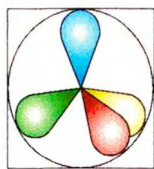


ROZPRAWA DOKTORSKA

Warszawa 2003

<http://rcin.org.pl>



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Rafał Szmigielski

**Synteza pochodnych *N*-alkoksymetylowych amidów
i sulfonamidów oraz badanie fragmentacji tych
związków metodą spektrometrii mas**

H.

A-21-6
K-c-123

Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Promotor:

Doc. dr hab. Witold Danikiewicz

nr N. 122

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.264/03

Warszawa 2003





B 019.264/
03

*Serdeczne podziękowania składam:
Panu Docentowi Witoldowi Danikiewiczowi
- mojemu promotorowi-
za wskazanie tematu
oraz wszechstronną opiekę i pomoc,
jak również całemu
- Zespołowi Spektrometrii Mas IChO PAN-
za życzliwą atmosferę
w trakcie wykonywania niniejszej pracy*

*Pracę tę dedykuję:
- żonie Kasi i Rodzicom-*

Materiał przedstawiony w niniejszej dysertacji został częściowo opublikowany w następujących pracach:

1. W. Danikiewicz, R. Szmigielski, „Simple synthesis of *N*-alkoxymethyl derivatives of anilides”, *Synth. Commun.*, **31**, 3047-54 (2001).
2. R. Szmigielski, W. Danikiewicz, „*N*-alkoxymethylation of secondary amides, sulfonamides and phosphamides using dialkoxymethanes in the presence of Lewis acids”, *Synlett*, **3**, 372-76 (2003).
3. W. Danikiewicz, R. Szmigielski, M. Olejnik, „ Electron ionization - induced fragmentation of *N*-(alkoxymethyl)anilides”, *J. Mass Spectrom.*, **38**, 58-67 (2003).

Część otrzymanych wyników była również przedmiotem prezentacji na następujących konferencjach naukowych:

1. XIX Informal Meeting on Mass Spectrometry, Noszvaj, Węgry, kwiecień-maj (2001).
2. XX Informal Meeting on Mass Spectrometry, Fiera di Primiero, Włochy, maj (2002).
3. XXI Informal Meeting on Mass Spectrometry, Antwerpia, Belgia, maj (2003).

Spis treści

1. Wstęp.....	3
2. Przegląd literatury.....	6
2.1. Metody ustalania budowy jonów w fazie gazowej.....	6
2.1.1. <i>Reakcje fragmentacji a jony metastabilne</i>	7
2.1.2. <i>Badania widm jonów potomnych</i>	9
2.1.3. <i>Badania widm jonów macierzystych i widm CNL</i>	10
2.1.4. <i>Technika aktywacji kolizyjnej</i>	11
2.1.5. <i>Znakowanie za pomocą trwałych izotopów</i>	12
2.1.6. <i>Wyznaczanie energii kinetycznej uwalnianej w procesach fragmentacji jonów. Znaczenie parametru KER w spektrometrii jonów metastabilnych</i>	13
2.1.7. <i>Reakcje jonów z cząsteczkami obojętnymi</i>	15
2.1.8. <i>Dowody termochemiczne</i>	15
2.1.9. <i>Techniki obliczeniowe</i>	16
2.2. Jedno- i dwucząsteczkowe reakcje jonów w fazie gazowej.....	17
2.2.1. <i>Jony parzysto- i nieparzystoelektronowe w procesie fragmentacji</i>	17
2.2.2. <i>Jakościowe teorie jednocząsteczkowych procesów fragmentacji</i>	18
2.2.3. <i>Procesy fragmentacji z udziałem kompleksu jon-cząstka obojętna</i>	19
2.2.4. <i>Otrzymywanie i reakcje kationu $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ w fazie gazowej</i>	29
2.3. Informacje literaturowe na temat widm masowych związków badanych i pokrewnych...32	32
2.3.1. <i>Pochodne N-(alkoksymetylo)anilidów i związki pokrewne</i>	33
2.3.2. <i>Pochodne N-alkoksymetylowe wybranych laktamów i sultamów</i>	38
2.4. Metody syntezy związków użytych do badań.....	48
3. Wyniki własne.....	58
3.1. Badania reakcji N-alkoksymetylowania.....	58
3.2. Badania fragmentacji pochodnych N-alkoksymetylowych.....	79
3.2.1. <i>Badania fragmentacji pochodnych N-(alkoksymetylo)anilidów</i>	79
3.2.2. <i>Badania fragmentacji N-alkoksymetylowych pochodnych laktamów i sultamów</i>	98

