodu międzycząsteczkowe reakcje γ -halokarboanionów są mało znane.

W przypadku karboanionów zawierających halogen w pozycji δ , ϵ , nie występują szczególne oddziaływania między centrum nukleofilowym i elektrofilowym. Centra te reagują niezależnie od siebie. Najczęściej w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia halogenu powstają odpowiednio pierścienie cztero, pięcio- itd. członowe.¹⁰ W reakcjach karboanionów zawierających chlorowiec w większym oddaleniu wewnątrzcząsteczkowe podstawienie prowadzi do pierścieni siedmio i więcej członowych, lecz jest to reakcja mało wydajna, gdyż dominują konkurencyjne reakcje międzycząsteczkowego podstawienia halogenu prowadzące do polimerów.

2.2. Międzycząsteczkowe reakcje γ -halokarboanionów

Pierwsze próby polegające na utworzeniu karboanionu zawierającego grupę opuszczającą w pozycji γ i jego wyłapaniu zewnętrznym elektrofilem z następującą cyklizacją zostały przeprowadzone w warunkach PTC w zespole prof. Mąkoszy w 2000 roku ¹⁴



Schemat 2.7

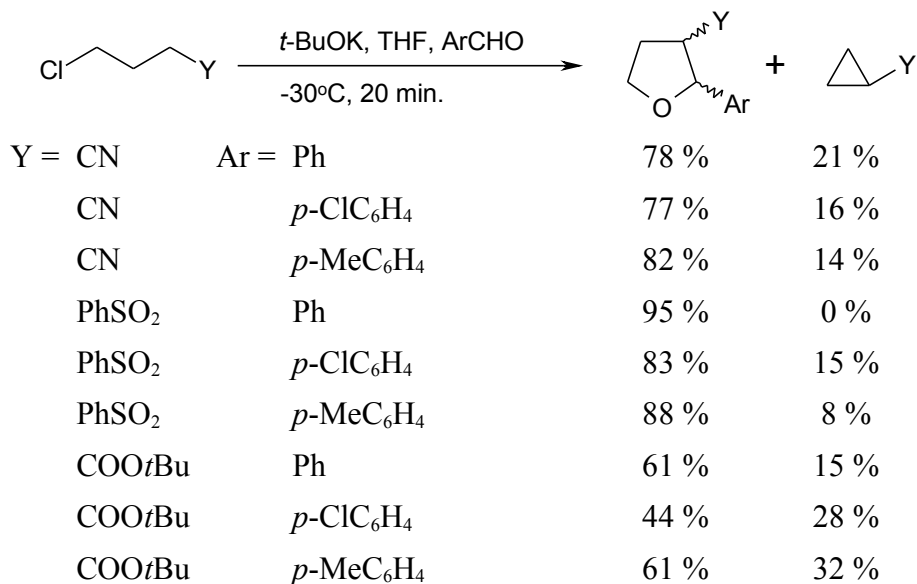
W celu ustalenia mechanizmu powstawania cyjanocyklopropanu w reakcji 4-chlorobutyronitrylu ze stężonym wodnym roztworem NaOH i katalizatorem, chlorkiem tetrabutylamoniowym, ⁸ przeprowadzono eksperymenty w obecności benzaldehydu. W warunkach PTC karboanion wytworzony w obecności katalizatora, soli tetraalkiloamoniowej z 4-chlorobutyronitrylu przyłączał się do aldehydu, a powstający addukt, anion typu aldolowego, ulegał natychmiastowej cyklizacji prowadzącej do tetrahydrofuranu (schemat 2.7). Obok tetrahydrofuranu powstawały znaczące ilości cyjanocyklopropanu. W tej reakcji otrzymano *trans* 3-cyjano-2-fenylotetrahydrofuran z wydajnością 46%.

Warunki PTC nie pozwalały na manipulację temperaturą i mocą zasady, dlatego systematyczne badania reakcji γ -halokarboanionów z aldehydami zostały przeprowadzone w układzie *tert*-BuOK / THF w niskiej temperaturze.

W warunkach takich zbadano reakcje trzech modelowych prekursorów γ -chlorokarboanionów: sulfonu 3-chloropropylu-fenylowego, 4-chlorobutyronitrylu i 4-chloromaślanu *tert*-butylu z aldehydami aromatycznymi. W większości przypadków następowało międzycząsteczkowe przyłączenie karboanionu do aldehydu i następnie reakcja wewnątrzcząsteczkowego 1,5-podstawienia w powstających anionach aldolowych, co prowadziło do podstawionych tetrahydrofuranów (schemat 2.8). ¹⁵ Reakcja jest ograniczona do aldehydów aromatycznych, gdyż aldehydy alifatyczne, będące najczęściej mocnymi C-H kwasami, ulegały w warunkach reakcji deprotonowaniu, co prowadziło do niekontrolowanych procesów ubocznych. Istotnym

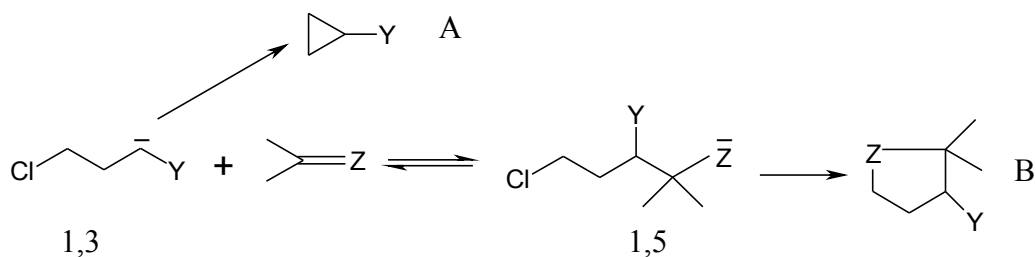


ograniczeniem w realizacji międzycząsteczkowych reakcji γ -chlorokarboanionów jest bardzo duża szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3, co powoduje, że reakcje międzycząsteczkowe udaje się przeprowadzić jedynie z tak aktywnymi elektrofilami jak aldehydy.



Schemat 2.8

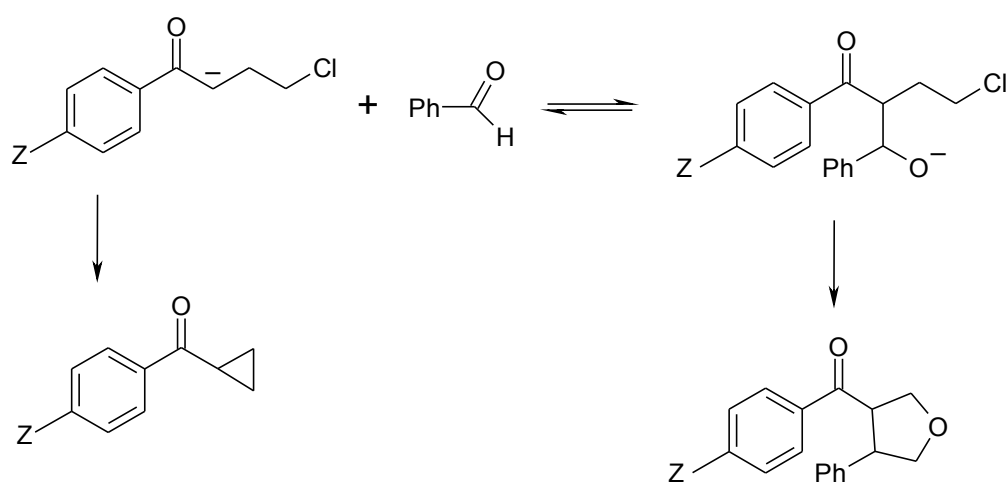
Biorąc pod uwagę okoliczność, że addycja γ -chlorokarboanionów do grupy karbonylowej przekształca układ, w którym centrum elektrofilowe i nukleofilowe znajduje się w relacji 1,3 (schemat 2.9A) w układ z relacją takich centrów 1,5, a w konsekwencji powstawanie pierścieni pięcioczłonowych (schemat 2.9B), wiele uwagi poświęcono możliwości przeprowadzenia reakcji z innymi partnerami elektrofilowymi.



Schemat 2.9

Szczególnie interesujące możliwości stwarzało przyłączenie γ -chlorokarboanionów do imin (Z = N-R) i akceptorów Michaela (Z = CH-EWG), gdyż następcze reakcje wewnątrzcząsteczkowego

podstawienia 1,5 w anionowych adduktach prowadzić powinny do pochodnych odpowiednio piperolidyny i cyclopentanu. Jednak duża szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 (γ -eliminacji), stwarza istotne ograniczenia dla tego procesu. Dodatkowo istotny wpływ na przebieg reakcji γ -chlorokarboanionów ze związkami karbonyłowymi i ich analogami w kierunku otrzymania pierścieni pięciocłonowych ma odwracalność addycji prowadzącej do anionów typu aldolowego. Interesujące wyniki ilustrujące wpływ różnych parametrów na końcowy wynik reakcji uzyskał Barbasiewicz, który zbadał reakcje podstawionych 4-chlorobutyrofenonów z aldehydami (schemat 2.10).¹⁶

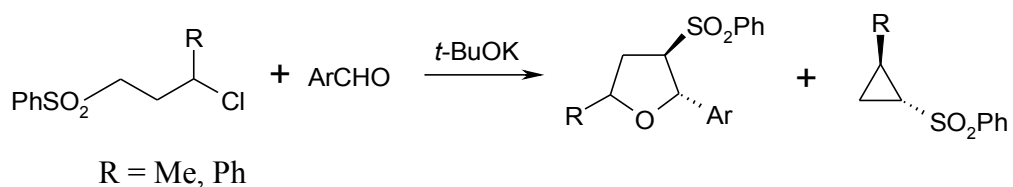


Schemat 2.10

Proporcje powstających cyclopropanów i tetrahydrofuranów były zależne głównie od podstawnika Z w pierścieniu aromatycznym butyrofenonu i od rodzaju rozpuszczalnika. Zwiększenie nukleofilowości enolanów przez podstawniki donorowe Z w pierścieniu aromatycznym sprzyjało powstawaniu tetrahydrofuranów w wyniku przesunięcia równowagi addycji w stronę aldolu. Rozpuszczalnik protonowy, etanol, również przesunął równowagę addycji w stronę anionu aldolowego i sprzyjał powstawaniu pochodnej tetrahydrofuranu.

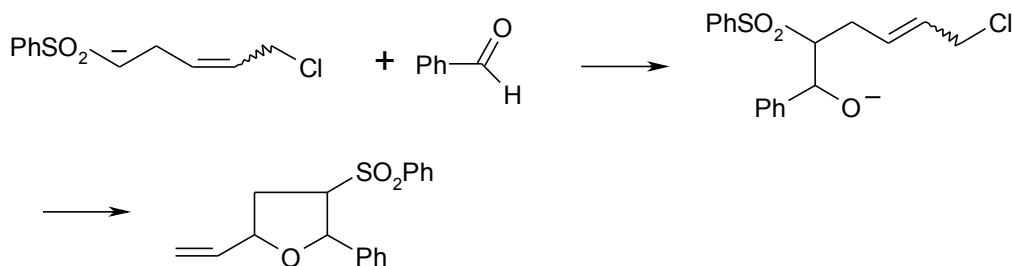
Duża szybkość cyklizacji karboanionu sulfonu 3-chloropropylowo-fenyłowego uniemożliwiała międzycząsteczkową addycję tego karboanionu do imin, nawet o dużej aktywności elektrofilowej, jak np. iminy fenyłowo *N*-*p*-tosylowej i akceptorów Michaela. Zmniejszenie aktywności nukleofilowej takiego karboanionu przez wprowadzenie do pierścienia benzenowego podstawników akceptorowych rozwiązało ten problem. Reakcja karboanionu sulfonu 3-chloropropylowo-pentachlorofenyłowego z elektrofilowymi iminami i akceptorami Michaela biegła zadowalająco.

Tą drogą otrzymano szereg podstawionych pochodnych pirolidyny¹⁷ i cyklopentanu.¹⁸ Zbadano wpływ innych zmian w strukturze γ -halokarboanionów na konkurencje reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 i addycji do aldehydów. Zastąpienie chloru w sulfonie 3-chloropropylu-fenylovym resztą difenylofosfinyloksylową wyeliminowało powstawanie cyklopropanów i sprzyjało powstawaniu pochodnych tetrahydrofuranu.¹⁹ Wprowadzenie dodatkowego podstawnika metylowego i fenylowego w pozycje γ -halokarboanionu zmniejszało szybkość powstawania cyklopropanu lecz również zmniejszało szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5 – anionu aldolowego. Niemniej jednak zmiana ta również sprzyjała powstawaniu tetrahydrofuranów (schemat 2.11).²⁰



Schemat 2.11

Winylog γ -halokarboanionu, karboanion wytworzony z 1-chloro-5-fenylosulfonylopent-2-enu znacznie szybciej przyłączał się do aldehydów niż ulegał wewnątrzcząsteczkowej reakcji podstawienia według mechanizmu S_N2' , co umożliwiło syntezę tetrahydrofuranów zawierających podstawnik winylowy (schemat 2.12).²¹



Schemat 2.12

Niezbyt szybka reakcja wewnątrzcząsteczkowego podstawienia S_N2' w karboanionie tego sulfonu umożliwiła jego reakcję również z aktywnymi akceptorami Michaela i syntezę pochodnych cyklopentanu zawierających podstawnik winylowy.²¹

2.3. Synteza i reakcje N-chloroamin

Istotną część mojej pracy stanowią badania reakcji aza-analogów γ -halokarboanionów zawierających ugrupowanie N-chloroaminowe. Jest więc celowe omówienie metod syntezy i głównych reakcji N-chloroamin.

N-chloroaminy są to związki, w których atom wodoru w amoniaku, monoalkiloaminach i dialkiloaminach zastąpiony jest przez atom chloru. Chemia N-chloroamin jest bardzo urozmaicona i bogata, gdyż zarówno atom azotu jak i chloru mogą spełniać rolę centrum reakcyjnego.²² Atom azotu może funkcjonować jako centrum kationowe, anionowe, rodnikowe jak i kationorodnikowe.²³ Atom chloru również może funkcjonować jako centrum kationowe, rodnikowe i anionowe.

N-chloroaminy otrzymuje się zazwyczaj drogą chlorowania amoniaku, amin pierwszorzędowych i drugorzędowych za pomocą aktywnych czynników chlorujących takich jak chlor, NaOCl, Ca(OCl)₂, 1,3-dichloro-5,5-dimetylohydantoina, N-chlorosukcynoimid (NCS), *t*-BuOCl, kwas trichloroizocyjanurowy (TCI) i inne.²⁴ Najczęściej używanym czynnikiem chlorującym jest NCS, dopiero w ostatnich latach obserwuje się szerokie wykorzystanie TCI, który jest tańszy od NCS, zawiera więcej aktywnego chloru na jednostkę masy, a powstający po chlorowaniu kwas izocyjanurowy (KIC) łatwo można usunąć z mieszaniny reakcyjnej.^{25,26}

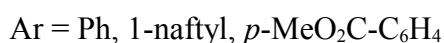
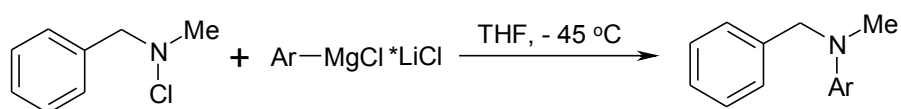
Należy zauważyć, że N-chloroaminy wytworzone z amin pierwszorzędowych są związkami nietrwałymi, gdyż ulegają szybko reakcjom dysproporcjonowania, co prowadzi do mieszaniny zawierającej N,N-dichloroaminy, aminy niechlorowane i inne produkty. Natomiast N-chlorodialkiloaminy są dość trwałe i mogą być przechowywane w obniżonej temperaturze i bez dostępu światła przez dłuższy czas. W odróżnieniu od dialkiloamin, które w wyniku chlorowania dają trwałe N-chlorodialkiloaminy, chlorowanie N-alkiloaniliny wprawdzie prowadzi do N-alkilo-N-chloroanilin, lecz związki te są nietrwałe i szybko ulegają przemianie polegającej na migracji chloru do pierścienia z utworzeniem N-alkilochloroanilin.²⁷

Reakcje N-chloroamin są szczegółowo omówione w przeglądach,^{28,29} dlatego ograniczę się do przedstawienia najważniejszych zastosowań tych związków w syntezie organicznej.

Niewątpliwie największe znaczenie dla syntezy mają reakcje, w których atom azotu N-chloroamin pełni rolę partnera elektrofilowego w reakcji z nukleofilami węglowymi. Najprostszym przykładem takiego procesu, który w istocie stanowi elektrofilowe aminowanie, jest reakcja między N-chloroamoniakiem (chlorodiwodoroazotem) i odczynnikami Grignarda, która prowadzi do

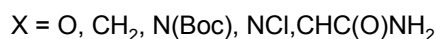
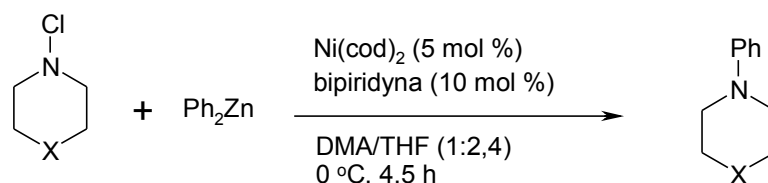
zastąpienia chloru podstawnikiem alkilowym, a więc syntezy amin pierwszorzędowych.³⁰ Synteza amin drugorzędowych w reakcji N-chloroalkiloamin jest utrudniona z uwagi na wspomnianą wcześniej nietrwałość tych chloroamin i tendencje do dysproporcjonowania prowadzącego do N,N-dichloroamin. Reakcje tych ostatnich z odczynnikami Grignarda prowadzą do trialkiloamin.²³ Podobnie do odczynników Grignarda reagują z N-chloroaminami związki litoorganiczne. Jednakże tym reakcjom towarzyszą reakcje uboczne, głównie chlorowanie – przeniesienie chloru od azotu do węgla związku metaloorganicznego i β-eliminacje prowadzące do imin.³¹ Konsekwencją tego są umiarkowane wydajności aminowania i trudności w oczyszczaniu produktów. Reakcja β-eliminacji chlorowodoru z N-chlorodialkiloamin umożliwia w prosty i dogodny sposób syntezę imin z amin drugorzędowych³² oraz nitryli z amin pierwszorzędowych,³³ lecz także stanowi proces uboczny w reakcjach N-chloroamin ze związkami metaloorganicznymi. Większość reakcji, w których wykorzystuje się związki Grignarda sprowadza się do sterowania procesem w taki sposób, aby wyeliminować w jak największym stopniu reakcje β-eliminacji.

W celu uniknięcia tych niedogodności w reakcjach związków Grignarda z N-chloroaminami stosuje się kompleksy związków Grignarda i związków litoorganicznych z LiCl, a także z TMEDA i DABCO.²⁹ Jednak i takie modyfikacje nie zapewniają wysokich wydajności aminowania prowadzącego do amin trzeciorzędowych. Na przykład w reakcjach związków arylomagnezowych skompleksowanych chlorkiem litu z N-chlorobenzylometyloaminą (schemat 2.13) uzyskano odpowiednie N-benzylo-N-metyloaniliny z wydajnościami około 60%.³⁰



Schemat 2.13

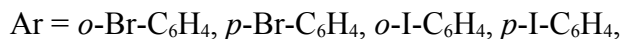
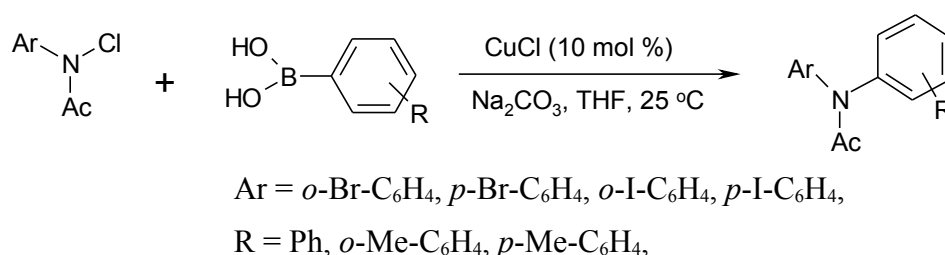
Znacznie wyższe wydajności N,N-dipodstawionych anilin uzyskano w katalizowanej kompleksami niklu reakcji difenylocynku z N-chlorodialkiloaminami (N-chloromorfoliną, N-chloropiperydyną itp.) (schemat 2.14).³⁴



Schemat 2.14

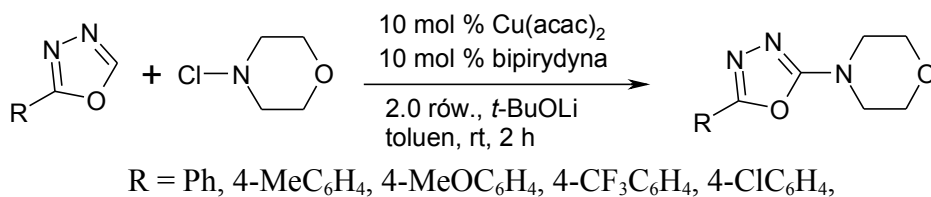
Innym podejściem wykorzystującym N-chloroaminy w syntezie amin trzeciorzędowych jest zastosowanie kompleksów związków Grignarda z TMEDA.³⁵ Taki układ reakcyjny w znacznym stopniu poprawił wydajność podstawionych anilin w porównaniu z układem, w którym zastosowano związek Grignarda kompleksowany LiCl.

Tworzenie nowego wiązania azot – węgiel możliwe jest także poprzez reakcję N-chloroamin z kwasami aryloboronowymi w obecności CuCl.³⁶ Warunki reakcji są łagodne, dzięki czemu możliwe jest użycie reagentów wrażliwych na zasadowe środowisko reakcji (schemat 2.15). Wydajności odpowiednich dialkiloanilin powstających w tych reakcjach są bardzo dobre. W analogiczną reakcję z kwasami aryloboronowymi wstępują N-chloroamidy, co umożliwia bezpośrednią syntezę podstawionych acetamidów. Kataliza solami miedzi umożliwiła przeprowadzenie reakcji N-chloroamin z kwasami aryloboronowymi zawierającymi podstawniki typu: jod, brom, które są wykorzystywane w typowej reakcji Suzuki katalizowanej związkami palladu w celu utworzenia nowego wiązania węgiel – węgiel.



Schemat 2.15

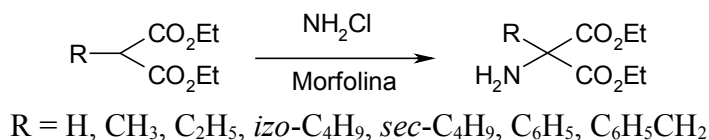
Zastosowanie układu zasadowego składającego się z kompleksu acetylooctanu miedzi z 2,2'-bipirydyną i słabej zasady, jaką jest *tert*-BuOLi, umożliwiło wykorzystanie N-chloroamin alifatycznych w reakcji podstawienia atomu wodoru w pierścieniu azolowym (schemat 2.16).³⁷



Schemat 2.16

Azole podstawione grupami dialkiloaminowymi otrzymano w tych reakcjach z wysokimi wydajnościami. Mechanizm tej reakcji ciągle pozostaje nie wyjaśniony. Przypuszczalnie przebiega poprzez oksydatywną addycję chloroaminy do kompleksu miedzi (II) i następnie reduktywną eliminację z kompleksu miedzi (III) prowadzącą do po aminy trzeciorzędowej.

O ile reakcje N-chloroamin z nukleofilami węglowymi, takimi jak odczynniki Grignarda, związki alkilolitowe i inne weszły na stałe do arsenału metod syntezy organicznej, to reakcje N-chloroamin z karboanionami stabilizowanymi grupami elektronoakceptorowymi są znacznie mniej znane i mają szereg ograniczeń. Główną przeszkodą w reakcjach aminowania karboanionów N-chloroaminami jest duża tendencja karboanionów do ataku na atom chloru N-chloroamin, co prowadzi do produktów chlorowania karboanionów i reakcji następczych. Z tego powodu znanych jest niewiele przykładów wprowadzania grup aminowych do cząsteczek organicznych drogą reakcji stabilizowanych karboanionów z N-chloroaminami. Niewątpliwie najciekawszym i wartościowym przykładem jest bezpośrednie aminowanie karboanionów alkilomalonianów dietylowych chloroamoniakiem (schemat 2.17).³⁸ Wydajności reakcji były bardzo dobre (70 – 92%), autorzy zaobserwowali, że dodatek morfoliny znacząco poprawia wydajność reakcji, lecz nie zaproponowali wyjaśnienia, jaka jest jej rola w reakcji.*

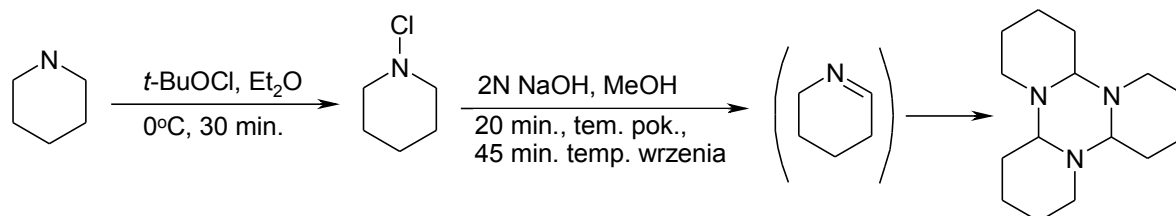


Schemat 2.17

* Opierając się na wynikach reakcji N-chloroamin przeprowadzonych w warunkach zasadowych w ciekłym amoniaku (patrz badania własne) sędzę, że w pierwszym etapie reakcyjnym z morfoliny i NH₂Cl powstaje stabilna drugorzędowa N-chloroamina – N-chloromorfolina, która jest w równowadze z NHCl₂ oraz NCl₃. Następnie odpowiedni malonian jest przeprowadzany w chloromalonian za pomocą mocnego czynnika chlorującego, jakim jest N-chloromorfolina. Ostatnim etapem jest reakcja pochodnych chloromalonianów z amoniakiem prowadząca do odpowiednich aminomalonianów. Przy takim przebiegu reakcji nie mamy do czynienia z bezpośrednim aminowaniem karboanionów alkilomalonianów dietylowych za pomocą chloroamoniaku.

Do nielicznych przykładów bezpośredniego nukleofilowego podstawienia chloru w N-chloroaminach karboanionami należy niedawno opisana synteza azyrydyn drogą wewnątrzcząsteczkowej reakcji karboanionów, wytwarzanych działaniem mocnych zasad na chloroaminy zawierające podstawnik metoksykarbonyloetylowy.³⁹ Analogiczna metoda syntezy azyrydyn stanowi fragment mojej rozprawy doktorskiej. Należy jednak podkreślić, że projekt grantu promotorskiego, którego przedmiotem jest synteza azyrydyn drogą wewnątrzcząsteczkowego podstawienia-1,3 chloru w N-chloroaminach karboanionami stabilizowanymi grupami: cyjanową, etoksykarbonylową, sulfonową i innymi, zawierający opis przykładów syntezy azyrydyn tą drogą został zgłoszony do KBN (N 204 160 32 / 42 30) na kilka miesięcy przed ukazaniem się wspomnianej publikacji, tak więc synteza azyrydyn tą drogą przedstawiona w mojej rozprawie jest w pełni oryginalna.

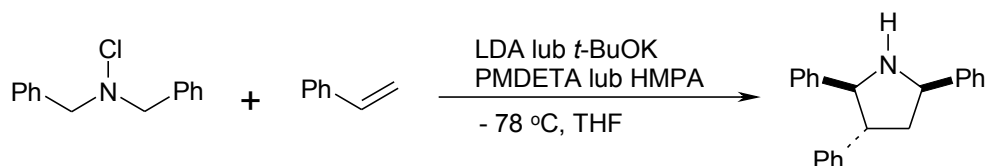
Można sądzić, że szczególne usytuowanie w przestrzeni elektrofilowego centrum na azocie i nukleofilowego karboanionu w relacji 1,3 umożliwia podstawienie, podczas gdy w innych sytuacjach następuje przemieszczenie chloru od azotu do węgla karboanionowego. Inną przyczyną niepowodzeń w próbach reakcji podstawienia chloru w N-chloroaminach karboanionami jest podatność N-chloroamin na reakcję indukowanej zasadami β -eliminacji, prowadzącej do imin. Dobór odpowiedniej zasady może spowodować, że reakcja β -eliminacji jest procesem głównym i stanowić może metodę syntezy imin. Biorąc pod uwagę łatwość hydrolizy imin, reakcja ta pozwala na przekształcenie amin w aldehydy i ketony. Interesujący jest przebieg reakcji β -eliminacji w przypadku dialkiloamin cyklicznych. W wyniku β -eliminacji cząsteczki chlorowodoru z N-chloropiperidyny, powstaje cykliczna imina, która ulega natychmiastowej trimeryzacji do pochodnej heksahydrotriazyny (schemat 2.18).⁴⁰



Schemat 2.18

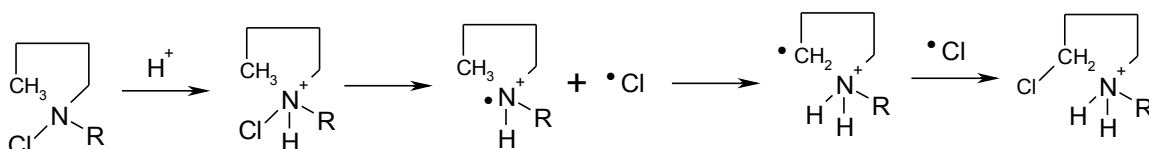
Ostatnio opisano bardzo interesującą drogę wytwarzania anionów azaalkilowych działaniem mocnych zasad na N-chlorobenzylalkiloaminy.⁴¹ Reakcja biegnie prawdopodobnie drogą

eliminacji chlorowodoru i następczego deprotonowania. Powstające aniony azaalkilowe wstępują w reakcje cykloaddycji do alkenów z utworzeniem podstawionych pirolidyn (schemat 2.19). Biorąc pod uwagę dostępność N-chloroamin i prostotę procedury, ta metoda syntezy pirolidyn daje duże możliwości zastosowania praktycznego.



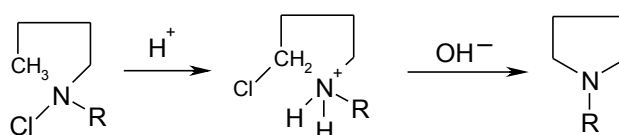
Schemat 2.19

Dużą wartość dla syntezy organicznej mają reakcje N-chloroamin przebiegające według mechanizmu rodnikowego. Znana od przeszło 100 lat reakcja Hofmanna-Löfflera pozwala wytwarzać pięciocłonowe pierścienie pirolidyny drogą rodnikowych reakcji N-chloro i N-bromoamin, zawierających przy atomie azotu grupę alkilową z czterema lub więcej atomami węgla, przebiegających w środowisku kwaśnym.^{23,42} Reakcja biegnie drogą homolitycznej dysocjacji wiązania N-Cl w protonowanej N-chloroaminie. Następnie zachodzi oderwanie atomu wodoru przez utworzony kationorodnik azotowy od przestrzennie zbliżonego atomu węgla. Powstający rodnik węglowy odrywa atom chloru od kolejnej cząsteczki N-chloroaminy, co prowadzi do kontynuacji reakcji łańcuchowej (schemat 2.20). Rozpoczynająca reakcję łańcuchową homolityczna dysocjacja wiązania N-Cl może być inicjowana termicznie, fotolitycznie lub inicjatorami chemicznymi np. solami żelaza (II).



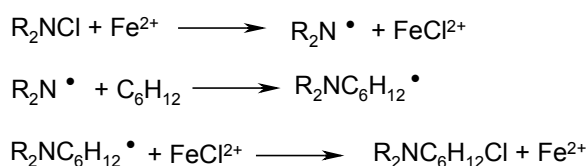
Schemat 2.20

Reakcja Hofmanna-Löfflera jest często wykorzystywana do syntezy podstawionych pirolidyn (schemat 2.21).⁴³



Schemat 2.21

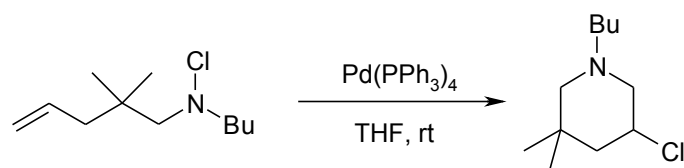
Kationorodniki azotowe wytworzone drogą homolitycznej dysocjacji wiązań N-Cl w protonowanych N-chloroaminach przyłączają się do alkenów. Powstające tą drogą rodniki węglowe odrywają atom chloru od kolejnej cząsteczki protonowanej N-chloroaminy, co prowadzi do protonowanej β -chloroalkilodialkiloaminy, końcowego produktu przyłączenia N-chloroaminy do alkenu i kontynuacji łańcuchowej reakcji rodnikowej. Etapem inicjującym może być termiczna lub fotolityczna dysocjacja wiązania N-Cl,⁴⁴ jednak najlepsze wyniki uzyskuje się w reakcjach inicjowanych kationami miedzi i żelaza, spełniających rolę układów redoks ułatwiających homolityczną dysocjację wiązania N-Cl (schemat 2.22).²²



Schemat 2.22

β -Chloroalkilodialkiloaminy znajdują szerokie zastosowanie w syntezie związków biologicznie czynnych, tak więc rodnikowe przyłączenie N-chloroamin do alkenów ma istotną wartość praktyczną.

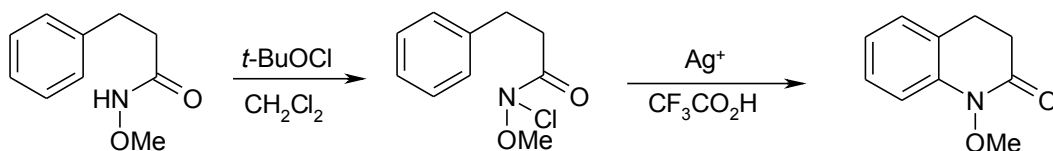
N-chloroaminy zawierające w swojej strukturze wiązanie podwójne oddalone o trzy atomy węgla od azotu w obecności $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ulegają rodnikowej cyklizacji, prowadzącej do pierścieni sześcioczłonowych.⁴⁵ Metoda ta umożliwia syntezę podstawionych piperydyn w łagodnych warunkach (schemat 2.23). Ograniczeniem tej metody jest fakt, że nie można jej użyć gdy substraty zawierają ugrupowania reaktywne wobec palladu.



Schemat 2.23

Kationorodniki powstające w wyniku homolitycznej dysocjacji wiązania N-Cl w protonowanych *N*-chloroaminach można również wykorzystać w reakcji aminowania arenów. Opisano kilka wariantów mechanistycznych prowadzenia tej reakcji. Najbardziej interesujący wydaje się wariant polegający na wytwarzaniu aktywnych kationorodników azotowych inicjowany układem redoks (kationy miedzi lub żelaza). Reakcje te przebiegają z różnymi wydajnościami w zależności od aktywności rodników, lecz za orientację podstawienia w pierścieniu aromatycznym odpowiedzialny jest kationowy charakter rodników.²²

Reakcje *N*-chloroamin inicjowane kationem srebra a nie kationami miedzi czy żelaza, będą według innego mechanizmu, który polega na nieodwracalnym tworzeniu kationu azotowego z odpowiednich *N*-chloroamidów. Takie kationy azotowe utworzone z *N*-chloroamidów zostały wykorzystane w syntezie tetrahydrochinolonu z bardzo dobrymi wydajnościami (schemat 2.24).⁴⁶

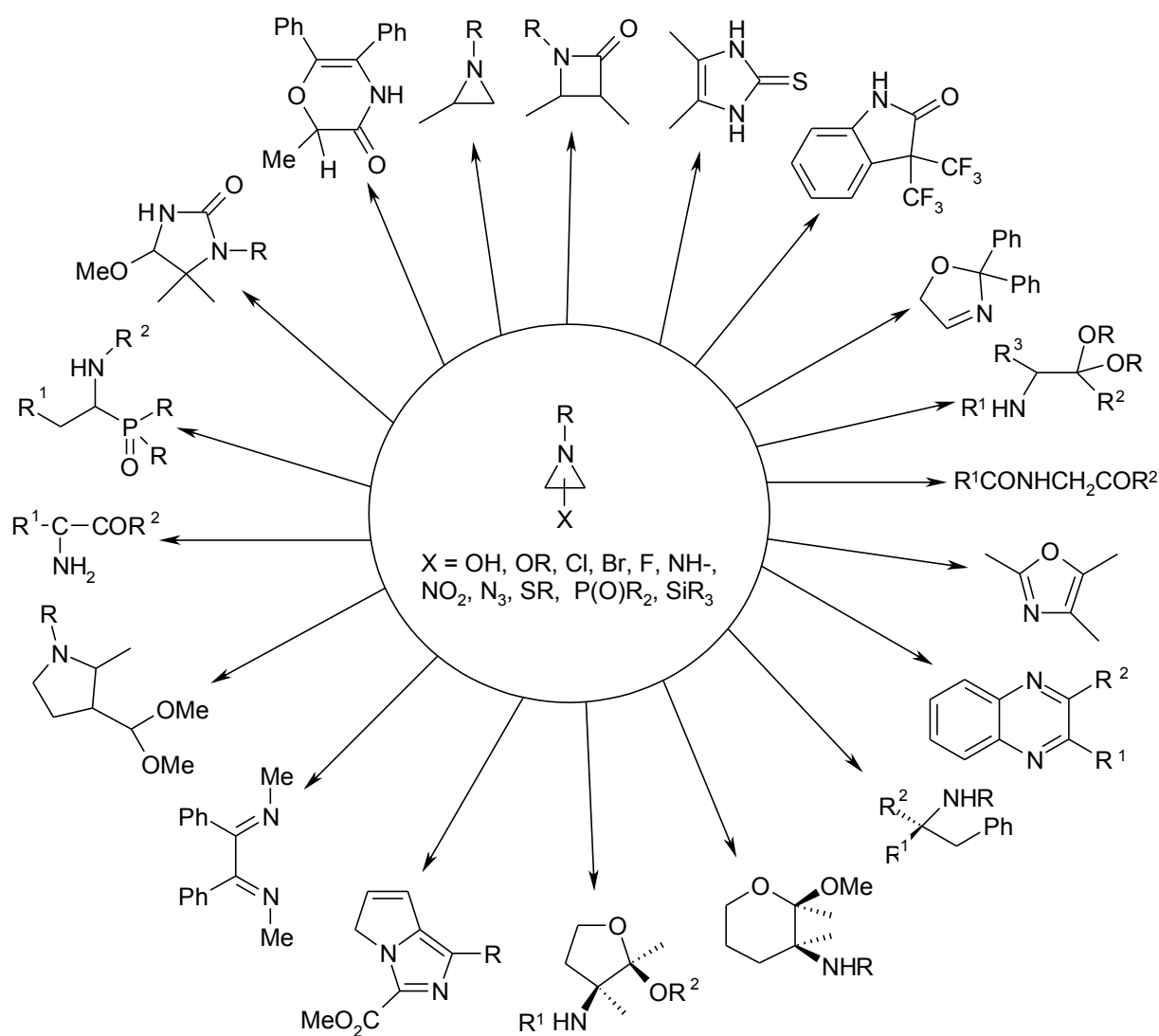


Schemat 2.24

Istotnym ograniczeniem w wykorzystaniu *N*-chloroamin w syntezie organicznej jest ich niska trwałość oraz ograniczony zakres, gdyż niektóre aminy w reakcji chlorowania ulegają degradacji pod wpływem czynników chlorujących, które są również silnymi utleniaczami.⁴⁷

2.4. Metody syntezy azyrydyn

Azyrydyny są ważną klasą związków wykorzystywanych w syntezie aminokwasów, aminoalkoholi oraz w wieloetapowych syntezach związków biologicznie czynnych,^{2, 48} produktów naturalnych⁴⁹ itp.⁵⁰ Pierścień azyrydyny występuje również w niektórych substancjach biologicznie aktywnych. Szerokie zastosowanie azyrydyn jako związków pośrednich w syntezie organicznej (schemat 2.25) uzasadnia poszukiwania nowych metod konstrukcji pierścienia azyrydynowego. Podobieństwo pomiędzy azyrydynami a cyklopropanami polegające na tym, że obie struktury posiadają pierścień trójczłonowy nie ma dużego odzwierciedlenia w reakcjach, jakim ulegają oba typy związków.

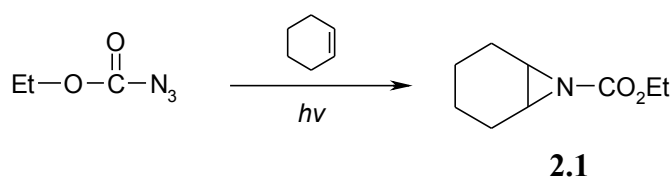
Schemat 2.25⁵¹

Ze względu na swoją dużą aktywność chemiczną, oraz atom azotu w strukturze pierścienia azyrydyny są stosowane głównie jako związki pośrednie, w procesach w których wykorzystuje się otwarcie pierścienia. Jak do tej pory nie znalazłem opracowania, w którym przedstawiono by wykorzystanie pierścienia azyrydynowego jako jednostki budulcowej do syntezy związków o „uporządkowanej geometrii” (zawierających powielony pierścień azyrydynowy) jak to ma miejsce w przypadku cyklopropanów.⁵²

W wyniku ogromnego zainteresowania chemią azyrydyn opublikowano wiele przeglądów i monografii omawiających metody syntezy i przemiany azyrydyn. W moim krótkim przeglądzie przedstawię jedynie wybrane przykłady najważniejszych metod tworzenia azyrydyn. Opisane metod syntezy azyrydyn można sklasyfikować w zależności od sposobu tworzenia pierścienia azyrydynowego na kilka grup, z których najważniejsze to:

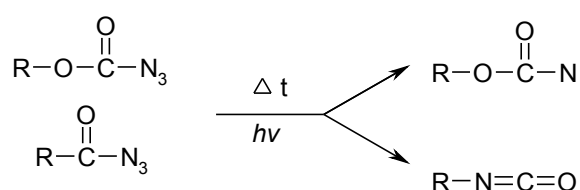
- A) Równoczesne tworzenie dwóch wiązań N-C w reakcji addycji nitrenu do alkeny oraz równoczesne tworzenie wiązania N-C oraz C-C poprzez reakcję addycji karbenu do iminy. Reakcje te są często katalizowane metalami przejściowymi.
- B) Tworzenie nowego wiązania N-C poprzez nukleofilowy atak aminy lub anionu azotowego na elektrofilowy atom węgla. Ten wariant obejmuje wewnątrzcząsteczkowe podstawienie halogenu lub innych grup nukleofugowych w β -haloalkilaminach i sulfonianach β -aminoalkoholi. Do tego typu reakcji zalicza się także reakcja aza-Darzensa polegająca na addycji α -halokarboanionów do imin ubogich w elektrony. W reakcjach tych związkiem pośrednim jest N-anion β -haloalkilowy.
- C) Tworzenie nowego wiązania N-C w wyniku ataku elektrofilowego atomu azotu na atom węgla o charakterze nukleofilowym. Tego typu reakcje najczęściej zachodzą w warunkach zasadowych pomiędzy O-arylosulfonianami N-podstawionych hydroksyloamin a akceptorami Michaela.

W przypadku syntezy azyrydyn drogą A poprzez addycję nitrenu do alkeny można wyróżnić trzy sposoby generowania nitrenu: fotolitycznie, termicznie lub w wyniku α -eliminacji. Dobrymi prekursorami nitrenów generowanych termicznie i fotolitycznie są azydki alkoksykarbonylowe łatwo otrzymywane z chloromrówczanów alkilowych i azydku sodu. Nitren generowany fotolitycznie z azydku etoksykarbonylowego przyłącza się z dobrą wydajnością (56%) do cykloheksenu tworząc azyrydynę **2.1**. (schemat 2.26).⁵³



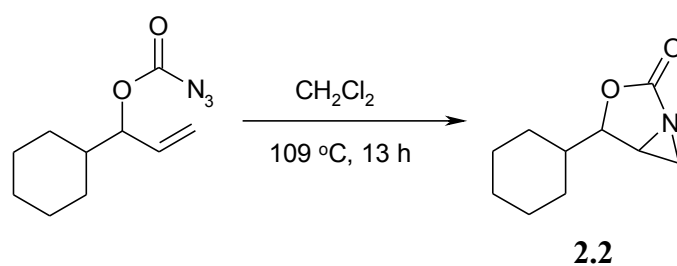
Schemat 2.26

Natomiast azydki acylowe w wyniku rozkładu termicznego i fotolicznego ulegają przegrupowaniu Curtiusa prowadzącemu do izocyjanianów, które nie biegną poprzez nitren (schemat 2.27).⁵⁴



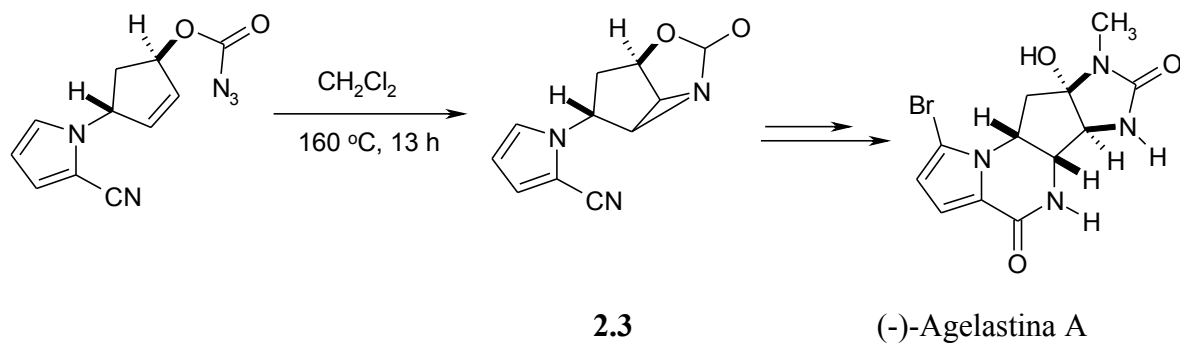
Schemat 2.27

Nitren generowany termicznie został wykorzystany w syntezie związku **2.2**, w której w wyniku wewnątrzcząsteczkowej addycji tworzą się dwa pierścienie: pięcioczłonowy oraz trójczłonowy z wydajnością 87% (schemat 2.28).⁵⁵



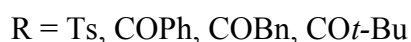
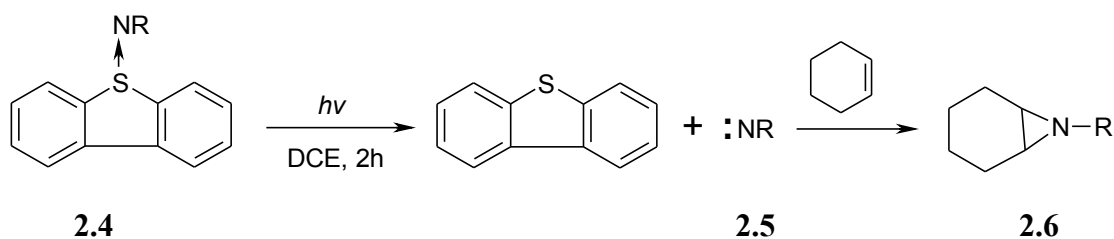
Schemat 2.28

Z dobrymi wydajnościami powstają także związki, w których, w wyniku wewnątrzcząsteczkowej addycji nitrenu do wiązania podwójnego powstaje pierścień siedmioczłonowy oraz trójczłonowy. Proces tworzenia równocześnie dwóch pierścieni, w tym jednego azyrydynowego został wykorzystany w syntezie totalnej alkaloidu – (-)-agelastyny A (schemat 2.29).⁵⁶ Wydajność produktu cyklizacji **2.3** (92%) była bardzo dobra.



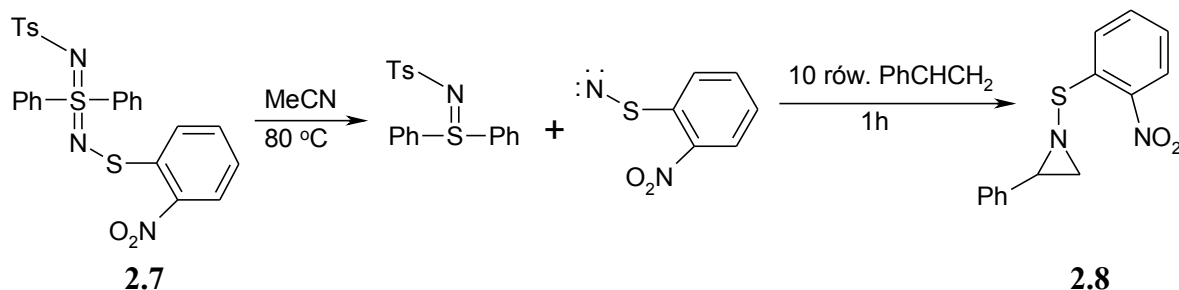
Schemat 2.29

Wytwarzanie nitrenów z azydków alkoksyacylowych jest procesem prostym i korzystnym energetycznie gdyż w procesie tym uwalniana jest trwała cząsteczka azotu. Znanych jest wiele innych substratów, których rozkład fotolityczny prowadzi do nitrenów. Jednym z nich jest związek **2.4**, który ulega fotochemicznej dysocjacji z utworzeniem nitrenu **2.5**, który następnie w reakcji z cykloheksenem daje azyrydyny **2.6** z dobrymi wydajnościami (schemat 2.30).⁵⁷ Rodzaj podstawnika w nitrenie **2.5** nie ma znaczącego wpływu na wydajność azyrydyny **2.6**.



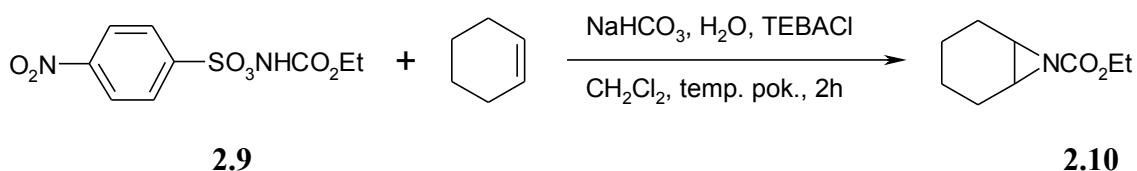
Schemat 2.30

Bardzo dobrą wydajność azyrydyny **2.8** uzyskano w reakcji addycji do styrenu nitrenu generowanego termicznie ze związku **2.7** (schemat 2.31).⁵⁸ Jest to bardzo prosta metoda syntezy azyrydyn zawierających ugrupowanie sulfenylowe na atomie azotu.



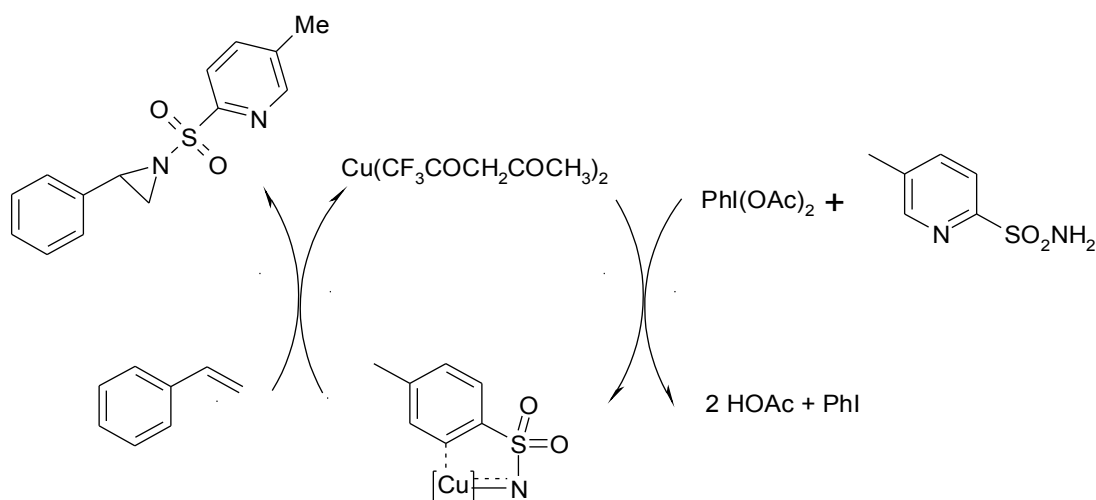
Schemat 2.31

Nitreny można wytwarzać również drogą α -eliminacji ze związków, w których na atomie azotu znajduje się grupa łatwo odchodząca, np. *p*-nitrofenylosulfoksylowa. W pierwszym etapie następuje oderwanie protonu od atomu azotu, następnie w wyniku α -eliminacji odszczepia się anion kwasu *p*-nitrofenylosulfonowego dając nitren. Co ciekawe, nitren ten można wygenerować w warunkach PTC, stosując NaHCO_3 w wodzie jako zasadę (schemat 2.32).⁵⁹ Wynika z tego, że anion azotowy wytworzony ze związku **2.9** migruje do fazy organicznej jako para jonowa z kationem tetraalkiloamoniowym, a odejście anionu arenosulfonowego prowadzące do etoksykarbonylnitrenu następuje w fazie organicznej, gdzie również przebiega jego addycja do cykloheksenu z utworzeniem azyrydiny **2.10**.



Schemat 2.32

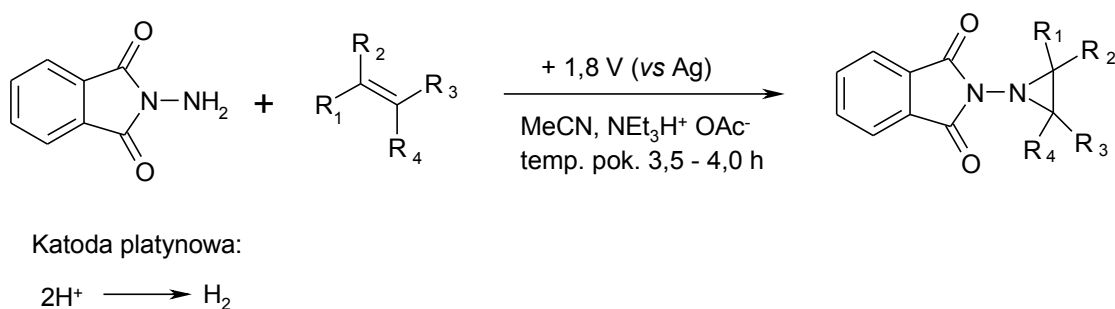
Proces tworzenia azyrydyn, gdzie tworzą się równoczesne dwa wiązania N-C zachodzi także w wyniku oksydacyjnego wytwarzania N-sulfonylnitrenu z *p*-toluenosulfonamidu (schemat 2.33).⁶⁰ Pierwszym etapem reakcyjnym jest utworzenie kompleksu metalu przejściowego – np. miedzi z nitrenem powstającym w wyniku utlenienia sulfonamidu. Następnie zachodzi reakcja utworzonego kompleksu miedź – nitren z olefiną, w wyniku czego powstaje azyrydyna oraz jest odtworzony katalizator miedziowy. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w acetonitrylu otrzymując produkt z wydajnością 84%.



Schemat 2.33

Opracowano także enancjoselektywne warianty addycji nitrenu do alkenów, stosując katalizatory metali przejściowych.⁶¹

Metodami stwarzającymi duże możliwości syntezy pierścieni azyrydynowych są reakcje elektrochemicznego utleniania amin w obecności alkenów w których następuje wytworzenie dwóch wiązań N-C (schemat 2.34). Reakcje te zalicza się do tzw. zielonej chemii, gdyż bilans materiałowy reagentów w tych przypadkach jest sprowadzony do minimum – olefiny i aminy.⁶³

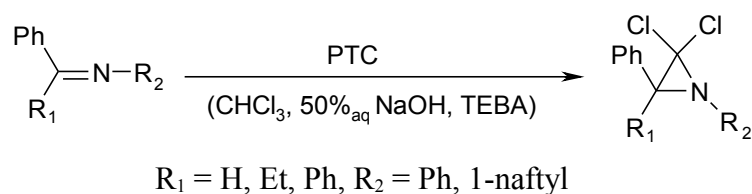


Schemat 2.34

W elektrochemicznych procesach tworzenia azyrydyn można stosować alkeny zawierających szeroką gamę podstawników. Z prostych podstawionych alkenów: cykloheksenu, 2-metylobut-2-enu oraz 2-metylopent-2-enu otrzymano azyrydiny z bardzo dobrymi wydajnościami. Z bromku 2-metyloallilu otrzymano azyrydynę z niską wydajnością, co było prawdopodobnie spowodowane dużą aktywnością

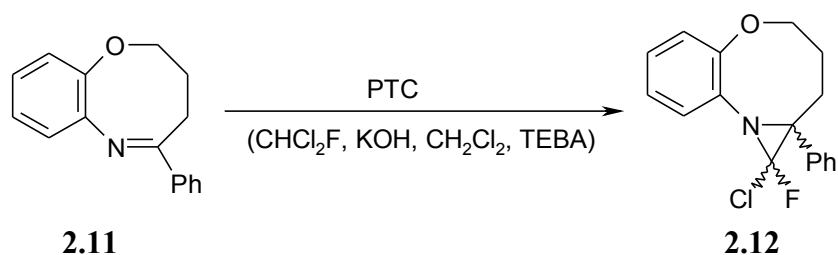
bromku 2-metyloallilowego jako czynnika alkilującego, gdyż mógł on reagować z azyrydyną zmniejszając jej wydajność.

Ważną drogę syntezy azyrydyn polegającą na równoczesnym tworzeniu wiązania N-C i C-C jest reakcja addycji karbenów do imin. ^{64,65} W literaturze opisano reakcje dichlorokarbenu generowanego w warunkach PTC (opisanych przez Mąkoszę ⁶⁶) z szeregiem imin, w wyniku których otrzymano azyrydyny z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami (schemat 2.35) ⁶⁷ W reakcje wstępują iminy wytworzone z aldehydów, ketonów aromatycznych i anilin a także z odpowiednich substratów alifatycznych. ⁶⁸



Schemat 2.35

Inne dihalokarbony wytworzone drogą zasadowej α -eliminacji z analogów chloroformu również wstępują w te reakcje. Stosując jako prekursor karbenu dichlorofluorometan oraz prowadząc reakcję w obecności sproszkowanego KOH w chlorku metylenu wytworzono chlorofluorokarben, który w reakcji z cykliczną iminą **2.11** prowadził do azyrydyny **2.12** z wydajnością 66% (schemat 2.36). ⁶⁹

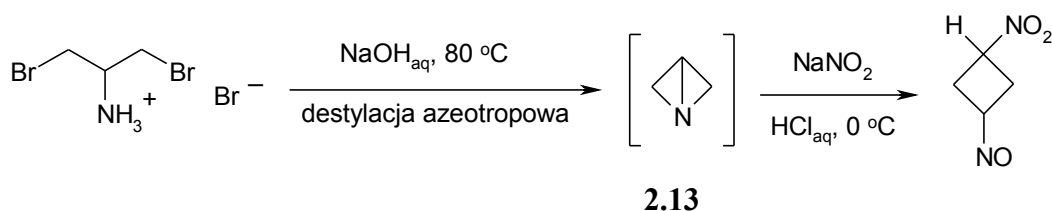


Schemat 2.36

Również addycja dichlorokarbenu wytworzonego w warunkach PTC do iminy **2.11** prowadząca do dichloroazyrydyny przebiegała z bardzo dobrą wydajnością. ⁷⁰

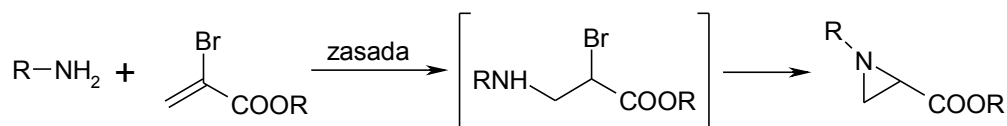
Bardzo ważną i ogólną drogą syntezy azyrydyn jest proces w którym utworzenie nowego wiązania

NC następuje w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chlorowca i innych grup nukleofugowych nukleofilowym azotem – droga B. Można tu wyróżnić dwa podejścia: a) nukleofilem jest azot aminowy nie zawierający podstawników akceptorowych i b) nukleofilem jest anion azotowy stabilizowany podstawnikami akceptorowymi np. ArSO_2 . Najprostszą reakcją syntezy azyrydyn polegającą na podstawieniu wewnątrzcząsteczkowym 1,3 drogą B w β -haloaminach można zrealizować działając NaOH na chlorowodorek 2-chloropropylaminy, w wyniku czego otrzymuje się 2-metyloazyrydynę z wydajnością 80%.⁷¹ Tą drogą można także otrzymać azyrydynę **2.13** zawierającą dwa złączone pierścienie azyrydynowe (schemat 2.37).⁷² Azyrydyna **2.13** jest mało stabilna, po wydzieleniu za pomocą destylacji azeotropowej z mieszaniny reakcyjnej jest natychmiast poddawana kolejnej etapowi reakcji.



Schemat 2.37

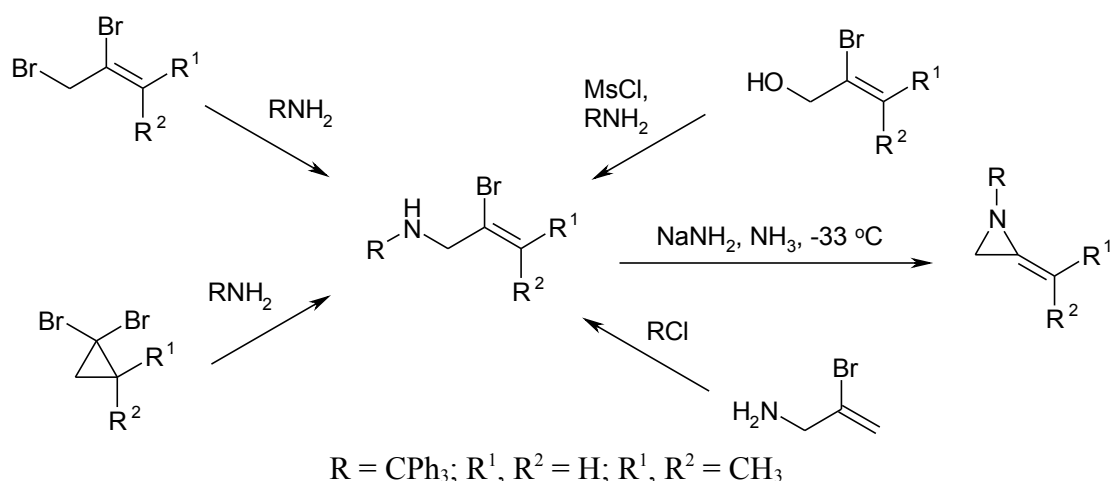
Wewnątrzcząsteczkowe podstawienie 1,3 prowadzące do azyrydyny jest procesem ogólnym i stanowi etap końcowy w wielu drogach syntezy azyrydyn. W syntezie azyrydyn z α -bromoakrylanów i amin pierwszorzędowych po addycji aminy pierwszorzędowej do α -bromoakrylanu, w obecności zasady następuje wewnątrzcząsteczkowe podstawienie 1,3 prowadzące do azyrydyny (schemat 2.38). Metoda ta znalazła zastosowanie w syntezie pochodnych aminokwasów na nośnikach stałych.⁷³



Schemat 2.38

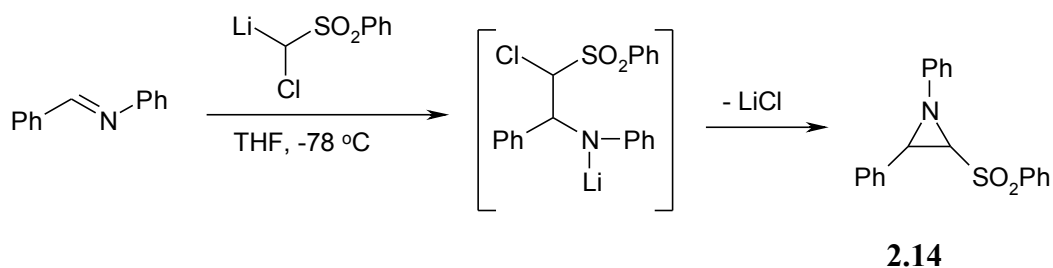
Reakcja wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 została wykorzystana również w syntezie metylenoazyrydyn. Reakcję przeprowadzono działając NaNH_2 w ciekłym amoniaku na (*N*-2-bromoalilo)alkiloaminę.⁷⁴ Synteza tych prekursorów metylenoazyrydyn nie nastęca trudności gdyż jako związki wyjściowe służą 2,3-dibromoalkeny lub 2-bromo-3-hydroksyalkeny, w których atom

bromu, lub grupa mesyloksylowa są podstawiane atomem azotu aminy pierwszorzędowej (schemat 2.39). Można także utworzyć odpowiednią aminę drugorzędową poprzez N-alkilowanie 3-amino-2-bromo-propenu. Prostem, a zarazem bardzo oryginalnym jest rozwiązanie polegające na otwarciu pierścienia gem-dibromocyklopropanu aminą pierwszorzędową prowadzące do pożądanych (*N*-2-bromoallilo)alkiloamin. Wyjściowe gem-dibromocyklopropany są łatwo dostępne poprzez addycję dibromokarbenu (najczęściej generowanego w warunkach PTC) do olefin. ¹



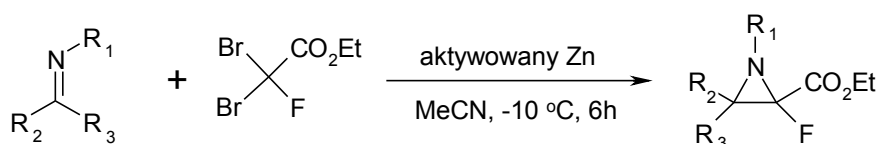
Schemat 2.39

Ważnym wariantem drogi B syntezy azyrydyn jest reakcja aza-Darzensa α -halokarboanionów z aktywowanymi iminami. ⁷⁵ Mechanizm reakcji jest taki sam jak w przypadku syntezy epoksydów w reakcji Darzensa. W pierwszym etapie następuje przyłączenie α -halokarboanionu do elektrofilowego atomu węgla iminy. W kolejnym etapie następuje wewnątrzcząsteczkowe podstawienie chlorowca anionem azotowym prowadzące do azyrydiny. Przykład reakcji aza-Darzensa *N*-fenyloiminy benzaldehydu z litową pochodną sulfonu chlorometylofenylowego przebiegającej z wysoką wydajnością (94%) azyrydiny **2.14** przedstawia schemat 2.40. ⁷⁶



Schemat 2.40

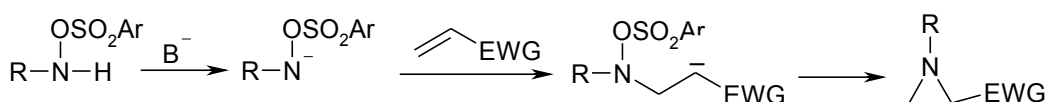
W wyniku reakcji aza-Darzensa karboanionu generowanego z bromooctanu etylu z iminami otrzymuje się ważną grupę azyrydyn posiadających podstawnik etoksykarbonylowy.⁷⁷ Łącząc reakcję aza-Darzensa oraz Reformackiego możliwe było otrzymanie fluoroazyrydyn (schemat 2.41).⁷⁸ Przebieg reakcji jest znacznym stopniu zależny od podstawników przy wiązaniu iminowym. Zastąpienie podstawnika benzyłowego na iminowym atomie azotu grupą metylową spowodowało spadek wydajności azyrydyny ze 100% do zera. Natomiast zamiana podstawnika aromatycznego na alifatyczny na iminowym atomie węgla powodowała spadek wydajności z 85% azyrydyny, gdy podstawnikiem był fenyl do 70% gdy podstawnikiem był metyl. Nie zaobserwowano znaczącego wpływu na wydajność azyrydyn rodzaju podstawnika w pierścieniu aromatycznym. Azyrydyny zawierające odpowiednio w pierścieniu w pozycji *para* podstawnik: H, CF₃, Me otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami.



Schemat 2.41

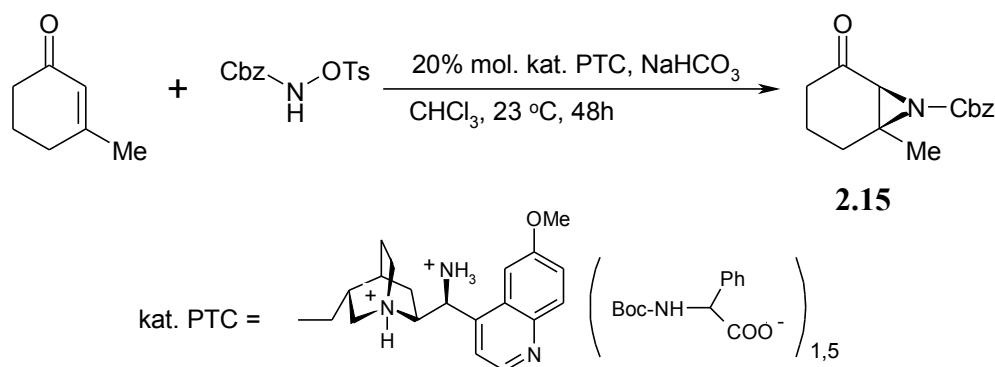
Według mechanizmu podobnego do reakcji aza-Darzensa przebiega reakcja ylidów siarkowych z iminami. W wyniku przyłączenia ylidu do iminy powstaje betaina, która ulega wewnątrzcząsteczkowemu nukleofilowemu podstawieniu 1,3, tworząc pierścień azyrydynowy oraz siarczki lub sulfotlenki oraz reakcji ylidów siarkowych z iminami.⁶²

Synteza azyrydyn w reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia grup nukleofugowych na atomie azotu nukleofilami węglowymi (droga C) ma również duże znaczenie dla syntezy organicznej. Najczęściej reakcje te polegają na przyłączeniu pochodnych hydroksyloamin do akceptorów Michaela. Jest wiele przykładów reakcji pomiędzy O-arylosulfonianami N-podstawionych hydroksyloamin a akceptorami Michaela. Proces ten polega na addycji N-anionu tworzonego z podstawionej hydroksyloaminy do wiązania podwójnego akceptora Michaela. Drugim etapem jest wewnątrzcząsteczkowe podstawienie grupy arylosulfonoksyłowej zlokalizowanej na atomie azotu (schemat 2.42).⁷⁹



Schemat 2.42

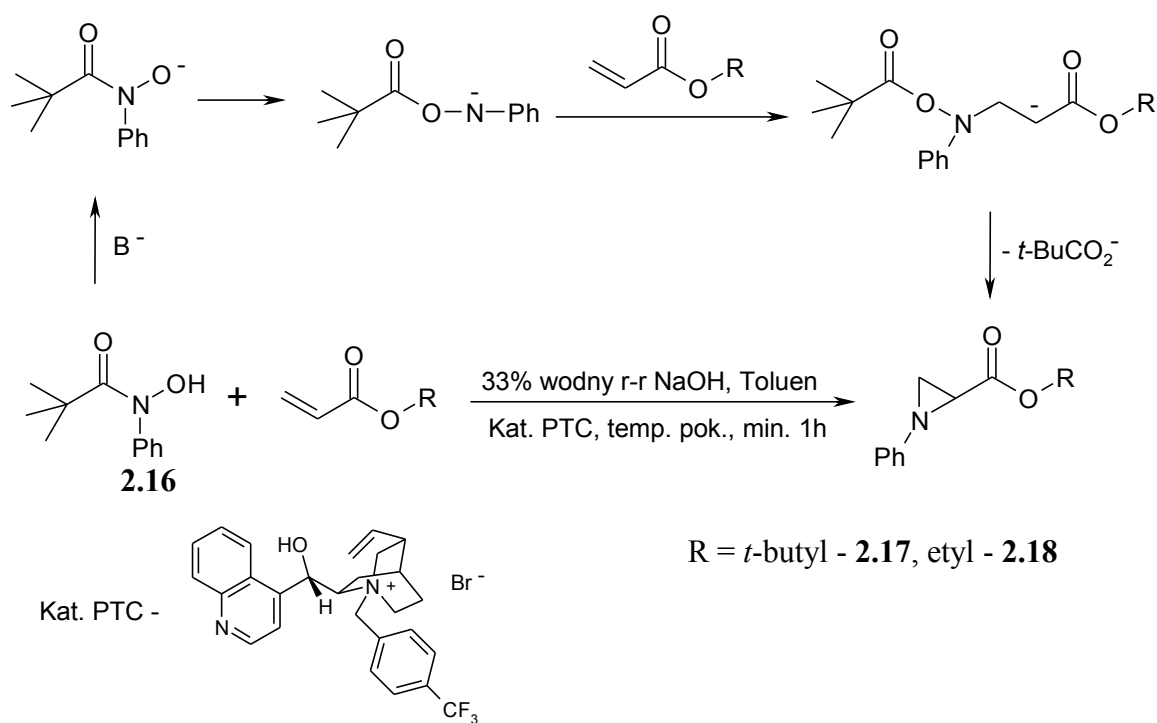
Mniej znana, aczkolwiek ciekawa jest możliwość przeprowadzania tej reakcji w warunkach PTC. W wyniku takiego podejścia idea reakcji pozostaje niezmienną, a rozszerzone jest spektrum reagentów – co ma znaczenie szczególnie w reakcjach wieloetapowych. W tym przypadku pierwszym etapem jest addycja N-anionu, generowanego z podstawionej O-tosylowanej hydroksyloaminy, do wiązania podwójnego akceptora Michaela. Drugim etapem jest wewnątrzcząsteczkowe podstawienie grupy sulfonyloksylowej zlokalizowanej na atomie azotu. Zastosowanie podstawnika bardzo dobrze odchodzącego na atomie tlenu dało możliwość wykorzystania łagodnej zasady i warunków PTC do syntezy enancjoselektywnej. Na przykład azyrydynę **2.15** otrzymano z wydajnością 84% i e.e. 73% (schemat 2.43).⁸⁰



Schemat 2.43

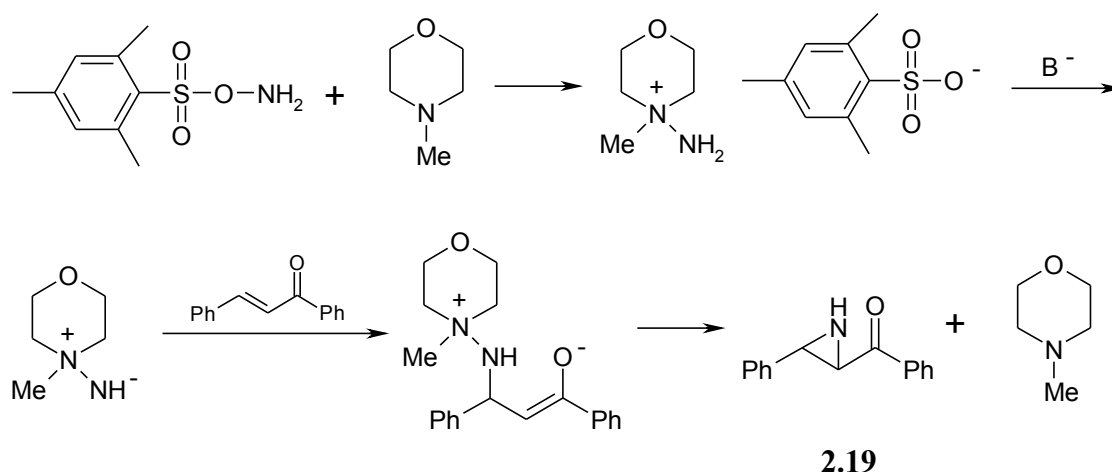
Interesująca jest synteza azyrydyn w reakcji akceptorów Michaela z N-podstawionymi hydroksyloaminami w warunkach PTC, z wykorzystaniem jako katalizatora optycznie czynnej soli amoniowej.

W wyniku reakcji akrylanu *t*-butylu z hydroksyloaminą **2.16** prowadzonej w obecności bromku N-(*p*-trifluorometylobenzylo)cynchoniniowego (schemat 2.44) otrzymano azyrydynę **2.17** z wydajnością 79% oraz e.e. 45%. Zamiana akrylanu *t*-butylu na akrylan etylu dała azyrydynę **2.18** z wydajnością tylko 27% i e.e. 55%.⁸¹ Niska wydajność azyrydyny **2.18** była spowodowana prawdopodobnie hydrolizą grupy estrowej, czego autorzy nie przedyskutowali.



Schemat 2.44

Możliwa jest także addycja hydroksyloaminy,⁸² lub metoksyaminy⁸³ do akceptora Michaela i następnie funkcjonalizacja grupy hydroksylowej tak by stała się grupą łatwo odchodzącą. Kolejnym wariantem tej reakcji jest generowanie *in situ* w środowisku reakcji jonu obojnaczego hydrazyny. Najpierw następuje aminowanie aminy trzeciorzędowej, np. N-metylomorfoliny, za pomocą O-mezytylenosulfonylohydroksyaminy, w wyniku czego powstaje czwartorzędowa sól amoniowa – pochodna hydrazyny. W obecności zasady następuje deprotonowanie grupy aminowej, prowadzące do jonu obojnaczego pochodnej hydrazyny, który ulega addycji do akceptora Michaela z utworzeniem enolanu. Ostatnim etapem jest cyklizacja z odejściem aminy trzeciorzędowej, dająca azyrydynę **2.19** z wydajnością 85%, gdy N-metylomorfolina była użyta w ilości stechiometrycznej. Zastosowanie N-metylomorfoliny w ilości poniżej stechiometrycznej (20% molowych) minimalnie obniżyło wydajność azyrydyny **2.19** do 80% (schemat 2.45).⁸⁴



Schemat 2.45

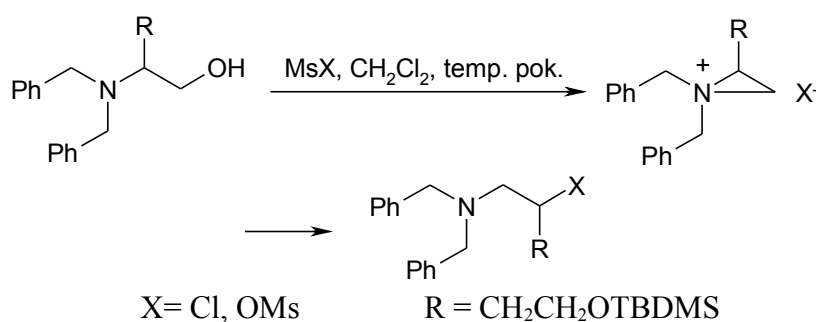
Użycie aminy trzeciorzędowej w ilościach katalitycznych otworzyło możliwości opracowania wariantu enancjoselektywnego tej reakcji. Ta sama reakcja (schemat 2.45) przeprowadzona w obecności jako aminy trzeciorzędowej optycznie czynnej zasady Trögera zamiast N-metylomorfoliny dała azyrydynę **2.19** z wydajnością 90% w przypadku użycia stechiometrycznej ilości zasady Trögera oraz 81% przy użyciu 30% molowych. W obu przypadkach e.e. Wyniosło 55%,⁸⁴ co otwiera nowe możliwości w enancjoselektywnej syntezie azyrydyn. Rozwinięciem powyższej reakcji było zastosowanie jako donora azotu difenylfosfinianu hydroksyloaminy oraz użycie jako katalizatora chininy.⁸⁵ Jednak ten wariant przyniósł wyniki gorsze, niż w przypadku zastosowania zasady Trögera.

Zastosowanie organokatalizy, gdzie katalizatorami były pochodne pirolidyny, a związkiem azotowym był podstawiony octan hydroksyloaminy umożliwiło otrzymanie azyrydyn zawierających grupę formylową połączoną z węglem pierścieniowym.⁸⁶

Jak wspomniałem wcześniej, opisano niewiele przykładów podstawienia atomu halogenu połączonego z atomem azotu w reakcji z karboanionami.²⁹ W latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku opisano syntezę chinuklidyny, w której tworzenie pierścienia następuje poprzez wewnątrzcząsteczkowe podstawienie atomu bromu w pochodnej N-bromopiperidyny w reakcji z enolem.⁸⁷ W trakcie prowadzonych przeze mnie badań nad reakcją cyklizacji N-chloroamin zawierających w pozycji γ centrum karboanionowe ukazała się praca Bewa, który otrzymał szereg azyrydyn w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji podstawienia karboanionów zawierających w pozycji γ – ugrupowanie N-chloroaminowe.³⁹

2.5. Synteza i reakcje kationów azyrydyniowych

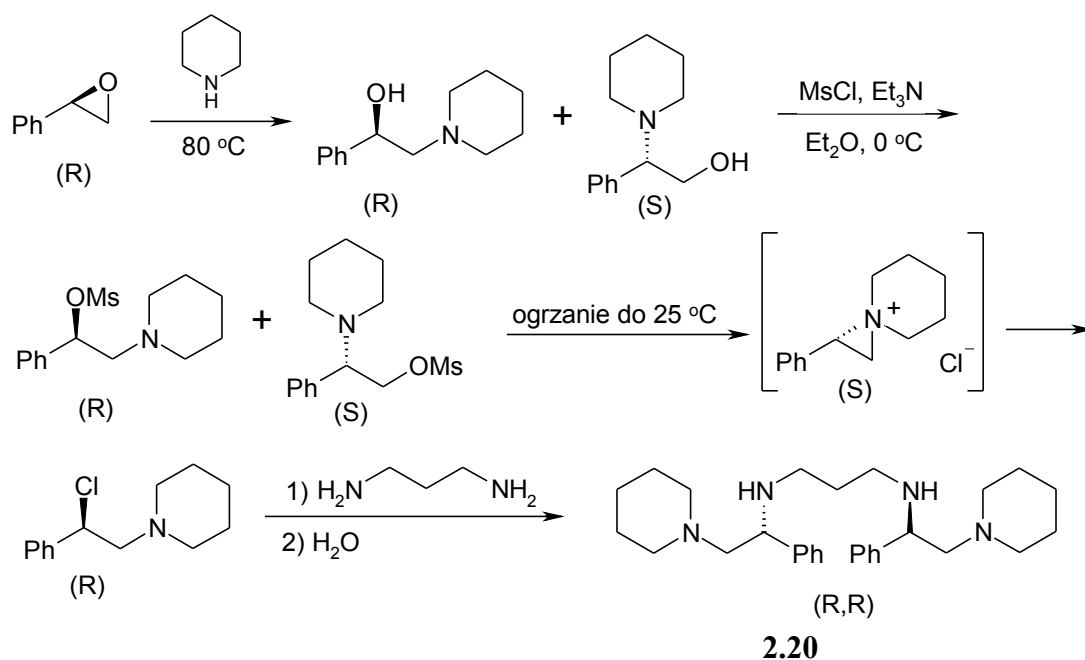
Kationy N,N-dialkiloazyrydyniowie są związkami niestabilnymi i ulegają reakcji otwarcia pierścienia nawet tak słabym nukleofilem, jakim jest anion chlorkowy.⁸⁸ Zazwyczaj kationy azyrydyniowe są wykorzystywane jako związki pośrednie generowane *in situ* w środowisku reakcji. Na przykład w wyniku działania na β -alkilo- β -dibenzylaminoetanól chlorkiem mesyłu lub bezwodnikiem mesyłowym, po etapie mesylowania grupy hydroksylowej następuje wewnątrzcząsteczkowe podstawienie prowadzące do pierścienia azyrydyniowego, który następnie ulegał otwarciu anionem chlorkowym lub mesyłowym od strony atomu węgla drugorzędowego, dając odpowiednio α -N,N-dibenzylamino- β -chloroetan (schemat 2.46).⁸⁹



Schemat 2.46

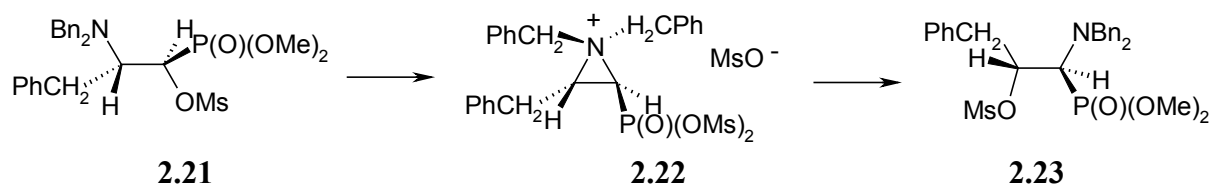
To przegrupowanie soli azyrydyniowej znalazło zastosowanie w syntezie tetraaminowej zasady Konga o symetrii C_2 , stosowanej do tworzenia litowych zasad optycznie czynnych (schemat 2.47). W pierwszym etapie syntezy następuje nieselektywne otwarcie tlenku styrenu o konfiguracji R pirolidyną, w wyniku czego powstaje mieszanina dwóch izomerycznych aminoalkoholi. W kolejnym etapie przeprowadza się przekształcenie grupy hydroksylowej w pochodną mesyłową w temperaturze 0 °C. Ogrzanie mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej powoduje wewnątrzcząsteczkowe podstawienie grupy mesylovej, prowadzące do soli azyrydyniowej o konfiguracji S. Nietrwała sól azyrydyniowa ulega otwarciu jonem chlorkowym, prowadząc tylko do jednego izomeru o konfiguracji R. Ostatnim etapem jest reakcja z 1,3-diaminopropanem, w wyniku której powstaje tylko jeden enancjomer **2.20** o konfiguracji (R,R) i wysokiej czystości enancjomerycznej ee 99,9%.⁹⁰

Gdy sól azyrydyniowa zawiera podstawniki przy obu atomach węgla pierścienia azyrydyniowego, otwarcie pierścienia azyrydyniowego anionem chlorkowym jest nieselektywne.⁹¹



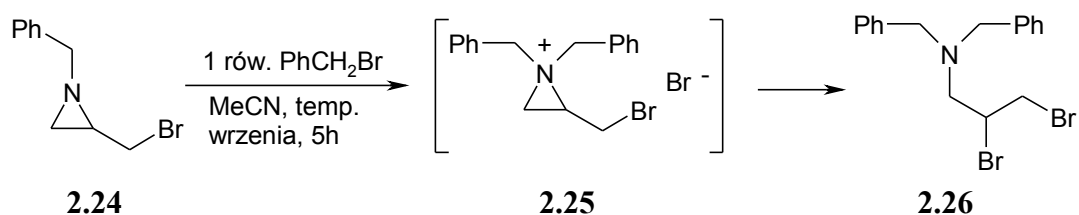
Schemat 2.47

Na podstawie badań z wykorzystaniem spektroskopii ^1H oraz ^{31}P NMR, stwierdzono (schemat 2.48), że kation azyrydyniowy **2.22** tworzący się *in situ* ze związku **2.21** nie jest związkiem stabilnym i ulega natychmiastowemu otwarciu anionem mesyjanowym.⁹² Podczas przebiegu tego procesu największe stężenie kationu azyrydyniowego **2.22** jakie zaobserwowano wynosiło 11%. Po 5h w mieszaninie reakcyjnej ustalała się równowaga pomiędzy związkami **2.22** (1%) i **2.23** (99%).



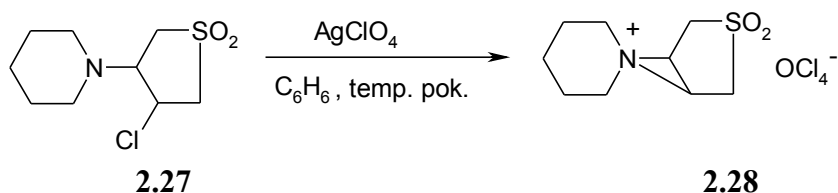
Schemat 2.48

W przypadku alkilowania N-benzyloazyrydyny **2.24** bromkiem benzyłu stwierdzono, że w pierwszym etapie tworzy się sól azyrydyniowa **2.25**, która jest następnie otwierana anionem bromkowym (schemat 2.49) dając bromopochodną **2.26** z ilościową wydajnością.⁹³



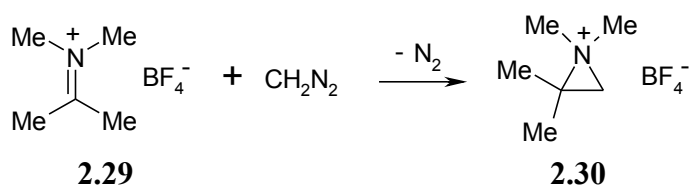
Schemat 2.49

Łatwość otwarcia pierścienia azyrydyniowego nawet tak słabymi nukleofilami jak jony chlorkowe czy mesylnowe powoduje, że niewiele jest informacji o wydzieleniu i identyfikacji takich soli. Stabilne sole azyrydyniowe z anionem nadchloranowym otrzymano przesuwając równowagę reakcji (schemat 2.50) między solą azyrydyniową **2.28** a β-chloroaminą **2.27** poprzez całkowite usunięcie z układu anionów chlorkowych, które były strącane w postaci AgCl.⁹⁴ Sól **2.28** otrzymano z wydajnością 98%.



Schemat 2.50

Sole azyrydyniowe z anionem tetrafluoroboranowym otrzymano w dwojaki sposób: analogicznie jak w przypadku soli **2.28**, lub poprzez addycję karbenu do wiązania podwójnego soli iminiowej **2.29** (schemat 2.51).⁹⁵ Sól **2.30** została otrzymana w tej reakcji z wydajnością 46%.



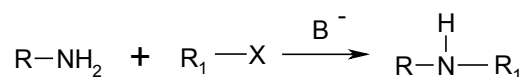
Schemat 2.51

2.6. Metody syntezy amin drugorzędowych – dialkiloamin

Dialkiloaminy stanowią niezmiernie ważną i liczną grupę związków. Z tego powodu jak i ze względu na dużą liczbę zastosowań amin drugorzędowych, istnieje wiele metod ich syntezy.⁹⁶ Metody te można podzielić na następujące typy reakcji:

- alkirowania
- redukcji
- addycji nukleofili oraz rodników do imin
- reakcja Michaela

Alkirować można amoniak, lub aminy pierwszorzędowe halogenkami alkirowymi. Reakcja przebiega według mechanizmu S_N2 (schemat 2.52). W przypadku syntezy amin prostych przebieg reakcji jest mało selektywny. Powstająca amina drugorzędowa **2.31** może ulec dalszemu procesowi alkirowania, w wyniku czego otrzymujemy aminę trzeciorzędową, lub przy dostatecznym nadmiarze czynnika alkirowującego sól tetraalkiloamoniową.⁹⁷



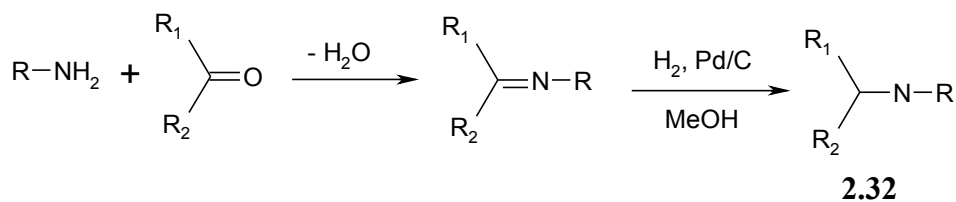
2.31

R - alkil, aryl, R₁ - alkil

Schemat 2.52

Dialkiloaminy można uzyskać drogą alkirowania z dużą selektywnością w wyniku reakcji anionów azotowych utworzonych z N-alkilosulfonamidów, N-alkiloamin i innych ze związkami alkirowującymi. Amidy te powstają drogą reakcji amin pierwszorzędowych z odpowiednimi chlorkami sulfonylowymi i acylowymi. Po reakcji alkirowania usunięcie grup elektronoakceptorowych daje dialkiloaminy.

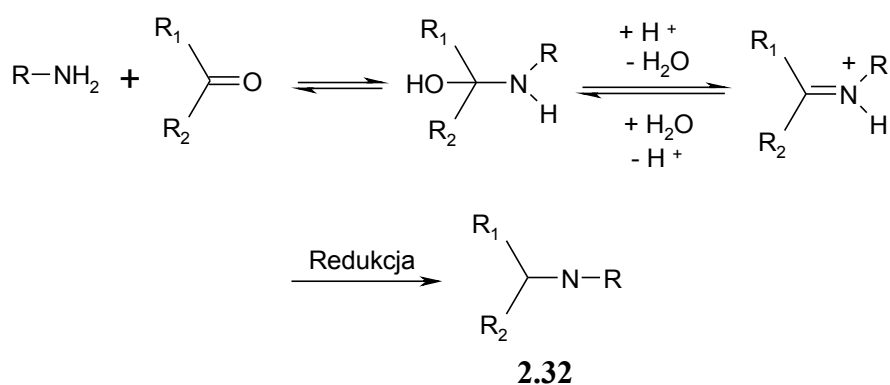
Istnieje wiele wariantów syntezy amin drugorzędowych drogą redukcji. Niewątpliwie najważniejszy to redukcyjne alkirowanie amin pierwszorzędowych aldehydami i ketonami. Proces syntezy amin drugorzędowych polega na przyłączeniu aminy do grupy karbonylowej i eliminacji z utworzeniem podstawionej iminy i następnie jej redukcji do pożądanej aminy **2.32** (schemat 2.53). Najbardziej popularną metodą jest redukcja iminy wodorem na palladzie osadzonym na węglu aktywnym.



R – alkil, aryl, R₁, R₂ – alkil, aryl, H

Schemat 2.53

Opracowano także wariant tej reakcji, w którym imina jest generowana *in situ* w środowisku reakcji i poddawana natychmiastowej redukcji do aminy **2.32** (schemat 2.54). W celu zwiększenia wydajności aminy **2.32** stosuje się łagodne odczynniki redukujące aby zminimalizować proces redukcji grupy karbonylowej.



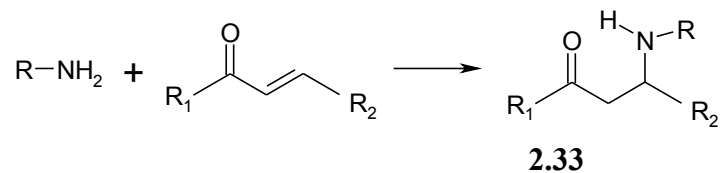
R – alkil, aryl, R₁, R₂ – alkil, aryl, H

Schemat 2.54

Najlepszymi czynnikami redukującymi okazały się pochodne borowodorków: NaBH₃CN oraz NaBH(OAc)₃.⁹⁸ Redukcja N-alkiloamidów, zazwyczaj LiAlH₄ również prowadzi do amin drugorzędowych.

Ważną drogą syntezy amin drugorzędowych zawierających podstawnik elektroakceptorowy jest addycja typu Michaela amin do związków α, β – nienasyconych (schemat 2.55). W wyniku addycji aminy pierwszorzędowej do związku α, β – nienasyconego, powstaje amina drugorzędowa **2.33**. Otrzymana amina może przyłączyć kolejną cząsteczkę związku α, β – nienasyconego, dając aminę trzeciorzędową. Przebadano wiele wariantów tej reakcji w poszukiwaniu dobrego katalizatora, który

by selektywnie zatrzymywał reakcję na etapie aminy drugorzędowej, niestety, jednak często reakcja nie zatrzymuje się na etapie aminy drugorzędowej, tylko prowadzi do aminy trzeciorzędowej.



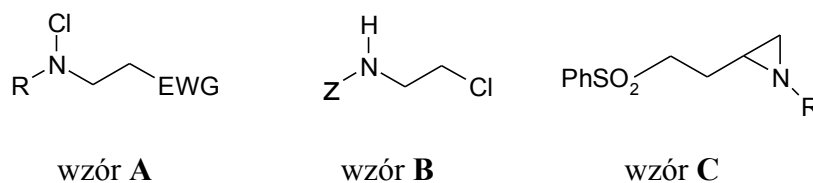
R, R₁, R₂ = alkil, aryl, H

Schemat 2.55

3. Wyniki własne

Celem mojej pracy było ustalenie, czy aza-analogi γ -halokarboanionów zachowują się podobnie do γ -halokarboanionów, a mianowicie czy wstępują w szybką reakcję wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 prowadzącego do pierścieni trójczłonowych i czy możliwe są międzycząsteczkowe reakcje tych haloanionów z aktywnymi partnerami elektrofilowymi. Mogłem oczekiwać, że przyłączenie aza-analogu γ -halokarboanionu do grupy karbonylowej aldehydu, grupy iminowej aktywnych N-podstawionych imin i wiązania podwójnego akceptorów Michaela doprowadzi do wytworzenia anionowego adduktu, który może ulec reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego 1,5, prowadzącego do pięcioczłonowych układów heterocyklicznych.

Jako modelowe prekursorzy aza-halokarboanionów wybrałem dialkilo-N-haloaminy zawierające w pozycji β -podstawniki stabilizujące karboaniony (schemat 3.1, wzór **A**), pochodne β -chloroetyloaminy zawierające przy atomie azotu podstawniki stabilizujące ładunek ujemny (schemat 3.1, wzór **B**) oraz pochodne 1-fenylosulfonylo-3,4-azyrydynobutanu (schemat 3.1, wzór **C**).



Schemat 3.1

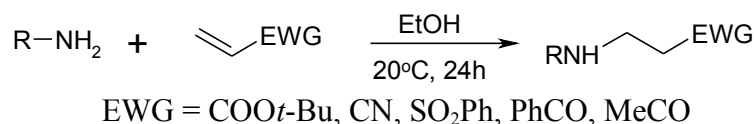
W pierwszym przypadku karboanion wytworzony w wyniku oderwania protonu od grupy metylenowej sąsiadującej z podstawnikiem stabilizującym karboanion w związku **A** ma, podobnie do γ -halokarboanionów, atom chloru w pozycji γ , jednak nie połączony z atomem węgla lecz azotu. W drugim przypadku oderwanie protonu od związku **B** prowadzi do utworzenia anionu z ładunkiem na atomie azotu, zawierającego w pozycji γ chlor połączony z atomem węgla. W trzecim przypadku podobieństwo do γ -halokarboanionu polega na znanej zdolności pierścienia azyrydynowego do spełniania funkcji grupy opuszczającej drogą otwarcia pierścienia azyrydynowego w wyniku ataku czynnika nukleofilowego.

3.1. Synteza i reakcje γ -aza- γ -chlorokarboanionów

3.1.1. Synteza amin zawierających w pozycji β grupę elektroakceptorową

Podstawowymi związkami wyjściowymi do wytwarzania γ -aza- γ -chlorokarboanionów, a więc karboanionów zawierających w pozycji β układ N-chloroaminy, są aminy drugorzędowe zawierające w pozycji β grupę elektroakceptorową. Aminy takie w wyniku chlorowania przy atomie azotu powinny dać N-chloroaminy, pożądane związki wyjściowe, prekursory γ -aza- γ -chlorokarboanionów. Oczywistą metodą syntezy takich amin drugorzędowych jest przyłączanie amin pierwszorzędowych do alkenów zawierających podstawniki elektroakceptorowe – akceptorów Michaela, tzw. reakcja aza-Michaela. Alkiloaminy są aktywnymi czynnikami nukleofilowymi i przyłączają się spontanicznie do estrów kwasu akrylowego, akrylonitrylu czy sulfonu fenyloowo-winyłowego, tworząc odpowiednie aminy drugorzędowe, w większości przypadków opisane w literaturze. Niemniej jednak konieczne było opracowanie szczegółowych warunków reakcji zapewniających wysokie wydajności produktów i selektywność przyłączenia. Należało również oczekiwać biegnącej równolegle reakcji bis-addycji, prowadzącej do niepożądanych amin trzeciorzędowych. Należało tak dobrać stechiometrię reagentów oraz warunki reakcji, aby zminimalizować proces powstawania amin trzeciorzędowych, a jednocześnie zapewnić wysoki stopień przereagowania.

Najbardziej dogodnym sposobem przeprowadzenia syntez okazało się zmieszanie równomolowych ilości aminy pierwszorzędowej z elektrofilowym alkenem, np. akrylanem *t*-butylu w etanolu w temperaturze 5 – 10°C i następnie pozostawienie takiej mieszaniny w temp. pokojowej na dłuższy okres czasu (zazwyczaj 24h) (schemat 3.2). W tych warunkach addycja amin do akrylanu *t*-butylu przebiegała zadowalająco. Pożądane aminy drugorzędowe otrzymałem z wysokimi wydajnościami.



Schemat 3.2

W analogicznych warunkach addycja amin pierwszorzędowych do innych wybranych akceptorów Michaela: akrylonitrylu i sulfonu fenyloowo-winyłowego przebiegała zadowalająco. Wyniki reakcji amin pierwszorzędowych z wybranymi akceptorami Michaela przedstawiłem w tabeli 3.1.

Addycja *t*-butyloaminy do różnych akceptorów Michaela, mimo dużej zawady przestrzennej grupy

t-butylowej biegnie zadowalająco. Jedynie w przypadku addycji do akrylanu *t*-butylu należało wydłużyć czas reakcji do 72h, aby otrzymać zadowalający stopień przereagowania (tab. 3.1, nr 3). Produkty przyłączenia amin pierwszorzędowych do akrylonitrylu otrzymałem z wydajnościami wyższymi o kilka procent niż w przypadku akrylanu *t*-butylu. Równie dobre wyniki otrzymałem w reakcji addycji benzyloaminy oraz α -metylo-benzyloaminy i 1-amino-1-fenylocyklopropanu do akrylonitrylu. W przypadku dwóch pierwszych amin produkty przyłączenia uzyskałem z bardzo dobrymi wydajnościami (84 i 85%), (tab. 3.1, nr 14, 15), natomiast w przypadku 1-amino-1-fenylocyklopropanu, w którym atom azotu jest osłonięty przestrzennie, mogłem zastosować nadmiar akrylonitrylu nie ryzykując addycji drugiej cząsteczki akrylonitrylu. W tym przypadku reakcja biegła dopiero w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, niemniej jednak produkt addycji otrzymałem z ilościową wydajnością (tab. 3.1, nr. 16).

Sulfon fenyloowo-winyłowy okazał się bardziej aktywny w reakcji z pierwszorzędowymi aminami od akrylanu *t*-butylu i akrylonitrylu. Produkty addycji do tego sulfonu otrzymałem z wydajnościami przekraczającymi w większości przypadków 90%, (tab. 3.1, nr. 17-20) Addycja 1-amino-1-fenylocyklopropanu do tego sulfonu biegła w temperaturze pokojowej, a produkt addycji otrzymałem z wydajnością 98% (tab. 3.1, nr. 21).

Z uwagi na duże zawady przestrzenne i łatwość rozszczepienia wiązania węgiel-azot w trifenyloaminy, amina drugorzędowa zawierająca podstawnik trifenyloaminy wydawała się interesującym substratem do dalszych badań. Jednak liczne próby przyłączenia trifenyloaminy do akrylanu *t*-butylu przeprowadzone w różnych warunkach, np.: ogrzewanie substratów do wrzenia w etanolu, acetonitrylu lub wodzie przez dłuższy czas, nie doprowadziły do uzyskania produktu addycji. Należy zauważyć, że w literaturze nie ma opisanych przykładów addycji tej aminy do estru i nitrylu kwasu akrylowego.

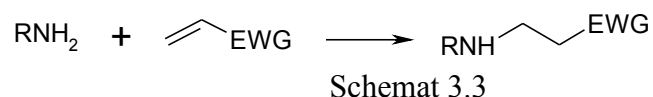
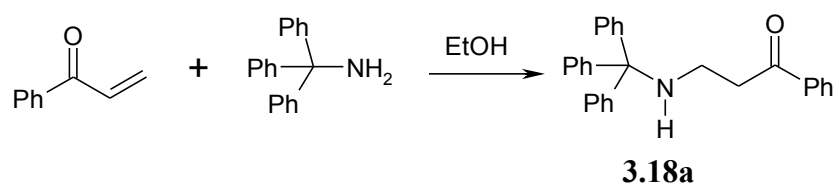


Tabela 3.1. Addycja amin do akceptorów Michaela zgodnie ze schematem 3.3

Nr	R	EWG	Produkt	Wydajność	Uwagi
1	n-Pr	CO ₂ <i>t</i> -Bu	3.1a	78%	
2	allil	CO ₂ <i>t</i> -Bu	3.2a	82%	
3	<i>t</i> -Bu	CO ₂ <i>t</i> -Bu	3.3a	70%	72h
4	Ph ₃ C	CO ₂ <i>t</i> -Bu	brak	-	EtOH, temp. wrzenia, 12h
5	Ph ₃ C	CO ₂ <i>t</i> -Bu	brak	-	MeCN, temp. wrzenia, 12h
6	Ph ₃ C	CO ₂ <i>t</i> -Bu	brak	-	H ₂ O, temp. wrzenia, 12h
7	Ts	CO ₂ <i>t</i> -Bu	brak	-	EtOH, temp. wrzenia, 24h
8	Me	CN	3.4a	84%	
9	Et	CN	3.5a	89%	
10	<i>n</i> -Pr	CN	3.6a	89%	
11	<i>i</i> -Pr	CN	3.7a	86%	
12	allil	CN	3.8a	77%	
13	<i>t</i> -Bu	CN	3.9a	78%	
14	PhCH ₂	CN	3.10a	84%	
15	Ph(Me)CH	CN	3.11a	85%	
16	PhC(CH ₂) ₂	CN	3.12a	100%	1,1 rów. CH ₂ =CHCN, temp. wrzenia, 6h
17	Me	SO ₂ Ph	3.13a	91%	
18	<i>n</i> -Bu	SO ₂ Ph	3.14a	83%	12h
19	<i>t</i> -Bu	SO ₂ Ph	3.15a	96%	
20	PhCH ₂	SO ₂ Ph	3.16a	93%	
21	PhC(CH ₂) ₂	SO ₂ Ph	3.17a	98%	12h
22	Ph ₃ C	PhCO	3.18a	68%	
23	Ph	PhCO	3.19a	76%	
24	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	MeCO	3.20a	60%	
25	PhCH ₂	MeCO		-	
26	PhCH ₂	MeCO		-	Dodatek kwasu octowego
27	Me	SO ₂ Ph*	3.21a	94%	

* w pozycji α – do EWG znajduje się chlor

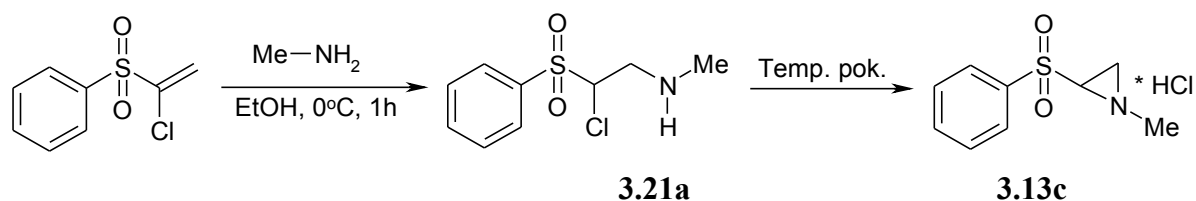
Na istotne trudności napotkałem podczas prób otrzymania amin drugorzędowych w reakcji przyłączania aza-Michaela prostych amin alifatycznych do fenylo-winylo ketonu. Podobnie negatywne wyniki dała próba addycji aza-Michaela benzyloaminy do tego ketonu. Najwyraźniej reakcje bieły wielokierunkowo, również drogą przyłączenia do grupy karbonylowej, co uniemożliwiło mi uzyskanie pożądanych produktów. Nawet próba przyłączenia do fenylo-winylo ketonu *t*-butyloaminy, która powinna być najmniej podatna na reakcje uboczne, nie prowadziła do uzyskania pożądanego produktu przyłączenia. Natomiast addycja trifenyloaminy do fenylo-winylo ketonu, przeprowadzona drogą zmieszania reagentów w etanolu przebiegła zadowalająco. Produkt przyłączenia - aminę **3.18a** otrzymałem z wydajnością 68% (schemat 3.4).



Schemat 3.4

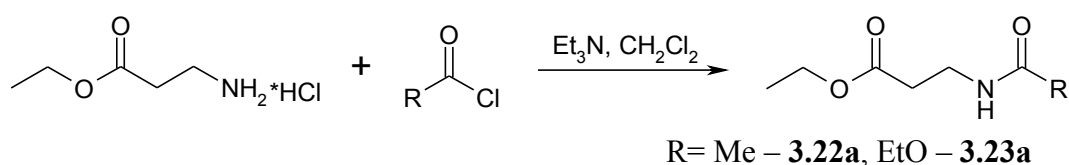
Również reakcja addycji aniliny i *p*-chloroaniliny do tego ketonu przebiegła w tych warunkach z dobrą wydajnością. Prawdopodobnie wypadanie z mieszaniny reakcyjnej stałych produktów przyłączenia zmniejszyło prawdopodobieństwo przebiegu reakcji ubocznych.

Postanowiłem także otrzymać aminę z dodatkowym podstawnikiem chlorowcowym w pozycji β względem grupy aminowej. W tym celu zsyntezowałem sulfon 1-chlorowinylo-fenyłowy i dokonałem addycji metyloaminy do niego. Pożądany sulfon fenyłowo-1-chloro(-2-N-metyloamino)etyłowy **3.21a** otrzymałem z wydajnością 94%. Okazał się on związkiem mało stabilnym i w temp. pokojowej ulegał spontanicznej reakcji cyklizacji do chlorowodorku azyrydyny **3.13c** (schemat 3.5)



Schemat 3.5

Do badań reakcji γ -aza- γ -chlorokarboanionów celowe było włączenie N-acylowych pochodnych N-chloroamin zawierających w pozycji β podstawniki elektroakceptorowe. Jako najprostsze przykłady wybrałem estry etylowe N-acetylo i N-etoksykarbonylo β -alaniny. Z uwagi na niską nukleofilowość azotu w amidach i uretanach N-acylowych pochodnych estru β -alaniny nie mogłem otrzymać drogą reakcji aza-Michaela z estrami kwasu akrylowego. Bardzo prosta i skuteczna okazała się droga acylowania estru etylowego β -alaniny uwalnianego z chlorowodoru *in situ* z chlorkiem acetylu i chloromrówczanem etylu (schemat 3.6). Pochodną acetylową **3.22a** otrzymałem z wydajnością 79,6%, a etoksykarbonylową **3.23a** z wydajnością 85%.



Schemat 3.6

Interesującym prekursorem N-chloroamin wydawała się także amina pierwszorzędowa zawierająca w pozycji β ugrupowanie stabilizujące karboanion. Jako modelową aminę wybrałem ester etylowy β -alaniny **3.24a**. Otrzymałem go poprzez zobojętnienie chlorowodoru estru etylowego β -alaniny węglanem sodu. Wydajność była niska (37%) ze względu na powstawanie β -peptydu.

3.1.2. Synteza N-chloroamin zawierających w pozycji β grupę elektroakceptorową

Kolejnym etapem było opracowanie metody przekształcenia otrzymanych amin drugorzędowych w N-chloroaminy drogą chlorowania. Biorąc pod uwagę, że N-chloroaminy były podstawowymi związkami do dalszych badań, konieczne było opracowanie prostej i wydajnej metody N-chlorowania amin drugorzędowych. W literaturze opisano N-chlorowanie amin różnymi czynnikami chlorującymi: gazowym chlorem, podchlorynem sodu, podchlorynem *t*-butylu, NCS oraz kwasem trichloroizocyjanurowym (TCI). Po przeanalizowaniu tych informacji uznałem, że najbardziej dogodnym czynnikiem chlorującym aminy powinien być TCI. Jest to związek tani, trwały, dobrze rozpuszczalny w chlorku metylenu i octanie etylu, a powstający w wyniku reakcji chlorowania kwas izocyjanurowy (KIC) jest słabo rozpuszczalny w tych rozpuszczalnikach, co powinno ułatwiać wydzielenie produktów chlorowania.

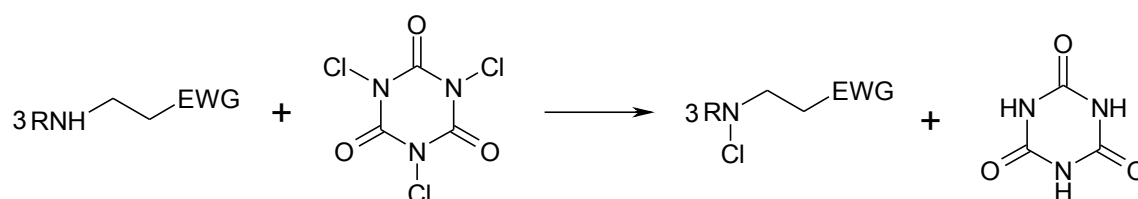
Wstępne próby chlorowania modelowej aminy – produktu przyłączenia metyloaminy do sulfonu fenyloowo-winyłowego **3.13a** – tym czynnikiem chlorującym przeprowadzone w chlorku metylenu i octanie etylu w temp. 0 °C dały bardzo dobre wyniki. Oczekiwaną N-chloroaminę otrzymałem z wydajnością odpowiednio 88% (reakcja w CH₂Cl₂, w ciągu 1h) i 94% (AcOEt, 15 min.) w skali 3 mmoli. Z uwagi na umiarkowaną trwałość N-chloroamin arsenał metod oczyszczania musiał zostać ograniczony do metod nie wymagających ogrzewania i długotrwałej ekspozycji na światło. Problemem okazało się oddzielenie powstałego KIC, który wprawdzie nierozpuszczalny w CH₂Cl₂ i AcOEt powstawał w postaci mazistego osadu. Sączenie mieszaniny reakcyjnej przez warstwę celitu, odparowanie rozpuszczalnika, ponowne rozpuszczenie pozostałości w mieszaninie octan etylu i heksanu (1 : 1) i przesączenie roztworu przez warstwę żelu krzemionkowego usuwało pozostałość KIC, pozwalało po odparowaniu otrzymać czystą N-chloroaminę.

Optymalne warunki, jakie opracowałem dla chlorowania amin drugorzędowych, polegały na dodaniu do ochłodzonego do temperatury + 4 °C roztworu aminy drugorzędowej w octanie etylu TCI w proporcji molowej 3 : 1 (w reakcji chlorowania wykorzystane są wszystkie trzy aktywne atomy chloru TCI), tak aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła powyżej + 15 °C i pozostawieniu mieszaniny reakcyjnej w tej temperaturze na 1h. Przerób mieszaniny reakcyjnej polegał na: filtracji przez warstwę celitu, zateżeniu przesącza, ponownym rozpuszczeniu pozostałości w mieszaninie octan etylu : heksan (1 : 1), przesączeniu roztworu przez warstwę żelu, końcowym zateżeniu mieszaniny reakcyjnej w temp. pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Z uwagi na umiarkowaną trwałość, dalszego oczyszczania N-chloroamin nie przeprowadzałem.

Staranne odparowanie rozpuszczalników pozwalało uzyskać N-chloroaminy o wysokiej czystości. Zastosowanie nadmiaru TCI powoduje trudności jego oddzielenia od produktu co powoduje w dalszej perspektywie szybszy rozkład N-chloroamin, które są światłoczułe oraz ulegają rozkładowi w wyższej temperaturze (w temp. 25 °C rozkład ciekłych N-chloroamin następuje w ciągu kilku dni). Rozkład przebiega prawdopodobnie poprzez procesy rodnikowe.

Opracowana zoptymalizowana procedura N-chlorowania amin drugorzędowych może być stosowana w większej skali. N-chloroaminy używane w dalszych reakcjach otrzymywałem w skali 5,4 mmola lub 54 mmole – gdy dysponowałem większą ilością aminy wyjściowej. Większość otrzymanych N-chloroamin miała postać bezbarwnych, jasno-żółtych lub zielonkawych cieczy o charakterystycznym zapachu chloru. Należało je przechowywać w niskiej temperaturze w zamrażalniku bez dostępu światła, gdyż w temp. pokojowej ulegały powolnemu rozkładowi. Oznaką rozkładu było pojawianie się osadu – chlorowodoru aminy, który był produktem ubocznym prawdopodobnie w wyniku rozpadu rodnikowego. Wyniki chlorowania amin przedstawiłem w tabeli 3.2. N-chlorowanie alifatycznych amin drugorzędowych przebiega spontanicznie z umiarkowanym efektem egzotermicznym dając oczekiwane N-chloroaminy z wysokimi wydajnościami (schemat 3.7).

W wyniku chlorowania amin drugorzędowych, produktów przyłączenia akrylanu *t*-butylu **3.1a**, **3.2a**, **3.3a** otrzymałem odpowiednie N-chloroaminy **3.1b**, **3.2b**, **3.3b** z bardzo wysokimi wydajnościami (tabela 3.2, nr 1-3). Nieco niższe wydajności produktów chlorowania niższych alkilocyjanoetyloamin były prawdopodobnie spowodowane ich lotnością i stratami przy wydzieleniu. W przypadku amin zawierających grupę benzyłową wydajności te były dobre - 85% dla związku **3.10b** i **3.11b**. Chlorowanie amin **3.13a**, **3.14a**, **3.15a** dało N-chloroaminy z wydajnościami bardzo dobrymi (tab. 3.2 nr 13 - 15). N-chloroaminy **3.14b** oraz **3.15b** otrzymałem z wydajnością 96%, a **3.16b** - 98%. W przypadku aminy **3.12a**, gdzie atom azotu jest związany z atomem węgla podstawnika cyklopropylowego próby chlorowania nie doprowadziły do oczekiwanej chloroaminy. Prawdopodobnie powstający przejściowo rodnik na atomie azotu – analog rodnika cyklopropylowometylowego ulega przegrupowaniu z otwarciem pierścienia cyklopropylowego, prowadzącym do wiązania podwójnego. Także w przypadku aminy **3.17a** zawierającej podstawnik fenylosulfonylowy w wyniku reakcji chlorowania nie otrzymałem oczekiwanej N-chloroaminy, a mieszaninę produktów jej rozkładu w temperaturze pokojowej.



Schemat 3.7

Tabela 3.2 Wyniki reakcji chlorowania amin drugorzędowych zgodnie ze schematem 3.7

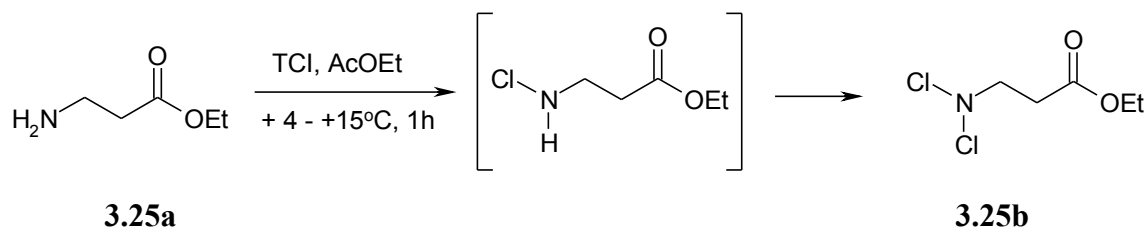
Nr	R	EWG	Substrat	Produkt	Wydajność
1	n-Pr	CO ₂ <i>t</i> -Bu	3.1a	3.1b	99%
2	allil	CO ₂ <i>t</i> -Bu	3.2a	3.2b	95%
3	<i>t</i> -Bu	CO ₂ <i>t</i> -Bu	3.3a	3.3b	95%
4	Me	CN	3.4a	3.4b	73%
5	Et	CN	3.5a	3.5b	67%
6	<i>n</i> -Pr	CN	3.6a	3.6b	75%
7	<i>i</i> -Pr	CN	3.7a	3.7b	74%
8	allil	CN	3.8a	3.8b	93%
9	<i>t</i> -Bu	CN	3.9a	3.9b	94%
10	PhCH ₂	CN	3.10a	3.10b	85%
11	Ph(Me)CH	CN	3.11a	3.11b	85%
12	PhC(CH ₂) ₂	CN	3.12a	3.12b	-
13	Me	SO ₂ Ph	3.13a	3.13b	94%
14	<i>n</i> -Bu	SO ₂ Ph	3.14a	3.14b	96%
15	<i>t</i> -Bu	SO ₂ Ph	3.15a	3.15b	96%
16	PhCH ₂	SO ₂ Ph	3.16a	3.16b	98%
17	PhC(CH ₂) ₂	SO ₂ Ph	3.17a	3.17b	-
18	Ph ₃ C	PhCO	3.18a	3.18b	96%
19	Ph	PhCO	3.19a	3.19b	-
20	<i>p</i> -Cl-Ph	MeCO	3.20a	3.20b	-
21	Me	SO ₂ Ph*	3.21a	3.21b	99%
22	MeCO	CO ₂ Et	3.22a	3.22b	97%
23	EtOCO	CO ₂ Et	3.23a	3.23b	100%
24	H	CO ₂ Et	3.24a	3.24b	92%

* w pozycji α – do PhSO₂ znajduje się atom chloru

Chlorowanie trifenylometrylo- β -benzoiloetyloaminy **3.18a** przebiega z wysoką wydajnością dając związek **3.18b**. Natomiast próby N-chlorowania β -benzoiloetyloaniliny **3.19a** zakończyły się niepowodzeniem. Prawdopodobnie chlorowanie biegło nioselektywnie na atomie azotu i w pierścieniu aromatycznym, a powstające częściowo N-chloroaminy ulegały przegrupowaniu. Obniżenie temperatury reakcji nie przyniosło poprawy wyników. Próby N-chlorowania pochodnych aniliny ograniczyłem do wstępnych eksperymentów które zakończyły się wynikami negatywnymi. N-chlorowanie produktu przyłączenia metyloaminy do sulfonu 1-chlorowinylo-fenylowego **3.21a** dało oczekiwaną N-chloroaminę **3.21b** z bardzo wysoką wydajnością. Związek ten zawierający podstawnik chlorowy w pozycji β – względem reszty N-chloroaminowej, w odróżnieniu od niechlorowanej aminy **3.21a** jest trwały.

Chlorowanie N-acylowych pochodnych β -alaniny przebiegało znacznie wolniej niż amin drugorzędowych, co jest spowodowane mniejszą nukleofilowością azotu amidowego. Niemniej jednak w podwyższonej temp. uzyskałem pożądane N-chloroamidy z wysoką wydajnością. W temp. 35 °C już po 1h związek **3.22b** otrzymałem z wydajnością 97%, a związek **3.23b** z podobną wydajnością po 20h.

Przeprowadziłem również syntezę N,N-dichloro- β -etoksykarbonyloetyloaminy **3.25b** na drodze wyczerpującego N-chlorowania estru etylowego β -alaniny. Chlorowanie to przeprowadziłem stosując odwrotną kolejność mieszania reagentów – wkraplając roztwór aminy **3.25a** do ochłodzonego roztworu TCI. W przypadku zastosowania standardowej procedury – wkraplając roztwór TCI do ochłodzonego roztworu w mieszaninie reakcyjnej miałbym: wolną aminę **3.25a**, monochlorowaną aminę oraz dichloroaminę **3.25b**. Nie można otrzymać aminy monochlorowanej, gdyż istnieje w równowadze z aminą **3.25a**, oraz dichloroaminą **3.25b**. Monochloroaminy pierwszorzędowe pod wpływem zasad ulegają także reakcji α -eliminacji dając nitren, oraz reakcji sprzęgania dając pochodne hydrazyny. Dichloroaminę **3.25b** otrzymałem z bardzo dobrą wydajnością – 92% w postaci żółtej cieczy o intensywnym zapachu chloru (schemat 3.8). Związkiem tym operowałem ze szczególną ostrożnością ze względu na małą stabilność w pokojowej temperaturze.

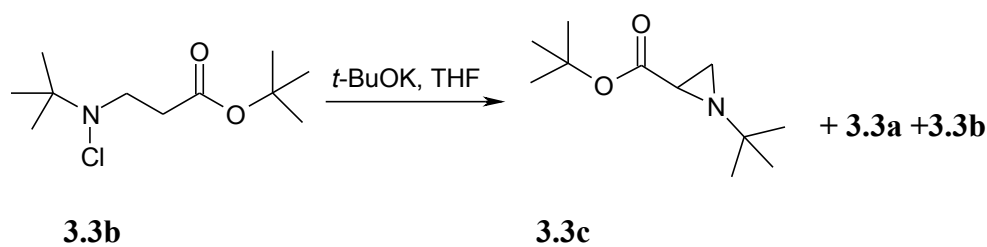


Schemat 3.8

Większość otrzymanych przeze mnie N-chloroamin nie była opisana w literaturze i nie mogłem przeprowadzić ich identyfikacji na podstawie porównania właściwości fizycznych z opisanymi. Mimo nietrwałości i związanych z tym ograniczonych możliwości oczyszczania opracowałem procedurę syntezy i oczyszczania pozwalającą otrzymać N-chloroaminy o wysokiej czystości co zostało potwierdzone dobrymi wynikami analizy elementarnej. Dyskusję widm NMR przedstawiłem na końcu rozdziału 3.

3.1.3. Wytwarzanie i reakcje karboanionów zawierających w pozycji β ugrupowanie N-chloroaminowe

Celem tych badań było uzyskanie odpowiedzi na pytanie: czy istnieje analogia między zachowaniem γ -halokarboanionów i ich aza analogów-karboanionów zawierających w pozycji β – ugrupowanie N-chloroaminowe, wytwarzanych z N-chloroamin zawierających w pozycji β – grupy stabilizujące karboaniony. W poprzedniej części tego rozdziału opisałem syntezę podstawionych N-chlorodialkiloamin, prekursorów takich aza- γ -halokarboanionów. Najważniejszym problemem było ustalenie, czy potraktowanie tych związków mocną zasadą prowadzi do oderwania protonu i powstawania karboanionów i jakie reakcje przebiegają z udziałem takich karboanionów. Jak wiadomo, γ -halokarboaniony ulegają szybkiej reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia-1,3, prowadzącej do pochodnych cyklopropanu. Z uwagi na dużą szybkość tej reakcji, często określanej jako γ -eliminacja, reakcje międzycząsteczkowe tych karboanionów przebiegają jedynie z udziałem bardzo aktywnych partnerów elektrofilowych. Moim zadaniem było więc ustalenie czy przedstawione wyżej aza-analogi γ -halokarboanionów zachowują się podobnie i wstępują w reakcje wewnątrzcząsteczkowego podstawienia i międzycząsteczkowego przyłączenia do aktywnych elektrofilów. Wstępne próby wytwarzania karboanionu zawierającego ugrupowanie β -N-chloroaminowe przeprowadziłem ze związkiem modelowym: estrem *t*-butylowym N-*t*-butylo-N-chloro- β -alaniny **3.3b**. Wzorując się na warunkach stosowanych wcześniej do wytwarzania γ -halokarboanionów potraktowałem związek **3.3b** *t*-butanolanem potasu w THF w niskiej temp., a reakcję zakończyłem po 5 min.