4. Podsumowanie.....	139
5. Część doświadczalna.....	141
5.1. Uwagi ogólne.....	141
5.2. Substraty i inne związki wzorcowe.....	142
5.3. Modelowe związki <i>N</i> -alkoksymetylowe.....	148
6. Literatura.....	166
Skróty i oznaczenia.....	172

1. Wstęp

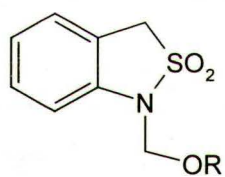
Spektrometria mas zajmuje od dawna szczególne miejsce wśród metod analitycznych, umożliwiających ustalanie budowy cząsteczek związków organicznych. Dzieje się tak dzięki jej wyjątkowym cechom: bardzo wysokiej czułości, umożliwiającej pomiary dla femtomolowych ilości substancji oraz różnorodności zastosowań - począwszy od fundamentalnych badań reakcji jonów w fazie gazowej i oznaczania wielkości termodynamicznych, poprzez wszystkie rodzaje jakościowej i ilościowej analizy chemicznej, a skończywszy na fizyce atomowej, czy astronomii. W ciągu ostatnich kilkunastu lat dają się zauważyć dwa podstawowe kierunki rozwoju w tej dziedzinie. Kierunkiem dominującym jest niewątpliwie rozwój nowych technik jonizacji, umożliwiających rejestrację praktycznie wszystkich typów związków organicznych, w szczególności biomolekuł, takich jak kwasy nukleinowe, polisacharydy, czy, przede wszystkim, białka. Kontrolowana fragmentacja jonów molekularnych tych związków (ściślej: pseudomolekularnych, czyli powstających najczęściej w wyniku protonowania lub deprotonowania) daje wgląd w strukturę badanej cząsteczki - do standardu należy już na przykład możliwość ustalenia sekwencji aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym za pomocą spektrometrii mas (proteomika). Dodatkowo, możliwość łatwego sprzężenia z chromatografem gazowym lub wysokosprawnym chromatografem cieczowym powoduje, że spektrometria mas staje się jednym z najważniejszych narzędzi w badaniach biochemicznych i biomedycznych. Postęp ten doprowadził do rozwoju całkowicie nowych spektrometrów.

Drugi kierunek rozwoju spektrometrii mas obejmuje zastosowanie tej metody w badaniach jednocząsteczkowych reakcji fragmentacji jonów oraz reakcji jonów ze sobą lub z cząsteczkami obojętnymi w fazie gazowej. Wykorzystuje się tu fakt, że odpowiednio skonstruowany spektrometr mas można traktować jako swoisty reaktor chemiczny, w którym utworzone jony, po wstępnej jonizacji cząsteczki, poddaje się różnorodnym reakcjom i bada produkty ich przemian.

Badania jednocząsteczkowych fragmentacji jonów powstających w wyniku jonizacji elektronowej rozpoczęły się w latach 60 ubiegłego stulecia i nadal są prowadzone w wielu ośrodkach, chociaż szczyt zainteresowania tymi zagadnieniami przypada na lata 70. Wówczas sformułowano większość empirycznych reguł, rządzących procesami fragmentacji. Reguły te są przydatne do interpretacji widm masowych związków organicznych o stosunkowo prostych cząsteczkach i w wielu przypadkach umożliwiają jednoznaczne potwierdzenie lub wykluczenie