Schemat 3.9

Mieszanina reakcyjna zawierała oczekiwaną pochodną azyrydyny **3.3c** (45%), lecz także znaczne ilości niezmienionej N-chloroaminy **3.3b** (33%) i produkt dechlorowania - aminę drugorzędową **3.3a** (21%) (schemat 3.9). Wynik ten wskazuje, że zasada odrywa proton od grupy metylenowej **3.3b** z

utworzeniem karboanionu, który wstępuje w reakcje 1,3-wewnątrzcząsteczkowego podstawienia chloru przy atomie azotu z utworzeniem azyrydyny. Reakcją konkurencyjną było dechlorowanie, prawdopodobnie drogą ataku anionu *t*-butanolanowego na chlor N-chloroaminy. W niskiej temp. obie reakcje przebiegały z małą szybkością, co spowodowało, że część substratu pozostawała niezmienniona.

Powstawanie azyrydyny świadczyło o deprotonowaniu i możliwości następczej reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia powstałym karboanionem chloru w N-chloroaminie. Obserwacja ta sugerowała nową drogę syntezy azyrydyn z dostępnych dialkilo-N-chloroamin podstawionych w pozycji β -grupą elektronoakceptorową. Dla przekształcenia tej obserwacji w nową metodę syntezy azyrydyn należało zbadać szczegółowo wpływ warunków reakcji na przebieg procesu i opracować optymalne warunki zapewniające wysoką wydajność azyrydyn. Należy podkreślić, że azyrydyna i amina drugorzędowa powstająca w wyniku dechlorowania różnią się nieznacznie – azyrydyna ma masę cząsteczkową mniejszą o 2 jednostki. Jednak mimo niewielkiej różnicy masy cząsteczkowej występuje istotna różnica funkcji między dialkiloaminą a azyrydyną – która jest trialkiloaminą. Istotnym problemem była więc metoda rozdziału i analiza mieszaniny poreakcyjnej. Prowadząc reakcję **3.3b** wobec *t*-BuOK w THF w ciągu 1 godziny zbadałem wpływ temp. w zakresie + 25 °C – - 65 °C, produkt wydzieliłem drogą destylacji, zawierał azyrydynę i dialkiloaminę, a wyniki przedstawiłem w tabeli 3.3.

Tabela 3.3 Wpływ temperatury na wyniki reakcji związku **3.3b** z *t*-BuOK

Nr	Temperatura	Wydajność destylatu*	Skład destylatu (GC)	Uwagi
1	25 – 30 °C	77%	95% 3.3c , 5% 3.3a	
2	4 – 10 °C	82%	95% 3.3c , 5% 3.3a	
3	4 – 10 °C	77%	95% 3.3c , 5% 3.3a	Odwrotna kolejność dodawania reagentów
4	-15 – -10 °C	79%	93% 3.3c , 7% 3.3a	
5	-35 – -30 °C	78%	90% 3.3c , 10% 3.3a	
6	-65 – -60 °C	55%	69% 3.3c , 31% 3.3a	

*Wydajność destylatu liczona jest na teoretyczną wydajność azyrydyny z N-chloroaminy.

Produkty reakcji wydzielałem za pomocą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. W tabeli 3.3 przedstawiłem wydajność destylatu, którego skład określałem za pomocą chromatografii gazowej. Przeprowadzone próby wykazały, że w wybranych wstępnie warunkach: zasada i rozpuszczalnik, azyrydyny powstają z dobrymi wydajnościami a niska temp. sprzyja reakcji dechlorowania. Najlepsze wyniki uzyskałem przeprowadzając reakcje **3.3b** z *t*-BuOK w THF i temperaturze 4 °C – 10 °C. Mogłem oczekiwać, że na wynik reakcji może również okazywać wpływ kolejność mieszania reagentów. W przypadku gdy do roztworu N-chloroaminy **3.3b** wprowadzałem roztwór *t*-butanolanu potasu w THF w mieszaninie reakcyjnej powstaje azyrydyna i amina drugorzędowa **3.3.a** oraz pozostaje N-chloroamina **3.3b** i *t*-butanol, może więc przebiegać reakcja chlorowania alkoholu N-chloroaminą **3.3b** prowadząca do podchlorynu *t*-butylu i aminy drugorzędowej **3.3.a**. Natomiast, gdy do roztworu *t*-butanolanu potasu dodaję N-chloroaminę **3.3b** w mieszaninie reakcyjnej jest zawsze nadmiar zasady i azyrydyna, która również może ulec deprotonowaniu. Aby wyjaśnić wpływ kolejności dodawania roztworów reagentów w THF na przebieg reakcji w temperaturze zapewniającej wysoką wydajność azyrydyny (4 °C – 10 °C) przeprowadziłem eksperymenty dodając do roztworu N-chloroaminy **3.3b** roztwór *t*-butanolanu potasu (tab. 3.3, nr 2) oraz do roztworu *t*-butanolanu potasu roztwór N-chloroaminy (tab. 3.3, nr 3). W obu przypadkach uzyskałem prawie identyczne wyniki, nieco lepszą wydajność w drugim wariantcie. W dalszych badaniach, poza szczególnymi przypadkami, reakcje prowadziłem dodając zasadę do roztworu N-chloroaminy.

Następnie na przykładzie związku modelowego **3.3b** zbadałem wpływ innych zasad i rozpuszczalników na wydajność azyrydyny. Wyniki przedstawione w tabeli 3.4 jednoznacznie wskazują, że najlepszą zasadą jest *t*-butanolan potasu, a reakcje należy prowadzić w THF. Etanolan i metanolan sodu w THF są zbyt słabymi zasadami by zapewnić szybkie deprotonowanie, co powoduje znaczny stopień odchlorowania N-chloroaminy i niską wydajność azyrydyny. W rozpuszczalnikach protonowych (metanol, etanol) w reakcjach z udziałem odpowiednich alkoholów nie powstaje karboanion i jedynym procesem jest odchlorowanie. Amidek sodowy jest mocną zasadą, jednak niezależnie od rozpuszczalnika (ciekły amoniak, THF, DMF) powoduje jedynie odchlorowanie, co wskazuje, że przeniesienie chloru od N-chloroaminy do anionu amidkowego jest szybsze od deprotonowania. Użycie jako zasady *t*-butanolanu potasowego zapewnia dobre wydajności azyrydyny również w ciekłym amoniaku. Najprawdopodobniej w niskiej temperaturze nie następuje chlorowanie amoniaku N-chloroaminą.

Tabela 3.4 Wpływ warunków na wyniki reakcji związku **3.3b** z różnymi zasadami.

Nr	Zasada	Rozpuszczalnik	Temperatura	Czas	Skład mieszaniny reakcyjnej (GC)
1	NaH	THF	20 °C	2h	Zwrot 3.3b
2	NaH	THF / DMF	20 °C	18h	31% 3.3c 13% 3.3a 43% 3.3b
3	NaH	DMF	20 °C	24h	58% 3.3c 27% 3.3a 15% 3.3b
4	EtONa	EtOH	20 °C	2h	Zwrot 3.3b
5	EtONa	EtOH	Temp. wrzenia rozp.	1h	57% 3.3a 43% 3.3b
6	MeONa	MeOH	20 °C	2h	Zwrot 3.3b
7	MeONa	MeOH	Temp. wrzenia rozp.	1h	2% 3.3c 30% 3.3a 68% 3.3b
8	MeOK	MeOH	20 °C	2h	Zwrot 3.3b
9	MeOK	MeOH	Temp. wrzenia rozp.	1h	Zesmolenie
10	MeOK	THF	0 °C	1h	44% 3.3c 21% 3.3a 35% 3.3b
11	EtOK	THF	0 °C	1h	52% 3.3c 23% 3.3a 13% 3.3b

Przedstawione wyniki (tab. 3.5) pokazują, że optymalne warunki (warunki A) to wkraplanie roztworu *t*-butanolanu potasu w THF do roztworu N-chloroaminy w THF w temp. 4 °C – 10 °C.

W przypadku gdy w reakcji N-chloroaminy z *t*-butanolanem potasu w THF prowadzonej w warunkach optymalnych drogą dodawania roztworu *t*-butanolanu potasu do N-chloroaminy powstawała znaczna ilość aminy drugorzędowej będącej wynikiem niepożądanego reakcji dechlorowania, reakcje prowadziłem wkraplając roztwór chloroaminy w THF do roztworu *t*-butanolanu potasu w ciekłym amoniaku. Reakcje prowadziłem w temp. wrzenia ciekłego amoniaku, około - 33 °C (warunki B).

Tabela 3.5 Wpływ warunków na wyniki reakcji związku **3.3b** z różnymi zasadami.

Nr	Zasada	Rozpuszczalnik	Temperatura	Czas	Wydajność destylatu*	Skład destylatu (GC)
1	NaNH ₂	NH ₃ (75ml) + THF (10ml)	-33 °C	1h	44%	amina 3.3a
2	NaNH ₂	NH ₃ (50ml) + THF (50ml)	-33 °C	1h	48%	amina 3.3a
3	NaNH ₂	THF (100ml)	4 – 10 °C	1h	64%	amina 3.3a
4	<i>t</i> -BuOK	NH ₃ (50ml) + THF (50ml)	-33 °C	1h	80%	azyrydyna 3.3c
5	<i>t</i> -BuOK	THF (50ml, nasycony NH ₃) + THF (50ml)	4 – 10 °C	1h	73%	96% 3.3c 4% 3.3a

*Wydajność destylatu liczona jest na teoretyczną wydajność azyrydyny z N-chloroaminy.

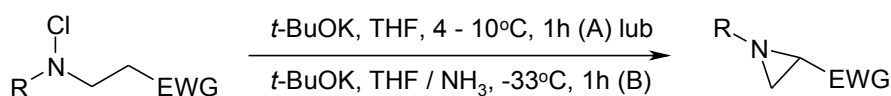
Jednym z najbardziej skutecznych układów do wytwarzania i reakcji karboanionów jest kataliza przeniesienia międzyfazowego PTC.⁹⁹ W warunkach tych rolę zasady spełnia stężony roztwór NaOH w wodzie, a reakcja biegnie dzięki obecności katalizatora, lipofilowej soli tetraalkiloamoniowej, która przenosi karboaniony wytwarzane na granicy faz w głąb fazy organicznej, gdzie biegną dalsze reakcje. Zastosowanie warunków PTC w syntezie azyrydyn w znacznym stopniu uprościłoby syntezę jak i obniżyło jej koszty. Istotnym ograniczeniem zakresu stosowalności metody PTC w reakcjach karboanionów jest umiarkowana zasadowość układu, który można stosować do deprotonowania stosunkowo mocnych CH kwasów. Estry i nityle kwasów alifatycznych mają niewystarczającą kwasowość co powoduje, że układ ten nie nadaje się do przeprowadzania reakcji karboanionów tych związków. Przeprowadziłem kilka prób wytwarzania karboanionów N-chloroamin **3.3b** i **3.13b** działaniem stężonego wodnego roztworu NaOH w obecności chlorku tetrabutylamoniowego. W przypadku N-chloroaminy zawierającej podstawnik fenylosulfonylowy **3.13b** w reakcji ze stężonym wodnym roztworem NaOH z udziałem katalizatora przeniesienia międzyfazowego (Bu₄N⁺Cl⁻), jak i bez katalizatora zaobserwowałem taki sam przebieg reakcji, otrzymałem azyrydynę zawierającą 10% aminy **3.13a**. Natomiast próba reakcji związku **3.3b** zawierającego podstawnik *t*-butoksykarbonylowy dała wynik negatywny. Spowodowane to było faktem, że reakcja tworzenia azyrydyny **3.3c** w temperaturze pokojowej biegła bardzo wolno, na skutek czego mieszanina reakcyjna zawierała dużą ilość odchlorowanej aminy **3.3a**. Próby przyspieszenia reakcji drogą ogrzania mieszaniny reakcyjnej powyżej 30 °C powodowały rozkład N-chloroaminy.

Tak więc ustalone optymalne warunki syntezy azyrydyn drogą wewnątrzcząsteczkowego podstawienia w karboanionach zawierających w pozycji β – układ N-chloroalkiloaminowy to zasada: *t*-BuOK, temp. 4 °C – 10 °C, czas 1h, rozpuszczalnik THF (warunki A). W warunkach tych przeprowadziłem reakcje szeregu N-chloroamin w celu otrzymania odpowiednich azyrydyn (schemat 3.10). W przypadkach, gdy w warunkach standardowych (warunki A) następowało w znacznym stopniu odchlorowanie, reakcje przeprowadzałem wkraplając roztwór N-chloroaminy w THF, do roztworu *t*-BuOK w ciekłym amoniaku (warunki B, schemat 3.10).

W reakcjach karboanionów wytwarzanych z N-chloroamin zawierających ugrupowanie estrowe, tylko w przypadku związku **3.3b** obserwowałem powstawanie odchlorowanej aminy **3.3a**. Natomiast w pozostałych przypadkach powstające karboaniony wstępowały w reakcje wewnątrzcząsteczkowego podstawienia, a proces odchlorowania amin nie przebiegał. Azyrydynę **3.1c** otrzymałem z wydajnością 88%, a **3.2c** z wydajnością 49%. Reakcje N-chloroamin zawierających w pozycji β grupę cyjanową z *t*-BuOK biegły w większości przypadków zgodnie z oczekiwaniem. Po wstępnych eksperymentach przeprowadzonych z udziałem N-chloroaminy **3.9b**, w których zaobserwowałem zarówno powstawanie azyrydyny **3.9c** jak i odchlorowanej aminy **3.9a**, zdecydowałem się przeprowadzić reakcje wytwarzania karboanionów w THF w obniżonej temperaturze - 60 °C – - 65 °C. W reakcji **3.9b** z *t*-BuOK przeprowadzonej w tych warunkach uzyskałem ciekłą mieszaninę produktów wydzielonych drogą destylacji z wydajnością 64% zawierających 89% azyrydyny **3.9c** i 11% aminy **3.9a**. Natomiast próby wytworzenia karboanionu najprostszej z badanych N-cyjanoetylo-N-chloroaminy **3.4b** (R = Me) zakończyły się niepowodzeniem. W wyniku reakcji tej N-chloroaminy z *t*-BuOK w warunkach A oraz B nie otrzymałem oczekiwanej azyrydyny **3.4c** ani też nie następowało odchlorowanie i powstawanie aminy **3.4a**. Prawdopodobnie następowała reakcja eliminacji i dalsze reakcje powstających imin. Pozostałe N-chloro-N-alkilocyjanoetyloaminy **3.5b** – **3.8b** reagowały z *t*-BuOK zgodnie z oczekiwaniem, N-podstawione cyjanoazyrydyny **3.5c** – **3.8c** otrzymałem z zadowalającymi wydajnościami. Podobnie do **3.4b** N-chloroaminy zawierające podstawniki benzyłowy i α -fenyloetyłowy **3.10b** i **3.11b** ulegały pod wpływem *t*-BuOK β -eliminacji tworząc prawdopodobnie iminy, powstawania odpowiednich azyrydyn **3.10c** i **3.11c** nie zaobserwowałem. Nie przeprowadzałem prób wydzielenia i identyfikacji tych produktów.

Najlepsze wyniki w syntezie azyrydyn otrzymałem w reakcji N-chloroamin zawierających w pozycji β grupę fenylosulfonyłową **3.13b** – **3.16b**. W przedstawionych wcześniej zoptymalizowanych warunkach reakcje tych N-chloroamin z *t*-BuOK dały oczekiwane azyrydyny

3.13c – 3.16c z wysokimi wydajnościami.



Schemat 3.10

Tabela 3.6 Wyniki reakcji N-chloroamin w warunkach standardowych zgodnie ze schematem 3.10

Nr	R	EWG	Substrat	Produkt	Wydajność azyrydyny* (warunki)	Skład destylatu (GC)
1	n-Pr	CO ₂ <i>t</i> -Bu	3.1b	3.1c	88% (A)	
2	allil	CO ₂ <i>t</i> -Bu	3.2b	3.2c	49% (A)	
3	<i>t</i> -Bu	CO ₂ <i>t</i> -Bu	3.3b	3.3c	80% (B)	
4	Me	CN	3.4b	3.4c	- (A, B)	
5	Et	CN	3.5b	3.5c	40% (A)**	(99% 3.5c , 1% 3.5a)
6	<i>n</i> -Pr	CN	3.6b	3.6c	73% (A)**	(99% 3.6c , 1% 3.6a)
7	<i>i</i> -Pr	CN	3.7b	3.7c	73% (A)**	(98% 3.7c , 2% 3.7a)
8	allil	CN	3.8b	3.8c	59% (A)**	(92% 3.8c , 8% 3.8a)
9	<i>t</i> -Bu	CN	3.9b	3.9c	57% (A)**	(89% 3.9c , 11% 3.9a)
10	PhCH ₂	CN	3.10b	3.10c	- (A)**	
11	Ph(Me)CH	CN	3.11b	3.11c	- (A)**	
12	Me	SO ₂ Ph	3.13b	3.13c	74% (A)	
13	<i>n</i> -Bu	SO ₂ Ph	3.14b	3.14c	83% (A)	
14	<i>t</i> -Bu	SO ₂ Ph	3.15b	3.15c	94% (A)	
15	PhCH ₂	SO ₂ Ph	3.16b	3.16c	82% (A)	
16	Ph ₃ C	PhCO	3.18b	3.18c	78% (A)	
17	Me	Cl, SO ₂ Ph	3.21b	3.21c	95% (A)	
18	MeCO	CO ₂ Et	3.22b	3.22c	- (A)	
19	EtOCO	CO ₂ Et	3.23b	3.23c	- (A)	
20	H	CO ₂ Et	3.24c	3.24c	- (A)	

*Wydajność azyrydyny liczona jest na teoretyczną wydajność azyrydyny z N-chloroaminy.

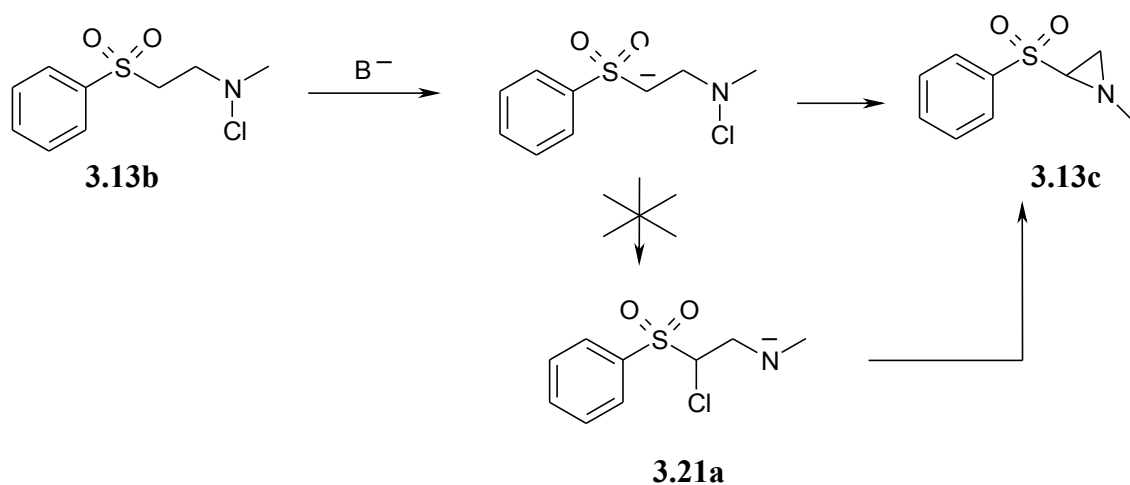
**Reakcje prowadziłem w temperaturze – 65 °C – -50 °C.

Należy zauważyć, że również N-chloroaminy: **3.13b** i **3.16b** mające przy atomie azotu podstawnik metylowy i benzyłowy w reakcji z *t*-BuOK ulegały przemianom w azyrydyny **3.13c** i **3.16c**, podczas

gdy w analogicznych warunkach cyjanoalkilochloroaminy **3.4b** i **3.10b** nie tworzyły azyrydyn. Zaskakująco wysoką wydajność azyrydyny **3.21c** otrzymałem w wyniku reakcji z *t*-BuOK N-chloroaminy **3.21b**, zawierającej przy atomie węgla połączonym z elektronoakceptorową grupą fenylosulfonylową atom chloru. Powstający w wyniku oderwania protonu α -chlorokarboanion ulegał wyłącznie reakcji podstawienia chlorowca połączonego z azotem, tworząc chlorofenylosulfonyloazyrydynę **3.21c** z wysoką wydajnością 95%. Można to prawdopodobnie wyjaśnić mniejszą aktywnością karboanionu stabilizowanego grupą fenylosulfonylową i atomem chloru co zapewnia lepszy przebieg reakcji. Próby uzyskania azyrydyny w reakcji karboanionu wygenerowanego z estru etylowego N,N-dichloro- β -alaniny **3.24b** zakończyły się niepowodzeniem. W wyniku działania *t*-BuOK na **3.24b** następuje wyłącznie proces odchlorowania, prowadzący do estru etylowego β -alaniny **3.24a**, który w warunkach reakcji ulega niekontrolowanym międzycząsteczkowym reakcjom prowadzącym do polimerów. Podobnie N-chloroamidy **3.22b** i **3.23b**, w których atom azotu połączony jest z podstawnikami elektronoakceptorowymi w reakcji z *t*-BuOK ulegały odchlorowaniu. Nie obserwowałem w tych reakcjach powstawania N-acylowych pochodnych azyrydyny. Liczne próby zmiany warunków reakcji – zasada, rozpuszczalnik, temperatura nie zmieniły tego wyniku.

Przeprowadzone badania wykazały, że istnieje podobieństwo w sposobie reagowania γ -halokarboanionów i γ -azahalokarboanionów. Oba te rodzaje karboanionów, powstające w wyniku działania zasady na odpowiednie prekursory, wступują w szybką reakcję wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 z utworzeniem trójcłonowych pierścieni odpowiednio: cyklopropanów i azyrydyn. Hipoteza mechanistyczna stanowiąca podstawę do wykorzystania γ -azahalokarboanionów w syntezie organicznej zakłada, że utworzenie pierścienia azyrydyny następuje drogą wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego chloru na atomie azotu. Biorąc pod uwagę właściwości chlorujące N-chloroamin, na podstawie przeprowadzonych obserwacji nie można było jednoznacznie odrzucić ani potwierdzić innego mechanizmu reakcji, a mianowicie wewnątrzcząsteczkową halofilową reakcję karboanionu z N-chloroaminą, prowadzącą do α -chlorosulfonu, nitrylu, estru i aminy drugorzędowej z następczym wewnątrzcząsteczkowym podstawieniem chloru tą aminą. Dla wyjaśnienia tego problemu przeprowadziłem eksperyment z sulfonem fenylo-1-chloro-2-N-metyloaminoetylowym **3.21a**, otrzymanym w wyniku przyłączenia metyloaminy do sulfonu α -chlorowinylo-fenyloвого (schemat 3.11). Traktowanie tej aminy **3.21a** *t*-BuOK w THF w niskiej temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nie spowodowało reakcji, amina **3.21a** pozostawała niezmienną, podczas gdy w tych warunkach N-chloroamina **3.13b** ulegała konwersji

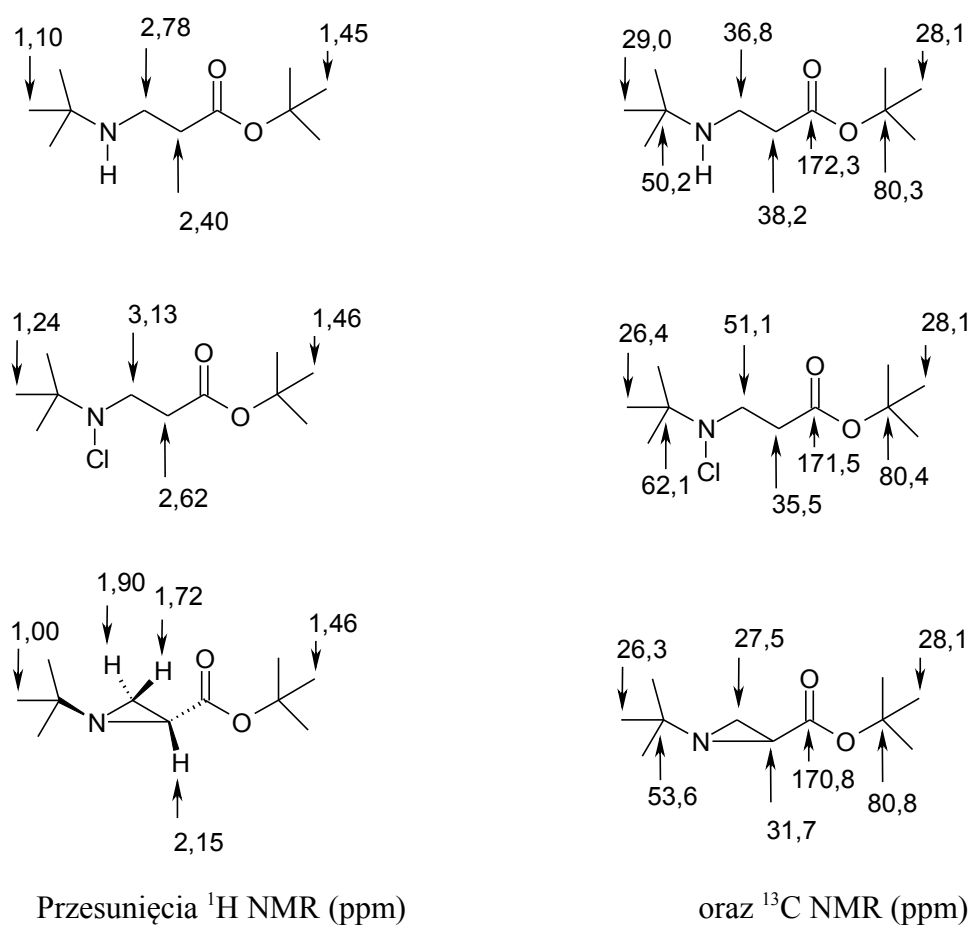
w azyrydynę **3.13c**. Nie ma więc wątpliwości, że **3.21a** nie może być związkiem pośrednim w konwersji **3.13b** w azyrydynę **3.13c**.



Schemat 3.11

Aminy drugorzędowe, N-chloroaminy i N-podstawione azyrydyny są związkami prostymi i ustalenie ich budowy na podstawie analizy elementarnej, widm NMR, IR oraz MS nie stwarzało trudności. Mimo że z uwagi na umiarkowaną trwałość N-chloroaminy nie były oczyszczane przez destylację lub drogą chromatografii, tylko filtrowane przez warstwę celitu i żelu, próbki po odparowaniu rozpuszczalników wykazywały dużą czystość i na ogół poprawną analizę elementarną.

Analizując widma 1H NMR oraz ^{13}C NMR amin drugorzędowych oraz otrzymanych z nich N-chloroamin zaobserwowałem, że zamiana atomu wodoru na atom chloru na azocie, ma znaczący wpływ na przesunięcia chemiczne dla sąsiednich atomów 1H i ^{13}C (schemat 3.12). W przypadku widm 1H NMR największa różnica w przesunięciu 1H jest obserwowana dla protonów oddalonych o dwa wiązania od atomu azotu i wynosi około 0,3 ppm. Dla protonów oddalonych o trzy wiązania od atomu azotu mamy odpowiednio różnice około 0,2 ppm w grupie CH_2 oraz 0,1 ppm w grupie CH_3 . Natomiast w przypadku widm ^{13}C NMR zaobserwowałem przesunięcie około 12 ppm przez jedno wiązanie z atomem azotu. W przypadku amin zawierających proste podstawniki alkilowe na atomie azotu następowało czasami nakładanie się sygnałów pochodzących od poszczególnych protonów, co znacznie utrudniało interpretację widm 1H NMR. Natomiast w widmach 1H NMR N-chloroamin otrzymanych z tych amin następowało rozsuniecie poszczególnych sygnałów dla poszczególnych protonów. Porównując widma ^{13}C NMR amin oraz otrzymanych z nich azyrydyn obserwuje się przesunięcie o 9 ppm dla węgla bezpośrednio związanego z atomem azotu tworzącym pierścień. Natomiast dla węgla z podstawnika związanego z atomem azotu ta różnica jest na poziomie 4 ppm.



Schemat 3.12

Interesująca okazała się interpretacja widm ^1H NMR oraz ^{13}C NMR dla azyrydyn zawierających podstawnik nitrylowy. Była to jedyna grupa azyrydyn, w której zaobserwowałem występowanie mieszaniny konformerów. W przypadku azyrydyn **3.5c**, **3.6c**, **3.7c**, **3.8c** zawierających odpowiednio na atomie azotu podstawniki: etylowy, *n*-propylowy, *izo*-propylowy oraz allilowy obserwowałem dwa konformery w stosunku (3: 1). Natomiast w przypadku azyrydyny **3.9c** zawierającej duży podstawnik *tert*-butylowy równowaga konformerów była całkowicie przesunięta w stronę jednego konformera. W przypadku pozostałych azyrydyn zawierających grupę karbonylową oraz sulfonową obserwowałem tylko jeden konformer, niezależnie od podstawników na atomie azotu, co oznacza, że w pierwszej kolejności decydujący wpływ na równowagę konformerów ma podstawnik na atomie węgla w pierścieniu azyrydyny, a dopiero w dalszej kolejności podstawnik na atomie azotu, który w odróżnieniu od atomu węgla posiada parę elektronową zamiast atomu wodoru i może zmieniać swoją konformację.

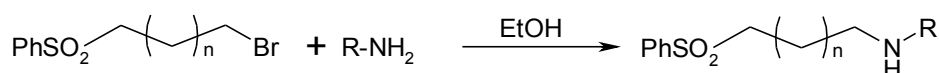
3.2. Synteza i reakcje aza-analogów δ -halokarboanionów oraz aza-analogów ε -halokarboanionów

Niepowodzenia prób reakcji międzycząsteczkowych δ -azachlorokarboanionów z aldehydami i akceptorami Michaela mogą być spowodowane dużą szybkością podstawienia 1,3 lub innymi przyczynami. Dla wyjaśnienia tego problemu przeprowadziłem próby aza analogów δ - i ε -halokarboanionów. Szczególnie miarodajne powinny być wyniki prób reakcji ε -azahalokarboanionów gdyż w ich przypadku powinno nastąpić wewnątrzcząsteczkowe podstawienie 1,5 podobnie jak to mam miejsce w adduktach aldehydów do ε -halokarboanionów. Zbadałem możliwości wytworzenia i reakcje aza analogów δ - i ε -halokarboanionów. Na przykład karboanion wytworzony z 4-chlorobutylofenylosulfonu wstępuje w reakcje wewnątrzcząsteczkowego podstawienia prowadzącego do cyklobutylofenylosulfonu z niewielką szybkością. Dzięki temu reakcje tego karboanionu z aldehydami prowadzą do adduktu typu aldolowego i następczej cyklizacji do pochodnej tetrahydropiranu przebiegają zadowalająco. Jak wiadomo, takie halokarboaniony ulegają reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia znacznie wolniej, co ułatwia przeprowadzenie reakcji międzycząsteczkowych. Do badań wybrałem N-chlorodialkiloaminy zawierające w pozycji γ i δ – jednej z grup alkilowych podstawniki 3-fenylosulfonylopropylowy i 4-fenylosulfonylobutyloowy. Z wcześniejszych obserwacji wynika, że w wewnątrzcząsteczkowych reakcjach podstawienia karboaniony stabilizowane grupą fenylosulfonylową dają najlepsze wyniki w syntezie azyrydyn. Wyjściowe związki modelowe postanowiłem otrzymać w prosty sposób drogą reakcji odpowiedniego sulfonu 3-bromopropylofenyloowego i 4-bromobutylofenyloowego z aminami pierwszorzędowymi. Na podstawie danych literaturowych wiadomo było, że najłatwiej zamykają się pierścienie 3-członowe, następnie 5-członowe, 6-członowe i 4-członowe.

3.2.1. Synteza prekursorów δ -aza- δ -halokarboanionów oraz ε -aza- ε -halokarboanionów

Wybór związków zawierających grupę fenylosulfonylową stabilizującą karboanion jako związków modelowych umożliwił także syntezę odpowiednich N-chloroamin w trzech etapach oraz ich proste oczyszczanie poprzez krystalizację lub chromatografię kolumnową. Pierwszym etapem syntezy była reakcja fenylosulfonianu sodu z 1,3-dibromopropanem, w wyniku której otrzymałem sulfon 3-bromopropylofenyloowy z dobrą wydajnością. Drugim etapem była reakcja tego sulfonu z

metyloaminą w etanolu w temperaturze pokojowej, lub *t*-butyloaminą w temperaturze 100 °C. W przypadku reakcji z metyloaminą istniała możliwość bis-alkilowania, prowadzącego do aminy trzeciorzędowej. W celu zatrzymania reakcji na etapie aminy drugorzędowej, oraz zapewnienia całkowitego stopnia przereagowania w racjonalnym czasie zastosowałem trzykrotny nadmiar aminy względem sulfonu. W reakcji z metyloaminą otrzymałem aminę **3.25a** z wydajnością 93%, a *t*-butyloaminą otrzymałem aminę **3.26a** z wydajnością 68% (schemat 3.13).



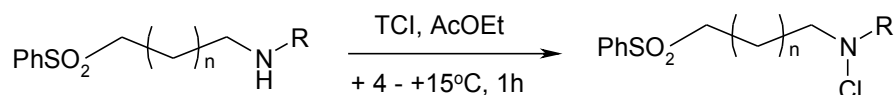
$n = 1, \text{R} = \text{Me} - \mathbf{3.25a}, \text{R} = t\text{-Bu} - \mathbf{3.26a}$

$n = 2, \text{R} = \text{Me} - \mathbf{3.27a}, \text{R} = t\text{-Bu} - \mathbf{3.28a}$

Warunki reakcji: $\text{R} = \text{Me} - \text{temp. pok.}, 24\text{h}, \text{R} = t\text{-Bu} - 100\text{ }^\circ\text{C}, 6\text{h}$

Schemat 3.13

Ostatnim etapem była reakcja chlorowania otrzymanych amin **3.25a** i **3.26a**. Reakcje chlorowania przeprowadziłem stosując metodę wcześniej opracowaną dla alkiloetyloamin zawierających podstawnik elektronoakceptorowy w pozycji β . Metoda ta okazała się skuteczna także w tym przypadku, N-chloroaminę **3.25b** otrzymałem z wydajnością 89%, a **3.26b** z wydajnością 100% (schemat 3.14).



$n = 1, \text{R} = \text{Me} - \mathbf{3.25b}, \text{R} = t\text{-Bu} - \mathbf{3.26b}$

$n = 2, \text{R} = \text{Me} - \mathbf{3.27b}, \text{R} = t\text{-Bu} - \mathbf{3.28b}$

Schemat 3.14

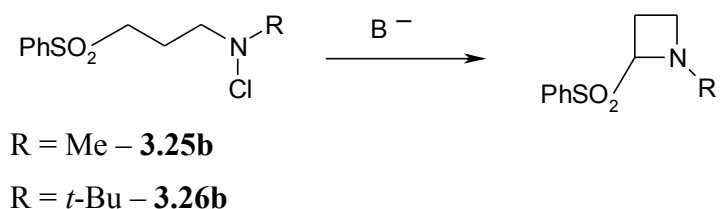
Podobną drogą otrzymałem prekursorzy ϵ -aza- ϵ -halokarboanionów. W reakcji fenylosulfonianu sodu z 1,4-dibromobutanem otrzymałem sulfon 4-bromobutylofenylowy, który w reakcji z metyloaminą i *t*-butyloaminą w opracowanych wyżej warunkach przekształciłem w odpowiednie aminy **3.27a** i **3.28a** z wydajnościami 97% i 100%. Reakcję chlorowania tych amin przeprowadziłem w opracowanych wcześniej optymalnych warunkach. N-chloroaminę **3.27b** otrzymałem z wydajnością 80%, a **3.28b** ilościowo (tabela 3.7).

Tabela 3.7 Wydajności N-chloroamin zgodnie ze schematem 3.14

Nr	n	R	Amina	Wydajność	N-Chloroamina	Wydajność
1	1	Me	3.25a	93%	3.25b	89%
2	1	<i>t</i> -Bu	3.26a	68%	3.26b	100%
3	2	Me	3.27a	89%	3.27b	80%
4	2	<i>t</i> -Bu	3.28a	100%	3.28b	100%

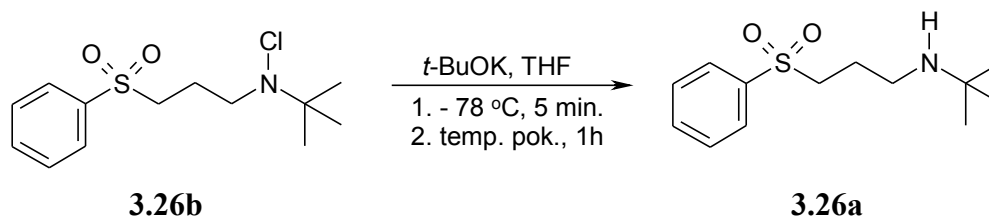
3.2.2. Próby reakcji wewnątrzcząsteczkowych δ -aza- δ -halokarboanionów i ε -aza- ε -halokarboanionów

Oczekiwałem, że karboanion wytworzony w wyniku działania mocnej zasady na N-chloroaminę **3.25b** oraz **3.26b** powinien podstawić atom chloru na azocie, dając w rezultacie odpowiednią azetydynę (schemat 3.15), analogicznie jak ma to miejsce w przypadku sulfonu 4-bromobutylofenylowego, którego karboanion w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia daje sulfon cyklobutylofenylowy.



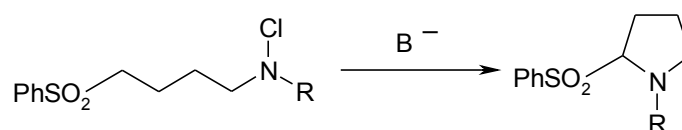
Schemat 3.15

Przeprowadzając reakcję sulfonu **3.25b** z *t*-BuOK w THF w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i następnie po ogrzaniu do temperatury pokojowej pozostawiając mieszaninę reakcyjną na godzinę w tej temperaturze nie otrzymałem pożądanej azetydyny, tylko odchlorowaną aminę **3.25a**. Również w reakcji N-chloroaminy **3.26b** w tych samych warunkach otrzymałem dechlorowaną aminę **3.26a** (schemat 3.16).



Schemat 3.16

Podobnie do amin **3.25a** i **3.26a**, przeprowadziłem N-chlorowanie amin o dłuższym łańcuchu **3.27a** i **3.28a** otrzymując N-chloraminy **3.27b** i **3.28b** (schemat 3.13, 3.14) oczekikawałem, że te N-chloroaminy pod wpływem mocnej zasady utworzą odpowiednie pirolidyny (schemat 3.17)

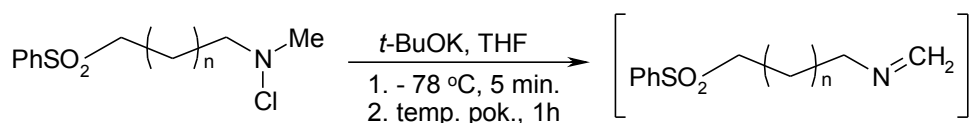


Schemat 3.17

Przeprowadzając reakcje N-chloroamin **3.27b** i **3.28b** analogicznie jak dla związku **3.25b** z *t*-BuOK nie otrzymałem pożądaných pirolidyn. W reakcji N-chloroaminy **3.31b** zaobserwowałem produkty rozkładu, a w reakcji N-chloroaminy **3.28b** po reakcji powstała dechlorowana amina **3.28a**.

Na podstawie tych obserwacji można wnioskować, że czynnikiem decydującym o przebiegu reakcji fenylosulfonylochloamin: **3.13b**, **3.15b**, **3.25b**, **3.26b**, **3.27b**, **3.28b** z mocną zasadą jest szybkość wewnątrzcząsteczkowego postawienia. W przypadku N-chloroamin **3.13b** i **3.15b** podstawienie 1,3-prowadzącego do pierścieni trójczłonowych jest najszybsze, dzięki czemu możliwa była synteza szeregu azyrydyn, a reakcja dechlorowania N-chloroaminy przebiegała w nieznacznym stopniu. Natomiast w przypadku halokarboanionów wytwarzanych z N-chloroamin o dłuższych łańcuchach proces cyklizacji przebiega na tyle wolno, że dominowały reakcje konkurencyjne. W przypadku N-chloroamin **3.26b** i **3.27b** zawierających podstawnik *t*-butylowy następuje reakcja dechlorowania dając aminy **3.26a** i **3.28a**. Natomiast interesująco wygląda sprawa dla N-chloroamin **3.25b** i **3.27b** zawierających podstawnik metylowy na atomie azotu. Tutaj prawdopodobnie zaszła reakcja β -eliminacji prowadząca do iminy, która następnie ulegała degradacji w warunkach silnie

zasadowych (schemat 3.18).



$n = 1 - \mathbf{3.25b}$, $n = 2 - \mathbf{3.27b}$

Schemat 3.18

3.2.3. Próby reakcji γ -azahalokarboanionów, δ -aza- δ -halokarboanionów, ε -aza- ε -halokarboanionów z zewnętrznymi czynnikami elektrofilowymi

W części literaturowej przedstawiłem opisanie wcześniej międzycząsteczkowe reakcje γ -halokarboanionów z aktywnymi elektrofilami. Karboaniony te w wyniku przyłączenia do grup karbonylowych aldehydów dają aniony typu aldolowego, które w reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5 tworzą podstawione tetrahydrofurany. Podobnie w reakcji tych karboanionów z iminami i akceptorami Michaela powstają pięcioczłonowe pierścienie piperolidyny i cyklopentanu. Przeprowadzone przeze mnie i opisanie w rozdziale 3.1.3 badania wykazały, że istnieje pewne podobieństwo w sposobie reagowania γ -halokarboanionów i γ -azahalokarboanionów. Oba te typy karboanionów, powstające w wyniku działania zasady na odpowiednie prekursory, wstępują w szybką reakcję wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 z utworzeniem trójczłonowych pierścieni odpowiednio cyclopropanu i azyrydyn. Biorąc pod uwagę tę analogię przeprowadziłem próby międzycząsteczkowych reakcji γ -azahalokarboanionów. Reakcje tych γ -azahalokarboanionów z aldehydami, elektrofilowymi iminami i akceptorami Michaela mogły prowadzić do atrakcyjnych pięcioczłonowych układów heterocyklicznych: izoksazolidyn, pirazolidyn i piperolidyn. Szczególnie ta ostatnia możliwość byłaby bardzo interesująca dla syntezy organicznej. Niestety, mimo licznych prób reakcji karboanionu wytwarzanego z chloroaminy **3.3b** w różnych warunkach (zasada, rozpuszczalniki) nie udało mi się zaobserwować powstawania związków zawierających pierścienie pięcioczłonowe w reakcjach chloroaminy **3.3b** z modelowymi partnerami elektrofilowymi: benzaldehydem i chalkonem. Tak więc użyteczność γ -azahalokarboanionów jako związków pośrednich w syntezie organicznej jest ograniczona do reakcji wewnątrzcząsteczkowych prowadzących do azyrydyn.

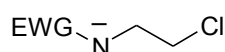
Niepowodzenia prób międzycząsteczkowych reakcji γ -azahalokarboanionów mogły być wynikiem znacznie szybszej reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 niż międzycząsteczkowego przyłączenia do aldehydu lub chalkonu lub trudnościami w przebiegu wewnątrzcząsteczkowego 1,5 podstawieniu chloru w powstających adduktach. Aby rozstrzygnąć tę kwestię jak również przeprowadzić próby rozszerzenia reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia w karboanionach zawierających ugrupowanie N-chloroaminowe, otrzymałem i zbadałem reakcje kilku aza-analogów δ - i ε -halokarboanionów.

W przypadku reakcji międzycząsteczkowej δ -azahalokarboanionów z aktywnymi aldehydami, czy akceptorami Michaela otrzymałbym związki zawierające pierścienie sześcioczłonowe, co miało pewne szanse powodzenia. Przeprowadzone reakcje chloroaminy **3.26b** z benzaldehydem i sulfonem fenylo-winyłowym w obecności *t*-BuOK dały tylko i wyłącznie odchlorowaną aminę **3.26a**. Więcej eksperymentów nie przeprowadziłem, gdyż skoro nie ma podstaw ku tworzeniu pierścieni sześcioczłonowych, to w tej sytuacji szanse utworzenia pierścieni 7-członowych są znikome.

3.3. Synteza i reakcje pochodnych β -chloroetyloamin

W poprzednim rozdziale omówiłem reakcje aza-analogów γ -halokarboanionów, w których ładunek ujemny skupiony jest na atomie węgla, natomiast grupę odchodzącą stanowi atom chloru – który znajduje się na atomie azotu w pozycji γ względem karboanionowego węgla. Reakcje takich karboanionów przebiegają jako wewnątrzcząsteczkowe 1,3-podstawienie nukleofilowe na atomie azotu z utworzeniem podstawionych azyrydyn. Mimo licznych prób nie udało się przeprowadzić międzycząsteczkowych reakcji takich karboanionów z aktywnymi partnerami elektrofilowymi: aldehydami i akceptorami Michaela, prawdopodobnie na skutek dużej szybkości reakcji wewnątrzcząsteczkowych.

W tym rozdziale przedstawię reakcje innych aza-analogów γ -halokarboanionów, anionów w których ładunek ujemny skupiony jest na atomie azotu, do którego dołączona jest grupa β -chloroetylowa (schemat 3.19).



EWG = PhCO (**3.29a**), EtOCO (**3.30a**), *p*-TolSO₂ (**3.31a**), PhSO (**3.31a**)

Schemat 3.19

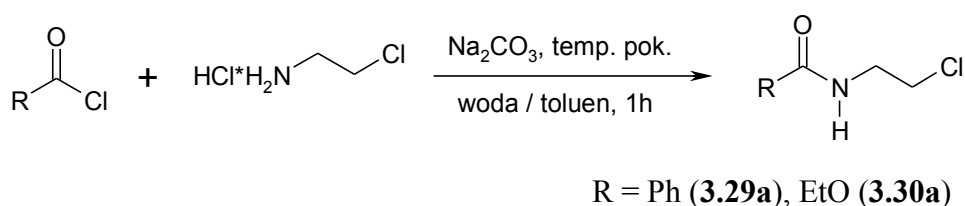
W takich anionach grupa opuszczająca – atom chloru znajduje się w relacji γ – do anionowego centrum nukleofilowego na atomie azotu. Nieliczne przykłady wewnątrzcząsteczkowych reakcji takich anionów wytwarzanych drogą deprotonowania przedstawione są w literaturze.¹⁰⁰ Należy podkreślić, że aniony tego typu są również wytwarzane w wyniku addycji α -halokarboanionów do imin. Jednak w tych przypadkach chlor związany jest z atomem węgla podstawionym grupą elektronoakceptorową. Wewnątrzcząsteczkowe podstawienie w tak utworzonych N-anionach prowadzi do azyrydyn. Jest to reakcja aza-Darzensa.¹⁰¹

3.3.1. Synteza pochodnych β -chloroetyloamin 3.29a – 3.32a

Jako modelowe związki do badań wybrałem pochodne β -chloroetyloaminy zawierające przy atomie azotu podstawniki elektronoakceptorowe, które ułatwiają oderwanie protonu i stabilizują powstające

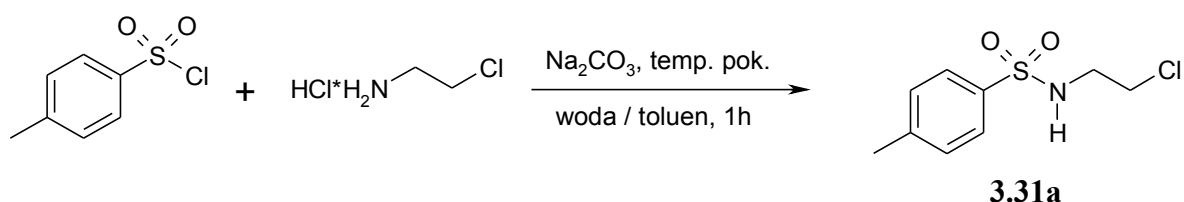
N-aniony. Związki te można łatwo otrzymać w wyniku reakcji β -chloroetyloaminy dostępnej handlowo w postaci chlorowodoru z odpowiednimi czynnikami acylującymi w obecności słabej zasady.

Pochodną N-benzoilową **3.29a**, N-etoksykarboksylową **3.30a**, β -chloroetyloaminy otrzymałem w reakcji chlorku benzoilu i chloromrówczanu etylu z β -chloroetyloaminą uwalnianą in situ z chlorowodoru. Synteza tych związków jest opisana,^{102, 103} a wydajności otrzymanych produktów **3.29a** i **3.30a** są identyczne do opisanych, odpowiednio 35% i 87% (schemat 3.20).



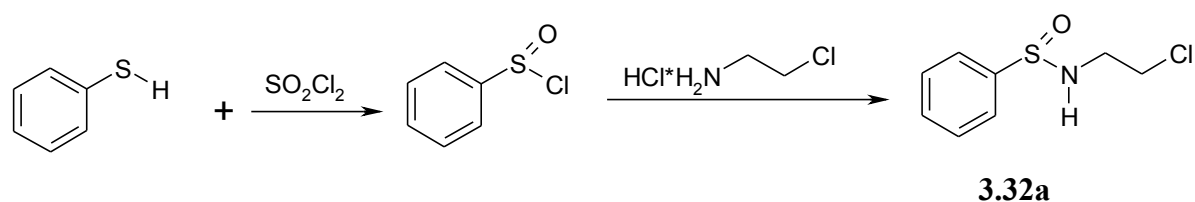
Schemat 3.20

Pochodną N-sulfonową **3.31a** tej aminy otrzymałem na drodze reakcji chlorku tosyłu i chlorowodoru β -chloroetyloaminy w obecności wodnego roztworu węgla sodu. (schemat 3.21). Wydajność **3.31a** była zadowalająca (57%) (schemat 3.21).



Schemat 3.21

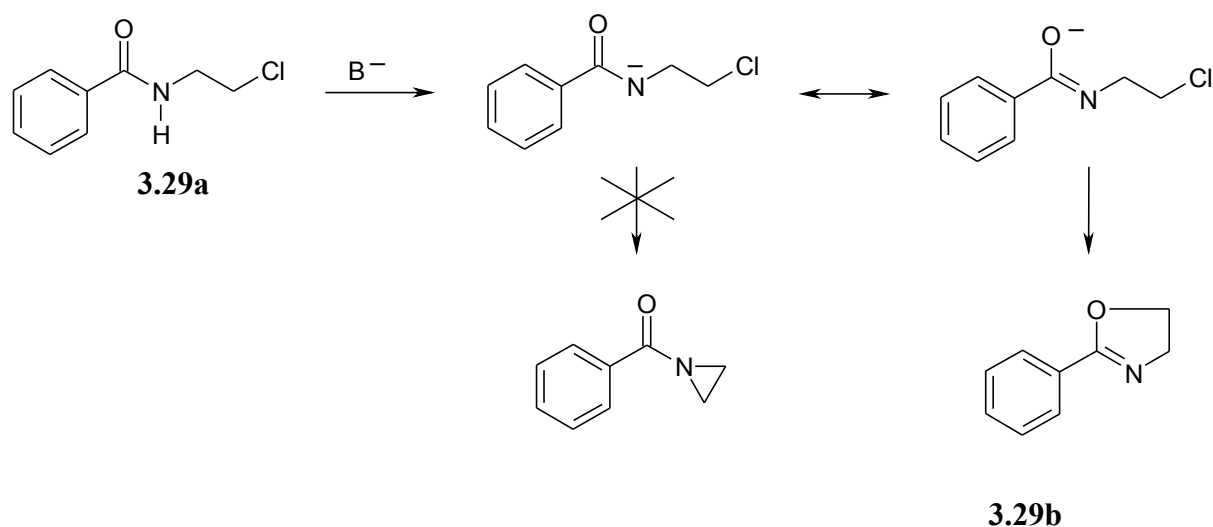
Ostatnim związkiem, jaki wybrałem jako modelowy był N-(2-chloroetylo)benzenosulfinamid **3.32a**. Związek ten otrzymałem stosując ten sam schemat reakcyjny, co w przypadku poprzednich pochodnych β -chloroetyloamin. Reakcja chlorku fenylosulfinyłu z chlorowodorkiem β -chloroetyloaminy przebiegała z zadowalającą wydajnością (41%), natomiast większy problem stanowiła synteza samego chlorku fenylosulfinyłu. Optymalnym rozwiązaniem w tym przypadku okazało się utlenianie tiofenolu w atmosferze gazu obojętnego chlorkiem siarki (schemat 3.22).¹⁰⁴



Schemat 3.22

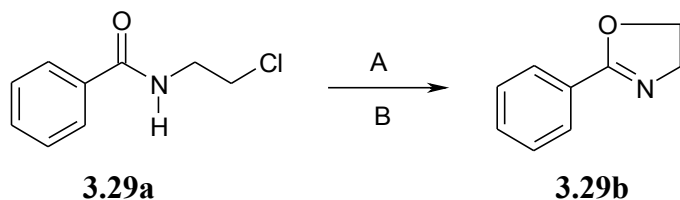
3.3.2. Reakcji N-anionów β -chloroetyloamidów **3.29a** – **3.32a** z zewnętrznymi czynnikami elektrofilowymi

Przed przystąpieniem do badań międzycząsteczkowych reakcji anionów N- β -chloroetyloamidów należało zbadać kierunek i szybkość reakcji wewnątrzcząsteczkowych tych anionów. Stwierdziłem, że N- β -chloroetylobenzamid **3.29a** potraktowany mocną zasadą - *t*-BuOK w roztworze THF/DMF ulegał szybkiej reakcji podstawienia wewnątrzcząsteczkowego, lecz produktem nie była oczekiwana N-benzoiloazyrydyna, lecz 2-fenylooksazolina **3.29b**. N-anion podstawionego benzamidu **3.29a** ma charakter ambidentny, gdyż ładunek ujemny jest w nim rozproszony między atomy azotu i tlenu. Najwyraźniej szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5 chloru – poprzez ujemnie naładowany atom tlenu jest większa niż podstawienia 1,3 poprzez ujemnie naładowany atom azotu. Synteza 2-fenylooksazoliny **3.29b** drogą działania zasady na N- β -chloroetylobenzamid **3.29a** a także katalizowanej kwasami cyklizacji N- β -hydroksyetylobenzamidu jest opisana (schemat 3.23).



Schemat 3.23

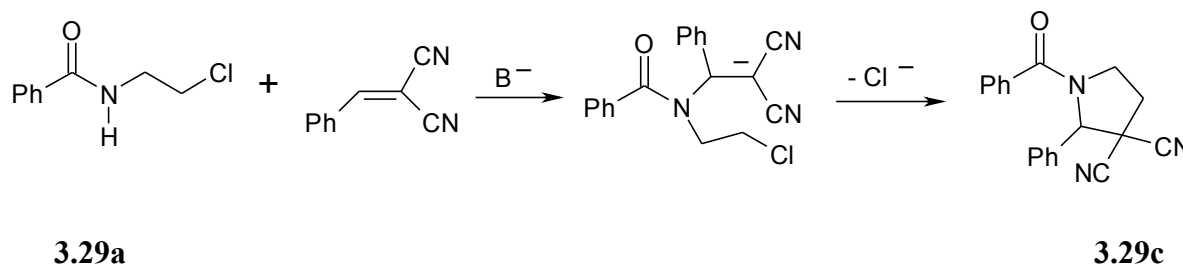
Liczne próby międzycząsteczkowej reakcji anionu wytworzonego z N-β-chloroetylobenzamidu **3.29a** z aktywnymi reagentami elektrofilowymi: aldehydami aromatycznymi i akceptorami Michaela zakończyły się niepowodzeniem. Produktem reakcji była zawsze 2-fenyloksazolina **3.29b** powstająca w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5 (schemat 3.24).



A = *t*-BuOK, LDA, B = PhCHO, CH₂=CHCN, chalkon

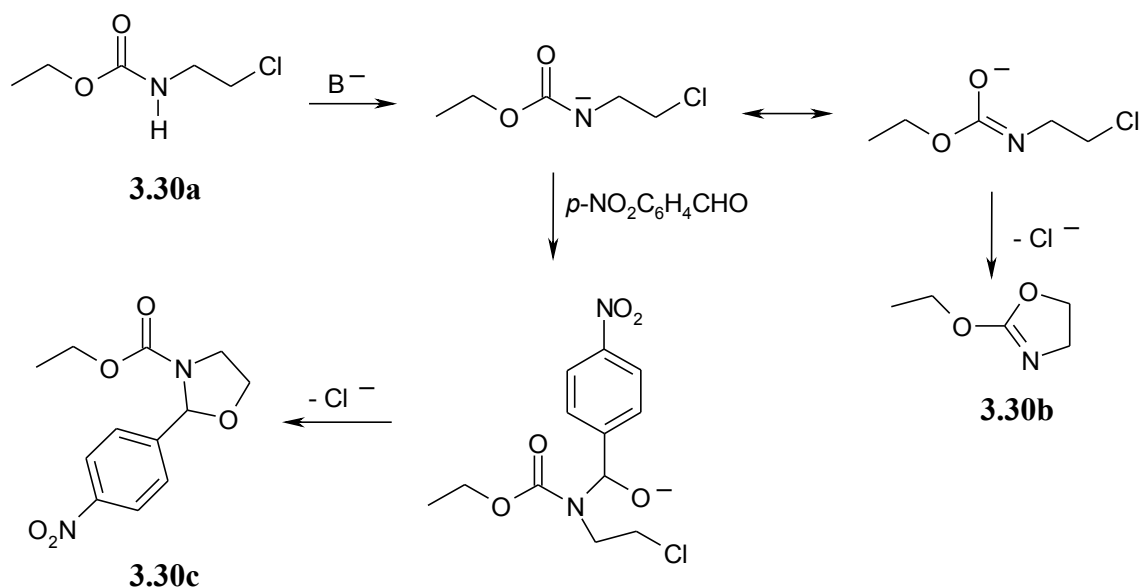
Schemat 3.24

Jedynie w reakcji **3.29a** z bardzo aktywnym akceptorem Michaela – benzyldenomalononitrylem powstawała pochodna pirolidyny **3.29c** produkt addycji N-anionu do elektrofilowego wiązania podwójnego i następnego wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5 w anionowym addukcie (schemat 3.25).



Schemat 3.25

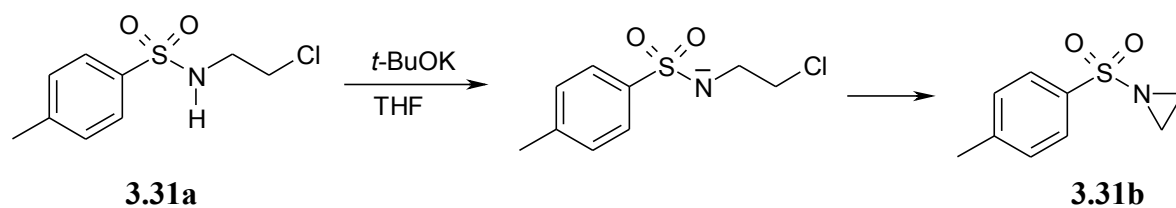
Podobnie przebiegały reakcje anionu wytworzonego z pochodnej 2-chloroetyloaminy **3.30a**. Identycznie do przypadku **3.29a**, traktowanie tego związku mocną zasadą - *t*-BuOK w THF prowadziło do powstawania 2-etoksyoksazoliny **3.30b** a więc wewnątrzcząsteczkowe podstawienie biegło poprzez anion tlenowy a nie azotowy. Próby wyłapania anionu **3.30a** zewnętrznymi czynnikami elektrofilowymi zakończyły się niepowodzeniem. Jedynie w reakcji z bardzo aktywnym elektrofilem – *p*-nitrobenzaldehydem powstał oczekiwany produkt – oksazolidyna **3.30c** (schemat 3.26).



Schemat 3.26

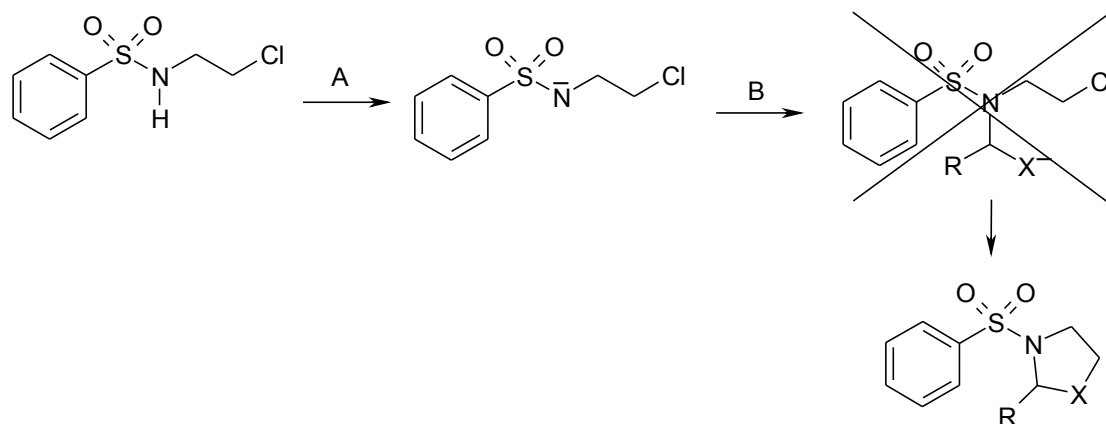
Niepowodzenia w próbach międzycząsteczkowych reakcji aza-analogów γ -halokarboanionów wytwarzanych drogą deprotonowania N- β -chloroetyloamidów spowodowane są głównie ich charakterem ambidentnym. Można więc oczekiwać, że podobne N-aniony nie wykazujące charakteru ambidentnego będą wstępować w pożądaną reakcję. Wiadomo, że karboaniony stabilizowane grupami siarkowymi – sulfonową i sulfinową w odróżnieniu od karboanionów stabilizowanych grupami karbonylowymi nie wykazują charakteru ambidentnego, również aniony azotowe stabilizowane grupami *p*-toluenosulfonylową i fenylosulfinową reagują ze związkami elektrofilowymi poprzez atom azotu. W celu weryfikacji tej możliwości otrzymałem N-(2-chloroetylo)-*p*-toluenosulfonamid **3.31a** drogą bezpośredniej reakcji chlorku *p*-toluenosulfonowego z wytworzoną in situ N- β -chloroetyloaminą. N-(2-Chloroetylo)benzenosulfinamid **3.32a** otrzymałem drogą reakcji chlorku fenylosulfinowego z wytworzoną in situ N- β -chloroetyloaminą.

Rzeczywiście potraktowanie związku **3.31a** zasadą, *t*-BuOK w THF prowadziło do powstawania azyrydyny **3.31b**, wewnątrzcząsteczkowe podstawienie chloru następowało wyłącznie nukleofilowym atomem azotu (schemat 3.27).



Schemat 3.27

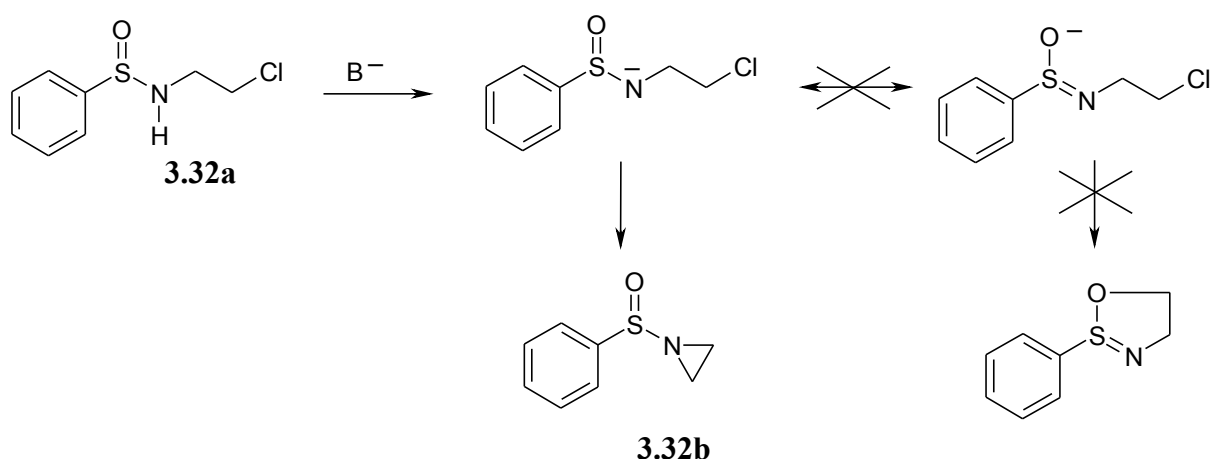
Jednak próby zrealizowania międzycząsteczkowej reakcji tego anionu **3.31a** z benzaldehydem i akceptorami Michaela zakończyły się niepowodzeniem. Najwyraźniej równowaga addycji do partnerów elektrofilowych tego anionu wykazującego małą nukleofilowość i duże przeszkody przestrzenne była niekorzystna co w połączeniu z małą szybkością wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5 nie pozwalało otrzymać pożądaných produktów (schemat 3.28).



A = NaH, LDA, B = PhCHO, $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2t\text{-But}$, chalkon
 X = O, R = Ph; X = C, R = $\text{CO}_2t\text{-But}$; X = C-Ph, R = COPh

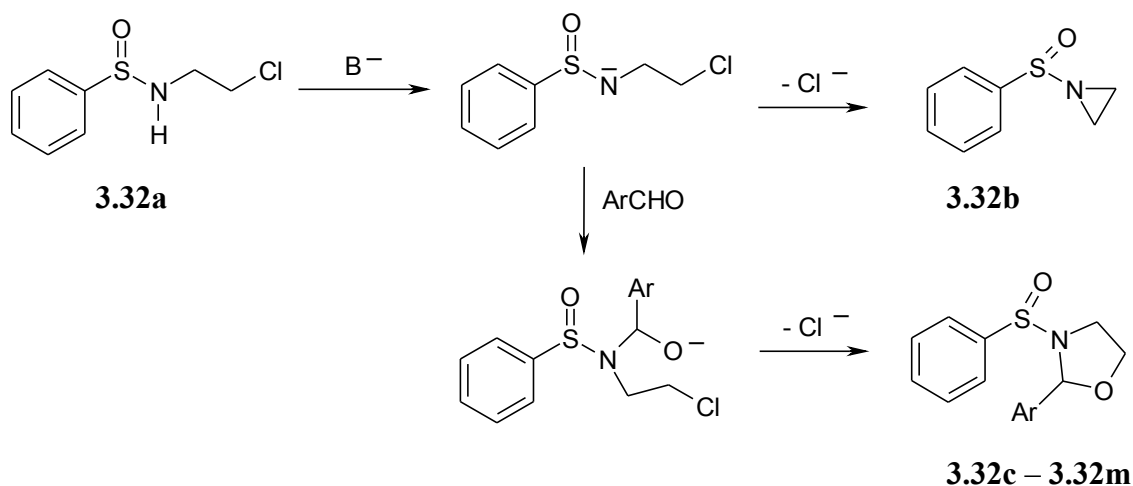
Schemat 3.28

Można było oczekiwać, że N-anion wytworzony drogą deprotonowania N-(2-chloroetylo)benzenosulfonamidu **3.32a** wykazującego niższą N-H kwasowość powinien wykazywać większą nukleofilowość i mniejsze przeszkody przestrzenne, dzięki czemu będzie wstępować w reakcje międzycząsteczkowe. Sulfonamid **3.32a** potraktowany mocną zasadą ulega przemianom w N-fenylosulfinyloazyrydynę **3.32b** drogą wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 wytwarzanego N-anionu (schemat 3.29).



Schemat 3.29

Gdy roztwór sulfenamidu **3.32a** i benzaldehydu w THF został potraktowany *t*-BuOK jako główny produkt powstawała oksazolidyna **3.32c** (schemat 3.30). Tak więc w tym przypadku międzycząsteczkowa addycja N-anionu do grupy karbonylowej aldehydu i następcze wewnątrzcząsteczkowe podstawienie 1,5 w powstającym aldolowym addukcie było głównym procesem, a anion **3.32a** zachowywał się analogicznie do γ -halokarboanionów wytwarzanych z nityli, sulfonów i estrów.



Schemat 3.30

Dla rozwinięcia tego pozytywnego wyniku wstępnego eksperymentu należało określić czas życia, inaczej mówiąc szybkość wewnątrzcząsteczkowego 1,3 podstawienia w anionie **3.32a** w zależności od warunków i ustalić warunki zapewniające dobre wydajności produktów reakcji

międzycząsteczkowych.

Niewielka szybkość podstawienia 1,3 – umożliwiła prowadzenie reakcji międzycząsteczkowych z rozdziałem w czasie: wytwarzanie anionu a następnie dodawanie partnera elektrofilowego jak i wytwarzanie anionu w obecności partnera elektrofilowego. Na podstawie tych prób ustaliłem, że dobre wydajności oksazolidyny uzyskuje się prowadząc reakcje drogą dodawania roztworu *t*-BuOK w THF do roztworu prekursora anionu i benzaldehydu w tym rozpuszczalniku. W warunkach tych otrzymałem oksazolidynę **3.32c** z wydajnością 76%. Wyjściowy sulfonamid zawiera chiralny atom siarki, ale użycie do badań racematu powoduje, że otrzymana oksazolidyna jest również mieszaniną racemiczną. W wyniku przyłączenia anionu do aldehydu powstaje nowe centrum chiralne, tak więc produkt końcowy, N-sulfinylo-2-fenylookszolidyna **3.32c** może występować w postaci dwóch diastereoizomerów. Rzeczywiście widma NMR produktu reakcji **3.32a** z benzaldehydem wskazywały na obecność dwóch izomerycznych produktów i pozwoliły na orientacyjne określenie proporcji diastereoizomerów. Diastereoizomery **3.32c** udało się rozdzielić metodą chromatografii kolumnowej. W identycznych warunkach przeprowadziłem reakcje **3.32a** z szeregiem aldehydów aromatycznych uzyskując oczekiwane podstawione oksazolidyny, zazwyczaj z dobrymi wydajnościami. Wyniki przedstawia tabela 3.8.

Tabela 3.8 Wyniki reakcji **3.32a** zgodnie ze schematem 2.29

Nr	Aldehyd	Wydajność azyrydyny 3.32b	Produkt	Wydajność oksazolidyny	Stosunek diastereoizomerów
1	PhCHO	5%	3.32c	76%	69 : 31
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ CHO	23%	3.32d	52%	68 : 32
3	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CHO	-	3.32e	69%	73 : 27
4	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	-	3.32f	91%	57 : 43
5	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄ CHO	13%	3.32g	75%	95 : 5
6	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	15%	3.32h	69%	97 : 3
7	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄ CHO	-	3.32i	77%	100 : 0
8	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	-	3.32j	90%	100 : 0
9	1-naftylCHO	8%	3.32k	62%	91 : 9
10	2-furylCHO	27%	3.32l	58%	51 : 49
11	2-tienylCHO	35%	3.32m	38%	65 : 35

Jak to ustaliłem, szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia w anionie **3.32a** prowadzącego

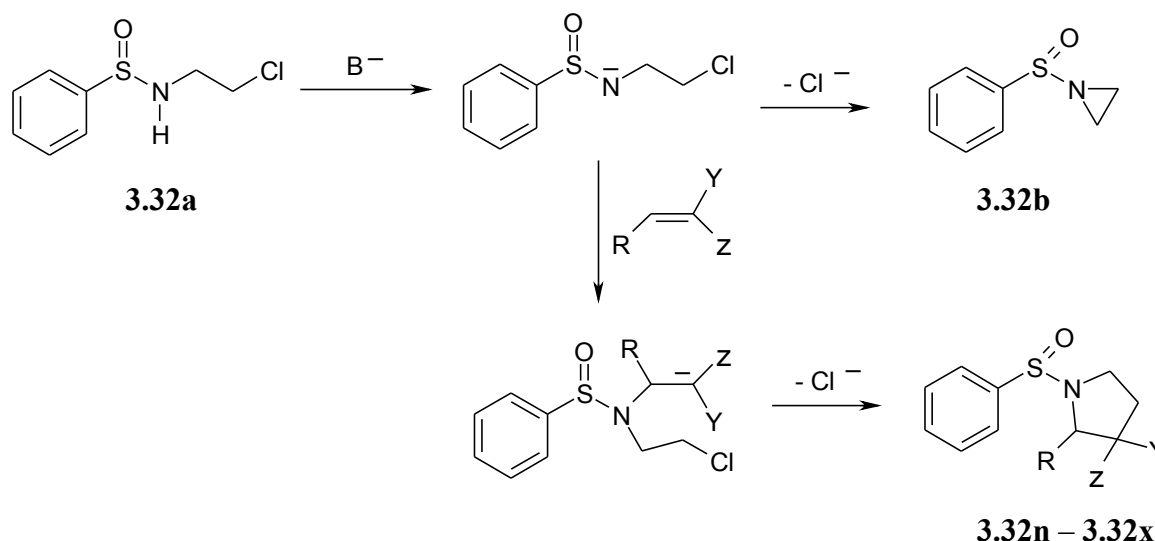
do azyrydyny **3.32b** nie jest duża, niemniej jednak wydajności oksazolidyn **3.32c** – **3.32m** powstających w reakcji tego anionu z aldehydami zależą od elektrofilowości aldehydów inaczej mówiąc od równowagi przyłączenia. Wpływ podstawników w pierścieniu aldehydów aromatycznych na wydajność reakcji koreluje z efektami elektronowymi. Znacznie mniej jednoznaczny jest wpływ tych podstawników na stereoselektywność reakcji, gdyż nie jest ona zależna od efektów elektronowych, lecz pozycji podstawników w pierścieniu. Aldehydy aromatyczne zawierające podstawniki w pozycji *orto* do grupy karbonylowej reagują z **3.32a** z dużą stereoselektywnością tworząc pojedyncze diastereoizomery oksazolin **3.32g**, **3.32h**, **3.32i** i **3.32j** niezależnie od efektów elektronowych (CH₃, CH₃O, Br, NO₂), podczas gdy aldehydy zawierające podstawniki w pozycji *para* reagują niestereoselektywnie. Biorąc pod uwagę dużą szybkość procesów addycji – dysocjacji a umiarkowaną szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5 w anionowych adduktach można przyjąć, że o proporcji powstających diastereoizomerów decydują relacje szybkości podstawienia w diastereoizomerycznych adduktach zgodnie z regułą Curtina – Hammetta.

Przedstawione wyniki – łatwa cyklizacja anionu **3.32a** do trójczłonowego pierścienia azyrydyny **3.32b** oraz możliwość skutecznej międzycząsteczkowej reakcji tego anionu z aldehydami świadczy o jego dużym podobieństwie do typowych γ -halokarboanionów wytwarzanych z 3-chloropropylofenylo sulfonu, 4-chlorobutyronitrylu itp.¹³

Następnie zbadałem możliwości reakcji azaanalogu γ -halokarboanionu **3.32a** z akceptorami Michaela. Związki te wykazują mniejszą aktywność elektrofilową od aldehydów aromatycznych co powoduje, że ich reakcje z typowymi γ -halokarboanionami mają dosyć ograniczony zakres. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę umiarkowaną szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego w anionie **3.32a** mogłem oczekiwać, że przyłączenie i następcze wewnątrzcząsteczkowe podstawienie 1,5 prowadzące do podstawionych pirolidyn będzie możliwe.

Do wstępnych eksperymentów użyłem bardzo aktywnego akceptora Michaela – benzylidenomalononitrylu. Reakcja **3.32a** z tym partnerem elektrofilowym prowadzona w typowych warunkach w obecności *t*-BuOK w THF, przebiegała zadowalająco a oczekiwana pochodna pirolidyny **3.32s** powstawała z dobrą wydajnością (schemat 3.31). Jeszcze lepszą wydajność **3.32s** uzyskałem prowadząc reakcję w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego w układzie ciecz – ciało stałe, w obecności bezwodnego węglanu potasu i katalizatora – wodorosiarczanu tetrabutylamoniowego. W tych ostatnich warunkach przeprowadziłem reakcję **3.32a** z innymi aktywnymi akceptorami Michaela: furylidenomalononitrylem, furylidenocyjanooctanem etylu i otrzymałem oczekiwane pochodne pirolidyny **3.32w**, **3.32x** z dobrymi wydajnościami. Podobnie jak w przypadku reakcji **3.32a** z

aldehydami pirolidyna **3.32s** posiadająca dwa centra chiralności może występować w postaci dwóch diastereoizomerów. Istotnie udało się rozdzielić **3.32s** na dwa diastereomeryczne produkty a proporcje diastereoizomerów określić na podstawie widm ^1H MNR.



Schemat 3.31

Tabela 3.9 Wyniki reakcji sulfonamidu **3.32a** z akceptorami Michaela według schematu 3.31

Nr	Akceptor Michaela			Wydajność azyrydyny 3.32b	Wydajność adduktu	Produkt	Wydajność pirolidyny	Stosunek diastereoizomerów
	R	Y	Z					
1	H	H	SO ₂ Ph	5%	90%	3.32n	-	
2	H	H	CO ₂ <i>t</i> -Bu	46%	16%	3.32o	-	
3	H	H	CN	14%	55%	3.32p	-	
4	Ph	H	COPh	20%	-	3.32r*	34%	95 : 5
5	Ph	CN	CN	-	-	3.32s	76%	71 : 29
6	<i>p</i> -(Me ₂ N)C ₆ H ₄	CN	CN	-	-	3.32t	51%	81 : 19
7	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CN	CN	-	-	3.32u	19%	59 : 41
8	2-furyl	CN	CN	-	-	3.32w	36%	57 : 43
9	2-furyl	CN	CO ₂ Et	-	-	3.32x	92%	71 : 29

* warunki reakcji: -20 °C, *t*-BuOK, THF, 1h.

W podobnych warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego następuje przyłączenie anionu **3.32a** do akceptorów Michaela aktywowanych jedną grupą akceptorową – akrylonitrylu, akrylanu

t-butylu i sulfonu fenylowinylowego. Jednak w przypadku tych akceptorów powstające anionowe addukty nie ulegają reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5 lecz protonowaniu i wydzielałem odpowiednie N,N-dipodstawione fenylosulfonamidy **3.32r** – **3.32x**. Zatrzymanie reakcji na etapie protonowanych adduktów obserwowałem również prowadząc reakcję **3.32a** z tymi akceptorami Michaela wobec *t*-BuOK w THF, w warunkach ściśle bezwodnych. Co więcej próby wytwarzania karboanionów z produktów przyłączenia **3.32r** i **3.32s** działaniem mocnych zasad *t*-BuOK i NaH nie doprowadziły do przebiegu wewnątrzcząsteczkowego podstawienia. W warunkach tych oprócz zwrotu substratów powstawała N-(fenylosulfinylo)azyrydyna **3.32b**, produkt reakcji retro-Michaela i wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 w anionie **3.32a**. Jedynie reakcja **3.32a** z chalkonem (tab. 3.9, poz. 4) przebiegała podobnie do reakcji z aktywnymi akceptorami Michaela i prowadziła do dipodstawionej piperydyny **3.32r** aczkolwiek z umiarkowaną wydajnością.

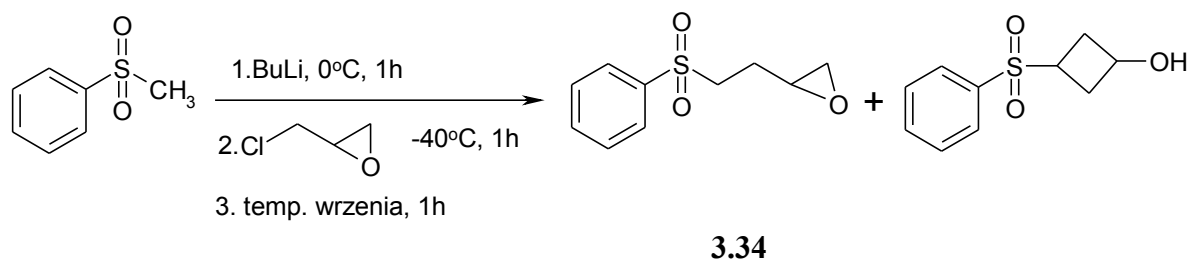
Wyniki przedstawione w tym rozdziale wskazują, że N-anion wytworzony z sulfonamidu **3.32a** zachowuje się bardzo podobnie do typowych γ -halokarboanionów - wstępuje w reakcje wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 z utworzeniem pierścienia trójczłonowego – azyrydyny **3.32b**. Anion **3.32a** wytwarzany w obecności aktywnych partnerów elektrofilowych – aldehydów ulega przyłączeniu do grupy karbonylowej a powstające anionowe addukty w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5 tworzą pochodne oksazolidyny. Anion **3.32a** wstępuje również w reakcje przyłączania do aktywnych akceptorów Michaela a następcza reakcja wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,5 w karboanionowych adduktach prowadzi do podstawionych pochodnych pirolidyny. Uzyskane jak dotąd wyniki wskazują, że zakres reakcji jest ograniczony do aktywnych akceptorów Michaela. Jednak z powodu ograniczeń czasowych reakcje te zostały zbadane w ograniczonym zakresie ale nie mam wątpliwości, iż może to być atrakcyjna metoda syntezy tych ważnych układów heterocyklicznych.

3.4. Próby reakcji aza-analogów γ – halokarboanionów, w których rolę grupy opuszczającej spełnia pierścień azyrydyny

Istotnym parametrem okazującym decydujący wpływ na powodzenie międzycząsteczkowych reakcji γ – halokarboanionów jest szybkość wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3-prowadzącego do cyklopropanów. Poprzednio zbadałem reakcje oksaanalogu γ – halokarboanionu w którym zamiast chlorowca rolę grupy opuszczającej spełniał pierścień oksiranowy.¹⁰⁵ Jak wiadomo, otwarcie pierścienia oksiranowego czynnikami nukleofilowymi, takimi jak karboaniony czy aniony tlenowe, następuje według mechanizmu S_N2 . Jednak szybkość tego podstawienia jest zazwyczaj niższa niż podstawienia chloru, dzięki czemu wachlarz reakcji analogów γ – halokarboanionów zawierających zamiast chloru pierścień oksiranowy może być większy. Mogłem więc oczekiwać, że karboaniony zawierające układ azyrydyny w pozycji γ , δ względem centrum karboanionowego powinny zachowywać się podobnie do karboanionów zawierających pierścień oksiranowy. Z uwagi na mniejszą podatność na otwarcie pierścienia azyrydyny niż oksiranów czynnikiem nukleofilowym, zamierzałem zbadać reakcje karboanionów utworzonych z odpowiednich soli azyrydyniowych, które są znacznie bardziej podatne na atak czynników nukleofilowych. Oczekiwałem również, że możliwe będą reakcje międzycząsteczkowe takich karboanionów.

Jako związek modelowy do tych badań wybrałem sulfon *n*-butyloowo-fenyłowy, zawierający układ azyrydynowy przy węglu 3 i 4 grupy butylowej.

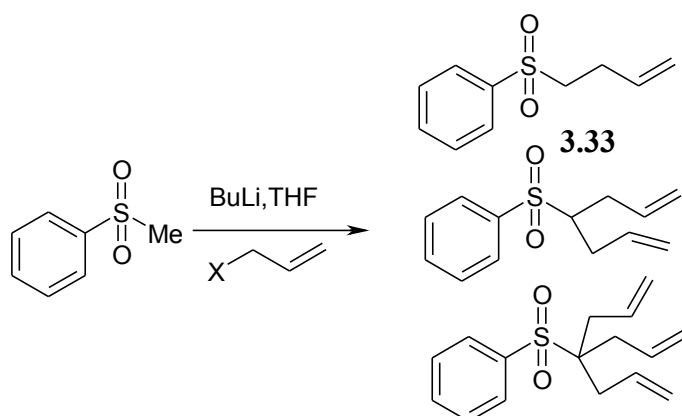
Materiałem wyjściowym w syntezie tego związku był sulfon fenylo-homoallilowy **3.33**, z którego w reakcji epoksydacji, a następnie otwarcia pierścienia oksiranowego w otrzymanym epoksydzie **3.34** aminami można uzyskać odpowiednie aminoalkohole **3.35a**, **3.35b**, a z nich następnie pożądane związki. Epoksyd **3.34** otrzymałem na drodze alkilowania karboanionu sulfonu fenylo-metylowego epichlorohydryną (schemat 3.32).



Schemat 3.32

Jednak metoda ta nie nadawała się do otrzymania większych ilości materiału wyjściowego ze względu na niską wydajność reakcji nie przekraczającą 50%^{105,106} oraz trudności związane z oczyszczeniem epoksydu **3.34** za pomocą preparatywnej chromatografii kolumnowej. Uznałem więc, że korzystniej będzie otrzymać sulfon fenylo-homoallilowy **3.33**, a następnie poddać go dalszej funkcjonalizacji do pożądaných aminoalkoholi poprzez epoksydację i otwarcie epoksydu **3.34** aminą pierwszorzędową lub drugorzędową.

Kluczowy związek wyjściowy – sulfon fenylo-homoallilowy **3.33** można otrzymać w dwojaki sposób. Najprostszym rozwiązaniem powinno być alkirowanie karboanionu sulfonu fenylo-metylowego halogenkiem allilu. Jednak na podstawie własnych doświadczeń¹⁰⁵ i danych literaturowych¹⁰⁷ wiedziałem, że nie udaje się zapewnić selektywnego przebiegu tej reakcji, gdyż obok pożądanego produktu monoallilowania **3.33** powstają znaczne ilości produktów diallilowania a nawet triallilowania (schemat 3.33).

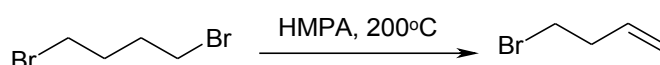


Schemat 3.33

W wyniku allilowania przeprowadzonego w opisanych najlepszych warunkach otrzymano mieszaninę produktów mono, di i tri alkirowania¹⁰⁷ zawierającą jedynie 40% produktu monoalkilowania. Należy przy tym zaznaczyć, że rozdzielenie mieszaniny produktów allilowania stwarza istotne trudności.

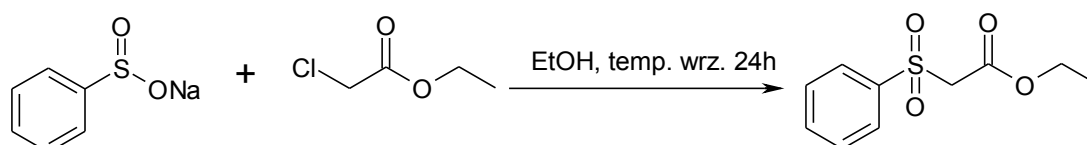
W tej sytuacji optymalnym rozwiązaniem byłaby synteza potrzebnego sulfonu **3.33** drogą utworzenia wiązania węgiel – siarka, co można uzyskać poprzez alkirowanie dostępnego fenylosulfonianu sodu bromkiem homoallilowym. Niestety, bromek ten jest drogim odczynnikiem. Na pozór dogodna opisana metoda syntezy tego bromoalkenu¹⁰⁸ drogą eliminacji bromowodoru z 1,4-dibromobutanu za pomocą HMPA (schemat 3.34) polega na destylacji mieszaniny 1,4-dibromobutanu z HMPA pod

ciśnieniem atmosferycznym.



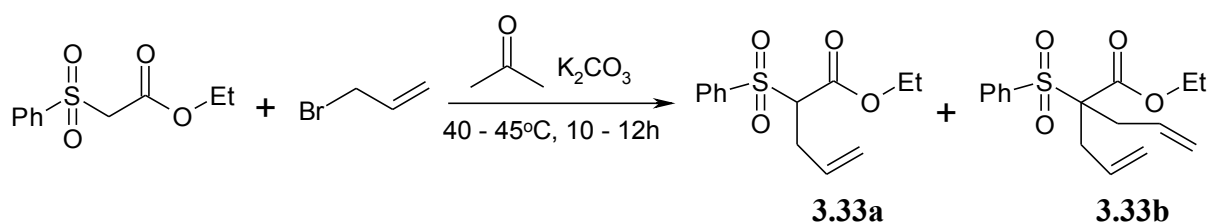
Schemat 3.34

Jednak tą drogą nie mogłem otrzymać większej ilości pożądanego produktu, gdyż reakcję należało prowadzić w skali nie większej niż kilkadziesiąt milimoli, ponieważ pod koniec destylacji przebiegał gwałtowny proces wydzielania gazów z mieszaniny reakcyjnej, który prowadził do niekontrolowanego przebiegu procesu, a wydajność produktu nie przekraczała 45%. Problem wydajnej syntezy sulfonu homoallilowego **3.33** w większych ilościach rozwiązałem w następujący sposób. Pierwszym etapem była synteza fenylosulfonylooctanu etylu drogą alkirowania fenylosulfonianu sodu chlorooctanem etylu. Proces ten przeprowadziłem na podstawie przepisów literaturowych,¹⁰⁹ modyfikując je w celu uzyskania jak największej wydajności produktu (schemat 3.35). Wydłużając czas reakcji do 24 h otrzymałem fenylosulfonylooctan etylu z wydajnością przekraczającą 98%.



Schemat 3.35

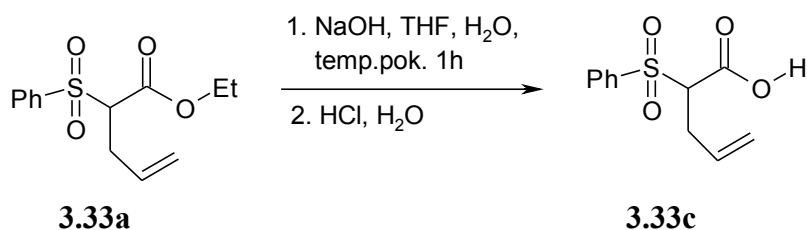
Kolejnym etapem syntezy było alkirowanie karboanionu fenylosulfonylooctanu etylu chlorkiem lub bromkiem allilu. Obecność dwóch grup elektronoakceptorowych (fenylosulfonylowej i etoksykarbonylowej) na tyle zwiększa kwasowość fenylosulfonylooctanu etylu, że okazało się możliwym wytwarzanie karboanionu i prowadzenie reakcji w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego w układach ciec-ciało stałe. Z danych literaturowych¹¹⁰ wynikało, że zasadą o wystarczającej mocy powinien być K_2CO_3 a reakcje należy prowadzić w acetonitrylu. Na podstawie wstępnych eksperymentów stwierdziłem, że przy tak aktywnym czynniku alkirowującym, jakim jest chlorek allilu można zrezygnować z drogiego acetonitrylu na rzecz acetonu (schemat 3.36). Korzystnym okazało się zastosowanie nadmiaru chlorku allilu w celu doprowadzenia do całkowitego przereagowania substratu.



Schemat 3.36

Podyktowane to jest tym, że wprawdzie produkt dialkylowania **3.33b** powstaje od samego początku, jednak udaje się go łatwo oddzielić od produktu monoalkilowania **3.33a** drogą krystalizacji stosując układ rozpuszczalników heksan/octan etylu o składzie: 3 : 1 (v/v). Krystalizacja produktu z mieszaniny reakcyjnej składającej się z substratu, produktu mono **3.33a** i di-alkilowania **3.33b** jest mniej wydajna od krystalizacji mieszaniny o składzie produkt mono **3.33a** i di **3.33b** alkilowania. Po krystalizacji otrzymałem pożądaną produkt **3.33a** z wydajnością 71,8 – 73,9% oraz produkt di-alkilowania **3.33b** z wydajnością 10,6 -12,5%.

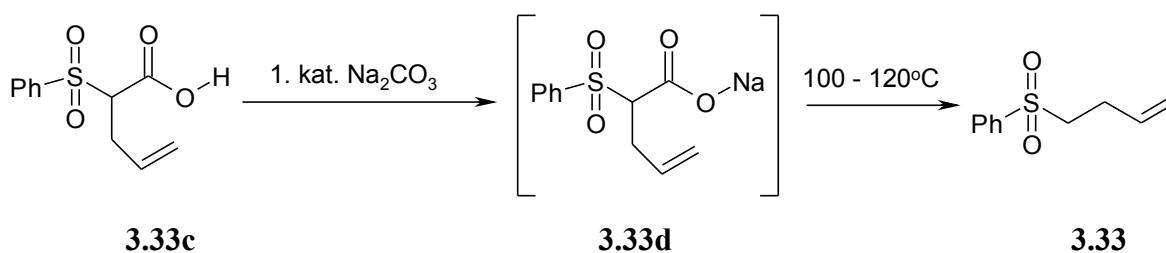
Następnym etapem syntezy było usunięcie grupy etoksykarbonylowej. Poszukując dogodnych warunków usunięcia grupy karboksylowej postanowiłem przeprowadzić reakcję dekarboksylacji estrów metodą Krapcho,¹¹¹ ogrzewając 2-fenylosulfonylo-but-3,4-enian etylu **3.33a** z NaCl w DMSO. Jednak wstępne eksperymenty zakończyły się niepowodzeniem, gdyż substrat **3.33a** ulegał częściowemu zesmoleniu. W związku z tym rozsądnym rozwiązaniem było przeprowadzenie najpierw zasadowej hydrolizy estru **3.33a** i następnie dekarboksylacji otrzymanego kwasu **3.33c**. Hydrolizę estru **3.33a** przeprowadziłem z wydajnością ilościową za pomocą roztworu NaOH, w mieszaninie THF/woda (1 : 1 v/v), a po zakwaszeniu powstałego roztworu soli sodowej **3.33d** wydzieliłem krystaliczny kwas 2-fenylosulfonylo-but-3,4-enianowy **3.33c** (schemat 3.37).



Schemat 3.37

Tak otrzymany kwas **3.33c** poddałem próbom reakcji dekarboksylacji termicznej drogą ogrzewania

roztworu w wysokowrzącym rozpuszczalniku – eterze difenylowym. Wstępne próby dekarboksylacji prowadzonej drogą destylacji próżniowej roztworu otrzymanego kwasu w eterze bisfenylowym w temperaturze wrzenia (259 °C) zakończyły się niepowodzeniem. Ku mojemu zaskoczeniu kwas **3.33c** nie ulegał dekarboksylacji. Wiadomo, że w niektórych przypadkach dekarboksylacja soli sodowych kwasów karboksylowych przebiega łatwiej niż samych kwasów.¹¹² W związku z tym przeprowadziłem próbę dekarboksylacji 2-fenylosulfonylo-but-3,4-enianu sodu **3.33d**. Jak się okazało proces biegnie dobrze już w temperaturze 100 – 120 °C. Jednak użycie do termicznej dekarboksylacji stałej soli sodowej **3.33d** nie daje zadowalających wyników ze względu na trudności wymiany ciepła w fazie stałej. Aby uniknąć tych trudności opracowałem metodę dekarboksylacji, w której sól **3.33d** jest wytwarzana katalitycznie z kwasu **3.33c**, a powstały nienasycony sulfon **3.33** jest następnie oddestylowany z mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem (schemat 3.38). Wydajność reakcji dekarboksylacji w tak opracowanych warunkach przekracza 90%.

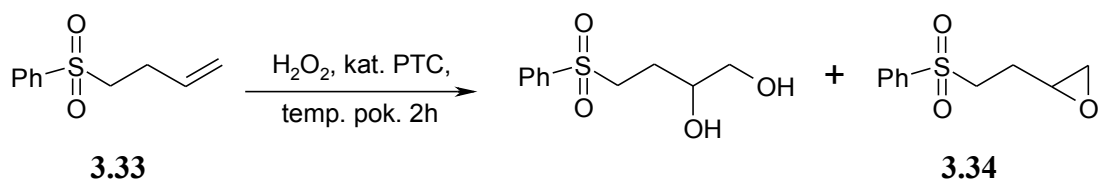


Schemat 3.38

3.4.1. Synteza epoksydu 3.34

Na podstawie analizy danych literaturowych¹¹³ uznałem, że z wielu opisanych metod epoksydacji, tylko dwie metody nadają się do syntezy epoksydów z terminalnych monopodstawionych alkenów. Pierwszą i najczęściej stosowaną metodą jest epoksydacja kwasem *m*-chloronadbenzoesowym (MCPBA). Tą metodę odrzuciłem ze względu na wysoki koszt odczynnika. Druga metoda polega na epoksydacji alkenów nadtlenkiem wodoru w warunkach PTC z wykorzystaniem kwasów wolframowych jako katalizatorów utleniania.¹¹⁴ Na podstawie danych

literaturowych wytypowałem dwa układy katalizatorów zawierających kwasy wolframowe. Pierwszy układ katalityczny zawierający oprócz kwasu wolframowego kwas aminometylenofosforowy¹¹⁵ był zbyt aktywny. Próby epoksydacji katalizowanej tym układem prowadziły do powstawania diolu (schemat 3.39) pomimo niecałkowitej konsumpcji olefiny. W temperaturze pokojowej po dwóch godzinach obserwowałem całkowity zanik substratu oraz diol jako główny produkt.



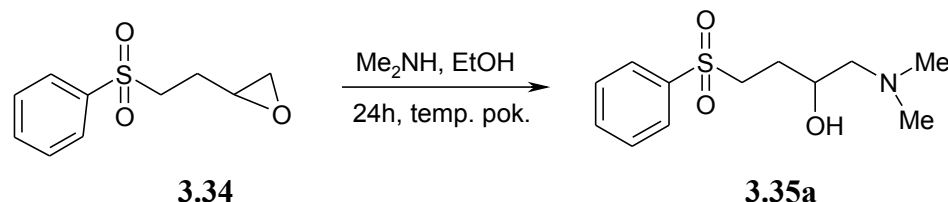
Schemat 3.39

Drugi, klasyczny katalizator oparty na kwasie wolframowym¹¹⁶ po wstępnej optymalizacji warunków reakcji okazał się idealnym rozwiązaniem. W optymalnych warunkach udało mi się otrzymać epoksyd 3.34 z wysoką wydajnością bliską ilościowej o czystości 76% oznaczonej drogą chromatografii gazowej.

3.4.2. Próby syntezy soli dimetyloazyrydynyowej

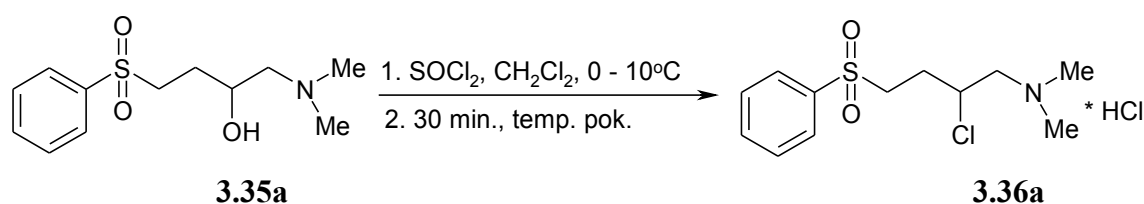
Otrzymany sulfon 3,4-epoksybutylofenyloowy 3.34 bez dalszego oczyszczania, gdyż zanieczyszczenia nie zawierające pierścienia oksiranowego nie powinny reagować z aminą, poddałem reakcji z dimetyloaminą w etanolu (schemat 3.40), w wyniku czego otrzymałem surowy aminoalkohol 3.35a zanieczyszczony śladowymi ilościami katalizatora epoksydacji oraz diolu. Zarówno sulfon fenyloowo-homoalilowy 3.33, jak i powstały z niego diol, które stanowią zanieczyszczenie epoksydsulfonu 3.34, nie reagują z dimetyloaminą oraz nie tworzą soli z kwasem szczawiovym. Dzięki temu mogłem oddzielić aminoalkohol 3.35a od zanieczyszczeń w postaci soli z kwasem szczawiovym. Najlepszym sposobem oczyszczenia produktu okazała się krystalizacja aminoalkoholu 3.35a w formie soli kwasu szczawiovego, która powstaje po zmieszaniu roztworu aminoalkoholu i kwasu szczawiovego w układzie woda – etanol w postaci osadu. Po odsączeniu tak otrzymaną sól

rozpuściłem w wodzie a roztwór wysyciłem K_2CO_3 i ekstrahowałem octanem etylu. Tą drogą otrzymałem czysty aminoalkohol **3.35a** z wydajnością 61%.



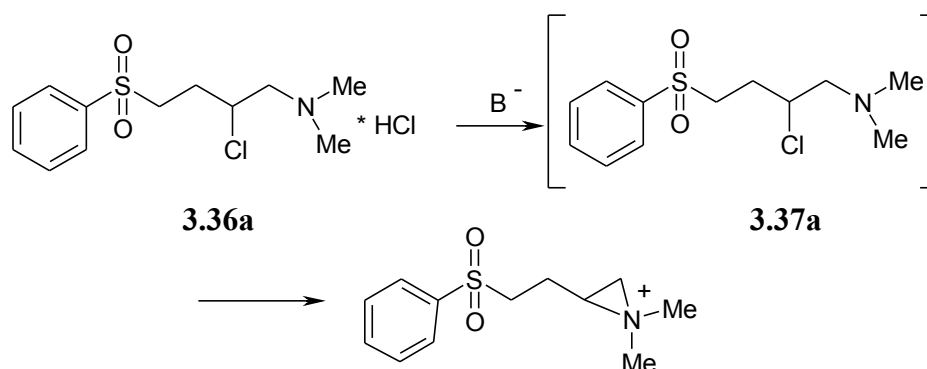
Schemat 3.40

Kolejnym etapem syntezy była wymiana grupy hydroksylowej na chlor w otrzymanym β -aminoalkoholu **3.35a**. W reakcji wymiany grupy hydroksylowej na chlor istniało duże prawdopodobieństwo polimeryzacji, bądź niekontrolowanej reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia prowadzącego do trójczłonowego pierścienia soli azyrydyniowej. W celu uniknięcia tych niepożądanych procesów należało wymianę przeprowadzić utrzymując grupę aminową w postaci chlorowodoru. Prowadzenie reakcji aminoalkoholu **3.35a** z $SOCl_2$ bez dodatkowej zasady wyłapującej powstający HCl w zupełności wystarczyło do otrzymania chlorowodoru β -chloroalkiloaminy **3.36a** z wydajnością 95% (schemat 3.41). Następnie należało uzyskać wolną aminę **3.37a** przez usunięcie chlorowodoru i określić, jakiego typu związek powstaje: β -chloroalkiloamina **3.37a** czy sól azyrydyniowa.



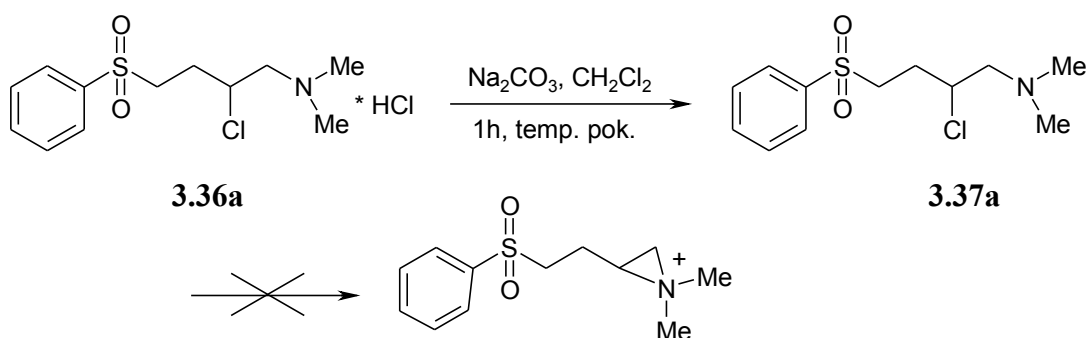
Schemat 3.41

Jednym z kluczowych pytań postawionych na początku tej pracy było: czy amina trzeciorzędowa zawierająca na węglu β względem azotu atom chloru ulega łatwo cyklizacji do soli azyrydyniowej (schemat 3.42)? Początkowo sądziłem, że przeprowadzając w łagodnych warunkach uwolnienie aminy **3.37a** z chlorowodoru aminy **3.36a** spowoduje, że powstająca wolna amina **3.37a** ulegnie natychmiastowej cyklizacji dając sól azyrydyniową.



Schemat 3.42

Aminę **3.37a** uwolniłem w warunkach bezwodnych, intensywnie mieszając roztwór chlorowodoru **3.36a** w CH_2Cl_2 ze sproszkowanym bezwodnym Na_2CO_3 w temperaturze pokojowej. Po odsączeniu soli nieorganicznych i zatężeniu przesącza otrzymałem bladeżółty lepki olej. Na podstawie widm 1H NMR i ^{13}C NMR okazało się, że otrzymałem wolną β -chloroalkiloaminę **3.37a** z wydajnością 98% (schemat 3.43).



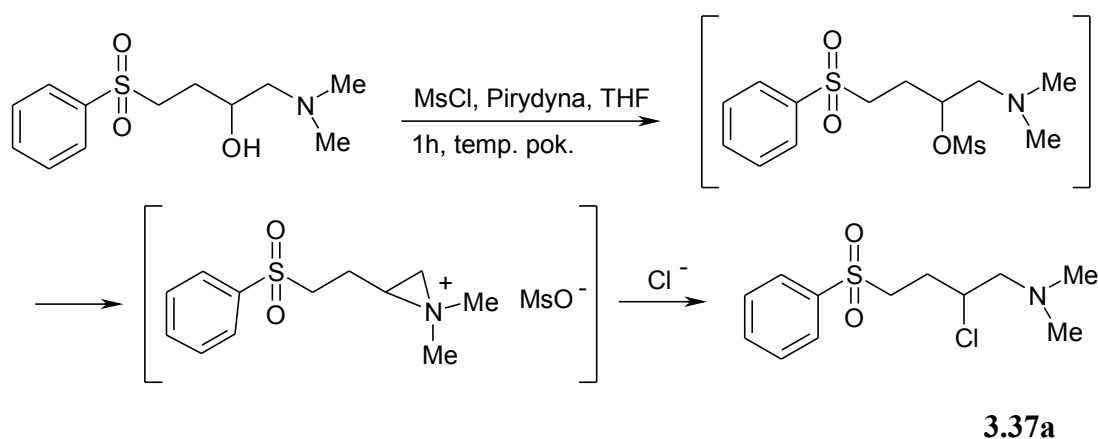
Schemat 3.43

Dalsze eksperymenty wykazały, że amina ta wykazuje nieoczekiwanie dużą stabilność, gdyż w temperaturze pokojowej nie ulega ona przemianie w sól azyrydiniową. Dopiero długotrwałe działanie światła powoduje prawdopodobnie procesy rodnikowe prowadzące do polimeryzacji. Natomiast działanie umiarkowanie podwyższonej temperatury nie prowadzi do cyklizacji z utworzeniem soli azyrydiniowej ani do polimeryzacji.

Zaskakująco duża trwałość β -chloroalkiloaminy **3.37a** i trudności otrzymania soli azyrydiniowej tą drogą skłoniło mnie do poszukiwań alternatywnej drogi otrzymania tej soli. Biorąc pod uwagę

możliwość łatwego otwierania soli azyrydyniowej anionami chlorkowymi, co było sygnalizowane w literaturze,¹¹⁷ i prawdopodobnie jest przyczyną trudności otrzymania soli azyrydyniowej – pochodnej **3.37a** wydawało się, że najlepszym rozwiązaniem będzie mesylowanie lub tosylowanie grupy hydroksylowej w sulfonie **3.35a**. Pochodna O-mesyłowa lub O-tosylowa w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia powinna utworzyć sól azyrydyniową z nienukleofilowym przeciwjonem kwasu sulfonowego, co powinno umożliwić uzyskanie soli azyrydyniowej.

Przeprowadzone eksperymenty (schemat 3.44) wykazały, że powstający przejściowo O-mesyłan i O-tosylan aminoalkoholu **3.35a** cyklizuje do soli azyrydyniowej, lecz powstające w mieszaninie reakcyjnej jony chlorkowe otwierają sól azyrydyniową, dając w konsekwencji β -chloroalkiloaminę **3.37a**. Potwierdzenie takiego przebiegu reakcji, gdzie jony chlorkowe otwierają pierścień azyrydyniowy, znalazłem w literaturze.⁹⁰ Wydawało się, że rozwiązaniem tego problemu będzie zastosowanie do syntezy mesylanu aminoalkoholu **3.35a** bezwodnika kwasu metanosulfonowego, który w reakcji z β -aminoalkoholem **3.35a** dałby pożądaną sól azyrydyniową oraz nienukleofilowy anion kwasu metanosulfonowego (zamiast anionu chlorkowego w przypadku zastosowania chlorku mesylu). Jednak przeprowadzone eksperymenty reakcji β -aminoalkoholu **3.35a** z bezwodnikiem mesyłowym oraz triflanowym również zakończyły się niepowodzeniem.

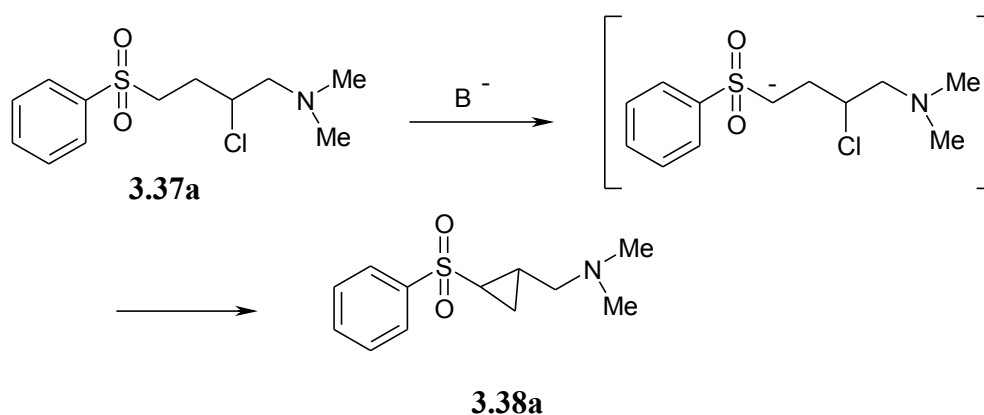


Schemat 3.44

Ostatnią możliwością, jaką zbadałem, były próby syntezy soli azyrydyniowej drogą reakcji β -chloroalkiloaminy **3.37a** z AgBF_4 , w wyniku której jony chlorkowe usuwane są ze środowiska reakcji w postaci osadu AgCl . Także w tym przypadku nie zaobserwowałem powstawania soli azyrydyniowej.

3.4.3. Reakcje karboanionu β -chloroalkiloaminy **3.37a**.

Wobec trudności z uzyskaniem sulfonu butylowofenylowego zawierającego w pozycji γ , δ – fragment soli azyrydynyowej zbadałem reakcje karboanionu sulfonu β -chloroalkiloaminy **3.37a**, który jest potencjalnym prekursorem tej soli. Mogłem bowiem oczekiwać, że karboanion ten będzie zachowywać się podobnie do zawierającej układ azyrydynyowy soli. Obecność chloru w pozycji γ – do centrum karboanionowego powoduje umiarkowane zwiększenie CH - kwasowości, można więc było oczekiwać, że **3.37a** w reakcji z *t*-BuOK ulegnie łatwo deprotonowaniu z utworzeniem γ -chloroalkanoanionu zawierającego w pozycji δ grupę dimetyloaminową. Pierwszym krokiem było szacunkowe określenie szybkości wewnątrzcząsteczkowego podstawienia 1,3 w karboanionie tworzonym z sulfonu **3.37a** prowadzącego do cyklopropanu **3.38a** (schemat 3.45).



Schemat 3.45

We wstępnym eksperymencie, w którym sulfon **3.37a** rozpuszczony w THF potraktowałem *t*-BuOK w ilości 1,1 eq. w temp. $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a reakcję przerwałem po 10s, uzyskałem cyklopropan **3.38a** z wydajnością 35%. Tak więc reakcja wewnątrzcząsteczkowego podstawienia przebiega z dużą szybkością a czas życia karboanionu jest krótki. Dłuższy czas reakcji w tych warunkach zapewniał wysoką wydajność cyklopropanu **3.38a**. Jak oczekiwałem, zamiana zasady na LDA wydłużyła czas życia karboanionu w tych samych warunkach, po 5 min. powstało 50% cyklopropanu, gdyż karboanion zasocjowany z kationem litowym wykazuje mniejszą nukleofilowość. Z tych eksperymentów wynika, że karboanion wygenerowany z sulfonu **3.37a** cyklizuje szybciej niż karboanion wygenerowany z sulfonu 3-chlorobutyl-fenylowego.²⁰ Świadczy to o tym, że grupa N,N-dimetyloaminowa w pozycji γ przyspiesza cyklizację w porównaniu z grupą metylową.

W następnej kolejności zbadalem możliwość międzycząsteczkowej reakcji karboanionu β -chloroalkiloaminy **3.37a**. Reakcja tego karboanionu z aldehydami może być interesującą nową drogą syntezy 2,3,5-tripodstawionych tetrahydrofuranów, zawierających w pozycji 5 ugrupowanie N,N-dimetyloaminometylowe, które daje wiele nowych możliwości modyfikacji struktury tetrahydrofuranów. Do wstępnych prób międzycząsteczkowej reakcji karboanionu sulfonu **3.37a** wybrałem aldehyd benzoesowy (schemat 3.46).

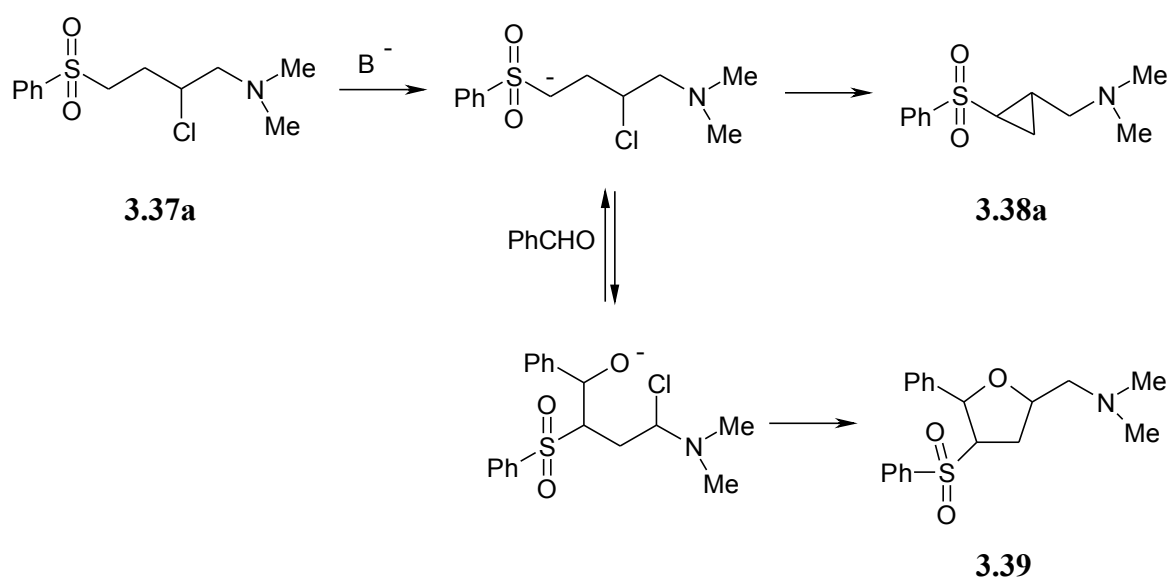


Tabela 3.10 Wpływ rozpuszczalnika i warunków na wynik reakcji zgodnie ze schematem 3.46

Nr	Rozpuszczalnik	Ilość <i>t</i> -BuOK (eq)	Temp.(°C)	Tetrahydrofuran 3.39 +Aldol	Cyklopropan 3.38a	Substrat 3.37a
1	THF	1,2	- 25	66%	2%	32%
2	THF	2,0	- 25	78%	18%	4%
3	MeCN	2,0	- 25	18%	52%	30%
4	Toluen	2,0	- 25	93%	0	7%
5	THF	1,5	0	66%	32%	2%
6	THF	2,0	0	57%	43%	0%

Wybór ten był podyktowany wcześniejszymi doświadczeniami, z których wynikało, że wykazuje on wystarczającą aktywność w reakcjach z γ -halokarboanionami tworząc podstawione tetrahydrofurany z dobrymi wydajnościami. Wiedząc, że wewnątrzcząsteczkowe podstawienie w karboanionie **3.37a** jest procesem szybkim, prowadzenie reakcji z rozdziałem w czasie, to znaczy

wytworzenie karboanionu działaniem zasady na sulfon **3.37a** i następnie dodanie aldehydu miało nikłe szanse powodzenia. Postanowiłem najpierw przeprowadzić proces bez rozdziału w czasie etapu wytwarzania karboanionu i jego reakcji z benzaldehydem, a mianowicie dodając zasadę do roztworu sulfonu **3.37a** i benzaldehydu w THF. W tabeli 3.10 przedstawiłem wyniki szeregu prób, w których zmieniałem ilość zasady i temperaturę oraz czas prowadzenia procesu. Proces prowadziłem tak, że najpierw w temp. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do mieszaniny substratów dodawałem *t*-BuOK, następnie po pięciu minutach intensywnego mieszania przenosiłem do łaźni o zadanej temperaturze. Reakcje kończyłem dodając wodę do mieszaniny reakcyjnej. W warunkach tych powstaje mieszanina trzech produktów: cyklopropanu **3.38a**, aldolu **3.38b**, powstającego w wyniku protonowania produktu addycji i pożądanego trójpodstawionego tetrahydrofuranu **3.39**.

W pierwszej kolejności ustaliłem ilość zasady zapewniającej pełną konwersję. Zwiększenie ilości zasady z 1,2 eq. do 2 eq. (tabela 3.10, nr 1, 2) powoduje zwiększenie stopnia przereagowania, aczkolwiek w temp. $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ w dalszym ciągu występuje niezmienny substrat. Zwiększenie temp. do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (tabela 3.10, nr 5, 6) powoduje całkowitą konsumpcję substratu w mieszaninie reakcyjnej, ale nie idzie za tym wzrost wydajności mieszaniny tetrahydrofuran+aldol. Świadczy to o tym, że proces tworzenia aldoli jest reakcją odwracalną, a wzrost temperatury powoduje przyspieszenie dysocjacji tworzonych aldoli. Karboanion odtworzony w wyniku dysocjacji aldolu, który nie uległ cyklizacji do tetrahydrofuranu, w tych warunkach ulega natychmiastowej reakcji wewnątrzcząsteczkowej prowadzącej do cyklopropanu. Wydłużenie czasu reakcji z 24h do 96h nie powoduje poprawy wydajności mieszaniny tetrahydrofuran+aldol. Zmiana rozpuszczalnika z THF na MeCN (tabela 3.10, nr 3) sprzyja reakcji wewnątrzcząsteczkowego podstawienia w karboanionie. Ilość utworzonego cyklopropanu (52 %) w wyniku reakcji w MeCN jest największa spośród przebadanych rozpuszczalników. Najciekawszy wynik otrzymałem w toluenie (tabela 3.10, nr 4), w którym to rozpuszczalniku sulfon **3.37a** jest słabo rozpuszczalny, a *t*-BuOK tworzy zawiesinę. Prowadząc reakcję sulfonu **3.37a** z benzaldehydem w tych heterogenicznych warunkach otrzymałem mieszaninę tetrahydrofuran/aldol z wydajnością 93% oraz niezmienny substrat (7%). Mieszanina poreakcyjna nie zawierała cyklopropanu **3.38a**. Być może jest to spowodowane tym, że generowany karboanion natychmiast jest wyłapywany przez benzaldehyd tworząc aldol dobrze rozpuszczalny w toluenie. Mała polarność toluenu powoduje, że powstający anion aldolowy tworzy bardziej ścisłą parę jonową i przesuniecie równowagi w stronę aldolu. Korzystny wpływ toluenu jako rozpuszczalnika zaobserwowano w podobnych reakcjach syntezy podstawionych tetrahydrofuranów.²⁰ Przeprowadzone

wstępne eksperymenty wykazały, że najlepszym rozpuszczalnikiem jest toluen, natomiast wydłużenie czasu reakcji powyżej 24h nie okazuje istotnego wpływu na wyniki. Kolejnym etapem był proces optymalizacji reakcji w tym rozpuszczalniku (tabela 3.11). Najpierw postanowiłem sprawdzić wpływ ilości benzaldehydu na przebieg reakcji. Zwiększenie nadmiaru benzaldehydu tylko o 10% z 1,1 eq. do 1,2 eq. (tabela 3.11, nr 1, 2) pozwoliło obniżyć znacząco ilość aldolu w mieszaninie reakcyjnej. Natomiast zwiększenie ilości *t*-BuOK z 2 eq. do 2,5 eq. (tabela 3.11, nr 5, 6) powoduje całkowite przereagowanie substratu oraz brak aldolu w mieszaninie reakcyjnej. Zmniejszenie ilości zasady do 1,5 eq. (tabela 3.11, nr 4) zwiększa ilość niezmiennego substratu.

Tabela 3.11 Wpływ ilości zasady i warunków na wynik reakcji zgodnie ze schematem 3.46

Nr	Ilość PhCHO (eq)	Ilość <i>t</i> -BuOK (eq)	Temp. (°C)	Stosunek Aldol /Tetrahydrofuran 3.39 na podstawie ¹ H NMR	Stosunek Tetrahydrofuran 3.39 /Cyklopropan 3.38a na podstawie GC	Substrat 3.37a
1	1,1	2,0	- 25	0,60 : 1	95 : 5	12%
2	1,2	2,0	- 25	0,35 : 1	100 : 0	7%
3	1,2	2,5	-10	0 : 1	89 : 11	7%
4	1,2	1,5	0	0,11 : 1	97 : 3	19%
5	1,2	2,0	0	0,16 : 1	87 : 13	10%
6	1,2	2,5	0	0 : 1	81 : 19	brak
7	1,2	2,5	20	0 : 1	60 : 40	brak

Podwyższenie temperatury z -10 °C do 0 °C (tabela 3.11, nr 3, 6) prowadzi do całkowitego przereagowania substratu. Natomiast dalszy wzrost temperatury (tabela 3.11, nr 7) do pokojowej powoduje wzrost zawartości cyklopropanu w mieszaninie reakcyjnej.

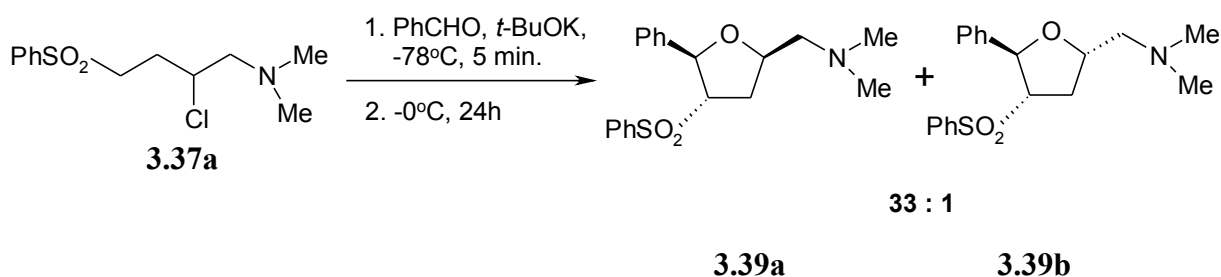
W cząsteczce powstającego trójpodstawionego tetrahydrofuranu **3.39** występują trzy centra stereogeniczne, co powoduje, że może on występować w postaci czterech diastereoizomerów, jednak w mieszaninie reakcyjnej obserwowałem tylko dwa diastereoizomery: **3.39a** i **3.39b**. Jest to zrozumiałe, gdyż z wcześniejszych badań wynika, że grupa 3-fenylosulfonylowa i 2-arylowa w tetrahydrofuranie powstającym w reakcji 3-chloropropylofenylosulfonu z aldehydami aromatycznymi zawsze znajdują się w relacji *trans*.¹⁵ Tak więc po ustaleniu warunków, w których nie ma w mieszaninie reakcyjnej aldolu (tabela 3.11, nr 3, 6, 7), pozostał jeszcze problem zawartości diastereoizomerów w mieszaninie reakcyjnej. W temperaturze -10 °C stosunek

diastereoizomerów wynosił 1 : 14 a w mieszaninie był niezmienny substrat (tabela 3.12, nr 3). W temperaturze 0 °C zaobserwowałem największą diastereoselektywność na poziomie 1 : 33 (tabela 3.12, nr 6). Natomiast podwyższenie temperatury do pokojowej powoduje spadek diastereoselekcji do 1 : 25 (tabela 3.12, nr 7) jak i wydajności produktu.

Tabela 3.12 Stosunek diastereoizomerów tetrahydrofuranów (**3.39b** : **3.39a**) w zależności od warunków reakcji zgodnie ze schematem 3.46

Nr z tab. 3.11	Temp.	Stosunek diastereoizomerów Tetrahydrofuranów (3.39b : 3.39a) na podstawie ¹ H NMR	Stosunek Tetrahydrofuranów (3.39b + 3.39a) /Cyklopropan 3.38a na podstawie GC	Nieprzereagowany substrat 3.37a po reakcji
3	-10	1 : 14	89 : 11	7%
6	0	1 : 33	81 : 19	brak
7	20	1 : 25	60 : 40	brak

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów optymalizacyjnych wybrałem następujące optymalne warunki prowadzenia reakcji sulfonu **3.37a** z benzaldehydem: do mieszaniny benzaldehydu z β -chloroalkiloaminą **3.37a** w proporcji molowej 1,2 : 1 w toluenie w temp. -78 °C dodaje się *t*-BuOK (2,5 eq.). Następnie po 5 min. intensywnego mieszania w atmosferze gazu obojętnego mieszanina reakcyjna jest przenoszona do łaźni o temp. 0 °C i pozostaje w tej temp. przez 24h.