proponowanej struktury.¹ Należy podkreślić, że dalszy rozwój tych reguł, umożliwiającą objęcie nimi kolejnych grup związków organicznych, stanowi nadal ważne zagadnienie naukowe. Po pierwsze, znajomość jednocząsteczkowego procesu fragmentacji jonów odgrywa znaczącą rolę w trakcie ilościowych oznaczeń różnych substancji (najczęściej pochodzenia biologicznego) w skomplikowanych matrycach za pomocą znanej w spektrometrii mas techniki monitorowania wybranych reakcji SRM (SRM - *Selected Reaction Monitoring*). Podstawą tej analizy jest oznaczanej badanej substancji na drodze śledzenia rozpadu wybranego i charakterystycznego dla niej jonu (molekularnego lub fragmentacyjnego). Metoda ta jest szczególnie pożyteczna w analityce biochemicznej i medycznej (np. oznaczanie leków i ich metabolitów w osoczu krwi), kryminalistycznej, czy środowiskowej (np. badanie produktów degradacji pestycydów w glebie). Z tego punktu widzenia poznanie reguł fragmentacji nowych związków modelowych jest niewątpliwie ważne. Po wtóre, należy także zwrócić uwagę na fakt, że niedoskonałość aparatury badawczej w latach największego zainteresowania procesami fragmentacji powoduje, iż wiele ówczesnych prac zawiera poważne błędy, które powinny być skorygowane.

Celem niniejszej pracy jest zbadanie fragmentacji, w wyniku jonizacji elektronowej, dwóch wybranych grup związków, zawierających ugrupowanie *N*-alkoksymetylowe na atomie azotu: pochodnych anilidów oraz wybranych pochodnych laktamów i sultamów i porównanie zachowania tych związków w fazie gazowej z rozpadem *N*-(alkoksymetylo)benzosultamu (wzór obok), fragmentację którego opisał Danikiewicz i wsp.² Związek ten ulega nietypowej dla benzosultamów reakcji ekstruzji formaldehydu niezależnie od podstawnika R poprzez mechanizm jon - cząstka obojętna. W związku z tym wydawało się interesujące bliższe zbadanie procesów fragmentacji jonów molekularnych *N*-alkoksymetylowych pochodnych anilidów oraz wybranych pochodnych laktamów i sultamów, będących analogami strukturalnymi benzosultamu, w celu określenia wpływu zmian strukturalnych w obrębie pięcioczłonowego pierścienia tego związku na przebieg fragmentacji, a w szczególności na mechanizm oderwania cząsteczki formaldehydu z jonów molekularnych badanych pochodnych. Pozwoli to na lepsze zrozumienie i poznanie mechanizmu z udziałem kompleksu jon - cząstka obojętna, który, jak pokazują doniesienia literaturowe, jest ciągle interesującym przedmiotem badań spektrometrii mas.



R = CH₃, CH₂CH₃

Drugim celem niniejszej rozprawy jest opracowanie metodyki syntezy pochodnych *N*-alkoksymetylowych. Szczególny nacisk zostanie tu położony na próby wyeliminowania konieczności stosowania eterów alkilowo-chlorometylowych, których kancerogenne działanie zostało już udowodnione.³

Na zakończenie tego rozdziału należy podkreślić ważne zagadnienie polskiej terminologii, stosowanej w spektrometrii mas. W trakcie redagowania niniejszej pracy natrafiłem na duże niespójności nomenklaturowe, występujące w polskim słownictwie, dotyczącym tej dziedziny. Wynika to przede wszystkim z braku formalnych reguł czy oficjalnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Chemicznego co do zagadnień, które pojawiły się w spektrometrii mas w ciągu ostatnich trzydziestu lat. Ten brak jednolitego nazewnictwa, uwypuklony w trakcie ożywionej dyskusji podczas I Ogólnopolskiej Szkoły Spektrometrii Mas w Szczyrku (6 - 9 maja 2001r.), zorganizowanej przez Instytut Chemii Organicznej PAN, zmusił mnie do zaproponowania wielu nowych polskich terminów, odpowiadających dobrze ugruntowanej terminologii anglojęzycznej. Dlatego wprowadzając w tekście po raz pierwszy nowy polski termin, zawsze podaję jego angielski odpowiednik.