Schemat 3.47

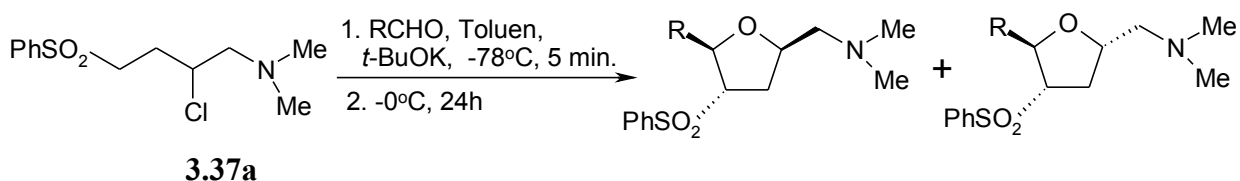
W wyniku tak przeprowadzonej reakcji otrzymałem mieszaninę produktów – dwóch diastereoizomerów trójpodstawionego tetrahydrofuranu **3.39a** / **3.39b** i cyklopropanu **3.38a** (schemat 3.47). Drogą rozdziału za pomocą chromatografii cienkowarstwowej wydzieliłem główny diastereoizomer **3.39a** (72 %) oraz cyklopropan **3.38a** (18 %). Natomiast drugiego diastereoizomeru **3.39b** powstającego w niewielkich ilościach nie udało się wydzielić w stanie czystym z mieszaniny

reakcyjnej.

Budowę głównego diastereoizomeru ustaliłem za pomocą widm COSY oraz NOE ^1H NMR i ^{13}C NMR.

3.4.4. Reakcje β -chloroalkiloaminy 3.37a z różnymi aldehydami w opisanych wyżej warunkach

W optymalnych warunkach opracowanych dla reakcji karboanionu β -chloroalkiloaminy 3.37a z benzaldehydem przeprowadziłem reakcje z innymi aldehydami aromatycznymi (schemat 3.48).



Schemat 3.48

W trakcie przeprowadzania wstępnych eksperymentów okazało się, że nie można, stosując jedną metodę analityczną, w prosty sposób określić składu surowej mieszaniny reakcyjnej. Spośród dostępnych metod analitycznych, wybrałem rezonans magnetyczny ^1H NMR oraz chromatografię gazową. Za pomocą ^1H NMR mogłem jednoznacznie określić stosunek diastereoizomerycznych tetrahydrofuranów, gdyż w przypadku podstawników aromatycznych, proton benzylový w pierścieniu tetrahydrofuranowym tworzy dublet, a jego przesunięcie dla poszczególnych diastereoizomerów jest obserwowane w obszarze 5 – 5,7 ppm, gdzie brak jest sygnałów od innych protonów. Niestety, za pomocą protonowego rezonansu magnetycznego ^1H NMR nie mogłem oznaczyć powstającego produktu ubocznego, jakim jest cyklopropan, gdyż przesunięcia charakterystycznych multipletów pochodzących od protonów pierścienia cyklopropanowego nakładały się z innymi multipletami. Mając wzorce cyklopropanu oraz odpowiednich tetrahydrofuranów mogłem jednoznacznie określić ich stosunek za pomocą chromatografii gazowej (tabela 3.13).

Tabela 3.13 Reakcje β -chloroalkiloaminy **3.37a** w optymalnych warunkach z różnymi aldehydami zgodnie ze schematem 3.48

Nr	Aldehyd	Stosunek diastereoizomerów Tetrahydrofuranów z ^1H NMR	Stosunek Tetrahydrofuranów/ Cyklopropan z GC	Wydajność Tetrahydrofuranów po wydzieleniu	Wydajność cyklopropanu po wydzieleniu
1	PhCHO	1 : 33	81 : 19	72%	18%
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	1 : 13	80 : 20	53%	35%
5	2-tienylCHO	1 : 6	76 : 34	37%	33%
7	1-naftyłCHO	0 : 1	65 : 35	41%	36%

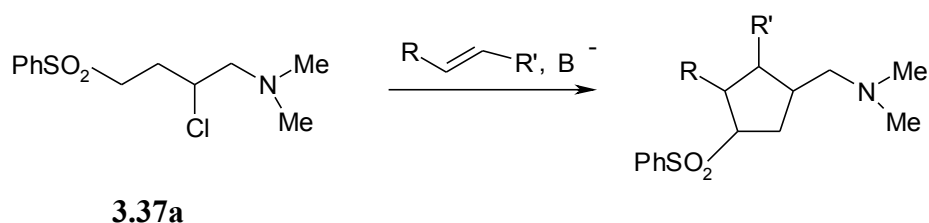
W reakcji β -chloroalkiloaminy **3.37a** z *p*-MeOC₆H₄CHO zaobserwowałem mniejszą stereoselektywność niż w przypadku benzaldehydu. Po wydzieleniu za pomocą chromatografii cienkowarstwowej otrzymałem tylko 53% trójpodstawionego tetrahydrofuranu. W przypadku reakcji z *p*-chlorobenzaldehydem i aldehydem 2-furylowym pomimo kilku prób nie udało się wydzielić z mieszaniny reakcyjnej pożądaných produktów. Natomiast w reakcji **3.37a** z aldehydem piwalowym tetrahydrofuran powstawał lecz w niewielkich ilościach, za pomocą ^1H NMR mogłem jedynie określić przybliżony stosunek tetrahydrofuranów do cyklopropanu. W wyniku reakcji β -chloroalkiloaminy **3.37a** z aldehydem 1-naftyłowym otrzymałem tylko jeden podstawiony diastereoizomer tetrahydrofuranu z wydajnością 41% oraz cyklopropan z wydajnością 36%.

Przedstawione wyżej wyniki reakcji karboanionu generowanego z β -chloroalkiloaminy **3.37a** z aldehydami aromatycznymi, aczkolwiek niezbyt liczne jednoznacznie wskazują, że jest to obiecująca droga syntezy podstawionych tetrahydrofuranów zawierających grupę dimetyloaminometylową. W dalszych badaniach przeprowadziłem próby wykorzystania reakcji tego karboanionu z akceptorami Michaela w syntezie pochodnych cyklopentanu.

3.4.5. Próby reakcji β -chloroalkiloaminy **3.37a** z akceptorami Michaela i iminami.

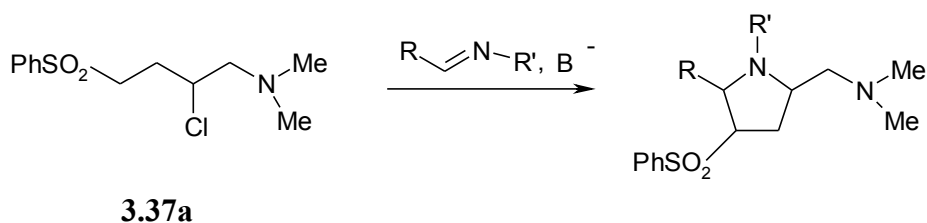
Jak to przedstawiłem w części literaturowej, nie udaje się przeprowadzić syntezy cyklopentanów w reakcji najprostszego sulfonu 3-chloropropylofenylowego z akceptorami Michaela, gdyż są one mniej

aktywnymi elektrofilami niż aldehydy. Próby wytwarzania karboanionu tego sulfonu w obecności akrylanu *tert*-butylu, chalkonu i benzylidenomalononitrylu prowadziły do cyklopropanu i produktów polimeryzacji akceptorów Michaela. Jak wykazano wcześniej, synteza cyklopentanów biegła zadowalająco z udziałem sulfonu 3-chloropropylo-pentachlorofenyloвого, znacznie mocniejszego CH kwasu, którego karboanion cyklizuje znacznie wolniej.¹¹⁸ Biorąc ten fakt pod uwagę, możliwość syntezy cyklopentanów w reakcji β -chloroalkiloaminy **3.37a** z akceptorami Michaela (schemat 3.49) była raczej wątpliwa. Niemniej jednak mimo dużej szybkości cyklizacji karboanionu przeprowadziłem próby reakcji z rozdziałem w czasie, co stwarzało szanse na otrzymanie cyklopentanów.



Schemat 3.49

Jednak próby reakcji karboanionu **3.37a** przeprowadzone z rozdziałem w czasie, polegające na wytworzeniu karboanionu β -chloroalkiloaminy **3.37a** działaniem zasady - *t*-BuOK w temperaturze -78 °C, a następnie dodaniu roztworu akceptora Michaela, dały wyniki negatywne. Negatywne wyniki otrzymałem również przeprowadzając próby reakcji w toluenie oraz zmieniając temperaturę i czas reakcji. Przeprowadziłem również próby reakcji karboanionu β -chloroalkiloaminy **3.37a** z aktywowaną iminą – N-tosylofenyloiminą, oczekując powstania odpowiednio podstawionej pirolidyny (schemat 3.50), zawierającej dodatkową grupę aminową.



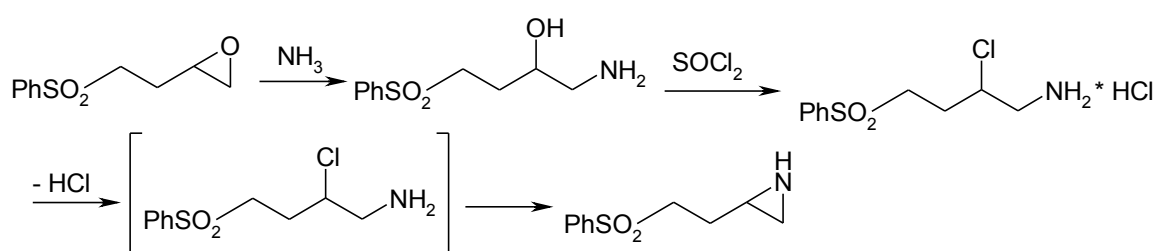
Schemat 3.50

Jednak podobnie jak w przypadku reakcji z akceptorami Michaela, wszystkie próby dały wyniki

negatywne. Jedynym produktem reakcji był cyklopropan **3.38a**, a imina ulegała degradacji w warunkach reakcji. Związane to było prawdopodobnie z małą stabilnością imin w obecności silnej zasady, jaką jest *t*-BuOK.

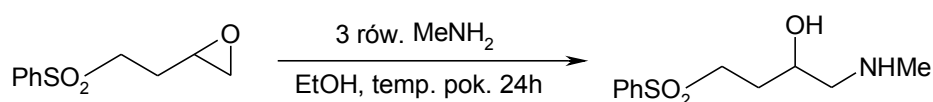
3.5. Synteza i reakcje analogów β -chloroalkiloaminy 3.37a

Po przeprowadzeniu szeregu prób reakcji β -chloroalkiloaminy **3.37a** z reagentami elektrofilowymi stwierdziłem, że godnym uwagi jest opracowanie metody syntezy podstawionych tetrahydrofuranów zawierających zamiast grupy N,N-dimetylaminometylowej wolną grupę aminową. Tego typu tetrahydrofurany są pożądanymi związkami w wieloetapowych syntezach. Najprostszym rozwiązaniem była synteza odpowiedniego prekursora zawierającego wolną grupę aminową, lub grupę aminową zabezpieczoną ugrupowaniami, które nie będą reagować w warunkach reakcji cyklizacji prowadzonej w obecności silnych zasad, i które będzie można w łatwy sposób usunąć. Wybrałem trzy typy prekursorów, które wydawały się racjonalnym rozwiązaniem powyższego problemu. Najprostszym prekursorem, jaki przychodzi na myśl, to zawierający wolną grupę aminową. Synteza takiego sulfonu nie powinna sprawiać problemów. W moim przypadku najlepszym rozwiązaniem byłoby otwarcie epoksydu **3.34** amoniakiem i następnie przekształcenie grupy hydroksylowej w łatwo odchodzącą grupę nukleofugową (schemat 3.51). Taką przemianę grupy hydroksylowej można by było przeprowadzić w dwojaki sposób: poprzez wymianę na halogen, lub wytworzenie pochodnej tosylovej lub mesylovej. W przypadku wymiany grupy hydroksylowej na atom chloru za pomocą chlorku tonylu bez zewnętrznej zasady wyłapującej chlorowódor powinienem otrzymać chlorowoderek 2-chloro-4-(fenylosulfonylo)butyloaminy, który powinien w warunkach zasadowych cyklizować do odpowiedniej azyrydiny. Oba związki mogłem zastosować jako prekursor γ -halokarboanionów.



W przypadku reakcji 1-amino-4-(fenylosulfonylo)butan-2-olu z chlorkiem tosyłu lub mesyłu, schemat reakcyjny wyglądałby identycznie jak dla chlorku tonylu. Niestety, koncepcja nie była możliwa do realizacji ze względu na następcze reakcje 1-amino-4-(fenylosulfonylo)butan-2-olu, który jest aminą pierwszorzędową o wiele bardziej reaktywną od amoniaku i reaguje z kolejnymi

cząsteczkami epoksydu. Problem ten postanowiłem rozwiązać poprzez zastąpienie amoniaku aminą pierwszorzędową. Nadal istniała możliwość następczych reakcji produktu otwarcia epoksydu aminą, aczkolwiek zastosowanie nadmiaru aminy powinno rozwiązać ten problem. Z punktu widzenia syntezy związków docelowych racjonalnym rozwiązaniem było zastosowanie benzyloaminy, gdyż z produktu końcowego podstawnik benzytowy można łatwo usunąć za pomocą reakcji uwodornienia, nie naruszając pierścienia tetrahydrofuranowego. Do celów optymalizacyjnych wybrałem zamiast benzyloaminy metyloaminę, gdyż jest lotna i w przypadku zastosowania jej nadmiaru o wiele łatwiej można wydzielić produkt reakcji (schemat 3.53). 4-Fenylosulfonylo-1-(metyloamino)butan-2-ol otrzymałem z wydajnością 85%.

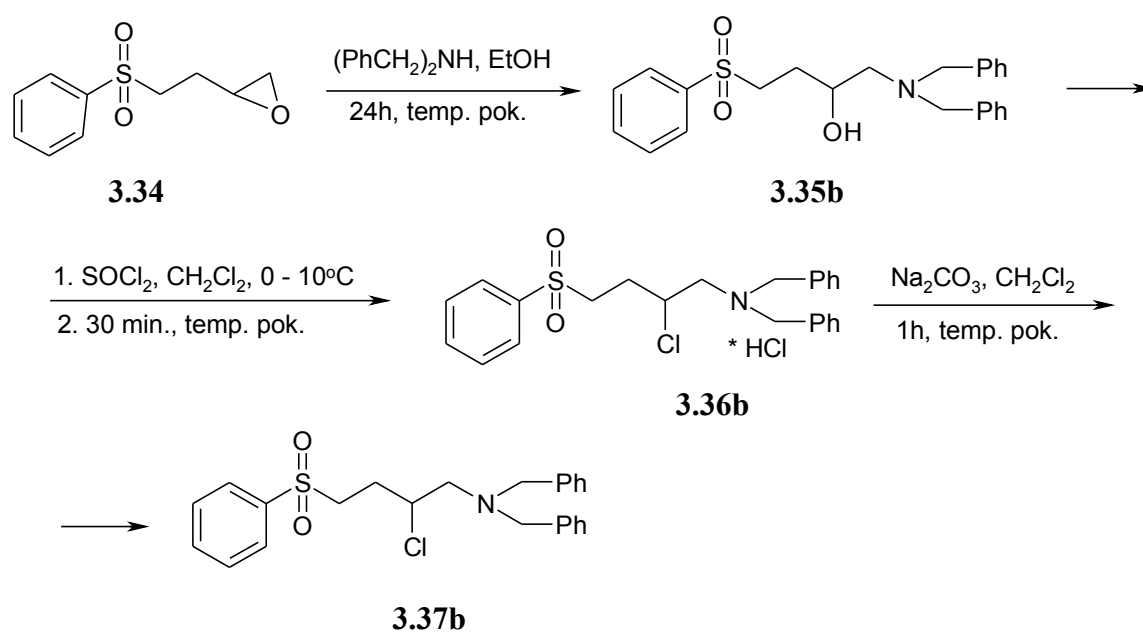


Schemat 3.53

W tak otrzymanym 4-fenylosulfonylo-1-(metyloamino)butan-2-olu postanowiłem wymienić grupę hydroksylową na chlor. Zastosowanie standardowej procedury stosowanej wcześniej w syntezie prekursora z podstawnikiem N,N-dimetyloaminowym nie dało pożądanego produktu, otrzymałem chlorowoderek 2-hydroksy-4-(fenylosulfonylo)-N-metylobutyloaminy. Podwyższenie temperatury reakcji do temperatury pokojowej, oraz zastosowanie dodatku DMF-u także nie pomogło. W związku z trudnościami wymiany grupy hydroksylowej na atom chloru postanowiłem przeprowadzić 4-fenylosulfonylo-1-(metyloamino)butan-2-ol w odpowiednią pochodną tosyłową oraz mesyłową. W obu przypadkach przebiegła reakcja podstawienia atomu wodoru na atomie azotu z utworzeniem sulfonamidów. Oczywistym rozwiązaniem tego problemu była dezaktywacja grupy aminowej poprzez przeprowadzenie jej w kation amoniowy. Reakcja chlorowodoru 4-fenylosulfonylo-1-(metyloamino)butan-2-olu z chlorkiem tosyłu nie biegła wcale. W związku z niepowodzeniem otrzymania powyższych prekursorów pozostało rozwiązanie, w którym będzie zachowana jak największa analogia do grupy N,N-dimetyloaminowej, czyli zastosowanie ugrupowania N,N-dibenzyloaminowego.

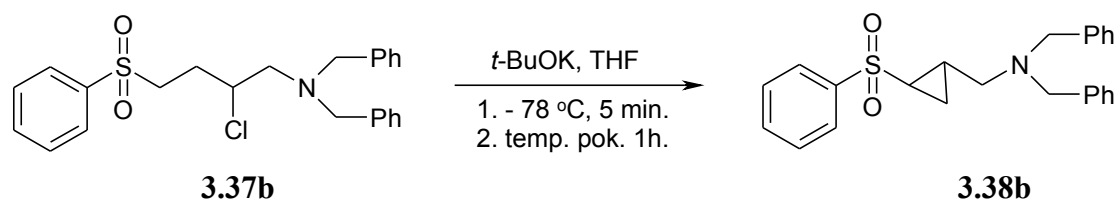
3.5.1. Synteza i reakcje β -chloroalkiloaminy 3.37b

Syntezę β -chloroalkiloaminy **3.37b** przeprowadziłem według wcześniej opracowanego schematu dla syntezy **3.37a**. Otwierając epoksyd **3.34** za pomocą dibenzyloaminy otrzymałem aminoalkohol **3.35b**, na który działając chlorkiem tionylu otrzymałem chlorowodorek aminy **3.36b**. Chlorowodorek przeprowadziłem w wolną aminę **3.37b** węglanem sodu w chlorku metylenu (schemat 3.54).



Schemat 3.54

Na tak otrzymany β -chloroalkiloaminę **3.37b** podzielałem *t*-BuOK w -78°C i następnie ogrzałem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej. Otrzymałem cyclopropan **3.38b** z wydajnością 96% (schemat 3.55)

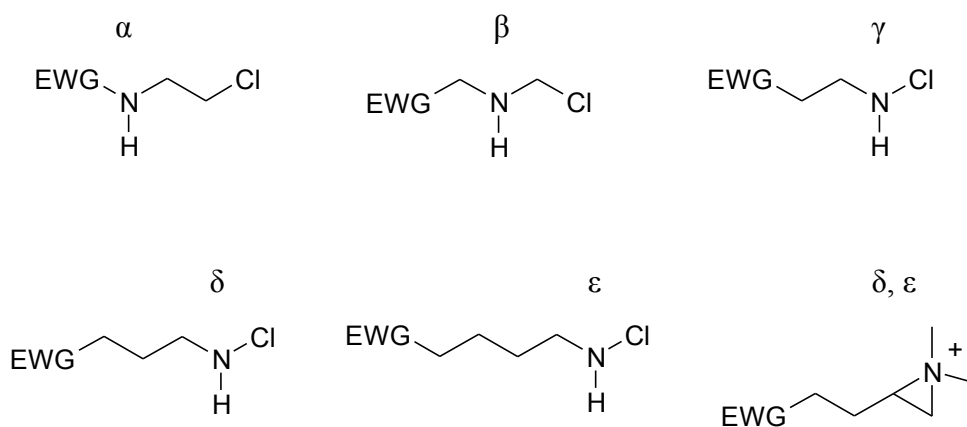


Schemat 3.55

Przeprowadziłem szereg reakcji β -chloroalkiloaminy **3.37b** z aktywnymi elektrofilami we wcześniej opracowanych warunkach, czyli w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dodając *t*-BuOK do mieszaniny **3.37b** i aldehydu w toluenie, po 15 minutach przenosząc do łaźni o temperaturze $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ na 24h. Reakcje kończyłem dodając wodę, a produkty wydzielałem według standardowej procedury. W reakcji z benzaldehydem, *p*-chlorobenzaldehydem oraz aldehydem 1-naftoesowym zaobserwowałem w widmie ^1H NMR charakterystyczne sygnały dla tetrahydrofuranów na poziomie szumów. Głównym produktem w tych reakcjach był cyklopropan **3.38b**. Natomiast dla reakcji z 2-tiofenokarbalddehydem, sulfonem fenyloowo-winylowym oraz iminą N-tosylo fenylową otrzymałem tylko i wyłącznie cyklopropan **3.38b** oraz produkty rozkładu tych związków.

4. Podsumowanie i wnioski

Celem mojej pracy było zbadanie reakcji aza-analogów γ -halokarboanionów i ustalenie, czy mogą one stanowić wartościowe metody syntezy organicznej. Przeprowadzone badania stanowiły kontynuację prac prowadzonych w zespole XXIII w IChO, podczas których zaobserwowano możliwość reakcji międzycząsteczkowych γ -halokarboanionów. Kolejnym etapem tych prac było przeprowadzanie reakcji międzycząsteczkowych pomiędzy anionem usytuowanym na heteroatomie – atomie tlenu w 2-chloroetanolu z aldehydami - prowadzących do acetalu.¹¹⁹ Sądziłem, że można przeprowadzić szereg reakcji międzycząsteczkowych oraz wewnątrzcząsteczkowych, w których atom azotu w prekursorach γ -halokarboanionach może być w położeniu α , β , γ w stosunku do centrum karboanionowego (schemat 4.1).



Schemat 4.1

W położeniu α atom azotu będzie stanowić aza-anion. Przykładem takiego związku jest anion tosylamidu **3.27a**. Anion ten okazał zbyt stabilny, a więc o mniejszej nukleofilowości, przez co a także z przyczyn przestrzennych nie wstępował w reakcje międzycząsteczkowe z aldehydami i aktywnymi związkami α , β nienasyconymi. Natomiast aza-anion wygenerowany z sulfonamidu **3.28a** okazał się na tyle nukleofilowy, że wstępował w reakcje międzycząsteczkowe z aldehydami i aktywnymi związkami α , β nienasyconymi.

W kolejnej grupie związków usytuowanie atomu azotu jest pomiędzy dwoma atomami węgla w pozycji β względem grupy stabilizującej karboanion, gdzie teoretycznie na pierwszym atomie węgla następuje wytworzenie karboanionu, a na drugim atomie węgla jest usytuowany atom

chloru stanowiący grupę odchodzącą. Związki takie są nietrwałe, gdyż w zasadzie istnieją w postaci kationów metylenoiminiowych. Próby cyklizacji reakcji karboanionów ze związków tego typu, gdy przy atomie azotu znajduje się grupa elektronoakceptorowa zakończyły się niepowodzeniem. W takich związkach procesem konkurencyjnym do cyklizacji γ -halokarboanionu prowadzącym do pierścienia trójczłonowego będzie o wiele szybszy proces β -eliminacji prowadzący do iminy, która to w warunkach zasadowych ulegać będzie rozkładowi. W związku z tym zrezygnowałem z syntezy prekursorów zawierających w pozycji β atom azotu względem grupy stabilizującej karboanion.

W związkach, w których atom azotu znajduje się w pozycji γ względem grupy stabilizującej karboanion, a na tym atomie azotu usytuowana jest grupa odchodząca – atom chloru, w wyniku działania mocnej zasady zachodziło powstanie karboanionu i wewnątrzcząsteczkowe podstawienie chloru dając pierścień trójczłonowy – podstawione azyrydyny.¹²⁰ Ta klasyczna analogia do γ -halokarboanionów, w których to w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia halogenu w pozycji γ względem karboanionu otrzymujemy podstawiony cyklopropan, okazała się jak najbardziej słuszna. Reakcje tworzenia odpowiednich azyrydyn przebiegały z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami. Syntezowałem szereg prekursorów zawierających różne grupy stabilizujące karboanion oraz różne podstawniki na atomie azotu. Okazało się, że o ile grupa stabilizująca karboanion nie ma wpływu na proces cyklizacji, to grupa na atomie azotu już tak. Dla podstawników na atomie azotu alkilowych – prostych oraz z zawadą przestrzenną otrzymałem azyrydyny. Natomiast związki, w których atom azotu połączony jest z podstawnikami elektronoakceptorowymi, w reakcji z *t*-BuOK ulegały odchlorowaniu. Także w przypadku dwóch grup odchodzących na atomie azotu nie otrzymałem pożądanej azyrydyny. Reakcja wewnątrzcząsteczkowa okazała się na tyle szybkim procesem, że nawet stosując różne grupy stabilizujące karboanion nie można było wyłapać karboanionu zewnętrznym partnerem elektrofilowym akceptorem Michaela, czy aldehydem. Tak więc użyteczność γ -azahalokarboanionów jako związków pośrednich w syntezie organicznej jest ograniczona do reakcji wewnątrzcząsteczkowych prowadzących do azyrydyn.

Wstawiając kolejny atom węgla pomiędzy karboanion a atom azotu otrzymujemy związek, w którym atom azotu jest w położeniu δ względem karboanionu. Biorąc pod uwagę analogię do γ -halokarboanionów, przeprowadziłem próby zrealizowania wewnątrzcząsteczkowych reakcji δ -halokarboanionów. Niestety, próby te zakończyły się niepowodzeniem, nie otrzymałem pożądanych pierścieni czteroczłonowych azetydyny. Można to wytłumaczyć wolniejszą cyklizacją prowadzącą do pierścienia czteroczłonowego niż trójczłonowego, co powoduje, że biegną międzycząsteczkowe reakcje uboczne prowadzące do polimerów. Reakcje międzycząsteczkowe tych halokarboanionów z

aldehydami, elektrofilowymi iminami i akceptorami Michaela które mogłyby prowadzić do atrakcyjnych sześciocząłowych układów heterocyklicznych zakończyły się także niepowodzeniem.

Taki sam wynik negatywny otrzymałem dla ϵ -azahalokarboanionów, w przypadku których w wyniku cyklizacji otrzymałbym pierścień pięciocząłowy, natomiast w wariacie międzycząłeczkowym pierścień siedmiocząłowy.

Interesująco przedstawiał się wariant, w którym azot będzie stanowić grupę odchodzącą. W celu dodatkowego aktywowania azotu odpowiednim rozwiązaniem było zastosowanie soli azyrydyniowej. Przeprowadziłem szereg prób syntezy prekursora zawierającego układ soli azyrydyniowej w położeniu δ , ϵ względem karboanionu. Jak się okazało, odpowiednia β – chloroamina okazała się związkiem stabilnym i nie ulegała reakcji samoistnej cyklizacji. W środowisku zasadowym ta β -chloroamina ulegała wewnątrzcząłeczkowej reakcji prowadzącej do odpowiedniego cyklopropanu. Wygenerowany karboanion łatwo wchodził także w reakcje z aldehydami, prowadząc do odpowiednich tetrahydrofuranów. Mimo ograniczonej liczby pozytywnych wyników, reakcja ta może być użyta jako narzędzie syntezy tetrahydrofuranów zawierających podstawnik dimetyloaminometylowy.

5. Część eksperymentalna

5.1. Uwagi wstępne

Tetrahydrofuran destylowałem z nadktylku potasowego benzofenonu w atmosferze gazu obojętnego. Toluen destylowałem z nad sodu w atmosferze gazu obojętnego. Wszystkie aldehydy były świeżo destylowane (lub krystalizowane) i wolne od kwasów. Rozpuszczalniki: heksan (frakcja z nafty) i octan etylu stosowane w chromatografii destylowałem przed użyciem. Aparaturę szklaną do reakcji w atmosferze gazu obojętnego (argon) wygrzewałem w temperaturze około 110°C. Widma NMR wykonałem na aparatach Varian Gemini 200 (200 MHz), Bruker AMKS (500 MHz) lub Varian (600 MHz). Przesunięcia sygnałów podałem względem rozpuszczalnika (CDCl_3) lub TMS w skali δ . Spektrometria mas była wykonywana na aparacie AMD-604 firmy Intectra GmbH (w trybie Electron Impact, EI) lub MarinerTM (w trybie Electrospray, ESI). Widma w podczerwieni wykonywane były na aparacie Perkin Elmer FT-IR Spectrum 2000 w postaci filmu (dla cieczy) lub w pastylkach z KBr (dla ciał stałych). Analizy elementarne wykonałem w Pracowni Mikroanalizy IChO PAN. Dla otrzymanych związków wykonywałem następujące analizy: IR, ^1H NMR i ^{13}C NMR, MS, analizę elementarną. Analizy metodą chromatografii gazowej przeprowadziłem na aparacie Shimadzu GC-2010, stosowałem kolumnę kapilarną Hewlett-Packard HP-5 5% PH ME Siloxane 30 m x 0.32 mm x 0.25 mm. Do analizy metodą chromatografii cienkowarstwowej stosowałem płytki aluminiowe firmy Merck z nośnikiem Kieselgel 60 F₂₅₄. Do rozdzielania preparatywnego chromatografią kolumnową stosowałem jako wypełnienie żel krzemionkowy firmy Merck, Kieselgel 60 (230-400 mesh).

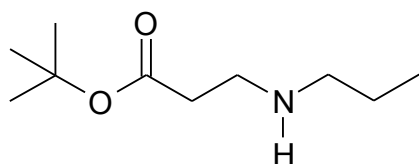
5.2. Synteza amin drugorzędowych

Synteza amin drugorzędowych; ogólna procedura

W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczonej w łaźni (woda/lód) umieściłem aminę pierwszorzędową (100 mmoli) w etanolu (96%, 100 ml). Następnie dodałem akceptor Michaela (100 mmoli) w czasie 15 minut, tak aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła powyżej 10 °C. Następnie pozostawiłem mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej monitorując postęp za pomocą chromatografii gazowej. Po zakończeniu reakcji odparowywałem rozpuszczalnik, a otrzymany produkt oczyszczałem przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, lub krystalizację.

Dla produktów: **3.12a**, **3.13a**, **3.14a**, **3.15a**, **3.16a**, **3.17a**, **3.18a**, **3.19a**, **3.20a**, reakcje przeprowadziłem w skali 10 mmoli. W syntezie amin **3.4a** i **3.13a**, gdzie reagentem był etanolowy *r-r* metyloaminy (8 mol/L), kolejność dodawania była odwrotna ze względu na lotność aminy.

3-(*n*-Propyloamino)propionian *t*-butylu (**3.1a**)¹²⁰

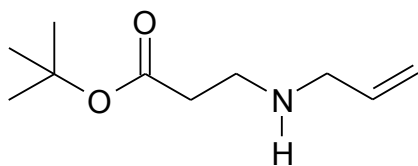


C₁₀H₂₁NO₂

187.28 g/mol

Bezbarwna ciecz, temp. wrzenia: 81 – 82 °C / 10 mmHg. IR (film): 2962, 2933, 2876, 2819, 1728, 1459, 1392, 1367, 1255, 1163, 1130, 1048, 990, 949, 847, 753. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.92 (t, *J* = 7.4Hz, 3H, CH₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50 (sextet, *J* = 7.3Hz, 2H, CH₂), 2.42 (t, *J* = 6.5Hz, 2H, CH₂), 2.57 (t, *J* = 7.3Hz, 2H, CH₂), 2.83 (t, *J* = 6.5Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 172.2, 80.3, 51.6, 45.2, 36.0, 28.1, 23.1, 11.7. HRMS: *m/z* [M⁺] obl. dla C₁₀H₂₁NO₂: 187.1572; znal. 187.1576. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₂₁NO₂: C, 64.13; H, 11.30; N, 7.48. Znal.: C, 63.94; H, 11.41; N, 7.38.

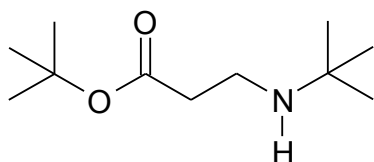
Wydajność 78%.

3-(Alliloamino)propionian *t*-butylu (3.2a)¹²⁰

$C_{10}H_{19}NO_2$
185.27 g/mol

Bezbarwna ciecz, temp. wrzenia: 83 – 84 °C / 10 mmHg. IR (film): 3331, 3078, 2979, 2931, 2821, 1728, 1643, 1458, 1392, 1367, 1249, 1159, 1119, 995, 917, 847, 753. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.40 (s, 1H, NH), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.43 (t, J = 6.5Hz, 2H, CH₂), 2.84 (t, J = 6.5Hz, 2H, CH₂), 3.26 (dt, J = 6.0, 1.4Hz, 2H, CH₂), 5.08 (dd, J = 10.2, 1.5Hz, 1H, CH₂), 5.18 (dq, J = 17.2, 1.6Hz, 1H, =CH₂), 5.89 (ddt, J = 17.1, 10.3, 6.0Hz, 1H, =CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 172.1, 136.8, 115.8, 80.4, 52.2, 44.6, 35.9, 28.1. HRMS: m/z [MNa⁺] obl. dla C₁₀H₁₉NO₂Na: 185.1416; znal. 185.1424. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₁₉NO₂: C, 64.83; H, 10.34; N, 7.47. Znal.: C, 64.65; H, 10.37; N, 7.52.

Wydajność 82%

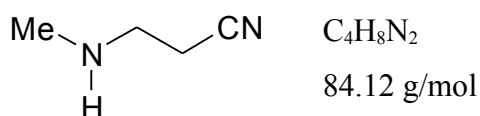
3-(*t*-Butyloamino)propionian *t*-butylu (3.3a)¹²⁰

$C_{11}H_{23}NO_2$
201.31 g/mol

Bezbarwna ciecz, temp. wrzenia: 81 °C / 10 mmHg. IR (film): 2970, 2933, 2868, 1729, 1481, 1457, 1391, 1367, 1234, 1155, 1101, 1060, 994, 962, 847, 773, 753, 695. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.40 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 2.78 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 177.3, 80.3, 50.2, 38.2, 36.8, 29.0, 28.1. HRMS: m/z [MH⁺] obl. dla C₁₁H₂₄NO₂: 202.1802; znal. 202.1792. Anal. elem. obl. dla C₁₁H₂₃NO₂: C, 65.63; H, 11.52; N, 6.96. Znal.: C, 65.70; H, 11.66; N, 6.93.

Wydajność 70%.

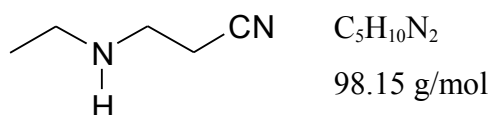
3-(Metyloamino)propionitryl (3.4a)



Bezbarwna ciecz, temp. wrzenia: 70 – 71 °C / 14 mmHg (lit.: temp. wrzenia: 101 – 104 °C / 49 mmHg)¹²¹; IR (film): 3326, 2939, 2851, 2800, 2247, 1655, 1479, 1451, 1421, 1362, 1328, 1256, 1220, 1164, 1133, 1114, 1029, 1010, 984, 926, 862, 771, 587, 534, 432, 411. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.51 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 2.88 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 118.6, 46.9, 35.6, 18.2. HRMS: m/z [M^+] obl. dla C₄H₈N₂: 84.0688; znal. 84.0684. Anal. elem. obl. dla C₄H₈N₂: C, 57.11; H, 9.59; N, 33.30. Znal.: C, 56.06; H, 9.93; N, 33.33.

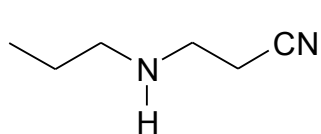
Wydajność 84%

3-(Etyloamino)propionitryl (3.5a)



Bezbarwna ciecz; temp. wrzenia: 42 – 44 °C / 1.5 mmHg (lit.: temp. wrzenia: 92 – 95 °C / 30 mmHg)¹²² (lit.: temp. wrzenia: 97 – 98 °C / 30 mmHg)¹²¹; IR (film): 3588, 3313, 2969, 2934, 2897, 2832, 2247, 1654, 1475, 1454, 1422, 1374, 1335, 1292, 1249, 1219, 1131, 1035, 999, 977, 867, 758, 579, 467. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.16 (t, J = 7.1Hz, 3H, CH₃), 1.24 (s, 1H, NH), 2.58 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 2.74 (q, (t, J = 7.2Hz, 2H, CH₂), 2.97 (t, J = 6.7Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 118.7, 44.7, 43.3, 18.6, 15.0. HRMS: m/z [M^+] obl. dla C₅H₁₀N₂: 98.0844; znal. 98.0848. Anal. elem. obl. dla C₅H₁₀N₂: C, 61.19; H, 10.27; N 28.54. Znal.: C, 58.28; H, 10.38; N, 27.39.

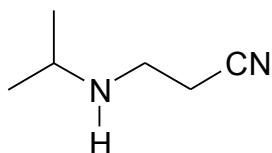
Wydajność 89%

3-(*n*-Propyloamino)propionitryl (3.6a) ¹²⁰

C₆H₁₂N₂
112.18 g/mol

Bezbarwna ciecz; temp. wrzenia: 80 – 82 °C / 8 mmHg; IR (film): 3585, 3316, 2961, 2934, 2875, 2832, 2248, 1650, 1463. 1422, 1379, 1364, 1301, 1243, 1212, 1130, 1059, 983, 894, 776, 751, 580, 492, 455. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.93 (t, J = 7.4Hz, 3H, CH₃), 1.25 (s, 1H, NH), 1.51 (sextet, J = 7.3Hz, 2H, CH₂), 2.51 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 2.61 (t, J = 7.2Hz, 2H, CH₂), 2.93 (t, J = 6.7Hz, 2H, CH₂). NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 118.7, 50.9, 45.0, 23.0, 18.6, 11.5. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₆H₁₂N₂: 112.1001; znal. 112.0997. Anal. elem. obl. dla C₆H₁₂N₂: C, 64.24; H, 10.78; N 24.97. Znal.: C, 64.05; H, 10.96; N, 24.82.

Wydajność 89%

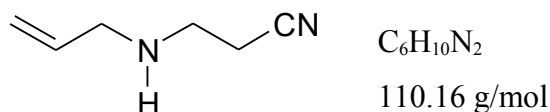
3-(*izo*-Propyloamino)propionitryl (3.7a) ¹²⁰

C₆H₁₂N₂
112.18 g/mol

Bezbarwna ciecz; temp. wrzenia: 79 – 80 °C / 14 mmHg (lit.: temp. wrzenia: 86 – 87 °C / 17 mmHg)¹²³; IR (film): 3316, 2966, 2871, 2620, 2247, 1646, 1471, 1449, 1423, 1381, 1364, 1340, 1326, 1250, 1220, 1176, 1127, 1092, 1042, 973, 838, 754, 561, 480, 447. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.07 (d, J = 6.3Hz, 6H, CH₃), 1.22 (s, 1H, NH), 2.51 (t, J = 6.7Hz, 2H, CH₂), 2.86 (heptet, J = 6.3Hz, 1H, CH), 2.92 (t, J = 6.7Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 118.6, 48.0, 42.4, 22.7, 18.9. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₆H₁₂N₂: 112.000; znal. 112.0992; Anal. elem. obl. dla C₆H₁₂N₂: C, 64.24; H, 10.78; N 24.97. Znal.: C, 62.90; H, 10.53; N, 24.46.

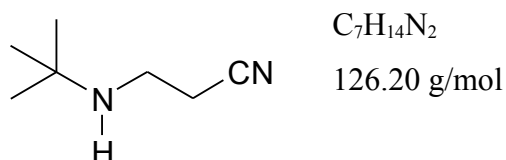
Wydajność 86%

3-(Alliloamino)propionitryl (3.8a) ¹²⁰

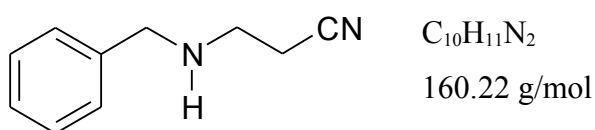


Bezbarwna ciecz; temp. wrzenia: 77 – 78 °C / 6 mmHg (lit.: temp. wrzenia: 90 °C / 20 mmHg)¹²⁴; IR (film): 3318, 3079, 2916, 2842, 2248, 1851, 1643, 1464, 1420, 1367, 1327, 1273, 1242, 1203, 1148, 1119, 1057, 996, 922, 768, 637, 570. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.40 (s, 1H, NH), 2.52 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 2.92 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 3.29 (dt, J = 6.0, 1.4Hz, 2H, CH₂), 5.13 (dq, J = 10.2, 1.2Hz, 1H, =CH₂), 5.21 (dq, J = 17.2, 1.6Hz, 1H, =CH₂), 5.87 (m, 1H, =CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 136.0, 118.6, 116.4, 51.5, 44.2, 18.7. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₆H₁₀N₂: 110.0844; znal. 110.0841. Anal. elem. obl. dla C₆H₁₀N₂: C, 65.42; H, 9.15; N 25.43. Znal.: C, 64.68; H, 9.13; N, 25.03. Wydajność 77%

3-(*t*-Butyloamino)propionitryl (3.9a) ¹²⁰

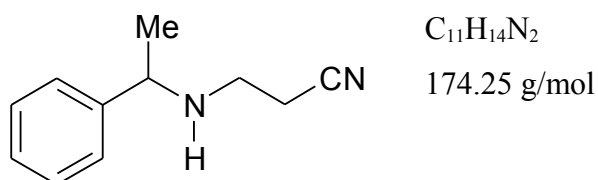


Bezbarwna ciecz, temp. wrzenia: 79 – 81 °C / 12 mmHg (lit.: temp. wrzenia: 50 – 52 °C / 1 mmHg)¹²⁵; IR (film): 3316, 2966, 2934, 2834, 2248, 1643, 1480, 1451, 1421, 1391, 1231, 1215, 1008, 1062, 1015, 952, 924, 864, 770, 718, 560, 492, 451. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.11 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.49 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH₂), 2.86 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 118.9, 50.5, 38.5, 28.9, 19.9. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₇H₁₄N₂: 126.1157; znal. 126.1150. Anal. elem. obl. dla C₇H₁₄N₂: C, 66.62; H, 11.18; N, 22.20. Znal.: C, 65.41; H, 11.65; N, 21.64. Wydajność 78%

3-(Benzyloamino)propionitryl (3.10a)

Bezbarwna ciecz; temp. wrzenia: 147 – 149 °C / 5 mmHg (lit.: temp. wrzenia: 184 – 185 °C / 23 mmHg)¹²⁶; IR (film): 3335, 3063, 3028, 2926, 2844, 2247, 1956, 1880, 1816, 1643, 1603, 1495, 1453, 1420, 1362, 1196, 1122, 1074, 1028, 966, 911, 802, 740, 699, 599, 473. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.50 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 2.92 (t, J = 6.7Hz, 2H, CH₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 7.24 – 7.36 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 139.4, 128.5, 128.0, 127.2, 118.7, 53.1, 44.3, 18.7. HRMS: m/z [M^+] obl. dla C₁₀H₁₂N₂: 16.1001; znal. 16.1006. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₁₁N₂: C, 74.97 H, 7.55; N, 17.48. Znal.: C, 74.70; H, 7.33; N, 17.57.

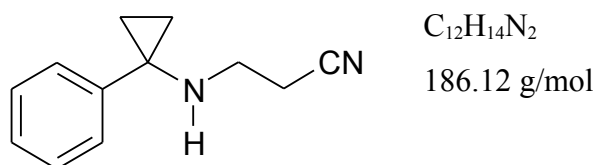
Wydajność 84%

3-(1-Fenylotetyloamino)propionitryl (3.11a)

Bezbarwna ciecz; temp. wrzenia: 94 – 96 °C / 0.5 mmHg; IR (film): 3326, 3083, 3062, 3027, 2966, 2927, 2850, 2247, 1955, 1885, 1816, 1760, 1602, 1493, 1451, 1420, 1371, 1353, 1310, 1284, 1198, 1132, 1080, 1027, 915, 865 763, 703, 592, 543. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.36 (d, J = 6.6Hz, 3H, CH₃), 2.41 (q, J = 6.6Hz, 2H, CH₂), 2.72 (kwintet, J = 6.7Hz, 1H, CH₂), 2.79 (kwintet, J = 6.5Hz, 1H, CH₂), 3.80 (q, J = 6.6Hz, 1H, CH), 7.22 – 7.34 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 144.7, 128.6, 127.2, 126.5, 118.7, 57.7, 42.8, 24.4, 18.9. HRMS: m/z [M^+] obl. dla C₁₁H₁₄N₂: 174.1157; znal. 174.1164. Anal. elem. obl. dla C₁₁H₁₄N₂: C, 75.82; H, 8.10; N, 16.08. Znal.: C, 75.57; H, 7.93; N, 16.17.

Wydajność 85%

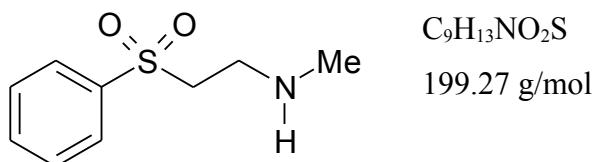
3-(1-Fenylocyklopropyloamino)propionitryl (3.12a)



Bezbarwna ciecz. IR (film): 3340, 3086, 3059, 3023, 3009, 2958, 2925, 2856, 2248, 1955, 1890, 1811, 1682, 1601, 1580, 1496, 1446, 1417, 1367, 1314, 1266, 1247, 1213, 1106, 1078, 1053, 1024, 928, 892, 848, 760, 701, 581, 556, 449. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 0.94 (m, 2H, CH_2 cyklopropan), 1.00 (m, 2H, CH_2 cyklopropan), 2.40 (t, J = 6.7Hz, 2H, CH_2), 2.83 (t, J = 6.7Hz, 2H, CH_2), 7.20 – 7.35 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 142.6, 128.5, 127.5, 126.7, 118.8, 42.2, 42.1, 19.1, 15.4. HRMS: m/z [MH^+] obl. dla $C_{12}H_{15}N_2$: 187.1235; znal. 187.1232. Anal. elem. obl. dla $C_{12}H_{14}N_2$: C, 77.38; H, 7.58; N, 15.04. Znal.: C, 77.14; H, 7.44; N, 14.85.

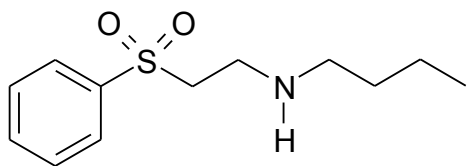
Wydajność 100%, 1,1 rów. akrylonitrylu, 6h w temp. wrzenia rozp.

Sulfon fenylo-[2-(metyloamino)etylowy] (3.13a) ¹²⁰



Bezbarwny olej. IR (film): 3593, 3335, 3065, 2852, 2800, 1651, 1585, 1479, 1402, 1365, 1306, 1147, 1086, 1024, 999, 802, 748, 733, 690, 593, 564, 536, 437. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.96 (t, J = 6.5Hz, 2H, CH_2), 3.26 (t, J = 6.5Hz, 2H, CH_2), 7.54 – 7.91 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 139.3, 133.7, 129.3, 127.8, 55.7, 45.0, 36.0. HRMS: m/z [MH^+] obl. dla $C_9H_{14}NO_2S$: 200.0740; znal. 200.0733. Anal. elem. obl. dla $C_9H_{13}NO_2S$: C, 54.25; H, 6.58; N, 7.03; S, 16.09. Znal.: C, 54.18; H, 6.50; N, 7.00; S, 16.08.

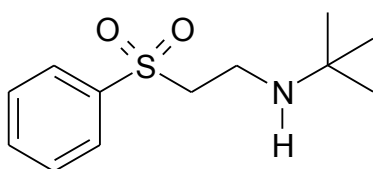
Wydajność 91%

Sulfon fenylo-2-(*n*-butyloamino)etylowy (3.14a)

$C_{12}H_{19}NO_2S$
241.35 g/mol

Bezbarwny olej. IR (film): 3600, 3329, 3065, 2958, 2930, 2872, 2861, 1904, 1820, 1586, 1466, 1447, 1402, 1377, 1361, 1306, 1241, 1148, 1086, 1024, 999, 803, 733, 690, 596, 569, 535, 435. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.91 (t, J = 7.3Hz, 3H, CH_3), 1.34 (sekszet, J = 7.5Hz, 2H, CH_2), 1.53 (kwintet, J = 7.4Hz, 2H, CH_2), 2.68 (t, J = 7.3Hz, 2H, CH_2), 3.13 (t, J = 6.7Hz, 2H, CH_2), 3.45 (t, J = 6.7Hz, 2H, CH_2), 7.54 – 7.95 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 139.0, 134.0, 129.5, 128.0, 54.8, 49.0, 42.6 30.8, 20.2, 13.8. HRMS: m/z [MH^+] obl. dla $C_{12}H_{20}NO_2S$: 242.1209; znal. 242.1215. Anal. elem. obl. dla $C_{12}H_{19}NO_2S$: C, 52.72; H, 7.93; N, 5.80; S, 13.29. Znal.: C, 59.47; H, 7.94; N, 5.81; S, 13.23.

Wydajność 83%

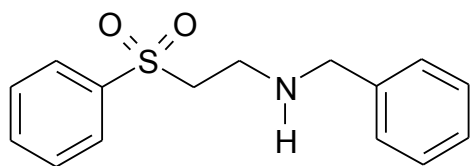
Sulfon fenylo-2-(*t*-butyloamino)etylowy (3.15a) ¹²⁰

$C_{12}H_{19}NO_2S$
241.35 g/mol

Bezbarwny olej. IR (film): 2965, 2867, 1479, 1447, 1390, 1362, 1307, 1232, 1141, 1086, 842, 807, 765, 734, 690, 594, 564, 529. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.06 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.45 (s, 1H, NH), 2.96 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH_2), 3.28 (t, J = 6.6Hz, 2H, CH_2), 7.54 – 7.95 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 139.4, 133.7, 129.2, 127.9, 57.3, 50.5, 36.4, 28.8. HRMS: m/z [MH^+] obl. dla $C_{12}H_{20}NO_2S$: 242.1209; znal. 242.1214. Anal. elem. obl. dla $C_{12}H_{19}NO_2S$: C, 52.72; H, 7.93; N, 5.80; S, 13.29. Znal.: C, 59.50; H, 7.96; N, 5.70; S, 13.08.

Wydajność 81%

Sulfon fenylo-(2-benzyloamino)etylowy (3.16a) ¹²⁰



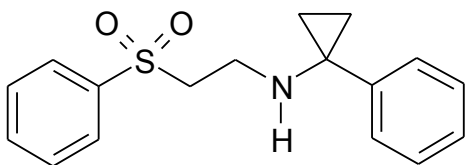
C₁₅H₁₇NO₂S

275.37 g/mol

Bezbarwny olej. IR (film): 3607, 3331, 3062, 3028, 2922, 2842, 1967, 1818, 1603, 1585, 1495, 1447, 1401, 1306, 1144, 1086, 1026, 999, 843, 805, 736, 690, 588, 565, 534, 468, 437. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.90 (s, 1H, NH), 3.00 (t, J = 6.5Hz, 2H, CH₂), 3.30 (t, J = 6.5Hz, 2H, CH₂), 3.75 (s, 2H, CH₂), 7.23 – 7.87 (m, 10H, 2 x fenyl)¹²⁷. ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 139.4, 139.2, 133.7, 129.3, 128.4, 128.1, 127.9, 127.1, 56.1, 53.4, 42.4. HRMS: m/z [MH⁺] obl. dla C₁₅H₁₈NO₂S: 276.1053; znal. 276.1031. Anal. elem. obl. dla C₁₅H₁₇NO₂S: C, 65.43; H, 6.22; N, 5.09; S, 11.64. Znal.: C, 65.39; H, 6.28; N, 5.11; S, 11.62.

Wydajność 93%

Sulfon fenylo-2-(1-fenylocyklopropyloamino)etylowy (3.17a)

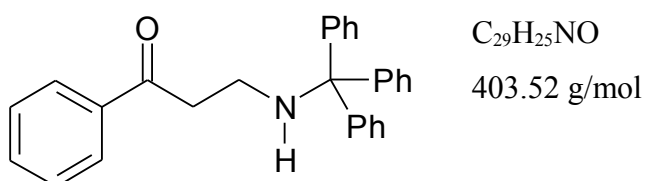


C₁₇H₁₉NO₂S

301,41 g/mol

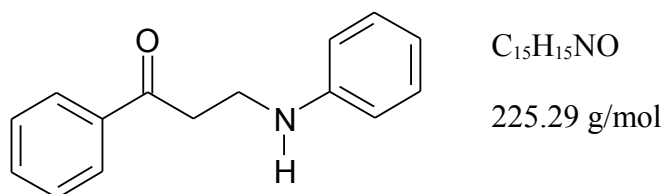
Żółty olej. IR (film): 3599, 3336, 3060, 3022, 3006, 2921, 2850, 1967, 1902, 1816, 1679, 1601, 1585, 1496, 1478, 1447, 1411, 1362, 1307, 1230, 1175, 1143, 1086, 1024, 999, 959, 931, 887, 833, 806, 760, 733, 690, 596, 596, 568, 553, 530, 466, 435. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.93 (m, 2H, CH₂ cyklopropan), 1.03 (m, 2H, CH₂ cyklopropan), 1.25 (s, 1H, NH), 2.93 (t, J = 6.4Hz, 2H, CH₂), 3.28 (t, J = 6.4Hz, 2H, CH₂), 7.22 – 7.79 (m, 10H, 2 x fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 133.7, 129.2, 128.6, 128.04, 127.98, 127.1, 55.7, 42.7, 40.0, 14.6. HRMS: m/z [MNa⁺] obl. dla C₁₇H₁₉NO₂SNa: 324.1022; znal. 324.1029. Anal. elem. obl. dla C₁₇H₁₉NO₂S: C, 67.74; H, 6.35; N, 4.65; S, 10.64. Znal.: C, 67.78; H, 6.54; N, 4.67; S, 10.82.

Wydajność 98%, czas reakcji 12h.

3-(Trifenylometylo)amino-1-fenylpropan-1-on (3.18a)¹²⁰

Bezbarwne kryształy, temp. top.: 123 – 124 °C (EtOH, 96%). IR (KBr): 3313, 3054, 3019, 2913, 2866, 1961, 1900, 1814, 1744, 1683, 1596, 1488, 1447, 1369, 1285, 1212, 1182, 1155, 1112, 1031, 1000, 971, 922, 903, 790, 776, 767, 746, 706, 695, 643, 623, 532, 505, 474. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.23 (s, 1H, NH), 2.54 (t, J = 6.1Hz, 2H, CH₂), 3.17 (t, J = 6.1Hz, 2H, CH₂), 7.14 – 7.96 (m, 20H, 4 x fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.8, 146.1, 137.0, 133.0, 128.64, 128, 57, 128.1, 127.8, 126.2, 71.0, 39.6, 39.1. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₂₈H₂₅NO: 391.1936; znal. 391.1924. Anal. elem. obl. dla C₂₉H₂₅NO: C, 85.90; H, 6.44; N, 3.58. Znal.: C, 85.73; H, 6.52; N, 3.58.

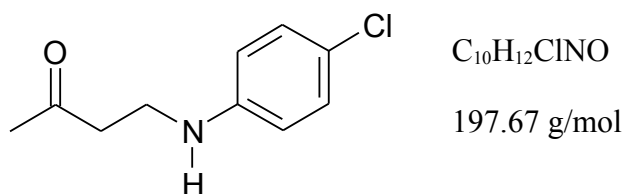
Wydajność 68%

3-(Fenylamino)-1-fenylpropan-1-on (3.19a)

Żółte kryształy, (EtOH, 96%). IR (KBr): 3408, 3084, 3066, 3040, 2935, 2883, 2850, 2723, 2331, 1961, 1940, 1924, 1906, 1823, 1775, 1742, 1677, 1602, 1509, 1466, 1447, 1434, 1394, 1362, 1317, 1277, 1259, 1219, 1204, 1180, 1166, 1122, 1074, 1025, 1000, 970, 933, 895, 870, 742, 685, 597, 564, 514, 475, 419¹²⁸. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.26 (t, J = 6.1Hz, 2H, CH₂), 3.60 (t, J = 6.2Hz, 2H, CH₂), 4.08 (s, 1H, NH), 6.62 – 7.95 (m, 10H, 2 x fenyl)¹²⁸. ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 199.2, 147.7, 136.7, 133.3, 129.3, 128.6, 128.0, 117.6, 113.0, 38.7, 37.6¹²⁸. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₁₅H₁₅NO: 225.1154; znal. 225.1145¹²⁸. Anal. elem. obl. dla C₁₅H₁₅NO: C, 79.97; H, 6.71; N, 6.22. Znal.: C, 79.99; H, 6.56; N, 6.11.¹²⁹

Wydajność 76%

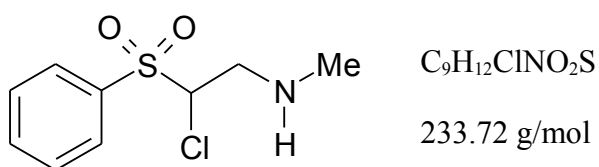
3-(*p*-Chlorofenyloamino)butan-2-on (3.20a)



Bezbarwne kryształy, temp. topn.: 78 – 80 °C (EtOH, 96%) (lit.: temp. topn.: 77 °C)¹³⁰. IR (KBr): 3392, 3056, 3037, 3002, 2923, 2862, 2576, 2504, 2303, 2127, 1884, 1860, 1834, 1706, 1607, 1508, 1476, 1415, 1404, 1388, 1358, 1322, 1252, 1197, 1181, 1169, 1122, 1088, 1001, 951, 816, 755, 695, 667, 604, 501, 446, 417. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.72 (t, *J* = 6.1Hz, 2H, CH₂), 3.37 (t, *J* = 6.1Hz, 2H, CH₂), 6.52 (ddd, *J* = 8.9, 3.2, 2.1Hz, 2H, fenyl), 7.11 (ddd, *J* = 8.9, 3.3, 2.4Hz, 2H, fenyl)¹³⁰. ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 207.9, 146.2, 129.1, 122.3, 114.1, 42.3, 38.5, 30.2¹³⁰. HRMS: *m/z* [M⁺] obl. dla C₁₀H₁₂ClNO: 197.0607; znal. 197.0605. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₁₂ClNO: C, 60.76; H, 6.12; N, 7.09; Cl, 17.94. Znal.: C, 60.60; H, 6.15; N, 7.03; Cl, 17.77¹³⁰.

Wydajność 60%

Sulfon fenylo-1-chloro-2-(metyloamino)etylowy (3.21a)



Żółty olej, który z czasem zestalił się. IR (KBr): 3335, 3069, 2990, 2945, 2903, 2855, 2811, 1999, 1976, 1908, 1824, 1780, 1683, 1524, 1479, 1449, 1321, 1310, 1237, 1206, 1149, 1111, 1084, 1043, 998, 956, 824, 788, 748, 717, 686, 584, 551, 482, 447, 409. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.12 (s, 1H, NH), 2.48 (s, 3H, CH₃), 3.09 (dd, *J* = 13.7, 8.3Hz, 1H, CH₂), 3.51 (dd, *J* = 13.7, 4.4Hz, 1H, CH₂), 4.91 (dd, *J* = 8.4, 4.4Hz, 1H, CH), 7.57 – 7.99 (m, 5H fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 135.3, 134.7, 129.9, 129.2, 72.5, 51.5, 35.3. HRMS: *m/z* [MH⁺] obl. dla C₉H₁₂NO₂ClS: 233.0277; znal. 233.0267. Anal. elem. obl. dla C₉H₁₂NO₂ClS: C, 46.25; H, 5.18; N, 5.99; S, 13.72; Cl, 15.17. Znal.: C,

46.06; H, 5.16; N, 6.01; S, 13.63; Cl, 15.22.

Wydajność 94%

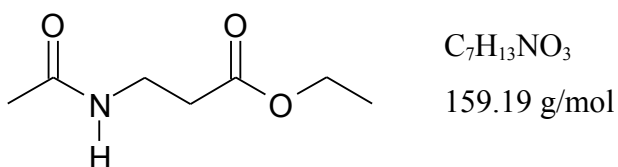
Synteza 3-(acetyloamino)propionianu etylu (3.22a)

W reaktorze ($V = 1$ L) zaopatrzonym w mieszadło mechaniczne umieściłem chlorowoderek estru etylowego β -alaniny (76,8 g, 0,5 mola) w CH_2Cl_2 (0,5 L), następnie schłodziłem do temp. $+4^\circ\text{C}$.

W tej temp. dodałem chlorek acetylu* (36 ml, 0,5 mola), brak było efektu egzotermicznego. Następnie wkropliłem trietyloaminę (152 ml, 1,1 mola) w CH_2Cl_2 (150 ml) w czasie 45 minut, tak, aby temp. mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła powyżej $+20^\circ\text{C}$. Po wkropleniu całości pozostawiłem mieszaninę reakcją na 12h w temp. pok. Po tym czasie odsączyłem osad $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ na warstwie celitu, przemyłem go AcOEt (3 x 100 ml). Przesącz zateżyłem, otrzymałem ciecz z osadem $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$. Dodałem AcOEt (200 ml) i odfiltrowałem osad przez warstwę celitu. Do filtratu dodałem wodę (50 ml) i pozostawiłem na noc w celu rozkładu śladów chlorku acylu. Następnie oddzieliłem warstwę wodną, a organiczną wysuszyłem MgSO_4 . Po oddzieleniu środka suszącego zateżyłem roztwór i przedestylowałem. Otrzymałem żółtawą ciecz **3.22a**, (62,15 g), wydajność 79,6%.

* dla bezwodnika octowego otrzymałem wydajność 79% w skali 0,1 mola.

3-(Acetyloamino)propionian etylu (3.22a)



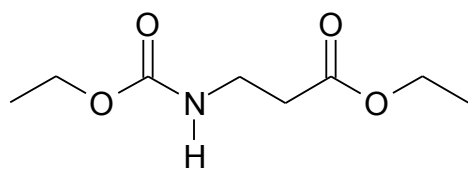
Bezbarwna ciecz. temp. wrzenia: $117 - 118^\circ\text{C} / 2$ mmHg. IR (film): 3289, 3084, 2984, 2941, 1733, 1659, 1554, 1444, 1373, 1297, 1257, 1187, 1101, 1068, 1030, 930, 857, 784, 714, 601, 467¹³¹. ¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.27$ (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1.97 (s, 3H, CH_3), 2.54 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.51 (q, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H, CH_2), 4.15 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H, CH_2), 6.37 (s, 1H, NH)¹³¹. ¹³C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 172.5$, 170.1, 60.6, 34.8, 33.9, 23.1, 14.0¹³¹, HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 159.0895; znal. 159.0891¹³¹. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 52.82; H, 8.23; N, 8.80.

Znal.: C, 52.59; H, 8.37; N, 8.65¹³¹.

Synteza 3-(etoksykarbonyloamino)propionianu etylu (3.23a)

Syntezę przeprowadziłem według przepisu na syntezę związku **3.22a**, wychodząc z chloromrówczanu etylu, bez etapu dodawania wody. Wydajność 85% w skali 0,1 mola

3-(Etoksykarbonyloamino)propionian etylu (3.23a)

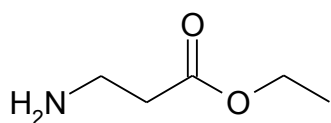


C₈H₁₅NO₄
189.21 g/mol

Bezbarwna ciecz, temp. wrzenia: 134 °C / 5 mmHg. IR (film z CH₂Cl₂): 3348, 2983, 1727, 1531, 1479, 1447, 1376, 1252, 1187, 1144, 1075, 1031, 960, 854, 780, 597. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.23 (t, *J* = 7,0Hz, 3H, CH₃), 1.27 (t, *J* = 7,2Hz, 3H, CH₃), 2.53 (t, *J* = 6.1Hz, 2H, CH₂), 3.45 (q, *J* = 6.0Hz, 2H, CH₂), 4.10 (q, *J* = 6.9Hz, 2H, CH₂), 4.16 (q, *J* = 7.2Hz, 2H, CH₂), 5.21 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 172.3, 156.5, 60.7, 60.6, 36.4, 34.5, 14.5, 14.1. HRMS: *m/z* [M⁺] obl. dla C₈H₁₅NO₄: 189.1001; znal. 189.1001. Anal. elem. obl. dla C₈H₁₅NO₄: C, 50.78; H, 7.99; N, 7.40. Znal.: C, 50.67; H, 7.95; N, 7.51.

Otrzymanie estru etylowego β-alaniny (3.24a)

Do roztworu chlorowodoru estru etylowego β-alaniny (38,4 g, 0,25 mola) w bezw. EtOH (125 ml) intensywnie mieszając dodałem Na₂CO₃ (33,13 g, 0,3125 mola), w temp. pok. Następnie pozostawiłem na 12 h w temp. pok. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodałem AcOEt (100 ml) i przesączyłem przez warstwę żelu (h = 1cm, fi = 9cm). Osad na żelu dodatkowo przemyłem AcOEt (100 ml). Przesącz zatężyłem otrzymując mętną ciecz, którą przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałem bezbarwną ciecz **3.24a** (10,81 g), wydajność 37%. Po trzech dobach stania próbki w temp. pok. wypadł osad polipeptydu.

Ester etylowy β -alaniny (3.24a) $C_5H_{11}NO_2$

117,15 g/mol

Bezbarwna ciecz. temp. wrzenia: 77 – 78°C / 25 mmHg; IR (film): 3375, 3300, 3060, 2981, 2876, 1731, 1661, 1594, 1559, 1466, 1448, 1373, 1341, 1303, 1198, 1146, 1095, 1030, 922, 851, 792, 590. 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 1.26 (t, J = 7,1Hz, 3H, CH_3), 1.35 (s, 1H, NH), 2.44 (t, J = 6.3Hz, 2H, CH_2), 2.97 (t, J = 6.3Hz, 2H, CH_2), 4.14 (q, J = 7.1Hz, 2H, CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ = 172.6, 60.3, 38.1, 37.9, 14.2. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $C_5H_{11}NO_2$: 117.0790; znal.: 117.0786. Anal. elem. obl. dla $C_5H_{11}NO_2$: C, 51.26; H, 9,46; N, 11,96. Znal.: C, 47.33; H, 9,49; N, 11,28.

Wydajność 37%

5.3. Synteza N – chloroamin 3.1b – 3.25b

Optymalizacja reakcji chlorowania aminosulfonu 3.13a

Procedura I

Do roztworu aminy **3.13a** (600 mg, 3 mmol) w CH₂Cl₂ (3 ml) dodałem TCI (232 mg, 1 mmol) w temperaturze 0 °C. Przebieg reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (eluent AcOEt : Heksan 1 : 3). Po 1h odfiltrowałem osad KIC na warstwie celitu, a przesącz zateżyłem. Otrzymałem chloroaminę **3.13b** z wydajnością 618 mg (88%).

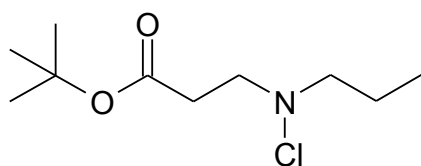
Procedura II

Analogiczna jak Procedura I, tylko reakcje prowadziłem w octanie etylu w czasie 15 min., wydajność N-chloroaminy **3.13b**, 660 mg (94%).

Procedura ogólna N-chlorowania amin 3.1a – 3.23a.

Do schłodzonego* roztworu odpowiedniej aminy (54 mmoli) w AcOEt (30 ml) dodałem roztwór TCI (4,31 g, 18 mmoli) w AcOEt (20 ml) w czasie około 15 minut, tak, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła powyżej 10 °C. Następnie pozostawiłem na 1h w temp. 4 – 10 °C. Po tym czasie odfiltrowałem osad KIC na warstwie celitu, a przesącz zateżyłem. Następnie do pozostałości dodałem 20 ml heksanu, lub mieszaniny Heksan : AcOEt o składzie (3 : 1) i przefiltrowałem przez warstwę żelu krzemionkowego. Otrzymany filtrat zateżyłem, otrzymując pożądaną N-chloroaminę. Wszystkie naczynia, w których operowałem N-chloroaminą, były osłonięte przed dostępem światła folią aluminiową.

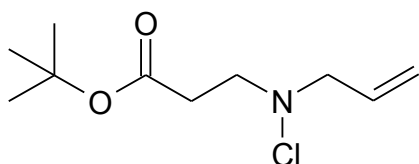
* W przypadku amidu **3.22a** i **3.23a** czynnik chlorujący TCI dodałem w temp. pok. i następnie ogrzewałem mieszaninę reakcyjną w temp. 34 – 35 °C otrzymując N-chloroamid **3.22b** po 1h, a **3.23b** po 20h.

3-[Chloro(*n*-propylo)amino]propionian *t*-butylu (3.1b)¹²⁰C₁₀H₂₀ClNO₂

221.73 g/mol

Żółta ciecz IR (film): 2976, 2935, 2877, 2841, 1731, 1457, 1393, 1368, 1322, 1257, 1157, 1095, 1019, 943, 895, 848, 756. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.93 (t, *J* = 7.4Hz, 3H, CH₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.68 (sextet, *J* = 7.3Hz, 2H, CH₂), 2.62 (t, *J* = 7.1Hz, 2H, CH₂), 2.90 (t, *J* = 7.1Hz, 2H, CH₂), 3.20 (t, *J* = 7.1Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 171.1, 80.6, 66.1, 59.5, 34.4, 28.1, 21.1, 11.2. HRMS: *m/z* [MNa⁺] obl. dla C₁₀H₂₀ClNO₂Na: 244.1075; znal. 244.1086. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₂₀ClNO₂: C, 54.17; H, 9.09; Cl, 15.99; N, 6.32. Znal.: C, 54.08; H, 9.14; Cl, 16.08; N, 6.47.

Wydajność 99%

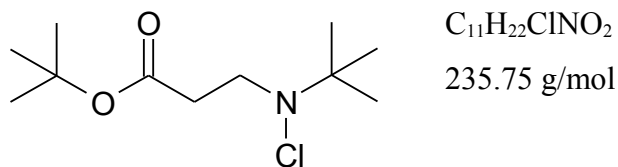
3-[Allilo(chloro)amino]propionian *t*-butylu (3.2b)¹²⁰C₁₀H₁₈ClNO₂

219.71 g/mol

Jasnożółta ciecz. IR (film): 3083, 2980, 2933, 1730, 1645, 1447, 1420, 1392, 1368, 1322, 1257, 1157, 1101, 1043, 990, 927, 847, 757, 649, 580. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.62 (t, *J* = 7.1Hz, 2H, CH₂), 3.19 (t, *J* = 7.1Hz, 2H, CH₂), 3.61 (d, *J* = 6.4Hz, 2H, CH₂), 5.26 (d, *J* = 10.1Hz, 1H, =CH₂), 5.60 (d, *J* = 17.2Hz, 1H, =CH₂), 5.93 (ddt, *J* = 17.0, 10.4, 6.4Hz, 1H, =CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 170.9, 133.3, 119.4, 80.7, 67.0, 58.3, 34.3, 28.1. HRMS: *m/z* [MNa⁺] obl. dla C₁₀H₁₈ClNO₂Na: 242.0918; znal. 242.0925. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₁₈ClNO₂: C, 54.67; H, 8.26; Cl, 16.14; N, 6.38. Znal.: C, 54.35; H, 8.37; Cl, 16.44; N, 6.44.

Wydajność 95%

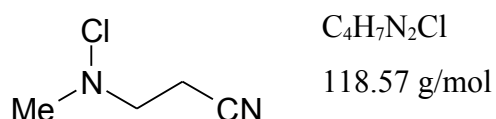
3-[*t*-Butylo(chloro)amino]propionian *t*-butylu (3.3b) ¹²⁰



Jasnożółta ciecz. IR (film): 2979, 2935, 1731, 1478, 1458, 1392, 1366, 1321, 1258, 1205, 1156, 1093, 1047, 997, 956, 850, 753, 607. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.62 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 171.5, 80.4, 62.1, 52.1, 35.5, 28.1, 26.4. HRMS: *m/z* [M⁺] obl. dla C₁₁H₂₂ClNO₂: 235.1399; znal. 235.1354. Anal. elem. obl. dla C₁₁H₂₂ClNO₂: C, 56.04; H, 9.41; Cl, 15.04; N, 5.94. Znal.: C, 56.01; H, 9.47; Cl, 15.27; N, 6.05.

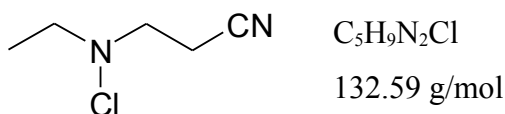
Wydajność 95%

3-[Chloro(metylo)amino]propionitryl (3.4b)



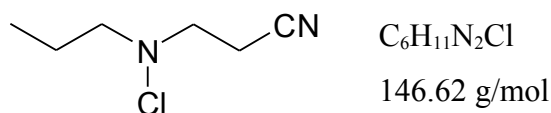
Bezbarwna ciecz. IR (film): 3627, 3535, 2998, 2961, 2900, 2882, 2858, 2801, 2252, 1716, 1625, 1459, 1442, 1418, 1365, 1331, 1260, 1220, 1181, 1134, 1091, 1005, 979, 920, 824, 781, 651, 605, 571, 514. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 3.01 (s, 3H, CH₃), 3.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 117.5, 60.5, 53.0, 17.0. HRMS: *m/z* [M⁺] obl. dla C₄H₇N₂Cl: 118.0298; znal. 118.0301. Anal. elem. obl. dla C₄H₇N₂Cl: C, 40.52; H, 5.95; N, 23.63; Cl, 29.90. Znal.: C, 40.26; H, 6.14; N, 23.47; Cl, 29.76.

Wydajność 73%

3-[Chloro(etylo)amino]propionitryl (3.5b)

Bezbarwna ciecz. IR (film): 3651, 3537, 2982, 2939, 2902, 2878, 2852, 2252, 1735, 1624, 1448, 1421, 1374, 1374, 1345, 1291, 1252, 1153, 1125, 1096, 1047, 1015, 948, 917, 831, 630, 601, 564, 538. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.25 (t, J = 7.0Hz, 3H, CH_3), 2.74 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH_2), 3.06 (q, J = 7.0Hz, 2H, CH_2), 3.18 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 117.7, 58.7, 58.4, 16.9, 12.8. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $C_5H_9N_2Cl$: 132.0454; znal. 132.0460. Anal. elem. obl. dla $C_5H_9N_2Cl$: C, 45.29; H, 6.84; N, 21.13; Cl, 26.74. Znal.: C, 45.01; H, 7.01; N, 21.16; Cl, 26.66.

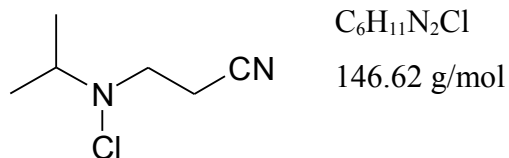
Wydajność 67%

3-[Chloro(*n*-propylo)amino]propionitryl (3.6b)¹²⁰

Jasnożółty olej; IR (film): 3655, 3540, 2967, 2637, 2877, 2252, 1623, 1459, 1446, 1421, 1383, 1354, 1299, 1282, 1261, 1155, 1123, 1096, 1018, 972, 896, 850, 822, 783, 756, 645, 633, 606, 567, 489, 457, 405. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.95 (t, J = 7.4Hz, 3H, CH_3), 1.70 (sekstet, J = 7.3Hz, 2H, CH_2), 2.75 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH_2), 2.95 (t, J = 7.1Hz, 2H, CH_2), 3.19 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 117.7, 66.0, 58.8, 20.9, 16.8, 11.0. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $C_6H_{11}N_2Cl$: 146.0611; znal. 146.0607. Anal. elem. obl. dla $C_6H_{11}N_2Cl$: C, 49.15; H, 7.56; N 19.11; Cl, 24.18. Znal.: C, 49.12; H, 7.74; N, 19.09; Cl, 24.41.

Wydajność 75%

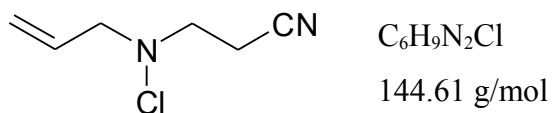
3-[Chloro(*iso*-propylo)amino]propionitryl (3.7b) ¹²⁰



Jasnożółty olej; IR (film): 3539, 2977, 2938, 2876, 2252, 1666, 1626, 1461, 1442, 1422, 1383, 1365, 1323, 1255, 1217, 1179, 1163, 1132, 1114, 1098, 1017, 955, 805, 741, 622, 597, 576, 549, 525, 469, 446, 419. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.20 (d, *J* = 6.4Hz, 6H, CH₃), 2.73 (t, *J* = 6.8Hz, 2H, CH₂), 3.15 (t, *J* = 6.8Hz, 2H, CH₂), 3.23 (heptet, *J* = 6.3Hz, 1H, CH), ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 117.9, 61.2, 55.1, 18.5, 17.3. HRMS: *m/z* [M⁺] obl. dla C₆H₁₁N₂Cl: 146.0611; znal. 146.0616. Anal. elem. obl. dla C₆H₁₁N₂Cl: C, 49.15; H, 7.56; N 19.11; Cl, 24.18. Znal.: C, 49.05; H, 7.52; N, 18.98; Cl, 23.97.

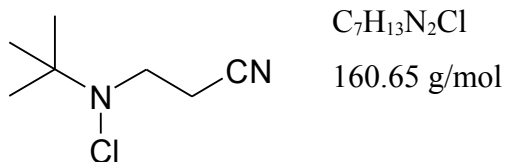
Wydajność 74%

3-[Allilo(chloro)amino]propionitryl (3.8b) ¹²⁰



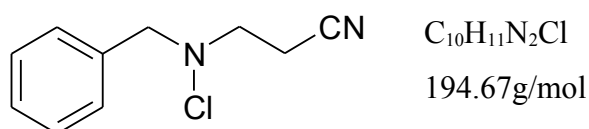
Jasnożółty olej; IR (film): 3083, 3016, 2983, 2904, 2852, 2251, 1985, 1871, 1734, 1645, 1444, 1421, 1371, 1332, 1270, 1246, 1149, 1100, 1043, 991, 932, 852, 823, 782, 691, 660, 587, 569, 523. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.74 (t, *J* = 6.8Hz, 2H, CH₂), 3.17 (t, *J* = 6.8Hz, 2H, CH₂), 3.67 (d, *J* = 6.5Hz, 2H, CH₂), 5.30 (s, 1H, =CH₂), 5.33 (d, *J* = 4.13Hz, 1H, =CH₂), 5.92 (m, 1H, =CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 132.4, 120.3, 117.6, 66.8, 57.4, 16.8. HRMS: *m/z* [M⁺] obl. dla C₆H₉N₂Cl: 144.0454; znal. 144.0458.

Wydajność 93%

3-[*t*-Butylo(chloro)amino]propionitryl (3.9b) ¹²⁰

Jasnozielony olej; IR (film): 2979, 2939, 2914, 2876, 2252, 1738, 1478, 1466, 1443, 1422, 1394, 1366, 1229, 1193, 1092, 1047, 1008, 996, 950, 915, 859, 836, 786, 762, 629, 599, 548, 511. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.73 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH₂), 3.17 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 118.1, 62.3, 52.1, 26.3, 18.0. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₇H₁₃N₂Cl: 160.07611; znal. 160.0761. Anal. elem. obl. dla C₇H₁₃N₂Cl: C, 52.34; H, 8.16; N, 17.44; Cl, 22.07. Znal.: C, 52.34; H, 7.93; N, 17.24; Cl, 22.02.

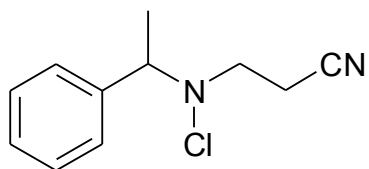
Wydajność 94%

3-[Benzylo(chloro)amino]propionitryl (3.10b)

Bezbarwny olej. IR (film z CH₂Cl₂): 3088, 3065, 3032, 2902, 2851, 2251, 1958, 1881, 1816, 1702, 1603, 1496, 1466, 1419, 1369, 1349, 1299, 1211, 1104, 1078, 1042, 1029, 1003, 964, 910, 750, 699, 591, 567, 490. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.73 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH₂), 3.18 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH₂), 4.17 (s, 2H, CH₂), 7.30 – 7.40 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 135.7, 129.1, 128.6, 128.3, 117.5, 68.2, 57.3, 16.9. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₁₀H₁₁N₂Cl: 194.0611; znal. 194.0606. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₁₁N₂Cl: C, 61.70; H, 5.70; N, 14.39; Cl, 18.21. Znal.: C, 61.73; H, 5.93; N, 14.22; Cl, 18.36.

Wydajność 85%

3-[Chloro(1-fenyleto)amino]propionitryl (3.11b)

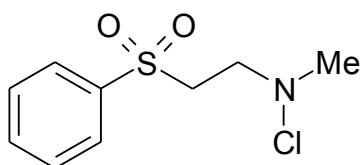


$C_{11}H_{13}N_2Cl$
208.69 g/mol

Bezbarwny olej. IR (film): 3349, 3529, 3087, 3063, 3031, 2982, 2937, 2907, 2856, 2252, 1958, 1887, 1815, 1761, 1603, 1584, 1494, 1454, 1418, 1377, 1308, 1279, 1254, 1201, 1105, 1075, 1027, 1007, 917, 837, 766, 752, 702, 650, 570, 534, 421. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.59 (d, J = 6.6Hz, 3H, CH_3), 2.61 – 2.74 (m, 2H, CH_2), 2.98 – 3.10 (m, 2H, CH_2), 4.09 (q, J = 6.6Hz, 1H, CH), 7.29 – 7.37 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 140.7, 128.6, 128.2, 127.6, 117.7, 69.9, 55.3, 19.9, 17.0. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $C_{11}H_{13}N_2Cl$: 208.0767; znal. 208.0778. Anal. elem. obl. dla $C_{11}H_{13}N_2Cl$: C, 63.31; H, 6.28; N, 14.32; Cl, 16.99. Znal. C, 62.08; H, 6.27; N, 13.21; Cl, 18.53.

Wydajność 85%

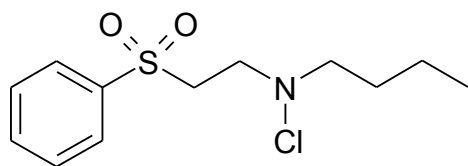
Sulfon 2-[chloro(metylo)amino]etylo-fenylowy (3.13b) ¹²⁰



$C_9H_{13}ClNO_2S$
233.72 g/mol

Bezbarwny olej. IR (film): 3593, 3335, 3065, 2852, 2800, 1651, 1585, 1479, 1402, 1365, 1306, 1147, 1086, 1024, 999, 802, 748, 733, 690, 593, 564, 536, 437. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 2.91 (s, 3H, CH_3), 3.27 (t, J = 7.3Hz, 2H, CH_2), 3.48 (t, J = 7.3Hz, 2H, CH_2), 7.56 – 7.95 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 139.4, 133.9, 129.3, 128.0, 58.6, 54.6, 53.0. HRMS: m/z [MH^+] obl. dla $C_9H_{14}NO_2S$: 200.0740; znal. 200.0733. Anal. elem. obl. dla $C_9H_{13}NO_2S$: C, 54.25; H, 6.58; N, 7.03; S, 16.09. Znal.: C, 54.18; H, 6.50; N, 7.00; S, 16.08.

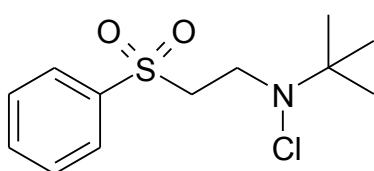
Wydajność 94%

Sulfon 2-[*n*-butylo(chloro)amino]etylo-fenyłowy (3.14b)C₁₂H₁₈ClNO₂S

275.79 g/mol

Żółty olej. IR (film): 3639, 3065, 2959, 2935, 2872, 1905, 1585, 1447, 1395, 1362, 1320, 1308, 1240, 1183, 1147, 1086, 1024, 998, 935, 802, 747, 689, 610, 577, 561, 535, 438. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (sextet, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.56 (kwintet, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 7.56–7.95 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ = 139.5, 133.8, 129.3, 128.0, 64.1, 57.0, 54.5, 29.7, 19.7, 13.8. HRMS: *m/z* [MNa⁺] obl. dla C₁₂H₁₈ClNO₂SNa: 298.0639 znal. 298.0626. Anal. elem. obl. dla C, 52.26; H, 6.58; Cl, 12.85; N, 5.08; S, 11.63. Znal.: C, 51.99; H, 6.55; Cl, 12.94; N, 5.08; S, 11.77.

Wydajność 96%

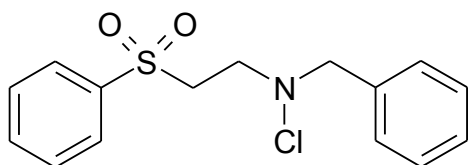
Sulfon-2-[*t*-butylo(chloro)amino]etylo-fenyłowy (3.15b) ¹²⁰C₁₂H₁₈ClNO₂S

275.79 g/mol

Bezbarwny olej. IR (film): 3066, 2979, 2938, 1979, 1905, 1818, 1586, 1478, 1447, 1394, 1366, 1320, 1294, 1229, 1201, 1172, 1142, 1087, 1069, 988, 904, 808, 762, 737, 688, 627, 579, 559, 543, 526, 483, 461, 437. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 3.52 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 7.54–7.95 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 139.9, 133.7, 129.1, 127.9, 62.5, 55.5, 49.8, 26.2. HRMS: *m/z* [MH⁺] obl. dla C₁₂H₁₈ClNO₂S: 275.0747 znal. 275.0753. Anal. elem. obl. dla C, 52.26; H, 6.58; Cl, 12.85; N, 5.08; S, 11.63. Znal.: C, 52.35; H, 6.46; Cl, 12.98; N, 5.09; S, 11.50.

Wydajność 96%

Sulfon 2-[benzyl(chloro)amino]etylo-fenylowy (3.16b) ¹²⁰



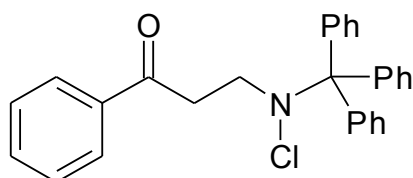
C₁₅H₁₆ClNO₂S

309.81 g/mol

Jasnożółty olej. IR (film): 3423, 3064, 3032, 2931, 2900, 1959, 1815, 1735, 1585, 1497, 1447, 1319, 1309, 1296, 1086, 1071, 1025, 999, 911, 841, 806, 770, 741, 688, 594, 580, 569, 535, 436. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.37 (t, *J* = 7.1Hz, 2H, CH₂), 3.55 (t, *J* = 7.1Hz, 2H, CH₂), 4.07 (s, 2H, CH₂), 7.22 – 7.91 (m, 10H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 139.4, 135.8, 133.8, 129.3, 129.2, 128.5, 128.2, 128.0, 68.4, 56.0, 54.5. HRMS: *m/z* [MNa⁺] obl. dla C₁₅H₁₆ClNO₂SNa: 332.0483; znal. 332.0483. Anal. elem. obl. dla C₁₅H₁₆ClNO₂S: C, 58.15; H, 5.21; Cl, 11.40; N, 4.52; S, 10.35. Znal.: C, 58.06; H, 5.41; Cl, 11.40; N, 4.65; S, 10.42.

Wydajność 98%

3-[Chloro(trifenylometylo)amino]-1-fenylopropan-1-on (3.18b) ¹²⁰

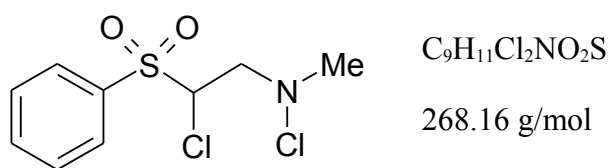


C₂₉H₂₄ClNO

437.97 g/mol

Bezbarwne kryształy, tem. topn.: 168 – 169 °C (octan etylu). IR(KBr): 3083, 3060, 3003, 2925, 1686, 1595, 1488, 1448, 1399, 1367, 1338, 1215, 1186, 1061, 1034, 1001, 982, 955, 924, 900, 755, 762, 711, 689, 640, 634, 568, 549, 526, 509, 477, 412. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.16 (s, 2H, CH₂), 3.52 (t, *J* = 7.2Hz, 2H, CH₂), 7.18 – 8.02 (m, 20H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 198.6, 136.9, 133.2, 129.6, 128.6, 128.1, 127.5, 126.8, 82.0, 53.4, 37.4. HRMS: *m/z* [MNa⁺] obl. dla C₂₈H₂₄NOCINa: 448.1439; znal. 448.145. Anal. elem. obl. dla C₂₈H₂₄ClNO: C, 78.95; H, 5.68; Cl, 8.32; N, 3.29. Znal.: C, 78.93; H, 5.76; Cl, 8.22; N, 3.20.

Wydajność 96%

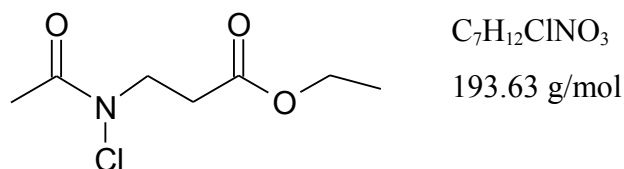
Sulfon 1-chloro-2-[chloro(metylo)amino]etylofenylowy (3.21b)

Żółty olej, 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 3.04 (s, 3H, CH_3), 3.25 (dd, J = 14.0, 9.4Hz, 1H, CH_2), 3.81 (dd, J = 14.0, 3.1Hz, 1H, CH_2), 5.03 (dd, J = 9.3, 3.0Hz, 1H, CH), 7.60 – 8.00 (m, 5H, fenyl).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ = 135.3, 134.9, 129.9, 129.3, 71.7, 65.0, 53.4. HRMS: m/z [MNa^+]

obl. dla $C_9H_{11}NO_2Cl_2SNa$: 289.9780; znal. 289.9767. Anal. elem. obl. dla $C_9H_{11}Cl_2NO_2S$: C, 40.31; H, 4.13; Cl, 26.44; N, 5.22; S, 11.96. Znal.: C, 40.07; H, 4.33; Cl, 26.43; N, 5.33; S, 11.90.

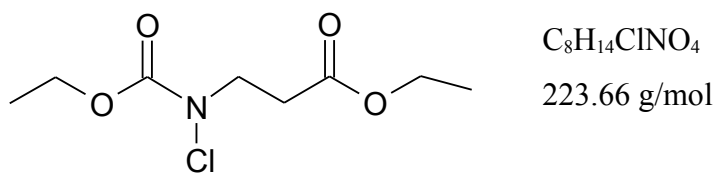
Wydajność 99%

3-[Acetylo(chloro)amino]propionian etylu (3.22b) ¹²⁰

Bezbarwna ciecz. IR (film): 3519, 2984, 2939, 1733, 1681, 1440, 1372, 1338, 1251, 1187, 1098, 1069, 1032, 981, 857, 784, 639, 585, 505. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.24 (t, J = 7.1Hz, 3H, CH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.66 (t, J = 7.0Hz, 2H, CH_2), 3.96 (t, J = 7.1Hz, 2H, CH_2), 4.13 (q, J = 7.1Hz, 2H, CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 170.6, 60.8, 48.4, 32.3, 21.6, 14.1. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $C_7H_{12}NO_3NaCl$: 216.0398; znal. 216.0400. Anal. elem. obl. dla $C_7H_{12}ClNO_3$: C, 43.42; H, 6.25; Cl, 18.31; N, 7.23. Znal.: C, 42.77; H, 6.20; Cl, 18.48; N, 7.28.

Wydajność 97%, warunki: 34 – 35 °C, 1h.

3-[Chloro(etoksykarbonylo)amino]propionian etylu (3.23b) ¹²⁰



Bezbarwna ciecz. IR (film): 3629, 3550, 3450, 3388, 2984, 2939, 2911, 2876, 1735, 1709, 1512, 1466, 1444, 1400, 1374, 1322, 1252, 1187, 1141, 1095, 1075, 1027, 970, 876, 857, 788, 754, 615, 569, 474.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.27 (t, J = 7,1Hz, 3H, CH₃), 1.31 (t, J = 7,1Hz, 3H, CH₃), 2.69 (t, J = 7.3Hz, 2H, CH₂), 3.94 (t, J = 7.2Hz, 2H, CH₂), 4.16 (q, J = 7.1Hz, 2H, CH₂), 4.23 (q, J = 7.1Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 170.7, 155.6, 63.8, 60.8, 50.2, 32.5, 14.4, 14.1. HRMS: m/z [MNa⁺] obl. dla C₈H₁₄NO₄NaCl: 246.0504; znal. 246.0492. Anal. elem. obl. dla C₈H₁₄ClNO₄: C, 42.96; H, 6.31; Cl, 15.85; N, 6.26. Znal.: C, 42.82; H, 6.30; Cl, 15.62; N, 6.57.

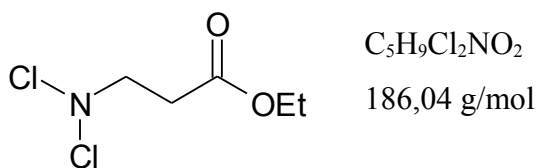
Wydajność 100%, warunki: 34 – 35 °C, 20h

Synteza estru etylowego N,N-dichloro- β -alaniny (3.24b)

Do roztworu* KTIU (8,62 g, 36 mmoli) w AcOEt (40 ml) schłodzonego do temp + 4 °C intensywnie mieszając wkropliłem aminę **3.24a**, (6,33 g, 54 mmoli), tak aby temp. nie przekroczyła 10 °C (20 min.). Następnie pozostawiłem na 1h w temp. poniżej 10 °C. Po tym czasie odsączyłem osad na warstwie celitu (h = 1 cm, fi = 2 cm), a przesącz zatężyłem pod próżnią bez ogrzewania powyżej temp. pok. Otrzymałem żółtą mętną ciecz. Dodałem heksan (20 ml) i przefiltrowałem przez warstwę żelu. Otrzymany przesącz odparowałem otrzymując żółtą ciecz **3.24b** ** o charakterystycznym intensywnym zapachu chloru z wydajnością 9,21 g (92%).

* naczynia, w których operowałem związkiem **3.24b**, zabezpieczyłem z zewnątrz folią aluminiową przed dostępem światła.

** otrzymanej aminy nie ogrzewałem powyżej temp. pok. (18 °C), ze względu na dużą zawartość chloru (38,11%) istnieje możliwość wybuchowego rozkładu przy ogrzaniu.

Ester etylowy N,N-dichloro-β-alaniny (3.24b) ¹²⁰

Żółta ciecz. IR (film): 3455, 2984, 2936, 2909, 2875, 2672, 2599, 2389, 2240, 2041, 1737, 1445, 1394, 1376, 1310, 1253, 1184, 1097, 1064, 1025, 943, 896, 857, 807, 702, 675, 638, 569, 487. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.79 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 170.1, 70.4, 61.1, 33.3, 14.1. HRMS: m/z [M⁺] Rozkład. Anal. elem. obl. dla C₅H₉Cl₂NO₂: C, 32.28; H, 4.88; Cl, 38.11; N, 7.53. Znal.: C, 32.33; H, 4.68; Cl, 38.27; N, 7.40.

5.4. Synteza azyrydyn 3.1c – 3.25c

Procedura ogólna syntezy azyrydyn (warunki A).

Reakcje prowadziłem w suchej aparaturze w atmosferze argonu. Do roztworu odpowiedniej N-chloroaminy (50 mmoli) w THF (50 ml) schłodzonego* do temperatury +4°C (łaźnia woda / lód) powoli wkraplałem roztwór *t*-BuOK (55 mmoli) w THF (50ml), tak, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła powyżej 10°C. Po zakończeniu dodawania roztworu *t*-BuOK (około 15 minut) reakcje prowadziłem w tej temperaturze przez godzinę. Po tym czasie reakcję kończyłem dodając wodę (50 ml) oraz AcOEt (50 ml). Po oddzieleniu fazy organicznej, fazę wodną wyekstrahowałem AcOEt (1 x 50ml). Połączone fazy organiczne przemyłem solanką (100 ml) i wysuszyłem bezwodnym Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego i zatężeniu przesącza otrzymałem surowy produkt, który oczyszczałem drogą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem lub chromatografii kolumnowej.

Dla N-chloroamin, których syntezę prowadziłem w skali 10 razy mniejszej, zastosowałem proporcjonalnie mniejszą skalę dla reagentów i rozpuszczalników.

Azyrydyny: **3.13c**, **3.15c** oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej stosując eluent Heksan : AcOEt v :v (3 : 1). Oczyszczanie produktów krystalicznych: **3.14c**, **3.16c** oraz **3.17c** przeprowadziłem poprzez krystalizację na gorąco z etanolu. Azyrydyny **3.21c** nie poddałem procesowi oczyszczania.

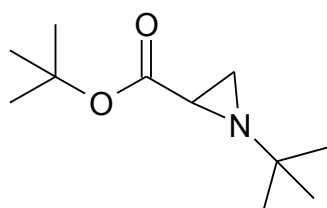
*Reakcję N-chloroamin zawierających grupę cyjanową: **3.5b**, **3.6b**, **3.7b**, **3.8b**, **3.9b**, **3.10b** prowadziłem wkraplając roztwór *t*-BuOK w THF do roztworu N-chloroaminy w THF w temperaturze -65°C (łaźnia suchy lód / aceton) tak, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła powyżej w -50°C.

Procedura ogólna syntezy azyrydyn (warunki B).

Reakcje prowadziłem w suchej aparaturze w atmosferze argonu. Do roztworu *t*-BuOK (55 mmoli) w ciekłym amoniaku (ok. 50 ml) o temperaturze -33°C wkraplałem powoli roztwór odpowiedniej N-chloroaminy (50 mmoli) w THF (50 ml). Czas wkraplania wynosił około 15 minut, a temperatura mieszaniny reakcyjnej w trakcie wkraplania wzrastała do -27°C i utrzymywała się na tym poziomie. Po zakończeniu dodawania roztworu N-chloroaminy reakcję prowadziłem w tej temperaturze przez godzinę. Po tym czasie reakcję kończyłem dodając wodę (50 ml) oraz AcOEt (50 ml). Po ogrzaniu do

temperatury pokojowej oddzieliłem fazę organiczną, fazę wodną wyekstrahowałem AcOEt (1 x 50 ml). Dalszy przerób analogiczny jak w przypadku „warunków A”.

1-*t*-Butylo-2-(*t*-butoksykarbonylo)azyrydyna (3.3c) ¹²⁰



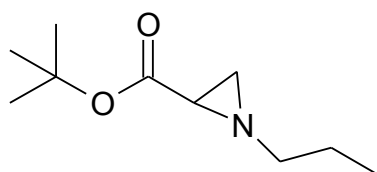
C₁₁H₂₁NO₂

199.29 g/mol

Bezbarwna ciecz, temp. wrzenia: 79 °C / 10 mmHg. IR (film): 2973, 2934, 2872, 1743, 1472, 1458, 1401, 1393, 1367, 1305, 1252, 1234, 1215, 1157, 1076, 1033, 1000, 985, 848, 826, 779, 748, 652. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.72 (dd, *J* = 6.2, 1.4Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 1.90 (dd, *J* = 2.9, 1.4Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.15 (dd, *J* = 6.2, 2.9Hz, 1H, pierścień azyrydyny). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 170.8, 80.8, 53.6, 31.7, 28.1, 27.5, 26.3. HRMS: *m/z* [M⁺] obl. dla C₁₁H₂₁NO₂: 199.1573; znal. 199.1577. Anal. elem. obl. dla C₁₁H₂₁NO₂: C, 66.29; H, 10.62; N, 7.03. Znal.: C, 64.30; H, 10.64; N, 6.61.

Wydajność 80% (warunki B)

2-(*t*-Butoksykarbonylo)-1-propyloazyrydyna (3.1c) ¹²⁰



C₁₀H₁₉NO₂

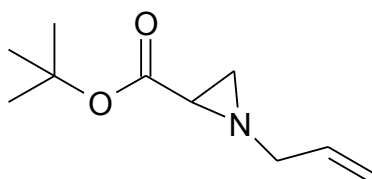
185.27 g/mol

Bezbarwna ciecz, temp. wrzenia: 78 °C / 10 mmHg. IR (film): 2977, 2935, 2877, 2824, 1740, 1724, 1459, 1404, 1394, 1368, 1302, 1239, 1210, 1156, 1081, 1007, 896, 847, 745, 702. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.93 (t, *J* = 7.5Hz, 3H, CH₃), 1.47 (s, 10H, C(CH₃)₃, pierścień azyrydyny), 1.62 (sextet d, *J* = 7.5, 2.5Hz, 2H, CH₂), 1.89 (dd, *J* = 6.4, 3.1Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.09 (dd, *J* = 3.1, 1.4Hz, pierścień azyrydyny), 2.19 – 2.24 (m, 1H, CH₂), 2.28 – 2.33 (m, 1H, CH₂). ¹³C NMR

(CDCl₃, 125 MHz): δ = 170.0, 81.0, 62.8, 38.1, 34.1, 28.0, 22.7, 11.7. HRMS: m/z [MNa⁺] obl. dla C₁₀H₁₉NO₂Na: 208.1308; znal. 208.1306. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₁₉NO₂: C, 64.83; H, 10.34; N, 7.56. Znal.: C, 64.52; H, 10.15; N, 7.54.

Wydajność 88% (warunki A)

1-Allilo-2-(*t*-butoksykarbonylo)azyrydyna (3.2c) ¹²⁰

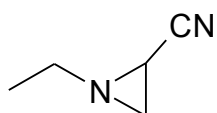


C₁₀H₁₇NO₂
183.25 g/mol

Bezbarwna ciecz, temp. wrzenia: 81 °C / 10 mmHg. IR (film): 3080, 3006, 2981, 2933, 2823, 1739, 1644, 1479, 1458, 1402, 1368, 1303, 1238, 1155, 1082, 1015, 921, 847, 746, 620, 559. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.53 (dd, *J* = 6.4, 1.0Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 1.96 (dd, *J* = 6.4, 3.2Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.12 (dd, *J* = 3.2, 1.1Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.95 (m, 2H, CH₂), 5.14 (dd, *J* = 10.4, 1.5Hz, 1H, =CH₂), 5.22 (dd, *J* = 17.2, 1.7Hz, 1H, =CH₂), 5.93 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.6Hz, 1H, =CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 169.8, 134.3, 116.7, 81.2, 62.7, 38.0, 33.8, 28.0. HRMS: m/z [MNa⁺] obl. dla C₁₀H₁₇NO₂Na: 206.1152; znal. 206.1162. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₁₇NO₂: C, 65.54; H, 9.35; N, 7.64. Znal.: C, 65.69; H, 9.31; N, 7.64.

Wydajność 49% (warunki A)

1-Etylo-2-cyjanoazyrydyna (3.5c)



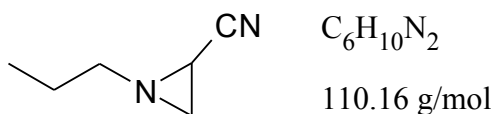
C₅H₈N₂
96.13 g/mol

Bezbarwna ciecz; temp. wrzenia: 32 – 34°C / 1.5 mmHg; IR (film): 3609, 3427, 2976, 2939, 2875, 2852, 2248, 1993, 1817, 1735, 1634, 1473, 1450, 1383, 1347, 1267, 1225, 1177, 1124, 1005, 1070, 1044, 999, 952, 872, 798, 774, 762, 728, 717, 667, 600, 567, 538, 461, 417. Dwa konformery (2 : 1)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.19 (t, J = 7.1Hz, 2H, CH_3), 1.25 (t, J = 7.1Hz, 1H, CH_3), 1.65 (d, J = 6.4Hz, 0.66H, pierścień azyrydyny), 1.71 (d, J = 3.3Hz, 0.33H, pierścień azyrydyny), 1.87 (dd, J = 6.4, 3.1Hz, 0.66H, pierścień azyrydyny), 2.21 (d, J = 5.3Hz, 0.33H, pierścień azyrydyny), 2.25 (d, J = 2.7Hz, 0.66H, pierścień azyrydyny), 2.29 (q, J = 7.1Hz, 0.33H, CH_2), 2.39 (q, J = 7.1Hz, 0.66H, CH_2), 2.41 (q, J = 7.1Hz, 0.33H, CH_2), 2.52, (dd, J = 5.3, 3.3Hz, 0.33H, pierścień azyrydyny), 2.61 (q, J = 7.1Hz, 0.66H, CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 118, 116, 58, 54, 35, 24, 22, 14. HRMS: m/z [MH^+] obl. dla $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_2$: 96.0687; znal. 96.0687. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2$: C, 62.47; H, 8.39; N 29.14. Znal.: C, 61.90; H, 8.50; N, 29.02.

Wydajność 40%, (GC: 99% azyrydyny **3.5c**, 1% aminy **3.5a**) (warunki A)

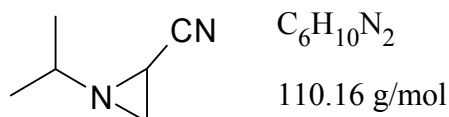
1-*n*-Propylo-2-cyjanoazyrydyna (**3.6c**)¹²⁰



Bezbarwna ciecz; temp. wrzenia: 62 – 64 °C / 10 mmHg; IR (film): 2966, 2938, 2878, 2841, 2247, 1635, 1469, 1381, 1362, 1304, 1257, 1224, 1170, 1129, 1101, 1079, 1049, 1022, 1002, 903, 869, 808, 782, 753, 712, 583, 536, 414. Dwa konformery ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.98 (t, J = 7.4, Hz, 2H, CH_3), 1.00 (t, J = 7.4, Hz, 1H, CH_3), 1.62 (q, J = 7.3, Hz, 2.7H, CH_2 , pierścień azyrydyny), 1.71 (d, J = 3.2Hz, 0.3H, pierścień azyrydyny), 1.88 (dd, J = 6.4, 3.1Hz, 0.7H, pierścień azyrydyny), 2.20 (m, 1.7H, CH_2), 2.29 (m, 0.7H, CH_2), 2.44 (m, 0.3H, CH_2), 2.49 (dd, J = 5.3, 3.3Hz, 0.3H, pierścień azyrydyny), 2.59 (m, 0.3H, CH_2). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 118.7, 117.2, 62.7, 58.7, 34.6, 34.1, 23.1, 22.5, 21.8, 11.6. HRMS: m/z [MH^+] obl. dla $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2$: 111.0917; znal. 111.0922. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2$: C, 65.42; H, 9.15; N 25.43. Znal.: C, 65.53; H, 9.33; N, 25.48.

Wydajność 73%, (GC: 99% azyrydyny **3.6c**, 1% aminy **3.6a**) (warunki A)

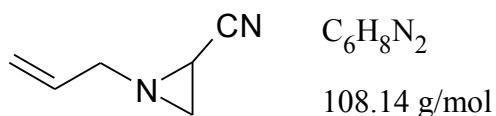
1-izo-Propylo-2-cyjanoazyrydyna (3.7c) ¹²⁰



Bezbarwna ciecz temp. wrzenia: 37 – 39°C / 1.5mmHg; IR (film): 3066, 2972, 2933, 2874, 2624, 2247, 1733, 1644, 1467, 1387, 1374, 1346, 1269, 1226, 1174, 1144, 1101, 1010, 989, 894, 867, 805, 761, 716, 559, 534, 787, 445. Dwa konformery ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.14 (d, J = 6.2Hz, 3H, CH₃), 1.19 (d, J = 5.0Hz, 0.3H, pierścień azyrydyny) 1.21 (d, J = 6.2Hz, 3H, CH₃), 1.25 (d, J = 6.1Hz, 1.2H, pierścień azyrydyny), 1.49 (heptet, J = 6.2Hz, 0.9H, CH), 1.68 (d, J = 6.4Hz, 0.9H, pierścień azyrydyny), 1.74 (d, J = 3.1Hz, 0.4H, pierścień azyrydyny), 1.90 (dd, J = 6.4, 3.0Hz, 0.9H, pierścień azyrydyny), 2.10 (heptet, J = 6.2Hz, 0.4H, CH), 2.20 (d, J = 5.3Hz, 0.4H, pierścień azyrydyny), 2.24(d, J = 3.0Hz, 0.9H, pierścień azyrydyny), 2.53 (dd, J = 5.2, 3.3Hz, 0.4H, pierścień azyrydyny). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 118.8, 117.4, 61.7, 57.5, 33.9, 33.7, 22.6, 21.9, 21.8(2C), 21.7, 21.6. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₆H₁₀N₂: 110.0844; znal. 110.0839. Anal. elem. obl. dla C₆H₁₀N₂: C, 65.42; H, 9.15; N 25.43. Znal.: C, 65.39; H, 9.22; N, 25.43.

Wydajność 73%, (GC: 98% azyrydyny **3.7c**, 2% aminy **3.7a**) (warunki A)

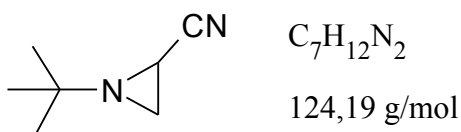
1-Allilo-2-cyjanoazyrydyna (3.8c) ¹²⁰



Bezbarwna ciecz. temp. wrzenia: 41 – 42 °C / 2 mmHg; IR (film): 3619, 3376, 3084, 3018, 2991, 2921, 2833, 2248, 1989, 1866, 1678, 1645, 1464, 1443, 1423, 1365, 1335, 1295, 1258, 1223, 1157, 1104, 1027, 995, 928, 835, 811, 759, 637, 563, 538, 437. Dwa konformery ¹H NMR (CDCl₃, 500

MHz): $\delta = 1.74$ (d, $J = 6.4$ Hz, 0,7H, pierścień azyrydyny), 1.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 0,3H, pierścień azyrydyny), 1.94 (dd, $J = 6.4, 3.1$ Hz, 0,7H, pierścień azyrydyny), 2.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 0,3H, pierścień azyrydyny), 2.30 (d, $J = 3.1$ Hz, 0,7H, pierścień azyrydyny), 2.58 (dd, $J = 5.3, 3.4$ Hz, 0,3H, pierścień azyrydyny), 2.91 (dd, $J = 14.1, 5.7$ Hz, 0,7H, CH₂), 2.99 (dd, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 0,7H, CH₂), 3.15 (dd, $J = 14.3, 5.7$ Hz, 0,3H, CH₂), 3.27 (dd, $J = 14.3, 5.5$ Hz, 0,3H, CH₂), 5.20 – 5.37 (m, 2H, =CH₂), 5.85 – 5.99 (m, 1H, =CH). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 133.3, 133.1, 118.5, 117.8, 117.7(2C), 62.4, 58.8, 34.3, 33.9, 23.0, 22.0$. HRMS: m/z [MH⁺] obl.dla C₆H₉N₂: 109.0760; znal. 109.0763. Anal. elem. obl. dla C₆H₈N₂: C, 66.64; H, 7.46; N 25.90; Znal.: C, 66.53; H, 7.46; N 25.90. Wydajność 59%, (GC: 92% azyrydyny **3.8c**, 8% aminy **3.8a**) (warunki A)

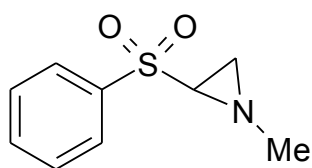
1-*t*-Butyl-2-cyjanoazyrydyna (**3.9c**)¹²⁰



Bezbarwna ciecz. temp. wrzenia: 87 – 88 °C / 16 mmHg; IR (KBr): 3068, 3031, 2973, 2931, 2878, 2246, 1756, 1478, 1461, 1394, 1384, 1367, 1231, 1198, 1139, 1117, 1090, 1044, 1028, 1003, 981, 882, 825, 796, 704, 558, 536, 478. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.01$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.91 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.13 (dd, $J = 6.1, 2.6$ Hz, 1H, pierścień azyrydyny). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 119.5, 54.0, 27.9, 25.9, 17.1$. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₇H₁₂N₂: 124.1001; znal. 124.0997. Anal. elem. obl. dla C₇H₁₂N₂: C, 67.70; H, 9.74; N, 22.56. Znal.: C, 67.70; H, 9.82; N, 22.36.

Wydajność 57%, (GC: 89% azyrydyny **3.9c**, 11% aminy **3.9a**) (warunki A)

2-Fenylosulfonylo-1-metyloazyrydyna (3.13c) ¹²⁰



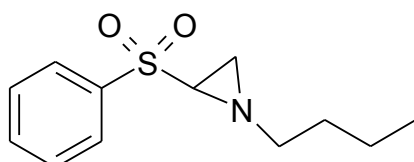
C₉H₁₁NO₂S

197.25 g/mol

Bezbarwny olej. IR (film): 3606, 3067, 2985, 2911, 2858, 2799, 1585, 1447, 1335, 1306, 1227, 1150, 1103, 1085, 1063, 1015, 951, 796, 769, 738, 688, 584, 551, 445. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.76 (d, *J* = 5.9Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.56 (d, *J* = 2.6Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2,87 (dd, *J* = 5.8, 2.6Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 7.56 – 7.98 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 138.4, 133.7, 129.1, 128.3, 55.4, 45.9, 33,9. HRMS: *m/z* [MNa⁺] obl. dla C₉H₁₁NO₂SNa: 220.0403; znal. 220,0404. Anal. elem. obl. dla C₉H₁₁NO₂S: C, 54.80; H, 5.62; N, 7.10; S, 16.25. Znal.: C, 54.65; H, 5.74; N, 7.07; S, 16.21.

Wydajność 74% (warunki A)

1-(*n*-Butylo)-2-fenylosulfonyloazyrydyna (3.14c)

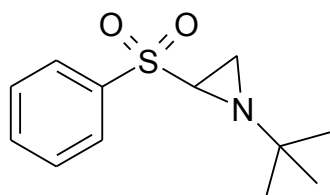


C₁₂H₁₆NO₂S

238.32 g/mol

Bezbarwne kryształy, temp. topn.: 44 – 45 °C (EtOH). IR (film): 3062, 3011, 2956, 2918, 2870, 2850, 2716, 2215, 1977, 1955, 1891, 1804, 1764, 1710, 1588, 1470, 1446, 1378, 1332, 1301, 1287, 1238, 1208, 1149, 1109, 1087, 1069, 1037, 1026, 995, 963, 934, 923, 904, 826, 803, 770, 739, 701, 684, 584, 555, 487, 433, 416. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.73 (t, *J* = 7.2Hz, 3H, CH₃), 1.15 (m, 4H, CH₂), 1.79 (d, *J* = 5.8Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 1.94 (m, 1H, CH₂), 2.48 (m, 1H, CH₂), 2.59 (d, *J* = 2.5Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.81 (dd, *J* = 5.8, 2.6Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 7.49 – 7.98 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 138.1, 133.8, 129.0, 128.6, 59.6, 54.8, 33.0, 31.1, 20.0, 13.7. HRMS: *m/z* [MH⁺] obl. dla C₁₂H₁₇NO₂S: 239.0980; znal. 239.0972. Anal. elem. obl. dla C₁₂H₁₆NO₂S: C, 60.22; H, 7.16; N, 5.85; S, 13.40. Znal.: C, 60.13; H, 7.10; N, 5.77; S, 13.17.

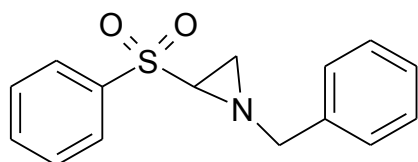
Wydajność 83% (warunki A)

1-(*t*-Butylo)-2-fenylosulfonyloazyrydyna (3.15c) ¹²⁰

C₁₂H₁₆NO₂S
238.32 g/mol

Bezbarwny olej. IR (film): 3078, 3005, 2969, 2871, 1585, 1469, 1448, 1394, 1368, 1302, 1216, 1145, 1084, 1027, 986, 939, 823, 773, 748, 700, 689, 581, 551, 511, 431, 410. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.75 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.98 (d, J = 5.7Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.36 (d, J = 1.8Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 3.10 (dd, J = 5.7, 2.2Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 7.28 – 7.96 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 138.1, 133.7, 128.87, 128.86, 53.8, 50.0, 26.51, 26.0. HRMS: m/z [MH⁺] obl. dla C₁₂H₁₇NO₂S: 239.0980; znal. 239.0972. Anal. elem. obl. dla C₁₂H₁₆NO₂S: C, 60.22; H, 7.16; N, 5.85; S, 13.40. Znal.: C, 60.13; H, 7.10; N, 5.77; S, 13.17.

Wydajność 94% (warunki A)

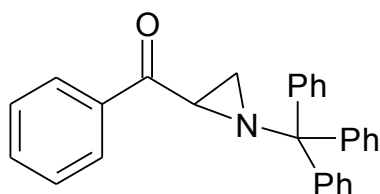
1-Benzyl-2-fenylosulfonyloazyrydyna (3.16c) ¹²⁰

C₁₅H₁₅NO₂S
273.35 g/mol

Bezbarwne kryształy, temp. topn.: 92 – 93 °C (EtOH). IR (KBr): 3087, 3063, 303016, 2924, 2888, 2847, 1949, 1901, 1814, 1699, 1601, 1583, 1495, 1478, 1446, 1371, 1339, 1304, 1250, 1221, 1150, 1087, 1069, 1029, 997, 961, 817, 772, 744, 730, 694, 686, 611, 571, 557, 477, 420. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.95 (d, J = 5.9Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.68 (d, J = 2.7Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 3.03 (dd, J = 5.9, 2.7Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 3.10 (d, J = 12.9Hz, 1H, CH₂), 3.69 (d, J = 12.9Hz, 1H, CH₂), 7.03 – 7.76 (m, 10H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 137.9, 136.4, 133.5, 128.8, 128.39, 128.36, 128.3, 127.6, 63.0, 54.2, 32.7. HRMS: m/z [MNa⁺] obl. dla C₁₅H₁₅NO₂SNa: 296.0716; znal. 296.0725. Anal. elem. obl. dla C₁₅H₁₅NO₂S: C, 65.91; H, 5.53; N, 5.12; S, 11.73. Znal.: C, 65.72; H, 5.53; N, 4.99; S, 11.60.

Wydajność 82% (warunki A)

2-Benzoilo-1-(trifenylometylo)azyrydyna (3.18c) ¹²⁰

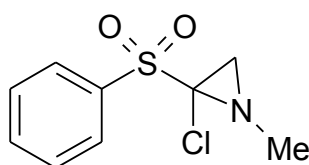


$C_{29}H_{23}NO$
401.51 g/mol

Bezbarwne kryształy, tem. topn.: 126 – 127 °C (EtOH). IR (KBr): 3085, 3058, 3025, 2998, 1680, 1595, 1448, 1447, 1388, 1222, 1177, 1160, 1080, 1039, 1024, 992, 931, 903, 860, 777, 748, 707, 660, 631, 565, 532, 472, 409. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.60 (dd, J = 6.2, 1.8Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.43 (dd, J = 2.9, 1.9Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.74 (dd, J = 6.2, 2.9Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 7.20 – 7.85 (m, 20H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 197.0, 143.7, 137.2, 133.1, 129.4, 128.5, 128.2, 127.7, 126.9, 74.7, 34.9, 30.7. HRMS: m/z [MNa⁺] obl. dla C₂₈H₂₃NONa: 412.1672; znal. 412.1684. Anal. elem. obl. dla C₂₉H₂₃NO: C, 86.34; H, 5.95; N, 3.60. Znal.: C, 86.45; H, 5.72; N, 3.64.

Wydajność 78% (warunki A)

2-Chloro-2-fenylosulfonylo-1-metyloazyrydyna (3.21c)



$C_9H_{10}NO_2ClS$
231.70 g/mol

Żółta ciecz, ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 1.88 (d, J = 0.6Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.97 (d, J = 0.8Hz, 1H, pierścień azyrydyny), 7.58 – 7.99 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ = 135.3, 134.4, 130.0, 129.0, 74.3, 40.5, 39.9. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₉H₁₀NO₂ClS: 231.0121; znal. 231.0122. Anal. elem. obl. dla C₉H₁₀NO₂ClS: C, 46.65; H, 4.35; Cl, 15.30; N, 6.05; S, 13.84. Znal.: C, 46.50; H, 4.36; Cl, 15.12; N, 6.00; S, 13.65.

Wydajność 95% (warunki A)

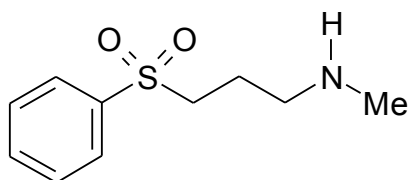
5.5. Synteza δ -aza- δ -halokarboanionów **3.25b**, **3.26b** oraz ε -aza- ε -halokarboanionów **3.27b**, **3.28b**

Synteza amin **3.25a**, **3.27a**

Do roztworu sulfonu 3-bromopropylofenylowego* (10 mmoli) w etanolu (7,6 ml) dodałem roztwór etanolowy (8,03 M) MeNH₂ (2,4 ml, 30 mmoli), następnie mieszaninę reakcyjną pozostawiłem w temperaturze pokojowej na 24h. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodałem wodę (20 ml) oraz AcOEt (20 ml) i na koniec stały K₂CO₃ do wysycenia fazy wodnej. Fazę organiczną oddzieliłem, a wodną wyekstrahowałem AcOEt (1 x 20 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem Na₂SO₄. Po oddzieleniu środka suszącego i zateżeniu przesącza otrzymałem żółty olej aminy **3.25a** której nie poddałem dalszemu oczyszczaniu.

* Dla sulfonu 4-bromobutylofenylowego otrzymałem aminę **3.27a**, której nie oczyszczałem dodatkowo.

3-(Fenylosulfonyl)-N-metylopropyloamina (**3.25a**)¹³²



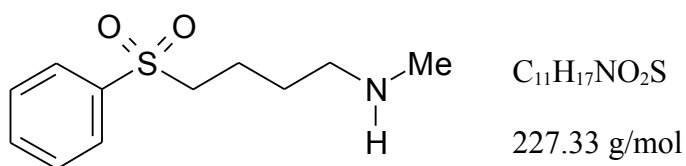
C₁₀H₁₅NO₂S

213.30 g/mol

Żółta ciecz. IR (KBr): 3594, 3329, 3064, 2935, 2798, 2729, 1661, 1554, 1479, 1447, 1407, 1385, 1306, 1290, 1245, 1146, 1086, 1045, 1025, 997, 917, 784, 748, 716, 690, 657, 595, 574, 563, 535, 497, 476, 444. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.08 (kwintet, J = 7.2Hz, 2H, CH₂), 2.49 (s, 3H CH₃), 2.88 (t, J = 7.0Hz, 2H, CH₂), 3.27 (t, J = 7.6Hz, 2H, CH₂), 5.78 (s, 2H, HN), 7.54 – 7.94 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 139.0, 133.8, 129.3, 128.0, 53.6, 48.6, 34.4, 21.2. HRMS: m/z [MH⁺] obl. dla C₁₀H₁₆NO₂S: 214.0896; znal. 214.0891. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₁₅NO₂S: C, 56.31; H, 7.09; N, 6.57; S, 15.03. Znal.: C, 53.21; H, 7.03; N, 5.75; S, 13.55.

Wydajność 93%

4-(Fenylosulfonyl)-N-metylobutyloamina (3.27a) ¹³²



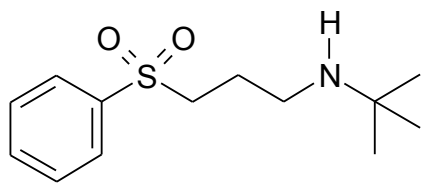
Żółta ciecz. IR (film): 3321, 3062, 2943, 2874, 2794, 2452, 1733, 1567, 1478, 1447, 1402, 1304, 1147, 1087, 1043, 1024, 999, 915, 802, 753, 731, 690, 651, 615, 594, 567, 535, 468. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.82 (t, J = 3.6Hz, 4H, CH₂), 2.52 (s, 3H CH₃), 2.77 (t, J = 6.8Hz, 2H, CH₂), 3.14 (t, J = 7.2Hz, 2H, CH₂), 6.20 (s, 2H, HN), 7.54 – 7.94 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 139.0, 133.8, 129.3, 128.0, 55.6, 49.3, 33.9, 25.9, 20.2. HRMS: m/z [MH⁺] obl. dla C₁₁H₁₈NO₂S: 228.1053; znal. 228.1059. Anal. elem. obl. dla C₁₁H₁₇NO₂S: C, 58.12; H, 7.54; N, 6.16; S, 14.10. Znal.: C, 53.53; H, 7.76; N, 5.37; S, 12.33.

Wydajność 97%

Synteza amin 3.26a, 3.28a

Do roztworu sulfonu 3-bromopropylofenylowego* (10 mmoli) w etanolu (10 ml) umieszczonego w probówce ciśnieniowej dodałem *t*-BuNH₂ (2,2 g, 30 mmoli). Następnie mieszaninę reakcyjną zamkniętą szczelnie w probówce ciśnieniowej pozostawiłem w temperaturze 100 °C na 6h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną schłodziłem do temperatury pokojowej, odparowałem rozpuszczalnik, a do pozostałości dodałem wodę (20 ml), AcOEt (20 ml) oraz stały Na₂CO₃ (5 g) do wysycenia fazy wodnej. Fazę organiczną oddzieliłem, a wodną wyekstrahowałem AcOEt (1 x 20 ml). Połączone ekstrakty przemyłem solanką (50 ml) i wysuszyłem Na₂SO₄. Po oddzieleniu środka suszącego i zateżeniu roztworu filtratu otrzymałem żółty olej aminy **3.26a**, który skrzeplł. Przekryształizowałem pozostałość z układu Heksan : AcOEt (3 : 1) na gorąco, wstawiając po ostygnięciu do lodówki na noc. Po odfiltrowaniu otrzymałem bezbarwne kryształy aminy **3.26a**.

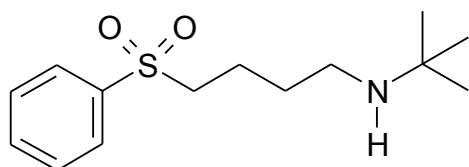
* Dla sulfonu 4-bromobutylofenylowego otrzymałem po zateżeniu filtratu aminę **3.28a** w postaci żółtego oleju, której nie poddałem dalszemu procesowi oczyszczania.