2. Przegląd literatury

Tematem niniejszej pracy jest synteza i badania reakcji fragmentacji związków, zawierających ugrupowanie alkoksymetylowe na atomie azotu, w wyniku jonizacji elektronowej. W części literaturowej zdecydowałem się omówić następujące zagadnienia:

- Metody ustalania budowy jonów w fazie gazowej.
- Jedno- i dwucząsteczkowe reakcje jonów w fazie gazowej.
- Dostępne informacje literaturowe na temat widm masowych związków zastosowanych do badań oraz związków pokrewnych.
- Synteza tych związków.

W pierwszej części zostaną zaprezentowane techniki badawcze, stosowane do ustalania budowy jonów w fazie gazowej. Omówię zarówno metody wykorzystane w niniejszej pracy, jak i inne, opisane w literaturze.

W drugim punkcie przedstawię systematykę reakcji jonów w fazie gazowej. Zwrócę uwagę zarówno na jednocząsteczkowe reakcje fragmentacji, które opiszę na przykładzie procesów, biegnących poprzez mechanizm jon - cząstka obojętna (INC - *Ion - Neutral Complex*), jak również na procesy dwucząsteczkowe, które omówię na przykładzie reakcji kationu alkoksymetylowego.

W trzecim punkcie opiszę dane literaturowe na temat widm masowych związków, zawierających ugrupowanie *N*-alkoksymetylowe.

Wreszcie w czwartym punkcie zaprezentuje metody syntezy związków, istotnych z punktu widzenia niniejszej pracy.

2.1. Metody ustalania budowy jonów w fazie gazowej

Istotą spektrometrii mas jest generowanie jonów, zarówno parzysto- jak i nieparzystoelektronowych, ze związków obojętnych, a następnie badanie ich reakcji w fazie gazowej. Z tego też względu technika ta różni się zasadniczo od innych metod spektralnych, w których bada się oddziaływanie promieniowania elektromagnetycznego o różnych długościach fali z materią. Większość widm rejestruje się pod niskimi ciśnieniami, kiedy zderzenia pomiędzy jonami i cząsteczkami są rzadkie. Jediną informacją, którą można uzyskać w wyniku bezpośredniego pomiaru, jest dokładna masa jonu (lub ściślej: stosunek masy do ładunku, m/z), a w konsekwencji jego wzór sumaryczny. Dla prostych molekuł, takich jak te, będące

przedmiotem niniejszej pracy, dokładne pomiary masy dają wyniki niemal jednoznaczne. Wyjątkiem są związki znakowane izotopowo, np. deuterem, gdzie ze względu na bardzo małą różnicę masy atomu deuteru i dwóch atomów protu, możliwe są często różne składy elementarne, zgodne ze zmierzoną masą w granicach błędu pomiaru. Poprawna interpretacja obserwowanych wyników wymaga od spektroskopisty przypisania jonom, których reakcje badamy, określonych struktur. Jest to zadanie bardzo trudne, ponieważ o strukturze jonu można w spektrometrii mas wnioskować wyłącznie na podstawie budowy substratu, z którego powstał, produktów dalszego rozpadu, a także możliwych do wyznaczenia parametrów termochemicznych.