N-*t*-Butylo-3-(fenylosulfonylo)propyloamina (3.26a)C₁₃H₂₁NO₂S

255.38 g/mol

Bezbarwne kryształy. IR (KBr): 3303, 3069, 2959, 2934, 2859, 2704, 2446, 2227, 1984, 1910, 1821, 1781, 1643, 1582, 1549, 1480, 1446, 1408, 1387, 1359, 1308, 1289, 1272, 1249, 1234, 1206, 1145, 1084, 1068, 1046, 1026, 997, 956, 928, 907, 881, 795, 774, 757, 740, 717, 688, 599, 534, 514, 450. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.05 (s, 9H CH₃), 1.85 (kwintet, *J* = 7.3Hz, 2H, CH₂), 1.99 (s, 1H, NH), 2.63 (t, *J* = 6.9Hz, 2H, CH₂), 3.22 (t, *J* = 7.8Hz, 2H, CH₂), 7.54 – 7.94 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 139.2, 133.6, 129.6, 128.0, 54.4, 50.6, 40.6, 28.8, 24.2. HRMS: *m/z* [MH⁺] obl. dla C₁₃H₂₂NO₂S: 256.1366; znal. 256.1354. Anal. elem. obl. dla C₁₃H₂₁NO₂S: C, 61.14; H, 8.29; N, 5.48; S, 12.56. Znal.: C, 60.33; H, 8.19; N, 5.25; S, 12.19.

Wydajność 68%

N-*t*-Butylo-4-(fenylosulfonylo)butyloamina (3.28a)C₁₄H₂₃NO₂S

268.41 g/mol

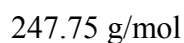
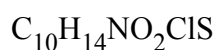
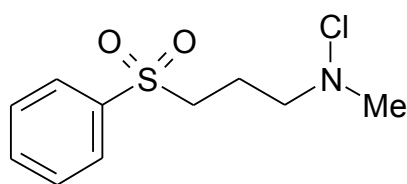
Żółta ciecz. IR (film): 3604, 3316, 3065, 2964, 2869, 1981, 1905, 1820, 1775, 1585, 1479, 1447, 1404, 1389, 1361, 1306, 1232, 1214, 1178, 1149, 1087, 1072, 1024, 999, 932, 901, 793, 750, 731, 690, 594, 566, 536, 490, 449. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.06 (s, 9H, CH₃), 1.52 (kwintet, *J* = 7.4Hz, 2H, CH₂), 1.78 (kwintet, *J* = 7.9Hz, 2H, CH₂), 2.52 (t, *J* = 7.2Hz, 2H, CH₂), 3.12 (t, *J* = 8.1Hz, 2H, CH₂), 7.54 – 7.94 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 139.2, 133.6, 129.2, 128.0, 56.1, 50.3, 41.7, 29.6, 28.9, 20.7. HRMS: *m/z* [MH⁺] obl. dla C₁₄H₂₄NO₂S: 270.1522; znal. 270.1509. Anal. elem. obl. dla C₁₄H₂₄NO₂S: C, 62.42; H, 8.61; N, 5.20; S, 11.90. Znal.: C, 61.51; H, 8.72; N, 4.84; S, 11.67.

Wydajność 99,6%

Synteza N-chloroamin 3.25b, 3.26b, 3.27b, 3.28b.

Syntezę N-chloroamin 3.25b, 3.26b, 3.27b, 3.28b przeprowadziłem według generalnej procedury chlorowania amin.

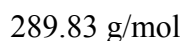
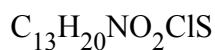
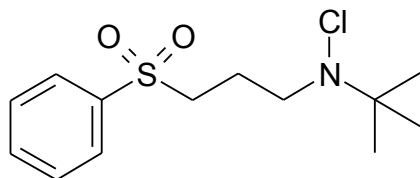
N-Chloro-3-(fenylosulfonyl)-N-metylopropyloamina (3.25b)



Żółta ciecz. IR (film): 3064, 2956, 2923, 2882, 2852, 2798, 2452, 1752, 1719, 1585, 1479, 1447, 1410, 1367, 1306, 1227, 1146, 1086, 1024, 999, 936, 869, 846, 794, 755, 732, 689, 606, 589, 570, 558, 535, 506, 446. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.88 (s, 3H, CH_3), 2.94 (t, J = 6.3Hz, 2H, CH_2), 3.21 (t, J = 7.6Hz, 2H, CH_2), 7.54 – 7.94 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 139.2, 133.7, 129.3, 128.0, 63.2, 53.2, 53.0, 21.5. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{ClS}$: C, 48.48; H, 5.70; N, 5.65; Cl, 14.31; S, 12.94. Znal.: C, 47.86; H, 6.13; N, 6.62; Cl, 14.66 S, 12.78.

Wydajność 89,2%

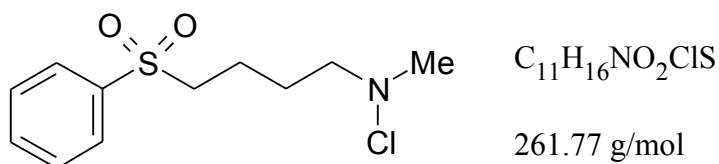
N-*t*-Butylo-N-chloro-3-(fenylosulfonyl)propyloamina (3.26b)



Bezbarwne kryształy. IR (KBr): 3064, 2977, 2938, 2917, 2869, 2226, 1999, 1976, 1933, 1909, 1823, 1783, 1704, 1615, 1586, 1480, 1474, 1446, 1404, 1393, 1366, 1354, 1303, 1292, 1274, 1221, 1199, 1178, 1142, 1089, 1073, 1043, 1023, 1004, 999, 976, 936, 932, 893, 856, 806, 767, 753, 733, 690, 600,

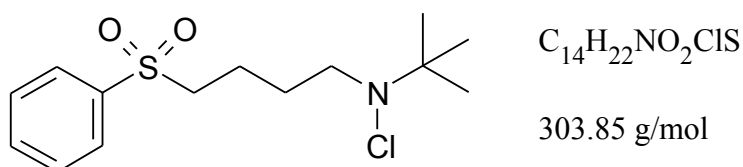
578, 535, 457, 438, 424. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.83 (s, 9H CH_3), 2.08 (m, 2H, CH_2), 2.98 (t, J = 6.1Hz, 2H, CH_2), 3.22 (t, J = 7.6Hz, 2H, CH_2), 7.54 – 7.94 (m, 5H, fenył). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 139.2, 133.6, 129.3, 128.1, 61.9, 53.6, 53.3, 26.4, 21.9. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{ClSNa}$: 312.0796; znal. 312.0799. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{S}$: C, 53.88; H, 6.96; N, 4.83; Cl, 12.23; S, 11.06. Znal.: C, 53.76; H, 6.95; N, 4.74; Cl, 12.20; S, 11.08.
Wydajność 100%

N-Chloro-4-(fenylosulfonylo)-N-metylobutyloamina (3.27b)



Żółty olej. IR (film): 3063, 2952, 2876, 2794, 2439, 1982, 1907, 1754, 1713, 1585, 1447, 1408, 1362, 1305, 1223, 1146, 1086, 1071, 1024, 999, 929, 903, 807, 752, 731, 690, 646, 593, 567, 535, 435. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.72 (m, 2H CH_2) 1.80 (m, 2H, CH_2), 2.68 (s, 3H, CH_3), 2.83 (t, J = 6.5Hz, 2H, CH_2), 3.15 (t, J = 7.8Hz, 2H, CH_2), 7.54 – 7.94 (m, 5H, fenył). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 139.2, 133.7, 129.3, 128.1, 65.1, 56.0, 53.1, 26.6, 20.2. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{ClSNa}$: 284.0483; znal. 284.0477. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: C, 50.47; H, 6.16; N, 5.35; Cl, 13.54; S, 12.25. Znal.: C, 49.39; H, 6.59; N, 5.36; Cl, 13.98; S, 12.02.
Wydajność 80%

N-*t*-Butylo-N-chloro-4-(fenylosulfonylo)butyloamina (3.28b)



Żółty olej. IR (film): 3621, 3065, 2977, 2938, 2874, 1979, 1904, 1818, 1735, 1585, 1478, 1447, 1392, 1364, 1306, 1253, 1197, 1146, 1087, 1071, 1024, 999, 907, 867, 789, 750, 730, 690, 648,

594, 567, 534, 434. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.17 (s, 9H CH_3), 1.72 (q, J = 6.5Hz, 2H, CH_2), 1.78 (m, 4H, CH_2), 2.84 (t, J = 6.3Hz, 2H, CH_2), 3.16 (t, J = 7.9Hz, 2H, CH_2), 7.54 – 7.94 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 139.2, 133.6, 129.2, 128.0, 61.8, 56.1, 55.0, 27.0, 26.4, 20.2. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{ClS}$: 303.1060; znal. 303.1069. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{ClS}$: C, 55.34; H, 7.30; N, 4.61; Cl, 11.67; S, 10.55. Znal.: C, 54.44; H, 6.66; N, 4.39; Cl, 12.04; S, 10.32.

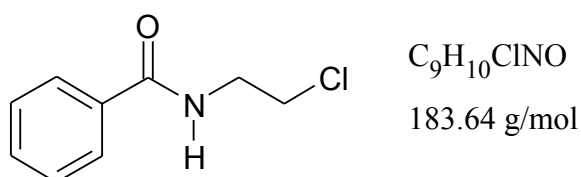
Wydajność 98%

5.6. Synteza pochodnych β -chloroetyloamin 3.29a – 3.32a

Procedura ogólna syntezy związków 3.29a, 3.30a,

Do mieszaniny odpowiedniego chlorku kwasowego (50 mmoli) oraz chlorowodoru β -chloroetyloaminy (5,8 g, 50 mmoli) w toluenie (50 ml) intensywnie mieszają w temp. pok. dodałem roztwór Na_2CO_3 (11,66 g, 110 mmoli) w wodzie (50 ml) – brak było efektu egzotermicznego. Po 1h intensywnego mieszania oddzieliłem fazę organiczną, a wodną wyekstrahowałem toluenem (2 x 50 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem bezwodnym Na_2SO_4 . Po odfiltrowaniu środka suszącego przesącz zatężyłem otrzymując surowy produkt, który oczyszczałem poprzez krystalizację (**3.29a**) lub destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (**3.30a**).

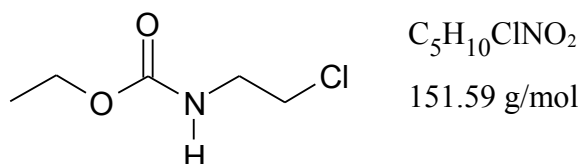
N-(2-chloroetylo)benzamid (3.29a)



Bezbarwne kryształy. IR(KBr): 3302, 3067, 3028, 3010, 2968, 2944, 2862, 1956, 1912, 1896, 1811, 1767, 1635, 1602, 1579, 1541, 1492, 1447, 1425, 1363, 1341, 1322, 1311, 1302, 1254, 1186, 1157, 1100, 1076, 1040, 1032, 1008, 999, 928, 858, 805, 749, 690, 647, 616, 504, 423. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 3.75 (m, 2H, CH_2), 3.82 (m, 2H, CH_2), 6.60 (s, 1H, NH), 7.43 – 7.80 (m, 20H, fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 167.61, 134.07, 131.75, 128.65, 126.95, 44.15, 41.65. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}$: 183.0451; znal. 183.0457. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}$: C, 58.87; H, 5.49; Cl, 19.31; N, 7.63. Znal.: C, 58.77; H, 5.53; Cl, 19.47; N, 7.53.

Wydajność 35%

2-(Chloroetylo)karbaminian etylu (3.30a)

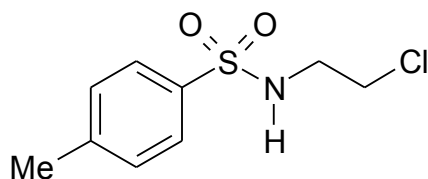


Bezbarwny olej, temp. wrzenia: 84 °C / 5 mmHg . IR(film): 3334, 3071, 2982, 2937, 2874, 1698, 1537, 1481, 1440, 1372, 1303, 1251, 1193, 1172, 1148, 1094, 1067, 1028, 952, 872, 780, 750, 656, 541, 451. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.25 (t, J = 7.0Hz, 3H, CH_3), 3.52 (q, J = 5.5Hz, 2H, 3.62 (q, J = 5.5Hz, 2H CH_2), 4.13 (q, J = 7.0Hz, 2H, CH_2), 5.18 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 156.44, 61.03, 44.10, 42.67, 14.51. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $C_5H_{10}ClNO_2Na$: 174.0292; znal. 174.0294. Anal. elem. obl. dla $C_5H_{10}ClNO_2$: C, 39.62; H, 6.65; Cl, 23.39; N, 9.24. Znal.: C, 39.72; H, 6.53; Cl, 23.31; N, 9.33.

Wydajność 87%

Synteza N-(2-chloroetylo)-*p*-toluenosulfonamidu (3.31a)

Do mieszaniny chlorku tosyłu (9,53 g, 50 mmoli) oraz chlorowodoru β -chloroetyloaminy (5,8 g, 50 mmoli) w toluenie (50 ml) intensywnie mieszając w temp. pok. dodałem roztwór Na_2CO_3 (11,66 g, 110 mmoli) w wodzie (50 ml) – brak było efektu egzotermicznego. Po 1h intensywnego mieszania oddzieliłem fazę organiczną, a wodną wyekstrahowałem toluenem (2 x 50 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem bezwodnym Na_2SO_4 . Po odfiltrowaniu środka suszącego przesącz zatężyłem. Otrzymany surowy produkt przekryształizowałem na gorąco z EtOH (10 ml), a po ochłodzeniu wstawiając na noc do lodówki, trzymałem bezbarwne kryształy – 5,64 g (24,1 mmoli). Przesącz zatężyłem i powtórzyłem procedurę kryształizacji z EtOH (3 ml) otrzymując 1,00 g (4,3 mmoli) bezbarwnych kryształów. Wydajność końcowa **3.31a** – 6,64 g (56,8%).

N-(2-Chloroetylo)-*p*-toluenosulfonamid (3.31a)C₉H₁₂ClNO₂S

233.72 g/mol

Bezbarwne kryształy, temp. topn.: 99 – 100 °C (EtOH) (lit. temp. topn. 97 - 99 °C)¹³³. IR (KBr): 3281, 3065, 3044, 3031, 3012, 2961, 2925, 2829, 2729, 2679, 2594, 2472, 2304, 2244, 1915, 1799, 1648, 1597, 1492, 1450, 1427, 1370, 1317, 1301, 1287, 1258, 1184, 1177, 1159, 1118, 1089, 1030, 1016, 967, 951, 914, 887, 840, 811, 787, 704, 671, 660, 616, 552, 522, 473, 466, 448. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.3 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H, CH₂), 3.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 4.98 (s, 1H, NH), 7.26 – 7.78 (m, 4H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.8, 136.9, 129.9, 127.0, 44.6, 43.5, 21.5. HRMS: *m/z* [MNa⁺] obl. dla C₉H₁₂ClNO₂SNa: 256.0170 znal. 256.0177. Anal. elem. obl. dla C₉H₁₂ClNO₂S: C, 46.25; H, 5.18; Cl, 15.17; N, 5.99; S, 13.72. Znal.: C, 46.33; H, 5.07; Cl, 15.21; N, 5.91; S, 13.59.

Wydajność 56,8%

Synteza N-(2-chloroetylo)benzenosulfinydu 3.32a

Etap I

Synteza chlorku fenylosulfinyłu

W atmosferze argonu do ochłodzonego roztworu (temp. 0 °C, łaźnia woda-lód) tiofenolu (5,51g, 50 mmoli) i kwasu octowego (3,15 g, 52,5 mmoli) wkraplałem intensywnie mieszając chlorek sulfuryłu (14,17 g, 105 mmoli). Wkraplanie chlorku sulfuryłu prowadziłem powoli, gdyż zachodzi intensywne wydzielanie produktów gazowych. Gdy mieszanina reakcyjna zaczęła się zestalać, odstawiłem łaźnię (woda-lód) i kontynuowałem wkraplanie chlorku sulfuryłu. Po wkropleniu całości chlorku sulfuryłu mieszanina reakcyjna była homogeniczna, barwy czerwonej. Reakcję zakończyłem, gdy mieszanina reakcyjna była pomarańczowo-żółta. Po 4h mieszania w temperaturze pokojowej oddestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem powstały chlorek acetylu. Tak otrzymany chlorek fenylosulfinyłu użyłem do syntezy związku **3.32a**.

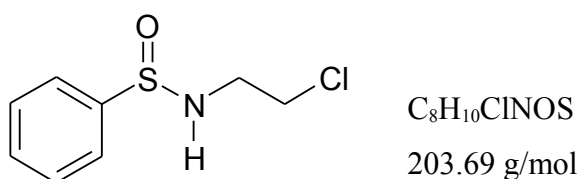
Etap II

Synteza N-(2-chloroetylo)benzenosulfinamidu 3.32a

W atmosferze argonu do surowego chlorku fenylosulfinyłu z etapu I i chlorowodoru β -chloroetyloaminy (7,0 g, 60 mmoli) w chlorku metylenu (50 ml) intensywnie mieszając w temp. pok. dodałem roztwór Na_2CO_3 (11,1 g, 105 mmoli) w wodzie (55 ml) – brak było efektu egzotermicznego. Po 1h intensywnego mieszania oddzieliłem fazę organiczną, a wodną wyekstrahowałem chlorkiem metylenu (2 x 50 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem bezwodnym Na_2SO_4 . Po odfiltrowaniu środka suszącego przesącz zatężyłem, otrzymany produkt surowy oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej, eluent heksan : octan etylu (v : v / 1 : 3).

Wydajność 35 - 41%

N-(2-Chloroetylo)benzenosulfinamid (3.32a)



Bezbarwne kryształy, temp. topn.: 42 – 43 °C. IR (KBr): 3449, 3205, 3061, 2959, 2923, 2871, 2116, 1962, 1895, 1815, 1770, 1636, 1582, 1475, 1444, 1385, 1302, 1252, 1185, 1087, 1056, 998, 954, 922, 896, 830, 752, 697, 661, 575, 550, 486. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 3.21 (ddt, J = 14.1, 6.7, 5.0Hz, 1H, CH_2), 3.40 (ddt, J = 14.1, 6.5, 5.1Hz, 1H, CH_2), 3.56 (ddd, J = 11.2, 6.5, 5.0Hz, 1H, CH_2), 3.62 (ddd, J = 11.2, 6.5, 5.0Hz, 1H, CH_2), 4.71 (s, 1H, NH), 7.50 – 7.73 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 143.9, 131.1, 128.9, 126.0, 44.9, 43.2. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNOS}$: 203.0172 znal. 203.0163. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNOS}$: C, 47.17; H, 4.95; Cl, 17.41; N, 6.88; S, 15.74. Znal.: C, 47.19; H, 4.93; Cl, 17.27; N, 6.87; S, 15.77.

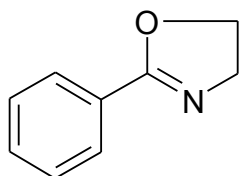
Wydajność 56,8%

5.7. Reakcje pochodnych β -chloroetyloamin 3.29a – 3.32a

Synteza 2-fenyl-2-oksazoliny (3.29b)

Do roztworu związku **3.29a** (920 mg, 5 mmoli) w THF (20 ml) schłodzonego do temperatury 0 °C w atmosferze gazu obojętnego (argon) intensywnie mieszając dodałem stały t-BuOK (617 mg, 5,5 mmoli). Po 1h zakończyłem reakcję dodając wodę i octan etylu. Oddzieliłem fazę organiczną, a wodną wyekstrahowałem octanem etylu (2 x 20 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem bezwodnym Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego przesącz zatężyłem otrzymując surowy produkt, który oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując eluent heksan / octan etylu. Otrzymałem 435 mg produktu **3.29b**. Wydajność 59%

2-Fenyl-2-oksazolina (3.29b)



C₉H₉NO

147.18 g/mol

Bezbarwny olej. IR (film): 3292, 3063, 2974, 2936, 2905, 2878, 2156, 1965, 1912, 1821, 1775, 1648, 1603, 1580, 1496, 1480, 1450, 1360, 1331, 1195, 1177, 1079, 1064, 1025, 975, 944, 896, 850, 779, 694, 674, 435. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 4.07 (t, J = 9.5Hz, 2H, CH₂), 4.44 (t, J = 9.5Hz, 2H, CH₂), 7.39 – 7.96 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 164.7, 131.3, 128.3, 128.2, 127.7, 67.6, 54.9. MS: (EI, m/e względna intensywność) obl. dla C₉H₉NO: 147.174 znal. 51 (12), 77 (29), 90 (8), 105 (13), 117 (100), 147 (72, M⁺).

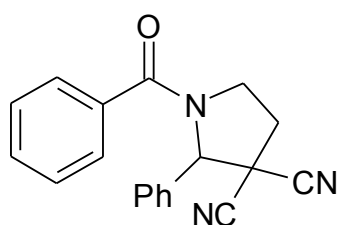
Wydajność 59%

Synteza 1-benzoilo-2-fenylpirolidyno-3,3-dikarbonitrylu (3.29c)

Do roztworu **3.29a** (148 mg, 1 mmol) i benzylidenomalononitrylu (1,5 mmola) w THF (3 ml) schłodzonego do temperatury -78 °C w atmosferze gazu obojętnego (argon) intensywnie mieszając

dodałem stały *t*-BuOK (225 mg, 2 mmoli). Po 5 minutach mieszaninę reakcyjną przenieśliem do łaźni o temperaturze -30 °C. Następnie po 1h zakończyłem reakcję dodając wodę i octan etylu. Oddzieliłem fazę organiczną, a wodną wyekstrahowałem octanem etylu (2 x 20 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem bezwodnym Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego przesącz zatężyłem otrzymując surowy produkt, który oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując eluent heksan / octan etylu. Otrzymałem 230 mg produktu **3.29c**. Wydajność 76%.

1-Benzoilo-2-fenylpiperolidyno-3,3-dikarbonitryl (**3.29c**)



C₁₉H₁₅N₃O
301.35 g/mol

Bezbarwny ciało stałe. IR (KBr): 3063, 3033, 2961, 2897, 2252, 1965, 1901, 1819, 1729, 1648, 1602, 1578, 1494, 1448, 1384, 1352, 1279, 1240, 1230, 1176, 1157, 1121, 1078, 1026, 1002, 974, 928, 880, 835, 823, 788, 761, 718, 697, 666, 637, 623, 611, 582, 524, 495, 475, 460. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₁₉H₁₅N₃O: 301.1215 znal. 301.1210.

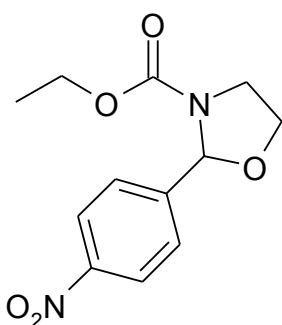
Wydajność 76%

Synteza N-etoksykarbonylo-2-(4-nitrofenylo)oksazolidyny (**3.30c**)

Do roztworu **3.30a** (152 mg, 1 mmol) i *p*-nitrobenzaldehydu (1,5 mmola) w THF (3 ml) schłodzonego do temperatury -78 °C w atmosferze gazu obojętnego (argon) intensywnie mieszając dodałem LDA (1,8 M w THF, 1 ml). Po 5 minutach mieszaninę reakcyjną przenieśliem do łaźni o temperaturze -20 °C. Następnie po 1h zakończyłem reakcję dodając wodę i octan etylu. Oddzieliłem fazę organiczną, a wodną wyekstrahowałem octanem etylu (2 x 20 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem bezwodnym Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego przesącz zatężyłem otrzymując surowy produkt, który oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując eluent

heksan / octan etylu. Otrzymałem 64 mg produktu **3.30c**. Wydajność 24%.

N-Etoksykarbonylo-2-(4-nitrofenylo)oksazolidyna (**3.30c**)



$C_{12}H_{14}N_2O_5$
266.26 g/mol

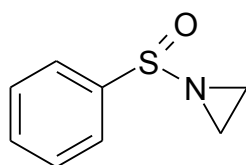
1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 1.24 (t, J = 7.0Hz, 3H, CH_3), 3.53 (dt, J = 9.8, 6.6Hz, 1H, CH_2), 3.97 (m, 4H), 4.10 (m, 4H), 6.15 (s, 1H, CH), 7.59 (d, J = 8.8Hz, 2H, fenyl), 8.20 (d, J = 8.8Hz, 2H, fenyl). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ = 146.2, 127.6, 123.5, 88.1, 66.2, 61.8, 45.0, 14.5.

Wydajność 24%

Synteza N-(fenylosulfinylo)azyrydyny (**3.32b**)

Do roztworu **3.32b** (204 mg, 1 mmol) w THF (3 ml) w temperaturze pokojowej w atmosferze gazu obojętnego (argon) intensywnie mieszając dodałem *t*-BuOK (123 mg, 1,1 mmoli). Po 1h zakończyłem reakcję dodając wodę i octan etylu. Oddzieliłem fazę organiczną, a wodną wyekstrahowałem octanem etylu (2 x 20 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem bezwodnym Na_2SO_4 . Po odfiltrowaniu środka suszącego przesącz zatężyłem otrzymując surowy produkt, który oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując eluent heksan / octan etylu (3 : 1). Otrzymałem 159 mg produktu **3.32b**. Wydajność 95%.

N-(Fenylosulfinylo)azyrydyna (3.32b)



C₈H₉NOS
167.23 g/mol

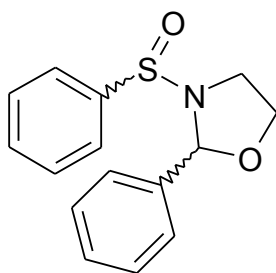
Olej. IR (film): 3061, 2992, 2155, 1966, 1894, 1814, 1670, 1582, 1477, 1458, 1444, 1390, 1328, 1305, 1225, 1142, 1097, 1074, 1062, 1022, 998, 897, 835, 797, 752, 700, 689, 587, 641, 481, 435. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.94 (s, 2H, CH₂), 2.24 (s, 2H, CH₂), 7.50 – 7.73 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 145.3, 131.3, 128.9, 124.7. HRMS: m/z [M⁺] obl. dla C₈H₉NOS: 167.0405 znal. 167.0411. Anal. elem. obl. dla C₈H₉NOS: C, 57.46; H, 5.42; N, 8.38; S, 19.17. Znal.: C, 57.66; H, 5.48; N, 8.38; S, 18.98.

Wydajność 95%

Synteza pochodnych oksazolidyny 3.32c – 3.32m

Do roztworu **3.32a** (204 mg, 1 mmol) i aldehydu (3 mmola) w THF (3 ml) schłodzonego do temperatury -20 °C w atmosferze gazu obojętnego (argon) intensywnie mieszając dodałem stały *t*-BuOK (123 mg, 1,2 mmoli). Po 5 minutach odstawiłem łaźnię i pozostawiłem mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej. Następnie po 1h zakończyłem reakcję dodając wodę i octan etylu. Oddzieliłem fazę organiczną, a wodną wyekstrahowałem octanem etylu (2 x 20 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem bezwodnym Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego przesącz zatężyłem otrzymując surowy produkt, który oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując eluent heksan / octan etylu (3 : 1).

2-Fenyl-3-(fenylosulfinylo)oksazolidyna (3.32c)



C₁₅H₁₅NO₂S
273.36 g/mol

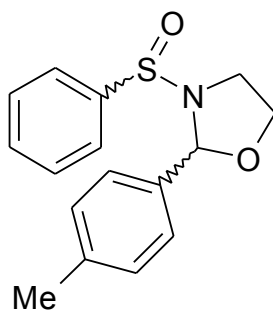
Izomer A (główny)

Bezbarwne olej. IR (film): 3078, 3053, 2958, 2893, 2150, 1961, 1896, 1821, 1770, 1676, 1646, 1600, 1582, 1487, 1475, 1444, 1353, 1334, 1313, 1198, 1091, 1062, 1036, 1022, 973, 954, 935, 918, 882, 846, 759, 739, 697, 686, 638, 572, 468, 440. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.78 (dt, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H, CH_2), 3.64 (ddd, J = 10.4, 7.3, 4.5 Hz, 1H, CH_2), 4.00 (q, J = 7.7 Hz, 1H, CH_2), 4.04 (dt, J = 7.7, 4.5 Hz, 1H, CH_2), 6.21 (s, 1H, CH), 7.38 – 7.7 (m, 10H, 2 x fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 144.2, 138.9, 131.0, 129.01, 129.00, 128.6, 126.8, 125.7, 93.5, 67.1, 40.7. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: 273.0824, znal. 273.0829. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: C, 65.91; H, 5.53; N, 5.12; S, 11.73. Znal.: C, 65.95; H, 5.59; N, 5.20; S, 11.80.

Wydajność 76%

Izomer B (uboczny)

Bezbarwne olej. IR (film): 3090, 3061, 3033, 2951, 2885, 2150, 1960, 1815, 1602, 1583, 1494, 1476, 1457, 1444, 1354, 1331, 1308, 1210, 1091, 1073, 1063, 1028, 966, 947, 914, 888, 848, 751, 698, 689, 639, 568, 542, 494, 467. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 3.71 (m, 2H, CH_2), 3.99 (ddd, J = 8.7, 8.0, 7.0 Hz, 1H, CH_2), 4.15 (ddd, J = 7.8, 6.7, 3.8 Hz, 1H, CH_2), 5.93 (s, 1H, CH), 7.06 – 7.65 (m, 10H, 2 x fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 143.6, 138.2, 131.0, 128.8, 128.5, 128.1, 126.8, 125.9, 89.5, 66.9, 48.6. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: 273.0824 znal. 273.0829. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: C, 65.91; H, 5.53; N, 5.12; S, 11.73. Znal.: C, 65.85; H, 5.66; N, 5.00; S, 11.99.

N-(Fenylosulfinylo)-2-(*p*-tolylo)oksazolidyna (3.32d)

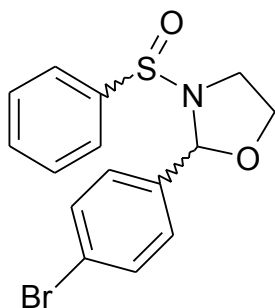
$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$
287.38 g/mol

Izomer A + B

Bezbarwne olej. IR (film): 3058, 3026, 2951, 2922, 2886, 2152, 1967, 1909, 1812, 1616, 1583, 1511, 1475, 1444, 1380, 1353, 1330, 1306, 1290, 1217, 1208, 1177, 1093, 1075, 1062, 1021, 980, 944, 859, 820, 771, 753, 737, 699, 689, 657, 593, 569, 538, 496, 467. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.77 (dt, J = 10.3, 7.5Hz, 1H, CH_2), 3.63 (ddd, J = 10.3, 7.5, 4.4Hz, 1H, CH_2), 3.63 (m, 1H, CH_2), 3.63 (m, 1H, CH_2), 3.69 (ddd, J = 10.5, 8.5, 7.2Hz, 1H, CH_2), 3.97 (q, J = 7.7Hz, 1H, CH_2), 3.99 (q, J = 7.7Hz, 1H, CH_2), 4.04 (dt, J = 7.7, 4.4Hz, 1H, CH_2), 4.13 (dt, J = 7.5, 3.8Hz, 1H, CH_2), 5.90 (s, 1H, CH), 6.16 (s, 1H, CH), 7.00 – 7.69 (m, 9H, fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 144.2, 143.8, 139.0, 138.4, 135.8, 134.9, 131.0, 129.3, 129.0, 128.8, 128.7, 126.9, 126.8, 125.9, 125.8, 93.4, 89.6, 67.0, 66.8, 48.0, 40.6, 21.2, 21.1. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SNa}$: 310.0872, znal. 310.0872. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 65.84; H, 6.04; N, 4.80; S, 10.99. Znal.: C, 65.84; H, 6.04; N, 4.80; S, 11.10.

Wydajność 52%

2-(*p*-Bromofenylo)-*N*-(fenylosulfinylo)-oksazolidyna (3.32e)



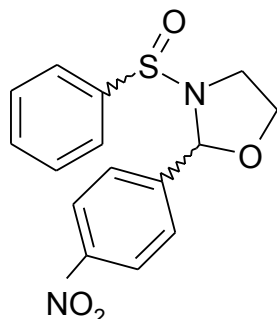
$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$

352.25 g/mol

Izomer A + B

Bezbarwne olej. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 2.75 (dt, J = 10.4, 7.6Hz, 1H, CH_2), 3.63 (ddd, J = 10.4, 6.6, 5.3Hz, 1H, CH_2), 3.63 (m, 2H, CH_2), 3.77 (m, 1H, CH_2), 3.98 (q, J = 7.6Hz, 1H, CH_2), 4.00 (dt, J = 7.6, 3.5Hz, 1H, CH_2), 4.13 (dt, J = 7.4, 3.3Hz, 1H, CH_2), 5.87 (s, 1H, CH), 6.15 (s, 1H, CH), 6.86 – 7.69 (m, 9H, fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ = 143.9, 131.7, 131.2, 131.1, 129.1, 128.8, 128.5, 128.4, 125.8, 125.7, 123.2, 92.9, 88.2, 67.2, 49.0, 40.7.

Wydajność 69%

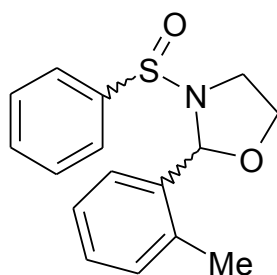
N-(Fenylosulfinylo)-2-(*p*-nitrofenylo)oksazolidyna (3.32f) $C_{15}H_{14}N_2O_4S$

318.35 g/mol

Izomer A (główny)

Kryształy barwy słomkowej, temp. topn.: 89 – 92 °C. IR (KBr): 3105, 3059, 2993, 2968, 2943, 2929, 2901, 2851, 2447, 2003, 1971, 1926, 1895, 1809, 1791, 1606, 1596, 1523, 1487, 1475, 1461, 1449, 1403, 1365, 1347, 1313, 1272, 1223, 1193, 1170, 1130, 1090, 1064, 1033, 1012, 996, 987, 956, 933, 891, 856, 832, 815, 763, 739, 692, 574, 540, 522, 507, 473, 462, 442. 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 2.76 (dt, J = 10.8, 7.7 Hz, 1H, CH_2), 3.67 (ddd, J = 10.8, 6.3, 5.3 Hz, 1H, CH_2), 4.02 (m, 1H, CH_2), 7.51 – 8.28 (m, 9H, fenyl). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 148.33, 146.20, 143.7, 131.4, 129.2, 127.7, 125.6, 123.8, 92.6, 67.5, 41.0. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $C_{15}H_{14}N_2O_4S$: 318.0674, znal. 318.0685. Anal. elem. obl. dla $C_{15}H_{14}N_2O_4S$: C, 56.59; H, 4.43; N, 8.80; S, 10.07. Znal.: C, 56.73; H, 4.51; N, 8.85; S, 10.00.

Wydajność 91%

N-(Fenylosulfinylo)-2-(*o*-tolylo)oksazolidyna (3.32g) $C_{16}H_{17}NO_2S$

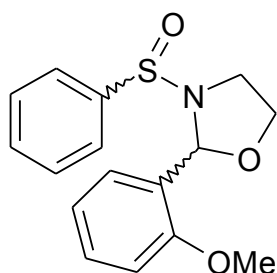
287.38 g/mol

Izomer A (główny)

Bezbarwne ciało stałe. IR (KBr): 3076, 3059, 3020, 2982, 2958, 2941, 2916, 2897, 2862, 2149, 1982, 1944, 1889, 1805, 1758, 1737, 1676, 1632, 1604, 1580, 1529, 1484, 1474, 1462, 1442, 1346, 1324, 1295, 1234, 1220, 1185, 1163, 1129, 1120, 1092, 1061, 1040, 996, 944, 915, 889, 847, 804, 762, 749, 687, 633, 584, 568, 531, 511, 463, 437. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 2.53 (s, 3H, CH_3), 2.85 (dt, J = 10.5, 7.7Hz, 1H, CH_2), 3.67 (ddd, J = 10.5, 7.3, 4.1Hz, 1H, CH_2), 4.00 (q, J = 7.7Hz, 1H, CH_2), 4.05 (dt, J = 7.7, 4.1Hz, 1H, CH_2), 6.39 (s, 1H, CH_2), 7.23 – 7.70 (m, 9H, fenył). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 144.1, 137.0, 136.3, 131.0, 129.0, 129.02, 128.96, 126.6, 125.9, 125.7, 91.9, 67.3, 41.0, 19.4. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: 287.0980, znal. 287.0969. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 66.87; H, 5.96; N, 4.87; S, 11.16. Znal.: C, 66.81; H, 5.99; N, 4.83; S, 11.15.

Wydajność 75%

N-(Fenylosulfinylo)-2-(*o*-metoksyfenylo)oksazolidyna (3.32h)

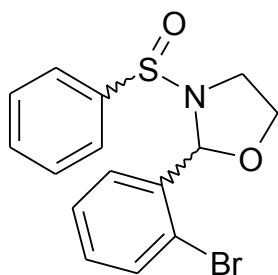


$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$
303.38 g/mol

Izomer A (główny)

Bezbarwne ciało stałe. IR (KBr): 3059, 2955, 2889, 2838, 1909, 1726, 1602, 1590, 1489, 1464, 1443, 1386, 1354, 1286, 1245, 1196, 1175, 1161, 1125, 1090, 1061, 1025, 954, 924, 843, 784, 754, 699, 689, 629, 569, 492, 465. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 2.81 (ddd, J = 10.7, 8.1, 4.1Hz, 1H, CH_2), 3.64 (ddd, J = 10.8, 7.1, 3.8Hz, 1H, CH_2), 3.92 (s, 3H, CH_3), 4.00 (q, J = 7.8Hz, 1H, CH_2), 4.11 (dt, J = 7.8, 3.6Hz, 1H, CH_2), 6.60 (s, 1H, CH), 6.96 – 7.68 (m, 9H, fenył). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 157.6, 144.7, 130.8, 130.1, 128.9, 127.3, 126.8, 125.8, 120.3, 110.8, 89.6, 67.7, 55.5, 40.8. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: 303.0929, znal. 303.0930. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: C, 63.35; H, 5.65; N, 4.62; S, 10.57. Znal.: C, 63.35; H, 5.74; N, 4.58; S, 10.69.

Wydajność 69%

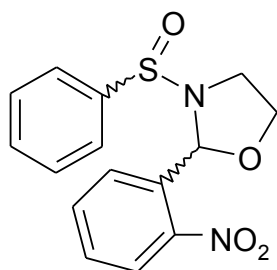
2-(*o*-Bromofenylo)-N-(fenylosulfinylo)oksazolidyna (3.32i)C₁₅H₁₄BrNO₂S

352.25 g/mol

Izomer A (główny)

Bezbarwne ciało stałe, temp. topn.: 94 – 96 °C. IR (KBr): 3075, 3059, 2986, 2961, 2939, 2921, 2898, 2863, 2145, 1983, 1893, 1810, 1685, 1588, 1569, 1475, 1463, 1443, 1345, 1321, 1293, 1263, 1231, 1200, 1162, 1127, 1090, 1075, 1059, 1040, 1026, 964, 943, 917, 891, 841, 762, 751, 700, 690, 628, 566, 509, 468, 415. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 3.83 (ddd, *J* = 11.2, 8.9, 7.5 Hz, 1H, CH₂), 3.63 (ddd, *J* = 11.2, 7.0, 3.3 Hz, 1H, CH₂), 4.03 (dt, *J* = 9.0, 7.7 Hz, 1H, CH₂), 4.15 (dt, *J* = 7.6, 3.3 Hz, 1H, CH₂), 6.56 (s, 1H, CH), 7.25 – 7.75 (m, 9H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ = 144.3, 138.2, 133.5, 131.1, 130.3, 128.9, 128.0, 127.3, 125.9, 123.1, 93.7, 68.3, 41.1. HRMS: *m/z* [MNa⁺] obl. dla C₁₅H₁₄BrNO₂SNa: 373.9821, znal. 373.9830. Anal. elem. obl. dla C₁₅H₁₄BrNO₂S: C, 51.15; H, 4.01; Br, 22.68; N, 3.98; S, 9.10. Znal.: C, 51.20; H, 4.06; N, 3.89; S, 8.87.

Wydajność 77%

N-(Fenylosulfinylo)-2-(*o*-nitrofenylo)oksazolidyna (3.32j)C₁₅H₁₄N₂O₄S

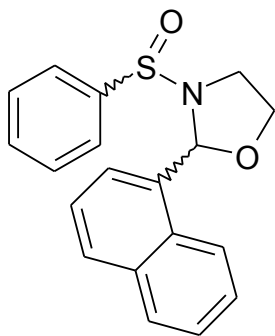
318.35 g/mol

Izomer A (główny)

Bezbarwne kryształy, temp. topn.: 95 – 98 °C. IR (KBr): 3100, 3079, 3000, 2957, 2888, 2157, 1967, 1899, 1818, 1682, 1607, 1577, 1523, 1475, 1460, 1443, 1343, 1307, 1264, 1192, 1143, 1097, 1072,

1062, 1040, 1022, 997, 956, 925, 893, 854, 829, 792, 753, 737, 702, 691, 680, 625, 614, 563, 501, 470, 443, 425. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 3.53 (ddd, J = 12.1, 7.7, 3.6 Hz, 1H, CH_2), 3.93 (dt, J = 7.7, 3.6 Hz, 1H, CH_2), 4.03 (dt, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H, CH_2), 7.06 (s, 1H, CH), 7.67 – 7.91 (m, 9H, fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 148.6, 144.1, 134.5, 132.8, 131.3, 129.5, 129.0, 127.9, 125.5, 125.0, 92.0, 67.7, 41.0. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$: 341.5665, znal. 341.0579. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 56.59; H, 4.43; N, 8.80; S, 10.07. Znal.: C, 56.52; H, 4.45; N, 8.80; S, 10.11. Wydajność 90%

N-(Fenylosulfinylo)-2-(naftalen-1-ylo)oksazolidyna (3.32k)



$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$
323.42 g/mol

Izomer A (główny)

Bezbarwne ciało stałe, temp. topn.: 86 – 87 °C. IR (KBr): 3074, 3053, 3011, 2995, 2953, 2889, 2911, 2147, 1979, 1918, 1887, 1802, 1746, 1683, 1599, 1509, 1476, 1444, 1326, 1317, 1294, 1230, 1205, 1165, 1143, 1093, 1073, 1059, 1013, 995, 944, 917, 891, 856, 813, 801, 791, 774, 763, 748, 734, 697, 684, 649, 621, 593, 568, 510, 461, 429, 416. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 2.92 (dt, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H, CH_2), 3.74 (dt, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H, CH_2), 4.10 (dd, J = 7.6, 5.8 Hz, 1H, CH_2), 6.92 (s, 1H, CH), 7.48 – 8.38 (m, 12H, fenyl, naftyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 144.1, 134.1, 133.6, 131.4, 131.0, 129.9, 129.0, 128.7, 126.4, 125.9, 125.7, 124.6, 124.2, 92.9, 67.3, 41.1. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: 323.0980, znal. 323.0969. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 70.56; H, 5.30; N, 4.33; S, 9.91. Znal.: C, 70.71; H, 5.38; N, 4.25; S, 9.90.

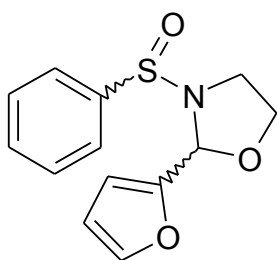
Wydajność 62%

Izomer B (uboczny)

Bezbarwne ciało stałe. temp. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 3.50 (ddd, J = 11.1, 7.5, 5.4 Hz, 1H,

CH₂), 4.01 (m, 3H, CH₂), 6.51 (s, 1H, CH), 7.30 – 8.15 (m, 12H, fenyl, naftyl).

N-(Fenylosulfinylo)-2-(furan-2-ylo)oksazolidyna (3.32l)



C₁₃H₁₃NO₃S

323.42 g/mol

Izomer A (główny)

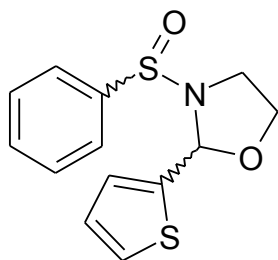
¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.85 (dt, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H, CH₂), 3.62 (ddd, J = 10.2, 7.2, 5.4 Hz, 1H, CH₂), 4.00 (m, 2H, CH₂), 6.26 (s, 1H, CH), 6.34 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, CH), 6.67 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H, CH), 7.47 – 7.73 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 151.5, 144.0, 143.4, 131.1, 129.0, 125.8, 110.2, 108.8, 88.0, 67.1, 40.5.

Wydajność 58%

Izomer B (uboczny)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 3.80 (m, 2H, CH₂), 3.99 (dt, J = 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH₂), 4.17 (dt, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H, CH₂), 5.88 (dd, J = 3.4, 1.2 Hz, 1H, CH₂), 5.90 (s, 1H, CH), 6.14 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, CH), 7.26 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H, CH), 7.38 – 7.65 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 144.0, 142.7, 131.3, 131.0, 128.8, 128.6, 124.7, 110.5, 110.0, 82.2, 67.2, 49.1.

N-(Fenylosulfinylo)-2-(tiofen-2-ylo)oksazolidyna (3.32m)



C₁₃H₁₃NO₂S₂

279.38 g/mol

Izomer A + B

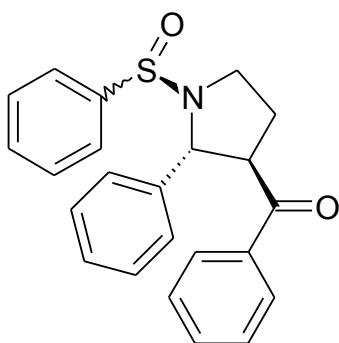
^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 2.82 (dt, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H, CH_2), 3.61 (ddd, J = 10.2, 7.2, 5.4 Hz, 1H, CH_2), 3.80 (m, 3H, CH_2), 4.01 (m, 2H, CH_2), 4.09 (m, 1H, CH_2), 6.18 (s, 1H, CH), 6.44 (s, 1H, CH), 6.50 (m, 1H, CH), 6.77 (dd, J = 5.0, 3.4 Hz, 1H, CH), 7.04 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H, CH), 7.17 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H, CH), 7.25 – 7.76 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ = 143.8, 142.9, 131.2, 131.0, 129.0, 128.8, 127.1, 126.64, 126.61, 126.5, 125.9, 125.7, 125.6, 90.0, 85.0, 67.0, 66.9, 49.2, 40.3.

Wydajność 38%

Synteza pochodnych pirolidyny 3.32r– 3.32x

Do roztworu **3.32a** (204 mg, 1 mmol), akceptora Michaela (1,2 mmola) i TBAHSO₄ w CH₃CN (3 ml) intensywnie mieszając dodałem K₂CO₃ (420 mg, 3 mmoli). Postęp reakcji monitorowałem za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodałem 3 ml CH₃CN, osad odfiltrowałem na warstwie celitu, a przesącz zatężyłem. Otrzymany produkt surowy oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując eluent heksan / octan etylu.

trans-3-Benzoilo-2-fenyl-3-fenylosulfinylopirolidyna (3.32r)



$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$
375.49 g/mol

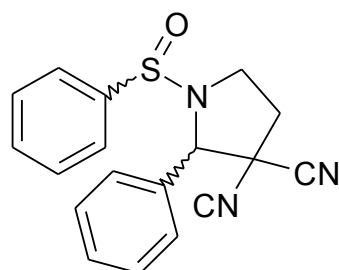
Izomer A (główny)

Bezbarwne ciało stałe, temp. topn.: 148 – 150 °C. IR (KBr): 3060, 3030, 2975, 2961, 2934, 2898, 2877, 1960, 1821, 1678, 1595, 1579, 1495, 1475, 1446, 1387, 1355, 1332, 1307, 1288, 1260, 1224,

1201, 1185, 1158, 1092, 1084, 1073, 1050, 1029, 1001, 984, 965, 934, 925, 874, 788, 767, 752, 731, 696, 684, 661, 622, 581, 548, 501, 466, 421. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 2.17 (ddt, J = 12.8, 9.2, 7.1 Hz, 1H, CH_2), 2.31 (ddt, J = 12.8, 7.8, 5.0 Hz, 1H, CH_2), 2.79 (dt, J = 10.1, 7.3 Hz, 1H, CH_2), 3.63 (dt, J = 10.1, 5.0 Hz, 1H, CH_2), 3.99 (q, J = 8.4 Hz, 1H, CH_2), 5.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH_2), 7.14 – 7.77 (m, 18H, 3 x fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 197.9, 144.3, 140.5, 136.2, 133.3, 130.7, 128.8, 128.83, 128.78, 128.56, 128.36, 128.06, 127.8, 125.5, 66.3, 55.7, 41.2, 29.9. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SNa}$: 398.1185, znal. 398.1192. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: C, 73.57; H, 5.64; N, 3.73; S, 8.54. Znal.: C, 73.42; H, 5.71; N, 3.72; S, 8.51.

Wydajność 34%

2-Fenyl-N-(fenylosulfinylo)pirolidyno-3,3-dikarbonitryl (3.32s)



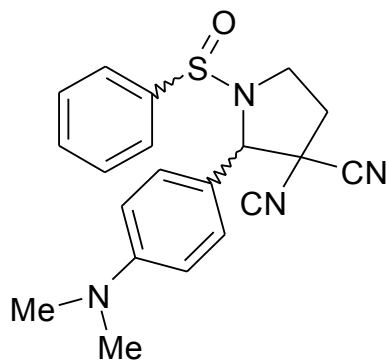
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$
321.40 g/mol

Izomer A (główny)

Bezbarwne ciało stałe. IR (KBr): 3060, 3030, 3010, 2984, 2967, 2886, 2253, 1972, 1899, 1825, 1775, 1734, 1584, 1491, 1477, 1456, 1445, 1365, 1339, 1314, 1289, 1226, 1207, 1130, 1093, 1077, 1061, 1027, 1006, 997, 976, 924, 784, 753, 731, 700, 626, 564, 503, 485, 472, 453, 420. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 2.66 (dt, J = 13.1, 9.41 Hz, 1H, CH_2), 2.77 (ddd, J = 13.1, 7.3, 3.1 Hz, 1H, CH_2), 2.91 (ddd, J = 10.6, 9.0, 7.3 Hz, 1H, CH_2), 3.77 (dt, J = 10.6, 3.1 Hz, 1H, CH_2), 5.05 (s, 1H, CH_2), 7.53 – 7.73 (m, 12H, 2 x fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 142.6, 131.7, 130.7, 129.4, 129.0, 128.4, 125.3, 113.0, 112.8, 77.2, 77.0, 76.8, 71.0, 42.6, 38.6, 36.3. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: 321.0936, znal. 321.0934. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: C, 67.27; H, 4.70; N, 13.07; S, 9.98. Znal.: C, 67.28; H, 4.88; N, 12.92; S, 9.97.

Wydajność 76%

2-[4-(N,N-Dimetyloamino)fenylo]-N-(fenylosulfinylo)pirolidyno-3,3-dikarbonitryl (3.32t)



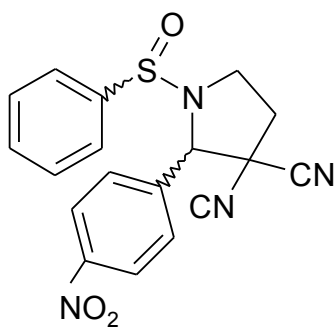
$C_{20}H_{20}N_4OS$
364.47 g/mol

Izomer A + B

Bezbarwne ciało stałe. IR (KBr): 3058, 3017, 1996, 2976, 2920, 2889, 2817, 2251, 1904, 1852, 1742, 1613, 1561, 1528, 1477, 1445, 1365, 1338, 1323, 1300, 1233, 1186, 1171, 1135, 1092, 1062, 1011, 997, 976, 946, 931, 823, 806, 756, 700, 692, 637, 592, 552, 529, 483, 449, 414. 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ = 2.61 (ddd, J = 13.2, 9.9, 8.9Hz, 1H, CH_2), 2.64 (m, 1H, CH_2), 2.70 (m, 1H, CH_2), 2.73 (ddd, J = 13.2, 7.6, 3.2Hz, 1H, CH_2), 2.85 (ddd, J = 10.5, 8.7, 7.6Hz, 1H, CH_2), 2.92 (s, 6H, CH_3), 3.08 (s, 6H, CH_3), 3.65 (ddd, J = 11.4, 6.9, 4.9Hz, 1H, CH_2), 3.71 (dt, J = 10.5, 3.2Hz, 1H, CH_2), 3.98 (ddd, J = 11.4, 7.6, 6.7Hz, 1H, CH_2), 4.92 (s, 1H, CH_2), 5.12 (s, 1H, CH_2), 6.53 (d, J = 8.7Hz, 2H, fenyl), 6.82 (d, J = 8.8Hz, 2H, fenyl), 7.04 (d, J = 8.8Hz, 2H, fenyl), 7.28 – 7.72 (m, 5H, 2 x fenyl). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ = 151.8, 142.8, 131.4, 131.1, 129.5, 129.3, 128.64, 128.57, 125.38, 125.36, 117.4, 114.3, 113.36, 113.26, 113.0, 112.2, 111.9, 71.2, 47.4, 43.0, 42.6, 40.18, 49.17, 38.1, 36.8, 35.8. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $C_{20}H_{20}N_4OS$: 364.1358, znal. 364.1344. Anal. elem. obl. dla $C_{20}H_{20}N_4OS$: C, 65.91; H, 5.53; N, 15.37; S, 8.80. Znal.: C, 65.92; H, 5.64; N, 15.43; S, 8.80.

Wydajność 51%

N-(Fenylosulfinylo)-2-(*p*-nitrofenylo)pirolidyno-3,3-dikarbonitryl (3.32u)

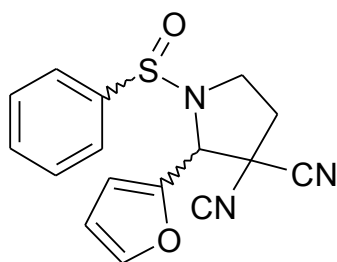


$C_{18}H_{14}N_4O_3S$
366.40 g/mol

Izomer A

Ciało stałe o barwie słomkowej. IR (KBr): 3114, 3078, 3057, 2999, 2894, 2869, 2255, 1982, 1897, 1818, 1701, 1607, 1527, 1475, 1444, 1420, 1347, 1310, 1291, 1224, 1203, 1174, 1133, 1106, 1090, 1075, 1060, 1009, 983, 926, 870, 847, 815, 774, 758, 732, 698, 688, 623, 574, 501, 487, 453, 408. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 2.71 (dt, J = 13.2, 9.5Hz, 1H, CH_2), 2.81 (ddd, J = 13.2, 7.2, 3.0Hz, 1H, CH_2), 2.97 (ddd, J = 10.8, 9.2, 7.2Hz, 1H, CH_2), 3.82 (ddd, J = 10.8, 9.2, 3.2Hz, 1H, CH_2), 5.18 (s, 1H, CH), 7.58 – 8.43 (m, 9H, 2 x fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 149.4, 142.0, 138.9, 132.1, 129.6, 129.5, 125.2, 124.5, 112.5, 112.2, 70.1, 42.4, 39.2, 36.4. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 366.0787, znal. 366.0796. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 57.28; H, 4.54; N, 14.84; S, 8.50. Znal.: C, 57.43; H, 4.84; N, 14.98; S, 8.67.

Wydajność 19%

N-(Fenylosulfinylo)-2-(furan-2-yl)pirolidyno-3,3-dikarbonitryl (3.32w)

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
311.36 g/mol

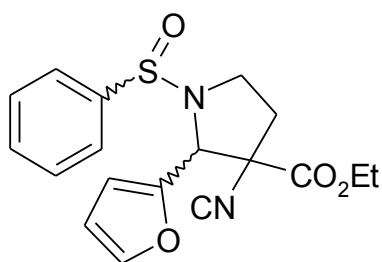
Izomer B

Bezbarwne ciało stałe. IR (KBr): 3078, 3061, 3024, 2999, 2961, 2898, 2253, 1966, 1893, 1730, 1598, 1503, 1478, 1442, 1385, 1352, 1334, 1307, 1276, 1246, 1230, 1217, 1202, 1152, 1138, 1093, 1074, 1062, 1014, 998, 985, 973, 946, 928, 887, 866, 804, 778, 757, 731, 699, 685, 606, 597, 552, 527, 479, 461, 438, 405. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 2.77 (ddd, J = 12.8, 7.3, 5.1Hz, 1H, CH_2), 2.94 (dt, J = 12.8, 7.3Hz, 1H, CH_2), 3.63 (dt, J = 10.6, 7.3Hz, 1H, CH_2), 3.99 (ddd, J = 10.6, 7.5, 5.1Hz, 1H, CH_2), 6.05 (d, J = 3.3Hz, 1H, CH), 6.19 (dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H, CH), 7.34 (d, J = 1.8Hz, 1H, CH), 7.37 – 7.56 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ = 147.5, 143.9, 142.0,

131.4, 128.9, 125.4, 113.8, 112.1, 111.2, 110.7, 60.8, 46.2, 40.2, 36.9. HRMS: m/z [M^+] obl. dla $C_{16}H_{13}N_3O_2S$: 311.0729, znal. 311.0718. Anal. elem. obl. dla $C_{16}H_{13}N_3O_2S$: C, 61.72; H, 4.21; N, 13.50; S, 10.30. Znal.: C, 61.80; H, 4.36; N, 13.22; S, 10.39.

Wydajność 36%

3-Cyano-N-(fenylosulfinylo)-2-(furan-2-ylo)pirolidynokarboksylan etylu (3.32x)



$C_{18}H_{18}N_2O_4S$

358.42 g/mol

Izomer A

Ciało stałe. 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 2.59 (m, 2H, CH_2), 2.85 (dt, J = 10.1, 7.8 Hz, 1H, CH_2), 3.62 (ddd, J = 10.1, 8.8, 4.4 Hz, 1H, CH_2), 4.31 (dq, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H, CH_2), 5.29 (s, 1H, CH), 6.47 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, CH), 6.66 (dt, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H, CH), 7.49 – 7.72 (m, 5H, fenył). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ = 165.2, 147.8, 144.0, 143.0, 131.1, 129.1, 125.6, 116.3, 111.0, 110.8, 64.3, 63.7, 53.9, 38.8, 34.8, 13.9.

Izomer B

Ciało stałe. 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 2.76 (m, 2H, CH_2), 3.58 (dt, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH_2), 3.91 (ddd, J = 10.2, 7.5, 6.0 Hz, 1H, CH_2), 4.33 (dq, J = 7.2, 2.2 Hz, 2H, CH_2), 5.31 (s, 1H, CH), 5.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H, CH), 6.11 (dt, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, CH), 7.27 – 7.51 (m, 5H, fenył). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ = 165.4, 149.5, 142.9, 142.5, 130.8, 128.5, 125.3, 115.9, 110.3, 109.7, 63.7, 59.1, 52.9, 47.6, 34.8, 13.9.

Wydajność 92%

5.8. Synteza sulfonu 3.37a i 3.37b

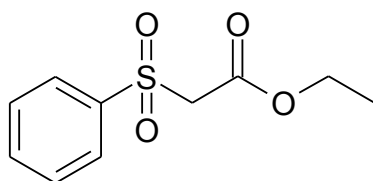
Synteza sulfonu 1,2-epoksy-4-butylo-4-fenylo-3.34

Etap I

Synteza fenylosulfonylo-octanu etylu

Do zawiesiny fenylosulfonianu sodu (85 g, 0,5 mola) w etanolu (96%, 250 ml) dodałem chlorooctan etylu (53,5 ml, 0,5 mola). Mieszaninę reakcyjną utrzymywałem ogrzewając do wrzenia w ciągu 24h. Po tym czasie etanol odparowałem, do pozostałości dodałem wodę (200 ml) oraz AcOEt (200 ml). Fazę organiczną oddzieliłem, wodną wyekstrahowałem AcOEt (2 x 100 ml). Połączone ekstrakty wysuszyłem bezwodnym Na_2SO_4 . Po odfiltrowaniu środka suszącego przesącz zatężyłem. Otrzymałem 112,4 – 112,9 g bezbarwnego oleju (0,4925 – 0,4948 mola). Wydajność 98,5 – 98,9%

Fenylosulfonylo-octan etylu



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$
228.27 g/mol

Bezbarwny olej.¹³⁴

Etap II

Synteza 2-fenylosulfonylo-but-4-enianu etylu (3.33a)

W reaktorze ($V=1$ L) zaopatrzonym w mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną, wkraplacz, termometr, płaszcz grzejny umieściłem: bromek tetrabutylamoniowy (3,95 g, 12,5 mmola) rozpuszczony w fenylosulfonylooctanie etylu (111,82 g, 0,49 mola) oraz aceton (200 ml). Mieszając dodałem K_2CO_3 (101,6 g, 0,735 mola). Po ogrzaniu do temperatury 40 °C intensywnie mieszając w czasie 15 minut wkropiłem bromek allilu* (45,9 ml, 0,5145 mola, czystość 97%) w acetonie (50 ml). Zaobserwowałem niewielki efekt egzotermiczny. Zawiesinę reakcyjną

intensywnie mieszałem utrzymując temperaturę w zakresie 40 – 45 °C, stopień przereagowania monitorowałem za pomocą chromatografii gazowej**. Czas trwania reakcji wynosi 10 – 12h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez warstwę celitu (h=2cm, fi=10cm). Osad przemyłem acetonem (3 x 50 ml). Po zatężeniu przesącza otrzymałem brązowy olej, do którego dodałem 200 ml mieszaniny o składzie heksan : octan etylu (3 : 1). Otrzymany roztwór przefiltrowałem przez warstwę żelu krzemionkowego (h=4cm, fi=7cm) na lejku Schotta powoli pod niską próżnią w celu pozbycia się smół. Dodatkowo warstwę żelu przemyłem 150 ml mieszaniny o składzie jak wyżej. Otrzymany słomkowy roztwór wstawiłem do krystalizacji na noc do zamrażalnika (temperatura -20 – -25 °C). Otrzymany osad odsączyłem, przemyłem heksanem (2 x 50 ml). Po wysuszeniu otrzymałem bezbarwne kryształy. Masa kryształów **3.33a** 94,75 – 97,20 g (0,352 – 0,362 mola). Wydajność **3.33a** 71,8 – 73,9%.

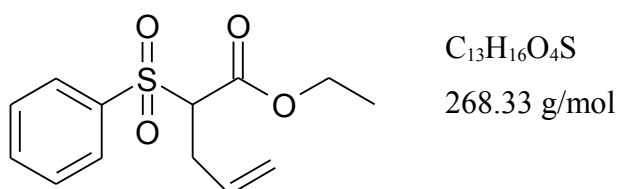
Przesącz z krystalizacji zatężyłem otrzymując żółty olej (29,29 – 34,75 g), który zawierał 16 – 18% **3.33a**. Można większość **3.33a** wykrystalizować według powyższej procedury z rozpuszczalnika (100 ml) o składzie w/w.

Rozpuszczając pozostałość (żółty krzepnący olej) z pierwszej krystalizacji na gorąco z etanolu (96%, 25 ml), następnie po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wstawiając na noc do zamrażalnika (temperatura -20 – -25 °C) wykrystalizowałem 2-Allilo-2-(fenylosulfonyl)but-4-enian etylu **3.33b**. Masa kryształów **3.33b** 16,04 – 18,81 g (0,052 – 0,061 mola). Wydajność **3.33b** 10,6 – 12,5%.

* Zamiast bromku allilu równie dobrze może być zastosowany chlorek allilu.

** Reakcje należy prowadzić do całkowitego zaniku substratu. Produkt uboczny **3.27b** tworzy się od samego początku reakcji. Po całkowitym przereagowaniu substratu krystalizacja jest bardziej wydajna.

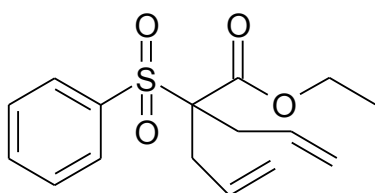
2-Fenylosulfonyl-but-4-enian etylu (3.33a)



Bezbarwne kryształy, tem. topn.: 62 – 63 °C (heksan : octan etylu (3 : 1)). IR (KBr): 3452, 3093, 3068, 3017, 2987, 2924, 1988, 1918, 1870, 1827, 1734, 1645, 1582, 1450, 1370, 1308, 1236, 1216, 1186,

1162, 1128, 1079, 998, 933, 864, 841, 766, 720, 690, 634, 565, 526, 487, 437. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (t, J = 7.2Hz, 3H, CH_3), 2.65 – 2.75 (m, 1H, CH_2), 2.77 – 2.85 (m, 1H, CH_2), 4.01 (dd, J = 11.4, 3.9Hz 1H, CH_2), 4.10 (m, 2H, CH_2), 5.11 (m, 2H, = CH_2), 5.67 (m, 1H, =CH), 7.55 – 7.92 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.2, 137.0, 134.3, 131.6, 129.3, 129.0, 119.0, 70.0, 62.2, 30.8, 13.8. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{NaS}$: 291.0662, znal. 291.0652. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$: C, 58.19; H, 6.01; S, 11.95. Znal.: C, 58.31; H, 6.10; S, 12.15.

2-Allilo-2-(fenylosulfonylo)but-4-enian etylu (3.33b)



$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$

308.40 g/mol

Bezbarwne kryształy, tem. topn.: 54 – 55 °C (EtOH). IR (KBr): 3422, 3083, 3002, 2984, 2930, 2010, 19990, 1940, 1921, 1868, 1723, 1637, 1583, 1479, 1452, 1434, 1416, 1369, 1309, 1270, 1238, 1183, 1143, 1106, 1081, 1037, 1012, 994, 928, 888, 859, 793, 765, 744, 716, 691, 631, 595, 544, 497, 446. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.16 (t, J = 7.2Hz, 3H, CH_3), 2.76 – 2.98 (m, 4H, CH_2), 4.08 (q, J = 7.2Hz 2H, CH_2), 4.10 (m, 2H, CH_2), 5.12 (m, 2H, = CH_2), 5.19 (m, 2H, = CH_2), 5.86 (m, 2H, =CH), 7.52 – 7.90 (m, 5H, fenyl). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.2, 136.3, 134.1, 131.3, 130.3, 128.7, 120.1, 75.1, 62.2, 34.7, 13.7. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NaS}$: 331.0975, znal. 331.0977. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$: C, 62.31; H, 6.54; S, 10.40. Znal.: C, 62.31; H, 6.51; S, 10.21.

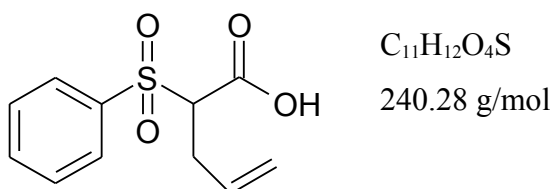
Etap III

Hydroliza estru 3.33a do kwasu 2-(fenylosulfonylo)but-4-enianowego (3.33c)

Do roztworu estru **3.33a** (96,6 g, 0.351 mola) w THF (155 ml) dodałem wodę (155 ml) (powstały dwie fazy) i stały NaOH (14,8 g, 0,37 mola). Po 40 minutach intensywnego mieszania w wyniku łagodnej egzotermicznej reakcji (mieszanina ogrzała się do 40 °C) otrzymałem roztwór

homogeniczny. Analiza TLC wykazała całkowitą hydrolizę estru do kwasu. Po 1h odparowałem większą część rozpuszczalników. Pozostałość (żółty olej) rozpuściłem w wodzie (180 ml), a otrzymany roztwór zakwaśiłem HCl (36%, 50 ml), wytrącił się olej. Wyekstrahowałem mieszaninę reakcyjną CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), połączone ekstrakty wysuszyłem bezwodnym Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego i zatężeniu przesącza otrzymałem bladożółty olej o dużej lepkości. Masa surowego kwasu **3.33c** 84,3 g (0,351 mola). Wydajność 100%.

Kwas 2-(fenylosulfonyl)but-4-enianowy (3.33c)



Bladożółty olej o dużej lepkości. IR (film z CH₂Cl₂): 3527, 3209,3069, 2985, 2930, 2606, 1981, 1912, 1738, 1643, 1584, 1479, 1448, 1386, 1309, 1244, 1179, 1149, 1083, 998, 928, 855, 827, 760, 723, 688, 645, 593, 532, 447. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.68 (m, 1H, CH₂), 2.78 (m, 1H, CH₂), 4.01 (dd, *J* = 11.2, 3.9 Hz 1H, CH₂), 5.13 (m, 2H, =CH₂), 5.68 (m, 1H, =CH), 7.55 – 7.90 (m, 5H, fenyl), 8.37 (s, 1H, COOH). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.7, 136.7, 134.6, 131.3, 129.3, 129.2, 119.4, 70.0, 30.9. HRMS: *m/z* [MNa⁺] obl. dla C₁₁H₁₂O₄NaS: 263.0349, znal. 263.0337. Anal. elem. obl. dla C₁₁H₁₂O₄S: C, 54.99; H, 5.03; S, 13.34. Znal.: C, 54.83; H, 4.88; S, 13.09.

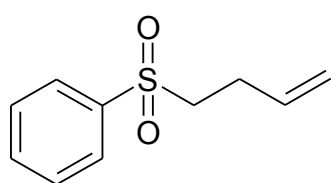
Etap IV

Synteza sulfonu fenylo-homoallilowego (3.33)

W zestawie destylacyjnym (V = 150 ml) zaopatrzonym w jeden odbieralnik (V = 100 ml) umieściłem kwas **3.33c** (84,1 g, 0,35 mola) i Na₂CO₃* (0,37 g, 3,5 mmola). Zawartość kolby ogrzewałem na łaźni olejowej pod zmniejszonym ciśnieniem (5 mmHg). W temperaturze 100 – 120 °C nastąpiło intensywne wydzielanie się CO₂. Produkt zebrałem w temperaturze 154 – 155 °C / 5 mmHg przy temperaturze łaźni 190 - 200 °C. Masa bezbarwnej cieczy **3.33** 61,9 – 65,4 g (0,315 – 0,333 mola). Wydajność 90,0 – 95,1%.

*Dekarboksylacji ulega sól sodowa kwasu **3.33d**. Zastosowanie Na_2CO_3 w ilości 1% molowego do wytworzenia soli sodowej kwasu **3.33c** umożliwiło w prosty sposób przeprowadzić reakcję dekarboksylacji kwasu **3.33c** w skali kilkudziesięciu gramów w roztworze, przez co była ułatwiona wymiana ciepła.

Sulfon fenylo-homoallilowy (3.33)



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$

196.27 g/mol

Bezbarwna ciecz, tem. wrzenia 154 – 155 °C / 5 mmHg. IR (film z CH_2Cl_2): 3624, 3068, 2982, 2924, 1982, 1907, 1831, 1642, 1585, 1479, 1447, 1406, 1307, 1233, 1146, 1086, 999, 922, 800, 746, 689, 633, 591, 556, 534, 441¹³⁵. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 2.47 (m, 1H, CH_2), 3.17 (m, 2H, CH_2), 5.05 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.73 (m, 1H, $=\text{CH}$), 7.56 – 7.94 (m, 5H, fenyl)^{107, 135}. ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 139.0, 133.75, 133.72, 129.3, 128.1, 117.1, 55.4, 26.8. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NaS}$: 219.0450, znal. 219.442. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$: C, 61.20; H, 6.16; S, 16.34. Znal.: C, 60.06; H, 6.08; S, 16.57¹⁰⁷.

Etap V

Synteza katalizatora wolframowego ¹¹⁶ $[(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{NCH}_3]_3^+\{\text{PO}_4[\text{W}(\text{O})(\text{O}_2)_2]_4\}^{3-}$

Mieszaninę składającą się z H_2O_2 (30%, 35 ml, 0,3 mola) i $\text{H}_3[\text{P}(\text{W}_3\text{O}_{10})_4] \times 14 \text{H}_2\text{O}$ (13,05 g, 50 mmoli) intensywnie mieszając ogrzewałem w temperaturze 60 °C w czasie 30 minut. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodałem kwas fosforowy (85%, 0,7 ml, 10 mmoli) oraz Aliquat 128* (15,15 g, 37,5 mmoli) rozpuszczony w CH_2Cl_2 (50 ml), po czym mieszałem intensywnie przez 30 minut. Po tym czasie dodałem CH_2Cl_2 (50 ml), fazę organiczną oddzieliłem i wysuszyłem bezwodnym Na_2SO_4 .

Po odfiltrowaniu środka suszącego i zatężeniu przesącza otrzymałem żółty olej, który z czasem

zestalił się. Masa oleju 22,95 g – 23,85 g (102 – 106 mmoli). Wydajność** 102 – 106%

* Mieszania C₈ – C₁₀ z przewagą chlorku trioktylometyloamoniowego.

** Wydajność liczona na [(C₈H₁₇)₃NCH₃]₃⁺{PO₄[W(O)(O₂)₂]₄}³⁻, przez co jest zawyżona.



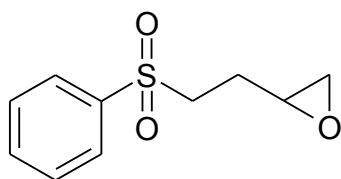
C₇₅H₁₆₂N₃O₂₄W₄P

2256.49 g/mol

Żółty olej IR (film z CH₂Cl₂): 3455, 2955, 2926, 2855, 1726, 1635, 1560, 1467, 1378, 1088, 1059, 967, 845, 723, 648, 574, 550, 523¹¹⁶. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, 14,8H), 1,24 – 1,47 (m, 57,4H), 1,70 (s, 9H), 3.08 (s, 4,0H), 3,34 (t, 8,9H), 3,42 (s, 4,6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 61.3, 49.9, 32.8, 31.9, 31.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 26.3, 25.7, 22.7, 22.6, 22.3, 14.1. Anal. elem. obl. dla C₇₅H₁₆₂N₃O₂₄W₄P: C, 39.92; H, 7.24; N, 1.86; Popiół (P₂O₅ + WO₃) (3.14 + 41.10) 44.24. Znal.: C, 44.25; H, 8.36; N, 1.86; Popiół, 41.64.

Synteza sulfonu 1,2-epoksy-4-butylo-4-fenylo-4-fenylo-4-fenylo (3.34)

W reaktorze (V = 250 ml) zaopatrzonym w mieszalnik mechaniczny, termometr, chłodnicę zwrotną umieściłem: katalizator wolframowy (6,0 g), sulfon fenylo-homoalilowy **3.33** (59,5 g) i chloroform (50 ml) oraz H₂O₂ (30%, 50 ml). Następnie intensywnie mieszałem przez 6h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie oddzieliłem fazę organiczną, wodną wyekstrahowałem AcOEt (3 x 50 ml). Połączone ekstrakty przemyłem solanką (1 x 100 ml), wysuszyłem bezwodnym Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego i zateżeniu przesączu otrzymałem żółty olej, do którego dodałem AcOEt (100 ml). Otrzymany roztwór przefiltrowałem przez warstwę żelu krzemionkowego na lejku Schotta (h=3cm, fi=7cm) pod niewielką próżnią w celu pozbycia się katalizatora. Przesącz zateżyłem otrzymując żółty olej **3.32**. Masa oleju 65,52 g (0,351 mola). Wydajność surowego epoksydu 100% (czystość GC 76%).

Sulfon 1,2-epoksy-4-butyloowo-fenyloowy (3.34)¹⁰⁶C₁₀H₁₂O₃S

212.27 g/mol

Żółty krzepnący olej. IR (KBr): 3616, 3062, 2997, 2927, 1585, 1447, 1411, 1307, 1147, 1086, 915, 799, 743, 690, 592, 563, 538. H¹NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.79 (m, 1H), 2.15 (m, 1H) 2.48 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 7.52 – 7.95 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 138.8, 133.9, 129.3, 128.0, 52.6, 50.0, 47.0, 25.8. HRMS: m/z [MNa⁺] obl. dla C₁₀H₁₂O₃NaS: 235.0399, znal. 235.0410. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₁₂O₃S: C, 56.58; H, 5.70; S 15.11. Znal.: C, 56.37; H, 5.60; S 15.22

Synteza 2-Chloro-4-(fenylosulfonylo)-N,N-dimetylobutyloaminy (3.37a)

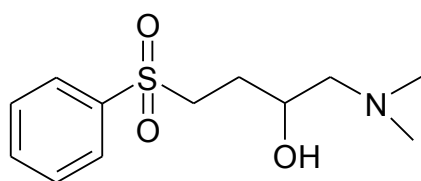
Etap I

Synteza 1-dimetyloamino-4-(fenylosulfonylo)butan-2-olu (3.35a)

Do roztworu epoksydu **3.34** (5,6 g, 25 mmoli, czystość 95%) w etanolu (95%, 12 ml) schłodzonego do temp. 0 °C dodałem etanolowy roztwór (5,6 M) dimetyloaminy (13,4 ml, 75 mmoli) i pozostawiłem na 24h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie odparowałem rozpuszczalnik wraz z nadmiarem dimetyloaminy a pozostałość rozpuściłem w etanolu (15 ml). Dodałem rozpuszczony (COOH)₂ * H₂O (3,15 g, 25 mmoli) w mieszaninie (20 ml) o składzie: EtOH : H₂O (1 : 1) (V : V). Następnie mieszaninę reakcyjną wstawiłem do krystalizacji na noc do lodówki. Po tym czasie odsączyłem bezbarwny krystaliczny osad. Masa kryształów soli szczawianowej aminy **3.35a** 5,33 g (15,34 mmoli). Wydajność 61,4%.

Cały krystaliczny osad soli szczawianowej aminy **3.35a** (5,33 g) rozpuściłem w wodzie (25 ml), wysyciłem K₂CO₃ i wyekstrahowałem AcOEt (3 x 25 ml). Połączone ekstrakty organiczne wysuszyłem bezwodnym Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego i zatężeniu przesącza otrzymałem bladeżółty olej **3.35a**. Masa oleju 3.91 g (15,2 mmoli). Wydajność **3.35a** – 61% w przeliczeniu na epoksyd **3.34**.

1-Dimetyloamino-4-(fenylosulfonylo)butan-2-ol (3.35a)



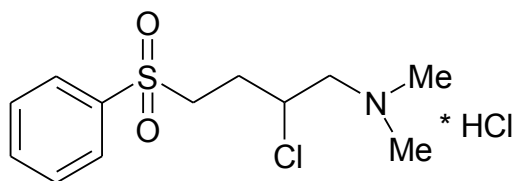
C₁₂H₁₉NO₃S
257.35 g/mol

Bezbarwny olej IR (film z CH₂Cl₂): 3401, 3065, 2946, 2825, 2780, 1981, 1907, 1822, 1778, 1655, 1585, 1447, 1408, 1306, 1149, 1086, 1036, 999, 932, 874, 844, 800, 745, 690, 596, 532, 438. H¹NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,67 (m, 1H, CH₂), 1,90 (m, 1H, CH₂), 2,20 (dd, *J* = 12.2, 3.1Hz, 1H, CH), 2,27 (s, 6H, CH₃), 3,20 (m, 1H, CH₂), 3,37 (m, 1H, CH₂), 3,54 (s, 1H, OH), 3,69 (m, 1H, CH₂), 7,54 – 7,93 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 139.2, 133.6, 129.2, 128.0, 65.2, 64.8, 53.0, 45.3, 27.7. HRMS: m/z [MH⁺] obl. dla C₁₂H₂₀NO₃S: 258.1158, znal. 258.1171. Anal. elem. obl. dla C₁₂H₁₉NO₃S: C, 56.01; H, 7.44; N, 5.44; S, 12.46. Znal.: C, 56.15; H, 7.35; N, 5.22; S, 12.32.

Etap II

Synteza chlorowodoru 2-chloro-4-(fenylosulfonylo)-N,N-dimetylobutyloaminy (3.36a)

Do aminoalkoholu **3.35a** (3,86 g, 15 mmoli) w CH₂Cl₂ (60 ml) schłodzonego do temperatury 0 °C w atmosferze gazu obojętnego (argon) dodałem SOCl₂ (2,2 ml, 30 mmoli), tak aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 10 °C. Po dodaniu całości SOCl₂ ogrzałem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i pozostawiłem na 30 minut. Po tym czasie odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość (brązowy skrzepły olej) przekryształizowałem na gorąco z EtOH (30 ml), wstawiając po ostygnięciu do temperatury pokojowej na noc do lodówki. Otrzymałem (3,98 g, 12,7 mmoli) bezbarwnych kryształów **3.36a**. Przesącz zatężyłem i powtórzyłem procedurę krystalizacji używając EtOH (5 ml). Otrzymałem 0,46 g bezbarwnych kryształów **3.36a** (1,5 mmoli). Wydajność: I rzut 85%, II rzut 10%. Wydajność produktu **3.36a** - 95%.

Chlorowodorek 2-chloro-4-(fenylosulfonyl)-N,N-dimetylobutyloaminy (3.36a)C₁₂H₁₉Cl₂NO₂S

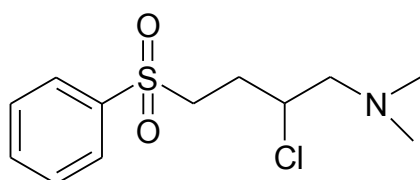
312.24 g/mol

Bezbarwne kryształy, tem. topn.: 183 – 184 °C (EtOH). IR (KBr): 3437, 2949, 2794, 2675, 1966, 1898, 1818, 1735, 1676, 1584, 1476, 1449, 1380, 1310, 1289, 1258, 1237, 1193, 1150, 1088, 1011, 997, 976, 958, 922, 834, 806, 749, 682, 648, 625, 590, 579, 534, 514, 495, 451, 428. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 2.10 (m, 1H, CH₂), 2.28 (m, 1H, CH₂), 2.90 (s, 6H, CH₃), 3.49 (d, *J* = 7.75 Hz, 1H, CH), 3.60 (m, 1H, CH₂), 3.68 (m, 1H, CH₂), 4.45 (m, 1H, CH₂), 7.70 – 7.98 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (100 MHz, D₂O, bez kalibracji): δ = 136.7, 135.4, 130.1, 128.2, 62.0, 53.9, 52.1, 45.3, 41.3, 28.5. Anal. elem. obl. dla C₁₂H₁₉Cl₂NO₂S: C, 46.16; H, 6.13; N 4.49; S, 10.27; Cl, 22.71. Znal.: C, 46.13; H, 6.12; N 4.50; S, 10.28; Cl, 22.55.

Etap III

Otrzymanie 2-chloro-4-(fenylosulfonyl)-N,N-dimetylobutyloaminy (3.37a)

Do roztworu chlorowodoru **3.36a** (4,06 g, 13 mmoli) w CH₂Cl₂ (25 ml) intensywnie mieszając dodałem Na₂CO₃ (2,73 g, 26 mmoli), po 1h odsączyłem osad, a przesącz zatężyłem. Otrzymałem 3,53 g bladeżółtego oleju **3.37a** (12,8 mmoli). Wydajność 98%

2-Chloro-4-(fenylosulfonyl)-N,N-dimetylobutyloamina (3.37a)C₁₂H₁₈ClNO₂S

275.80 g/mol

Bladożółty olej. IR (film): 3614, 3383, 3065, 2945, 2826, 2775, 1982, 1905, 1820, 1585, 1447, 1407, 1307, 1150, 1087, 1043, 999, 925, 895, 848, 804, 746, 689, 593, 568, 538, 433. ¹H NMR (500

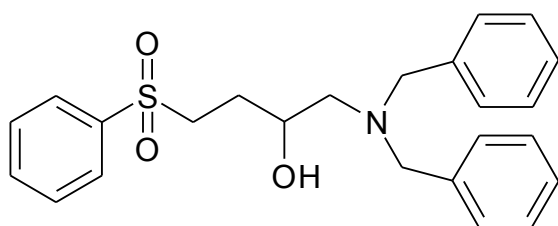
MHz, CDCl₃): δ = 1.95 (m, 1H, CH₂), 2.23 (s, 6H, CH₃), 2.41 (m, 1H, CH₂), 2.56 (m, 1H, CH₂), 3.20 (m, 1H, CH₂), 3.40 (m, 1H, CH₂), 4.01 (m, 1H, CH₂), 7.54–7.94 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 139.0, 133.8, 129.3, 127.9, 65.8, 57.6, 53.2, 45.7, 29.2. HRMS: m/z [MH⁺] obl. dla C₁₂H₁₉NO₂SCl: 276.0820, znal. 276.0810. Anal. elem. obl. dla C₁₂H₁₈ClNO₂S: C, 52,26; H, 6,58; Cl, 12,85; N, 5,08; S, 11,63. Znal.: C, 52,15; H, 6,64; Cl, 12,69; N, 5,16; S, 11,61.

Synteza N,N-Dibenzylamino-2-chloro-4-(fenylosulfonyl)butyloamina (3.37b)

Etap I

Synteza N,N-dibenzylamino-4-(fenylosulfonyl)butan-2-olu (3.35b)

Do roztworu epoksydu **3.34** (5,6 g, 25 mmoli, czystość 95%) w etanolu (95%, 12 ml) dodałem w temperaturze pokojowej dibenzylaminę (4,93 g, 25 mmoli) i pozostawiłem mieszaninę reakcyjną na 24h w tej temperaturze. Po tym czasie dodałem do mieszaniny reakcyjnej (COOH)₂ * H₂O (3,15 g, 25 mmoli) w EtOH (75 ml) i ogrzałem do temperatury wrzenia. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wypadł biały osad szczawianu nieprzereagowanej dibenzylaminy, który odsączyłem. Przesącz zatężyłem otrzymując żółtą maź, którą rozpuściłem w mieszaninie wody (50 ml) i AcOEt (50 ml). Mieszaninę tę nasyciłem Na₂CO₃, fazę organiczną oddzieliłem, a wodną wyekstrahowałem AcOEt (2 x 25 ml). Połączone ekstrakty organiczne wysuszyłem bezwodnym Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego i zatężeniu przesącza otrzymałem żółte ciało stałe, które przekryształowałem z mieszaniny (50 ml) Heksan : AcOEt (1: 1) (V :V). Wstawiłem mieszaninę do krystalizacji na noc do lodówki. Po tym czasie odsączyłem jasnożółty krystaliczny osad. Po wysuszeniu otrzymałem 8,03 g (19,61 mmola) kryształów aminoalkoholu **3.35b**. Przesącz zatężyłem i powtórzyłem procedurę krystalizacji otrzymując 0,55 g (1,34 mmola) żółtych kryształów. Wydajność: I rzut 78,4%, II rzut 5,4%. Wydajność końcowa 83,8%.

N,N-Dibenzyloamino-4-(fenylosulfonyl)butan-2-ol (3.35b)

$C_{24}H_{27}NO_3S$
409.55 g/mol

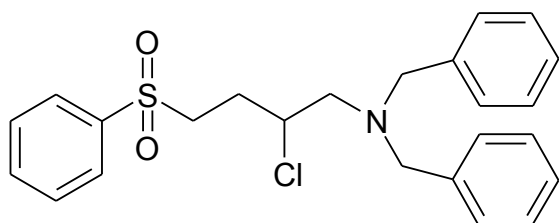
Jasnożółte kryształy, tem. topn.: 95 – 96 °C (Heksan : AcOEt (1: 1) (V :V). IR (KBr): 3499, 3167, 3098, 3084, 3062, 3029, 3005, 2974, 2944, 2957, 2920, 2898, 2842, 2806, 2012, 1987, 1965, 1946, 1913, 1871, 1829, 1692, 1599, 1584, 1493, 1481, 1449, 1431, 1420, 1404, 1378, 1354, 1334, 1313, 1306, 1295, 1277, 1247, 1217, 1184, 1165, 1142, 1128, 1093, 1085, 1073, 1050, 1045, 1027, 988, 990, 972, 962, 943, 932, 914, 906, 877, 845, 845, 824, 807, 761, 748, 738, 697, 691, 617, 598, 542, 529, 491, 464, 449. H^1 NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (m, 1H, CH_2), 1,82 (m, 1H, CH_2), 2,41 (d, J = 6.5Hz, 2H, CH_2), 3.19 (m, 2H, CH_2), 3.39 (d, J = 13.5Hz, 2H, CH_2), 3.69 (m, 1H, CH), 3.78 (d, J = 13.3Hz, 2H, CH_2), 7.18 – 7.94 (m, 15H, fenyl). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 139.0, 138.1, 133.6, 129.2, 128.9, 128.4, 127.9, 127.3, 65.5, 59.0, 58.5, 52.9, 27.4. HRMS: m/z $[MH^+]$ obl. dla $C_{24}H_{28}NO_3S$: 410.1784, znal. 410.1792. Anal. elem. obl. dla $C_{24}H_{27}NO_3S$: C, 70.39; H, 6.65; N, 3.42; S, 7.83. Znal.: C, 70.18; H, 6.44; N, 3.22; S, 8.05.

Etap II

Synteza N,N-dibenzyloamino-2-chloro-4-(fenylosulfonyl)butyloaminy (3.37b)

Do aminoalkoholu **3.35b** (4,1 g, 10 mmoli) w CH_2Cl_2 (40 ml) schłodzonego do temperatury 0 °C w atmosferze gazu obojętnego (argon) dodałem $SOCl_2$ (1,45 ml, 20 mmoli), tak aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 10 °C. Po dodaniu całości $SOCl_2$ ogrzałem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i pozostawiłem na 30 minut. Po tym czasie odparowałem rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuściłem CH_2Cl_2 . Następnie po dodaniu Na_2CO_3 i intensywnym mieszanii przez 1h odfiltrowałem osad na warstwie celitu, a filtrat zateżyłem otrzymując ciało stałe. Surową mieszaninę reakcyjną oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując układ Heksan : AcOEt (3: 1) (V :V). Otrzymałem 3,13 g (7,31 mmola) białego osadu **3.37b**. Wydajność 73,1%

N,N-Dibenzyloamino-2-chloro-4-(fenylosulfonyl)butyloamina (3.37b)



$C_{24}H_{26}ClNO_2S$

428.00 g/mol

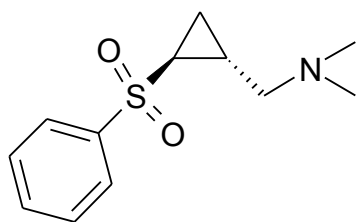
Bezbarwne kryształy, tem. topn.: 75 – 76 °C (Heksan : AcOEt (3: 1) (V :V). IR (KBr): 3086, 3065, 3030, 2976, 2957, 2922, 2900, 2835, 2810, 2723, 1960, 1905, 1818, 1776, 1601, 1585, 1495, 1479, 1450, 1425, 1402, 1377, 1367, 1314, 1307, 1289, 1262, 1245, 1234, 1217, 1173, 1141, 1118, 1098, 1085, 1073, 1049, 1028, 1002, 997, 981, 974, 957, 933, 921, 915, 889, 846, 825, 804, 772, 751, 742, 704, 692, 624, 605, 588, 565, 538, 526, 503, 487, 450, 419. H^1 NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,78 (m, 1H, CH_2), 2,39 (m, 1H, CH_2), 2,64 (m, 1H, CH_2), 2,71 (m, 1H, CH_2), 3,04 (m, 2H, CH_2), 3,46 (d, J = 13.0Hz, 2H, CH_2), 3,67 (d, J = 13.1Hz, 2H, CH_2), 3,85 (m, 1H, CH_1), 7,20 – 7,90 (m, 15H, fenyl). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 139.0, 138.6, 133.7, 129.3, 129.0, 128.4, 128.1, 127.3, 60.0, 59.5, 57.8, 52.8, 28.7. HRMS: m/z [MNa^+] obl. dla $C_{24}H_{26}ClNO_2SNa$: 450.1265, znal. 450.1260. Anal. elem. obl. dla $C_{24}H_{26}ClNO_2S$: C, 67.35; H, 6.58; Cl, 8.28; N, 3.27; S, 7.49. Znal.: C, 67.32; H, 6.11; Cl, 8.44; N, 3.23; S, 7.60.

5.9. Synteza podstawionych tetrahydrofuranów z 37a

Procedura ogólna

W zaargonowanym naczyniu Schlenka w 6 ml bezwodnego toluenu umieściłem związek **37a** (276 mg, 1 mmol) oraz odpowiedni aldehyd (1,2 mmola) i schłodziłem do temp. - 78 °C. W tej temperaturze dodałem stały *t*-BuOK (280 mg, 2,5 mmola). Po 15 minutach intensywnego mieszania przenieśliem mieszaninę reakcyjną do łaźni o temperaturze 0 °C, w której to mieszając pozostawiłem na 24h. Po tym czasie dodałem wodę (10 ml) i AcOEt (10 ml). Fazę organiczną oddzieliłem, a wodną wyekstrahowałem AcOEt (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty organiczne przemyłem solanką (20 ml), wysuszyłem bezwodnym Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego i zateżeniu przesączu otrzymałem żółta mazistą pozostałość, którą rozdzieliłem za pomocą cienkowarstwowej chromatografii preparatywnej. Jako eluent używałem układu o składzie heksan : octan etylu (1 : 1) (V : V) z 1% dodatkiem trietyloaminy. Produkty wymyłem z żelu stosując octan etylu z trietyloaminą (1%). Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymałem stały bezpostaciowy osad.

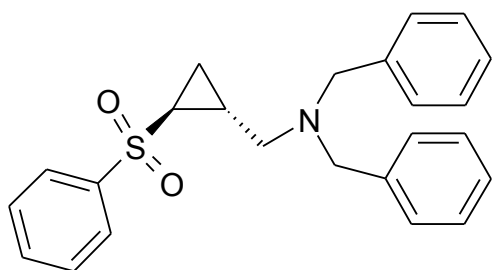
trans-1-(N,N-Dimetyloaminometylo)-2-(fenylosulfonylo)cyklopropan (**3.38a**)



C₁₂H₁₇NO₂S
239.34 g/mol

Bezbarwny olej IR (film z CH₂Cl₂): 3390, 3020, 2972, 2840, 2790, 1713, 1635, 1584, 1480, 1461, 1447, 1415, 1362, 1305, 1148, 1086, 1024, 998, 974, 929, 894, 828, 805, 767, 734, 690, 592, 551. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.55 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH), 1.88 (m, 1H, CH₂), 2.16 (s, 6H, CH₃), 2.19 (m, 1H, CH₂), 2.31 (m, 2H, CH₂), 7.54 – 7.92 (m, 5H, fenyl). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 140.5, 133.3, 129.2, 127.5, 60.9, 45.0, 38.3, 17.9, 11.9. HRMS: *m/z* [MH⁺] obl. dla C₁₂H₁₈NO₂S: 240.1053, znal. 240.1061. Anal. elem. obl. dla C₁₂H₁₇NO₂S: C, 60.22; H, 7.16; N, 5.85; S, 13.40. Znal.: C, 57.16; H, 7.04; N, 5.35; S, 12.45.

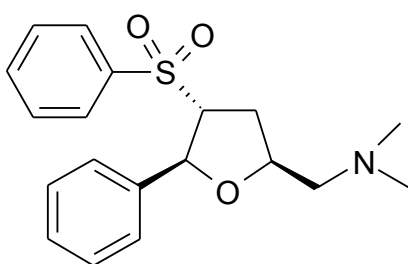
***trans*-1-(*N,N*-Dibenzyloaminometylo)-2-(fenylosulfonyl)cyklopropan (3.38b)**



C₂₄H₂₅NO₂S
391.54 g/mol

Bezbarwny olej ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.78 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 1.50 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH), 1.95 (m, 1H, CH₂), 2.16 (m, 1H, CH₂), 2.25 (m, 1H, CH₂), 2.53 (m, 1H, CH₂), 3.52 (dd, *J* = 13.3, 27.2 Hz, 4H, CH₂), 7.49 – 7.91 (m, 15H, fenyl). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 140.7, 139.1, 133.3, 129.2, 128.6, 128.2, 127.5, 127.0, 57.8, 54.2, 38.6, 17.4, 11.4. HRMS: *m/z* [M⁺] obl. dla C₂₄H₂₅NO₂S: 391.1606, znal. 391.1622. Anal. elem. obl. dla C₂₄H₂₅NO₂S: C, 73.62; H, 6.44; N, 3.58; S, 8.19. Znal.: C, 73.44; H, 6.37; N, 3.60; S, 8.38.

***rac*-(2*S**, 3*R**, 5*S**)-5-(Dimetyloaminometylo)-2-fenyl-3-(fenylosulfonyl)tetrahydrofuran (3.39a)**

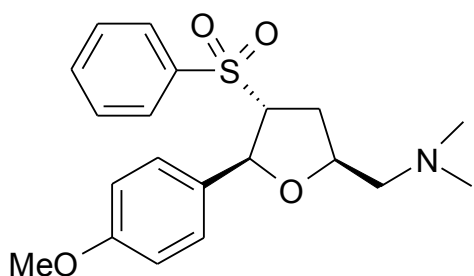


C₁₉H₂₃NO₃S
345.46 g/mol

Ciało stałe, IR (KBr): 3436, 3063, 2955, 2935, 2913, 2896, 2866, 2830, 2783, 2601, 2443, 2384, 2228, 1984, 1969, 1905, 1821, 1776, 1737, 1679, 1602, 1583, 1550, 1494, 1477, 1448, 1388, 1360, 1332, 1305, 1289, 1273, 1241, 1210, 1145, 1086, 1069, 1043, 1024, 998, 954, 921, 909, 861, 849, 827, 785, 761, 745, 721, 699, 688, 642, 614, 584, 532, 519, 496, 448. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.99 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.53 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 5.31 (s, *J* = 5.6 Hz, 1H),

7.13 – 7.87 (m, 10H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.2, 138.3, 133.9, 129.3, 128.6, 128.4, 128.0, 126.1, 80.3, 77.8, 71.0, 63.0, 46.2, 32.9$. HRMS: m/z $[\text{MH}^+]$ obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$: 346.1471, znal. 346.1488. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: C, 66.06; H, 6.71; N, 4.05; S, 9.28. Znal.: C, 65.99; H, 6.68; N, 3.94; S, 9.54.

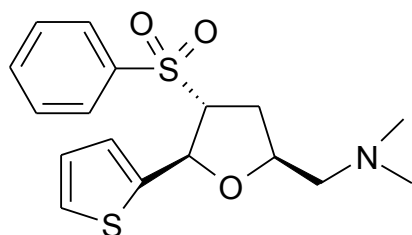
***rac*-(2*S**, 3*R**, 5*S**)-5-(Dimetyloaminometylo)-3-(fenylosulfonylo)-2-(*p*-metoksyfenylo)-
-tetrahydrofuran (3.39c)**



$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$
375.49 g/mol

Ciało stałe, IR (film z CH_2Cl_2): 3606, 3383, 3168, 3064, 2941, 2903, 2823, 2771, 2552, 2493, 2291, 2025, 1900, 1773, 1615, 1586, 1516, 1456, 1447, 1305, 1250, 1176, 1147, 1111, 1086, 1072, 1036, 999, 954, 934, 911, 831, 779, 753, 719, 690, 643, 606, 594, 560, 545, 524, 456, 431. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.03$ (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.59 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.39 (m, 1H), 5.26 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 6.75 – 7.92 (m, 9H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5, 138.2, 134.0, 131.8, 129.4, 128.6, 127.4, 113.9, 80.5, 76.5, 70.5, 62.1, 55.3, 45.5, 33.0$. HRMS: m/z $[\text{MH}^+]$ obl. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$: 376.1577, znal. 376.1582. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$: C, 63.98; H, 6.71; N, 3.73; S, 8.54. Znal.: C, 62.95; H, 6.74; N, 3.55; S, 8.26.

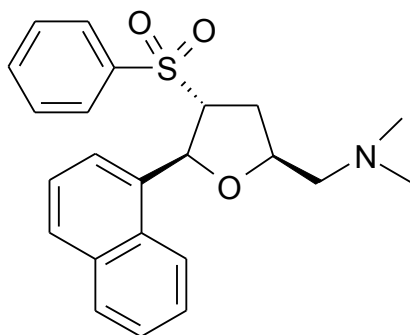
***rac*-(2*S**, 3*R**, 5*S**)-5-(Dimetyloaminometylo)-3-(fenylosulfonylo)-2-(tien-2-ylo)-
-tetrahydrofuran (3.39d)**



$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}_2$
351.49 g/mol

Ciało stałe, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.95 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2,67 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 5.54 (d, J = 5.5Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 3.5, 0.7Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 5.2, 3.2Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.54 – 7.89 (m, 5H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 143.4, 134.0, 134.1, 129.4, 128.7, 126.7, 125.3, 124.9, 77.5, 77.1, 71.0, 62.5, 45.8, 32.4. HRMS: m/z [MH^+] obl. dla $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}_2$: 352.1036, znal. 352.1029.

***rac*-(2*S**, 3*R**, 5*S**)-5-(Dimetyloaminometylo)-3-(fenylosulfonylo)-2-(naft-1-ylo)tetrahydrofuran (3.39e)**



$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$
395.52 g/mol

Ciało stałe, IR (film): 3166, 3055, 2942, 2822, 2771, 1734, 1672, 1641, 1598, 1585, 1512, 1447, 1396, 1373, 1357, 1306, 1264, 1242, 1148, 1085, 1039, 999, 957, 938, 915, 848, 803, 784, 754, 720, 689, 653, 637, 604, 653, 535, 501, 470, 432. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.21 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2,67 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.29 – 8.18 (m, 12H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 138.0, 134.5, 134.0, 133.9, 130.3, 129.3, 128.9, 128.5, 126.5, 125.8, 125.3, 125.0, 123.3, 79.4, 74.2, 69.2, 63.1, 46.3, 32.7. HRMS: m/z [MH^+] obl. dla $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$: 396.1628, znal. 396.1647. Anal. elem. obl. dla $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$: C, 69.85; H, 6.37; N, 3.54; S, 8.11. Znal.: C, 69.63; H, 6.61; N, 3.41; S, 7.96.

5.10. Synteza pozostałych związków

Synteza aminy trifenyloaminy¹³⁶

Do wodnego roztworu amoniaku (25%, 100 ml) schłodzonego na łaźni (woda/lód) dodałem chlorek trytylu (28,4 g, 0,1 mola) w CH_2Cl_2 (50 ml), w czasie 10 minut – temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrosła do 13 °C. Następnie odstawiłem łaźnię i pozostawiłem w temperaturze pokojowej intensywnie mieszając, postęp reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 12h oddzieliłem fazę organiczną a wodną wyekstrahowałem CH_2Cl_2 (1 x 50 ml). Połączone ekstrakty przemyłem solanką (1 x 100 ml), wysuszyłem bezw. Na_2SO_4 . Odsączyłem środek suszący, a przesącz zatężyłem, otrzymany osad przekrystalizowałem z AcOEt (20 ml) na gorąco, następnie wstawiłem mieszaninę do krystalizacji na noc do lodówki. Po tym czasie odsączyłem bezbarwne kryształy. Po wysuszeniu otrzymałem 18,9 g (72,9 mmola) aminy trifenyloaminy. Przesącz z krystalizacji zatężyłem i przekrystalizowałem otrzymując 4,7 g (18,1 mmola) bezbarwnych kryształów. Wydajność końcowa aminy trifenyloaminy 91%.
temp. top. 104 – 106 °C

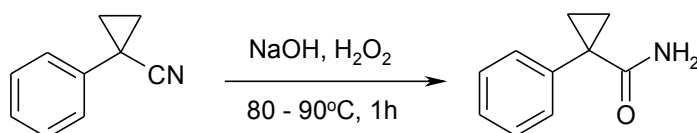
Synteza 1-fenylocyklopropyloaminy

Etap I

Synteza 1-cyjanofenylocyklopropanu^{10b}

Etap II

Synteza 1-fenylocyklopropano-1-karbamidu

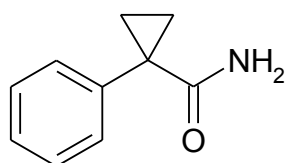


Do mieszaniny wody (125 ml), 1-cyjanofenylocyklopropanu (36,6 g, 0,25 mola) i NaOH (12,0 g, 0,30 mola) umieszczonej w reaktorze (V = 1 L) zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną ogrzanej do temp.

80 °C intensywnie mieszając wkropliłem H₂O₂ (30%, 250 ml) w czasie 40 minut (intensywnie pienienie). W trakcie wkraplania temperatura mieszaniny wzrosła 87 °C. Po wkropleniu całości H₂O₂ mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszałem w temperaturze 80 – 85 °C przez okres 1h. Po tym czasie ochłodziłem mieszając do temperatury pokojowej w celu zapoczątkowania krystalizacji produktu. Następnie wstawiłem do lodówki na noc. Następnie odfiltrowałem bezbarwne kryształy amidu pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyłem wodą (2 x 100 ml). Otrzymane kryształy wysuszyłem na powietrzu. Wydajność 34,31 g, 85% temp. top. 86 – 87 °C.

W celu doczyszczenia gotowałem osad amidu w heksanie (2 ml heksanu na 1 g amidu) w czasie 0,5h, po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, odfiltrowałem osadu amidu i przemyłem heksanem. Temp. top. wzrosła do 104 – 105 °C.

1-Fenylocyklopropano-1-karbamid



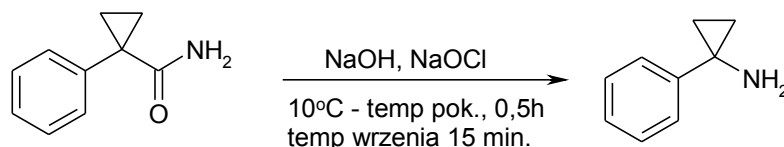
C₁₀H₁₁NO

161.21 g/mol

Bezbarwne kryształy, temp. top. 104 – 105 °C (krystalizacja z H₂O, następnie przemyte heksanem na gorąco) IR (film): 3478, 331, 3274, 3153, 1993, 1972, 1921, 1899, 1823, 1668, 1605, 1495, 1445, 1390, 1326, 1221, 1173, 1156, 1110, 1066, 1027, 949, 932, 853, 801, 768, 708, 620, 545, 510, 467, 448. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.08 (dd, *J* = 6.8, 3.7Hz, 2H, CH₂), 1.60 (dd, *J* = 6.8, 3.7Hz, 2H, CH₂), 5.32 (s, 1H, NH₂), 6.13 (s, 1H, NH₂), 7.29 – 7.45 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 176.8, 139.9, 130.8, 128.9, 127.9 30.0, 15.5. HRMS: *m/z* [M⁺] obl. dla C₁₀H₁₁NO: 161.0841; znal. 161.0837. Anal. elem. obl. dla C₁₀H₁₁NO: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69. Znal.: C, 74.30; H, 6.88; N, 8.62.

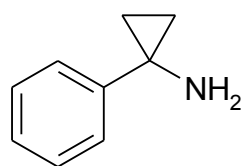
Etap III

Synteza 1-fenylocyklopropyloamina



Do roztworu NaOH (8 g, 0,2 mola) w wodzie (100 ml) schłodzonego do temperatury 5 – 10 °C na łaźni (woda/lód) dodałem NaOCl (60 ml, 0,11 mola) i amid (16,12 g, 0,1 mola). W celu szybkiego rozтворzenia amidu dodałem TCI (232 mg, 1 mmol) w AcOEt (0,5 ml). Odstawiłem łaźnię i pozostawiłem mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej na 0,5h, w tym czasie mieszanina reakcyjna stała się klarowna i ogrzała się do 42 °C. Następnie mieszaninę reakcyjną utrzymywałem w łagodnym wrzeniu przez 15 minut, ochłodziłem do temperatury pokojowej, wyekstrahowałem CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), połączone ekstrakty wysuszyłem bezw. Na₂SO₄. Po odfiltrowaniu środka suszącego i zateżeniu otrzymałem brązową ciecz, którą przedestylowałem pod zmniejszonym ciśnieniem (49 – 50 °C / 0,5 mmHg) otrzymując bezbarwną ciecz. Wydajność produktu 9,88 g, 74% (czystość GC 98%).

1-Fenylocyklopropyloamina

C₉H₁₁N

133.19 g/mol

Bezbarwna ciecz, temp. wrzenia 51 – 53 °C / 1,0 mmHg (lit.: temp. wrzenia: 71 – 75 °C / 4 – 6 mmHg)¹³⁷; IR (film): 3366, 3085, 3059, 3023, 1947, 1879, 1803, 1746, 1601, 1496, 1454, 1419, 1316, 1302, 1266, 1158, 1098, 1016, 875, 828, 757, 698, 551, 492, 425. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,97 (m, 2H, CH₂), 1,07 (m, 2H, CH₂), 2,02 (s, 2H, NH₂), 7,29 – 7,34 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 146,8, 128,3, 125,9, 125,3, 36,7, 17,7. HRMS: m/z [MH⁺] obl. dla C₉H₁₂N: 134,0970; znal. 134,0974. Anal. elem. obl. dla C₉H₁₁N: C, 81,16; H, 8,32; N, 10,52. Znal.: C, 79,33;

H, 8.36; N, 10.25.

Synteza chlorowodoru estru etylowego β -alaniny

Do zawiesiny β -alaniny (89,09 g, 1 mol) w bezwodnym etanolu (500 ml) w atmosferze argonu schłodzonej do temperatury + 4 °C dodałem SOCl_2 (77 ml, 1,05 mola) w czasie 40 minut, tak aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła powyżej + 10 °C. Następnie odstawiłem łąźnię i pozostawiłem w temp. pok. na 12h. Po tym czasie otrzymałem homogeniczny roztwór, który odparowałem, a do otrzymanej mazistej pozostałości dodałem aceton (100 ml). Powstałe kryształy odsączyłem i przemyłem acetonem (2 x 100 ml). Otrzymałem 90,63 g bezbarwnych kryształów (temp. top. 75 – 76 °C). Przesącze zateżyłem, otrzymaną pozostałość przekryształizowałem z etanolu na gorąco otrzymując 36,56 g bezbarwnych kryształów, temp. top. 61 – 62 °C. Wydajność całkowita produktu 127,18 g (82,8%).

6. Literatura

1. M. Fedoryński, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1099 – 1132; H. Naeimi, K. Rabiei, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **2011**, *84*, 1112 – 1117.
2. Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis; ed. by A. K. Yudin, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**; S. E. Larson, G. Li, G. B. Rowland, D. Junge, R. Huang, H. L. Woodcock, J. C. Antilla, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2188 – 2191.
3. L. L. McCoy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6568 – 6572; L. L. McCoy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 6416 – 6417; B. Zwanenburg, Carbonic Three-Membered Ring Compounds; Vol. E17a, 4th ed (Ed.: A. de Meijere), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996**, str. 29 – 40.
4. M. Mąkosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 282 – 289; M. Mąkosza, K. Wojciechowski, *Liebigs Ann. Rec.*, **1997**, 1805; M. Mąkosza, A. Kwast, *J. Phys. Org. Chem.*, **1998**, *11*, 341 – 349.
5. R. A. Bartsch, J. Závada, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 453 – 494.
6. Y. Apeloig, Z. Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5095 – 5098; Z. Rappoport, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 474 – 479.
7. D. Wendisch, w: Houben-Weyl, vol. IV/3, Thieme, Stuttgart, 171, s. 89.
8. S. Cohen, A. Zoran, Y. Sasson, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9815 – 9818.
9. S. Gronert, K. Azizian, M. A. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3220 – 3226.
10. F. F. Fleming, B. C. Shook, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1 – 23; M. Barbasiewicz, K. Marciniak, M. Fedoryński, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3871 – 3874.
11. A. S. Kende, *Org. React.*, **1960**, *11*, 261 – 316; D. Guijarro, M. Yus, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 1713 – 1716.
12. L. A. Paquette, *Org. React.*, **1977**, *25*, 1- 71.
13. M. Mąkosza, M. Judka, A. Wojtasiewicz, W. Danikiewicz, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8902 – 8909.
14. M. Mąkosza, J. Przyborowski, R. Klajn, A. Kwast, *Synlett*, **2000**, 1773 – 1774.
15. M. Mąkosza, M. Judka, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 4234 – 4240.
16. M. Barbasiewicz, M. Mąkosza, *Synthesis*, **2006**, 1190 – 1194.
17. M. Mąkosza, M. Judka, *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 1676 – 1681.
18. M. Mąkosza, M. Judka, *Synlett*, **2004**, *4*, 717 – 719.
19. A. Wojtasiewicz, M. Mąkosza, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **2009**, *184*, 851 – 864.

20. A. Brant, A. Wojtasiewicz, M. Śnieżek, M. Małosza, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 3378 – 3385.
21. A. Wojtasiewicz, B. Lewandowski, M. Judka, M. Małosza, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *22*, 3732 – 3740.
22. P. Kovacic, M. K. Lowery, K. W. Field, *Chem. Rev.*, **1970**, *70*, 639 – 665.
23. M. E. Wolff, *Chem. Rev.*, **1963**, *63*, 55 – 64.
24. Y.-Li Zhong, H. Zhou, D. R. Gauthier, Jr., J. Lee, D. Askin, U. H. Dolling, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1099 – 1101.
25. U. Tilstam, H. Weinmann, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2002**, 384 – 393.
26. G. F. Mendonca, H. C. Sindra, L. S. Almeida, P. M. Esteves, M. C. S. Mattos, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 473 – 475.
27. J. R. L. Smith, L. C. McKeer, J. M. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1988**, 385 – 391.
28. H. Veisi, R. Ghorbani-Vaghei, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 7445 – 7463.
29. E. Erdik, M. Ay, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1947 – 1980.
30. P. Sinha, P. Knochel, *Synlett*, **2006**, 3304 – 3308.
31. S. Pandiancherri, D. W. Lupton, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 671 – 674.
32. J. T. Roberts, B. R. Rittberg, P. Kovacic, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4111 – 4115.
33. S. Y. Pyun, D. C. Lee, Y. J. Seung, B. R. Cho, *J. Org. Chem.*, **2010**, *70*, 5327 – 5330.
34. T. J. Barker, E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 15598 – 15599.
35. T. Hatakeyama, Y. Yoshimoto, S. K. Ghorai, M. Nakamura, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1516 – 1519.
36. C. He, C. Chen, J. Cheng, C. Liu, W. Liu, Q. Li, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6414 – 6417.
37. T. Kawano, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 6900 – 6901.
38. M. Horike, J. Oda, Y. Inocye, M. Ohno, *Agr. Biol. Chem.*, **1969**, *33*, 292 – 293.
39. S. P. Bew, D. L. Hughes, N. J. Palmer, V. Savic, K. M. Soapji, M. A. Wilson, *Chem. Commun.*, **2006**, 4338 – 4340.
40. N. De Kimpe, C. Stevens, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2904 – 2906.
41. S. Pandiancherri, D. W. Lupton, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 671 – 674.
42. Y. L. Chow, W. C. Danen, S. F. Nelsen, D. H. Rosenblatt, *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 243 – 274.
43. R. S. Neale, M. R. Walsh, N. L. Marcus, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3683 – 3688; E. J. Corey, W. R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1657 – 1668.
44. M. E. Kuehne, D. A. Horne, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1287 – 1292
45. J. Heleja, R. Göttlich, *Chem. Commun.*, **2002**, 720 – 721.

46. M. Kawase, T. Kitamura, Y. Kikugawa, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3394 – 3403.
47. Y. Ogata, M. Kimura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1982**, 947 – 949; J. M. M. Verkade, L. J. C. Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, P. L. Alsters, F. L. Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8109 – 8113.
48. Y. Kim, H. J. Ha, K. Han, S. W. Ko, H. Yun, H. J. Yoon, M. S. Kim, W. K. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4407 – 4409.
49. J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 247 – 258.
50. X. E. Hu, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2701 – 2743.
51. G. S. Singh, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *Chem Rev.*, **2007**, *107*, 2080 – 2135.
52. A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, H. Schill, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4926 – 4996.
53. Nitrenes; ed. by Walter Lwowski, John Wiley & Sons, Inc., **1970**, 186 – 187.
54. S. Rhouati, A. Bernou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 730 – 732.
55. S. C. Bergmeier, D. M. Stanchina, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4449 – 4456.
56. T. Yoshimitu, T. Ino, T. Tanaka, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5457 – 5460.
57. H. Morita, A. Tatami, T. Meada, B. J. Kim, W. Kawashina, T. Yoshimura, H. Abe, T. Akasaka, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7159 – 7163.
58. T. Yoshimura, T. Fujie, T. Fujii, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 427 – 430.
59. M. Seno, T. Namba, H. Kise, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3345 – 3348.
60. H. Han, I. Bae, E. J. Yoo, J. Lee, Y. Do, S. Chang, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4109 – 4112.
61. P. Muller, C. Fruit, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2905 – 2919.
62. A. H. Li, L. X. Dai, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2341 – 2372.
63. I. D. G. Watson, L. YU, A. K. Yudin, *Acc. Chem. Res.*, **2006**, *39*, 194 – 206.
64. P. S. Branco, V. P. Raje, J. Dourado, J. Gordo, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *8*, 2968 – 2974.
65. A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, E. Yu. Kusei, J. Kopf, R. R. Kostikov, *Russ. J. Chem. Org.*, **2003**, *39*, 559 – 579.
66. M. Mąkosza, M. Wawrzyniewicz, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4659 – 4662.
67. M. Mąkosza, A. Kacprowicz, *Rocz. Chem.*, **1974**, *48*, 2129 – 2135.
68. M. K. Meilahn, D. K. Olsen, W. J. Brittain, R. T. Anders, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1346 – 1350.
69. E. Yu. Shinkevich, M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, R. R. Kostikov, J. Kopf, J. Magull, *Russ. J. Chem. Org.*, **2007**, *43*, 1065 – 2079.
70. A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov, E. Yu. Shinkevich, D. Vidovic, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**,

- 3, 4040 – 4042.
71. F. C. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5928 – 2930.
72. A. P. Marchand, D. Rajagopal, S. G. Bott, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4943 – 4946.
73. S. N. Filigheddu, S. Masala, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6503 – 6506.
74. M. Shipman, *Synlett*, **2006**, 3205 – 3217.
75. P. Sulmon, N. D. Kimpe, N. Schamp, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4457 – 4462.
76. J. Sweeney, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *29*, 4911 – 4919.
77. T. M. Sola, I. Churcher, W. Levis, R. A. Stockman, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5034 – 5035.
78. A. Tauri, N. Kawashima, K. Sato, M. Omote, A. Ando, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4246 – 4249.
79. S. Fioravanti, L. Pellacani, S. Stabile, D. A. Tardella, R. Ballini, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3309; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6169; D. Calantoni, S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 197; *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3996, 9648; A. Li, L. Dai, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2341.
80. F. Pesciaioli, F. De Vincentiis, P. Galzerano, G. Bencivenni, G. Bartoli, A. Mazzanti, P. Melchiorre, *Angew. Chem Int. Ed.*, **2008**, *47*, 8703 – 8706.
81. J. Aires-de-Sousa, S. Prabhakar, A. M. Lobo, A. M. Rosa, M. J. S. Gomes, M. C. Corvo, D. J. Williams, A. J. P. White, *Tetrahedron Asym.*, **2001**, *12*, 3349 – 3365.
82. S. P. Bew, D. L. Hughes, V. Savic, K. M. Soapi, M. A. Wilson, *Chem. Commun.*, **2006**, 3513 – 3515.
83. N. Yamagiwa, H. Qin, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13419 – 13427.
84. Y. M. Shen, M. X. Zhao, J. Xu, Y. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 8005 – 8008.
85. A. Armstrong, C. A. Baxter, S. G. Lamont, A. R. Pape, R. Wincewicz, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 351 – 353.
86. J. Vesely, I. Ibrahim, G. L. Zhao, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1 – 5.
87. G. R. Clemo, M. Hoggarth, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 95-99; G. R. Clemo, and S. P. Popli, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1406-1409.
88. S. R. Anderson, J. T. Ayers, K. M. DeVries, F. Ito, D. Mendenhall, B. C. Vanderplas, *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 2655 – 2663.
89. K. Weber, S. Kuklinski, P. Gmeiner, *Org. Lett.*, **2000**, *5*, 647 – 649.
90. M. J. Frizzle, S. Caille, T. L. Marshall, K. McRae, K. Nadeau, G. Guo, S. Wu, M. J. Martinelli,

- G. A. Moniz, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2007**, *11*, 215 – 222.
91. T. H. Chuang, B. Sharpless, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1435 – 1437.
92. D. G. Piotrowska, A. E. Wróblewski, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4310 – 4315.
93. M. D'hooghe, W. Van Brabant, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2703 – 2710.
94. P. J. Foley, R. S. Neale, *J. Chem. Eng. Data*, **1968**, *13*, 593 – 595.
95. H. Guan, S. A. Saddoughi, A. P. Shaw, J. R. Norton, *Organometallics*, **2005**, *24*, 6358 – 6364.
96. R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7785 – 7811.
97. R. T. Morrison, R. N. Boyd, *Chemia Organiczna*, PWN **1996**, t.1, s. 838.
98. A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3849 – 3862.
99. M. Mąkosza, M. Fedoryński, *Catalysis Rev.*, **2003**, *45*, 321 – 367.
100. J. A. Frump, *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 483 – 505.
101. N. Giubellina, S. Mangelinckx, K. W. Törnroos, N. D. Kimpe, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5881 – 5887.
102. H. Wenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, *58*, 2608; E. Katchalski, *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 1067 – 1073.
103. D. Ben-Ishai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4962 – 4965; W. J. Yoo, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13064 – 13065.
104. J. H. Youn, R. Herrmann, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1493 – 1494.
105. D. Krajewski, *Reakcje γ,δ -epoksykarboanionów z aldehydami*, Praca Dyplomowa, Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny, Warszawa, **2004**.
106. M. Barbasiewicz, D. Krajewski, M. Mąkosza, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2945 – 2948.
107. S. H. Pine, G. Shen, J. Bautista, C. Sutton, Jr., W. Yamada, L. Apodaca, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2234 – 2237.
108. G. A. Kraus, K. Landgrebe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 885.
109. W. C. Ashley, R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, *54*, 4410 – 1414; B. Wladislaw, L. Marzorati, N. F. C. Junior, C. D. Vitta, *Synthesis*, **1997**, 420 – 422; K. J. Doyle, C. J. Moody, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3761 – 3772.
110. Z. Zhang, G. J. Liu, Y. L. Wang, Y. Wang, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 1167 – 1175.
111. A. P. Krapcho, *Synthesis*, **1982**, 805 – 822.
112. A. H. Davison, N. Eggleton, I. H. Wallace, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 378 – 380.

113. S. Caron, R. W. Dugger, S. G. Ruggeri, J. A. Ragan, D. H. Brown Ripin, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2943 – 2989.
114. A. Arcoria, F. P. Ballistreri, G. A. Tomaselli, F. D. Furia, G. Modena, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2374 – 2376; K. Kamata, S. Kuzuya, K. Uehara, S. Yamaguchi, N. Mizuno, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 3768 – 3774.
115. K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, D. Panyella, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1997**, *70*, 905 – 915.
116. C. Venturello, R. D'Aloisio, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1553 – 1557.
117. D. R. Crist, N. J. Leonard, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, *8*, 962 – 974.
118. M. Barbasiewicz, M. Judka, M. Mąkosza, *Russ. Chem. Bull.*, **2004**, *53*, 1846 – 1856.
119. M. Barbasiewicz, M. Mąkosza, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3745 – 3748.
120. K. Bobryk, D. Krajewski, M. Mąkosza, *Heterocycles*, **2008**, *76*, 1511 – 1524.
121. D. S. Tarblell, N. Shakespeare, C. J. Claus, J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1217 – 1219.
122. F. C. Whitmore, H. S. Mosher, R. R. Adams, R. B. Taylor, E. C. Chapin, C. Weisel, W. Yanko, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 725 – 731.
123. D. E. Pearson, W. H. Jones, A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1226 – 1229.
124. J. K. Dixon, E. W. Cook, *US Patent.*, 2,439,359, **1948**.
125. K. M. Taylor, W. H. Selcer, P. D. Montgomery, R. A. Hugnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5333 – 5335.
126. J. A. King, F. H. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1468 – 1470.
127. M. Bandini, A. Eichholzer, M. Tragni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3238 – 3241.
128. E. Haak, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2815 – 2824.
129. T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, R. A. Bankert, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2807 – 2808; C. E. Blades, A. I. Wilds, *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 1013 – 1021.
130. K. De, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 6260 – 6265.
131. J. S. Arora, N. Kaur, O. Phanstiel IV, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6182 – 6186.
132. R. E. Martin, B. Plancq, O. Gavelle, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, K. Müller, *ChemMedChem*, **2007**, *2*, 285 – 287.
133. J. Wu, X. L. Hou, L. X. Dai, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1344 – 1348; H. Stamm, A. Onistschenko, B. Buchholz, T. Mall, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 193 – 199.

134. H. Peng, Y. Cheng, N. Ni, M. Li, G. Choudhary, H. T. Chou, C. D. Lu, P. C. Tai, B. Wang, *ChemMedChem*, **2009**, *4*, 1457 – 1468; L. Field, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 394 – 398.
135. Y. Gaoni, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2564 – 2571.
136. M. Soroka, D. Iwańczyk, *Patent*, PL195536, **2000**.
137. S. C. Bunce, J. B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2244 – 2248.

Stosowane oznaczenia i skróty

- Ac – acetyl
Bn – benzyl
Bu – *n*-butyl
BuLi – butylolit
Bz – benzoil
DCC – *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid
DCE – 1,2-dichloroetan
DMF – *N,N*-dimetyloformamid
DMAP – 4-dimetyloaminopirydyna
DMPU – *N,N'*-dimetylo-*N,N'*-propylenomocznik
DMSO – dimetylosulfotlenek
EWG – grupa elektronoakceptorowa
HMPA – heksametylotriamid kwasu fosforowego (V)
KIC – kwas izocyjanurowy
LDA – diizopropylamidek litu
MCBPA – kwas *m*-chloroperoksybenzoesowy
NCS – *N*-chlorosukcynoimid
Ns – *o*-nitrosulfonyl
PTC – kataliza przeniesienia międzyfazowego (*phase-transfer catalysis*)
PMDETA – *N,N,N',N'',N'''*-pentametylodietenotriamina
TCI – kwas trichloroizocyjanurowy
TEBACl – chlorek benzylotrietyloamoniowy
THF – tetrahydrofuran
TMEDA – *N,N,N',N'*-tetrametyloetylenodiamina
Ts – tosyl



B. Orig. 349 / 13

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-349/13



90000000186578