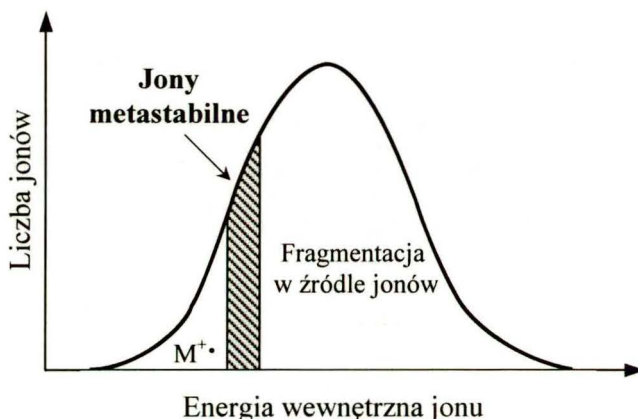
Poniżej opiszę podstawowe metody badania struktury jonów, powstających w wyniku fragmentacji pierwotnej i wtórnej jonów molekularnych, generowanych techniką jonizacji elektronowej (EI – *Electron Ionization*), stosowane w niniejszej rozprawie. Opisywane techniki pomiarowe dotyczą spektrometru o podwójnym ogniskowaniu i konfiguracji BE, tj. takiej, w której elektromagnes B poprzedza sektor elektryczny E (taki właśnie przyrząd był stosowany w tej pracy). Pierwszy obszar wolny od pola znajduje się wówczas pomiędzy źródłem jonów i elektromagnesem (I FFR – *First Field-Free Region*), a drugi pomiędzy elektromagnesem i sektorem elektrycznym (II FFR – *Second Field-Free Region*).

2.1.1. Reakcje fragmentacji a jony metastabilne.

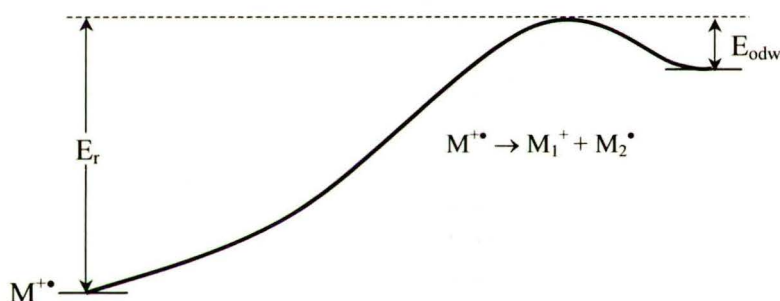
Reakcje fragmentacji w spektrometrze mas są procesami jednocząsteczkowymi. Dzieje się tak ze względu na niskie ciśnienie panujące wewnątrz przyrządu ($< 10^{-5}$ mmHg). W takich warunkach droga swobodna jonu jest znacznie wydłużona, co praktycznie eliminuje jego zderzenia z innymi jonami lub cząsteczkami. W ten sposób możliwe jest śledzenie „czystych” reakcji rozpadów jonów bez uwzględniania dodatkowych efektów, jakie mają miejsce w roztworach, np. efektów rozpuszczalnikowych. Jest to niewątpliwym walor chemii fazy gazowej w porównaniu z chemią fazy skondensowaną.

W wyniku jonizacji substancji o masie M za pomocą wiązki elektronów, powstają jony o różnych zakresach energii wewnętrznej (Rysunek 2.1). Są jony, których energia wewnętrzna jest wystarczająco duża ($E \gg E_r$) (Rysunek 2.2) do zainicjowania ich szybkiego rozpadu (tzw. jony gorące). Powstające produkty są wyrzucane ze źródła i dają w rezultacie „normalne” sygnały w klasycznym widmie EI. Warto nadmienić, że cały proces przebiega w źródle jonów w czasie rzędu 10^{-6} s.^{1, 4} Powstające produkty jonowe docierają do detektora w czasie około 10^{-4} - 10^{-5} s, w zależności od ich mas i parametrów spektrometru. Znaczny nadmiar energii wewnętrznej jonu

powoduje dużą wartość stałej szybkości jego rozpadu ($> 10^6 \text{ s}^{-1}$). Im mniejszy nadmiar energii wewnętrznej jonu, tym wolniej jon ulega rozpadowi. Dlatego też wszystkie jony o $E < E_r$ (tzw. jony zimne) nie rozpadną się i dotrą do detektora w postaci niezmięnionej.



Rysunek 2.1. Rozkład energii wewnętrznej jonów o masie M .



Rysunek 2.2. Przykładowy profil energetyczny reakcji rozpadu jednocząsteczkowego w spektrometrze mas. E_r – energia aktywacji tworzenia jonu M_1^+ , E_{odw} – energia aktywacji reakcji odwrotnej.

Są to jony molekularne M^{+*} . Z drugiej strony, istnieje pewna liczba jonów, których nadmiar energii wewnętrznej plasuje je pomiędzy jonami zimnymi i gorącymi. Ta pośrednia grupa jonów może fragmentować po opuszczeniu źródła, ale przed dotarciem do detektora. Stała szybkości takich reakcji mieści się w przedziale $10^5 - 10^6 \text{ s}^{-1}$. Są to jony metastabilne. Choć jony te stanowią niewielki wycinek całej populacji jonów (Rysunek 2.1), ich rejestracja umożliwia jednoznaczne wyznaczenie kierunków reakcji fragmentacji i dostarcza wielu cennych informacji o tych procesach.

2.1.2. Badania widm jonów potomnych

Podstawową metodą badania struktury jonów w spektrometrii mas jest rejestracja i interpretacja widma jonów potomnych (*Daughter Ion Mass Spectra*), tworzących się w wyniku fragmentacji badanego jonu zarówno w warunkach rozpadu metastabilnego, jak i rozpadu wywołanego zderzeniami z cząsteczkami gazu kolizyjnego w komorze zderzeń (CID – *Collision Induced Dissociation*). W zależności od obszaru, w którym przebiega proces fragmentacji, wyróżnia się dwa podstawowe typy widm jonów potomnych:^{5,6}

- Widma MIKE – widma otrzymane w wyniku skanowania sektora elektrycznego przy stałym natężeniu pola magnetycznego.

Technika ta nosi nazwę spektroskopii energii kinetycznej jonów o wybranej masie (MIKES – *Mass-Analyzed Ion Kinetic Energy Spectroscopy*; pełny skrót dotyczy nazwy metody - gdy mówimy o konkretnych widmach, używamy skrótu MIKE). Rejestruje się w niej jony powstające w drugim obszarze wolnym od pola (II FFR). Charakteryzuje się ona dobrą rozdzielczością wejściową i złą rozdzielczością wyjściową. Powoduje to trudności w rozróżnianiu jonów potomnych, różniących się masą o jednostkę. Najważniejszym zastosowaniem tej techniki jest określenie jonów potomnych dla widocznych w widmie jonów fragmentacyjnych oraz jonu molekularnego, czyli, innymi słowy, dla kolejno wybieranych jonów w widmie określa się, które z fragmentów o mniejszych masach są ich jonami potomnymi. Jest to w sposób oczywisty istotne do ustalania mechanizmów fragmentacji. Profil piku jonu potomnego zawiera ponadto cenną informację o energii uwolnionej w trakcie procesu fragmentacji.

- Widma $B/E = \text{const. Linked Scan}$ – widma rejestrowane w wyniku skanowania sprzężonego przy stałym stosunku natężenia pola magnetycznego i elektrycznego (w dalszej części pracy widma te będą oznaczane symbolem B/E).

W ten sposób bada się jony powstające w wyniku rozpadu jonu o wybranej masie w pierwszym obszarze wolnym od pola (I FFR). Cechą charakterystyczną widma B/E jest dobra rozdzielczość wyjściowa (ze względu na zachowanie podwójnego ogniskowanie wiązki jonów), ale niska rozdzielczość wejściowa, powodująca że selekcja jonu macierzystego nie jest doskonała. Ten typ skanowania nie dostarcza informacji o uwalnianej energii kinetycznej, ponieważ jony o tej samej masie lecz różnych energiach kinetycznych będą ogniskowane w tym samym punkcie spektrometru.

W niniejszej pracy były wykorzystane obie wymienione metody, często w obu wariantach: fragmentacji metastabilnej i fragmentacji wywołanej zderzeniami (CID). Badanie

fragmentacji metastabilnej umożliwi opis tych procesów, które wymagają minimalnej energii aktywacji (jon w tych warunkach posiada niewielki nadmiar energii wewnętrznej, co umożliwia mu opuszczenie źródła jonów i rozpad gdzieś pomiędzy źródłem a detektorem). Dotyczy to najczęściej procesów przegrupowania. Z kolei rejestracja rozpadów indukowanych zderzeniami (CID) pozwala scharakteryzować procesy o wyższych energiach aktywacji, których nie obserwuje się w warunkach rozpadu metastabilnego. Pewne komplikacje wnoszą procesy fragmentacji, które przebiegają wyłącznie w źródle jonów i nie dają się odtworzyć w warunkach rozpadów metastabilnych i CID. Jedną z przyczyn tego zjawiska jest bardzo wysoka energia aktywacji tych reakcji. Drugą przyczyną mogą być reakcje przegrupowania jonu molekularnego w źródle, powodujące, że po jego opuszczeniu jon ten ma odmienną strukturę od swojego obojętnego prekursora. Takie reakcje przegrupowania w wielu przypadkach mogą utrudniać interpretację wyników.

2.1.3. Badania widm jonów macierzystych i widm CNL

Opisane powyżej widma jonów potomnych mogą być w razie potrzeby uzupełnione dwoma innymi rodzajami pomiarów:

- Widma $B^2/E = \text{const}$. Linked Scan - widma rejestrowane w wyniku skanownia sprzężonego przy stałym stosunku kwadratu natężenia pola magnetycznego i elektrycznego (w dalszej części pracy widma te będą oznaczane symbolem B^2/E).

Ta metoda umożliwia rejestrację widma wszystkich jonów, będących prekursorami wybranego jonu fragmentacyjnego, tj. jonów macierzystych (*Parent Ion*).

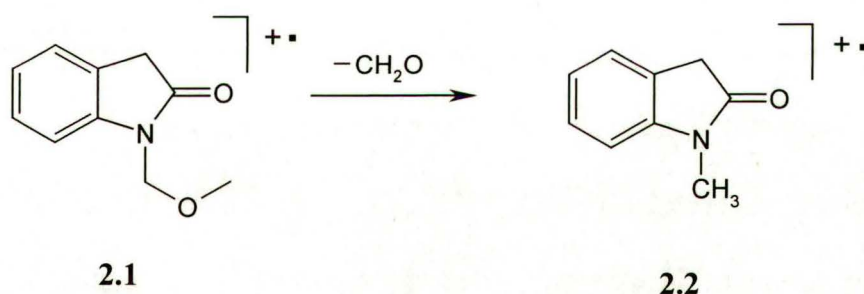
- Widma CNL – widma utraty obojętnego fragmentu o stałej masie (*Constant Neutral Loss Scan*).

Technika CNL umożliwia zarejestrowanie jonów, które rozpadają się, tracąc cząstki obojętne o wybranej masie. Na przykład, wiadomo, że alkohole tracą łatwo cząsteczkę wody.¹ Wykrycie w widmie wszystkich fragmentów, od których następuje oderwanie cząsteczki o masie 18 Da daje podstawy do stwierdzenia z dużym prawdopodobieństwem, że właśnie w tych jonach fragmentacyjnych jest obecna grupa hydroksylowa. Skanowanie CNL prowadzi się w ten sposób, aby spełnione było równanie: $B^2(1-E)/E^2 = \text{const}$.

W tym miejscu warto podkreślić ważny aspekt techniczny realizacji tych pomiarów. W każdym z nich rejestrowane są jony potomne, a dopiero wybrany sposób skanowania pozwala przyporządkować im odpowiednią reakcję fragmentacji i w konsekwencji przypisać masy jonów macierzystych, z których powstają.

2.1.4. Technika aktywacji kolizyjnej

Dane na temat dróg fragmentacji danego jonu, dostarczane przez widma jonów potomnych i macierzystych, jak również przez dokładne pomiary masy, pozwalają na zaproponowanie struktury danego jonu. Bardzo pomocna jest tu dostępna wiedza na temat mechanizmów klasycznych reakcji związków organicznych, przebiegających w fazie skondensowanej. Trzeba jednak być świadomym, że zaproponowane na tej podstawie struktury są w znacznym stopniu hipotetyczne. Niemniej jednak, można je często potwierdzić przez porównanie widm CID MIKE i CID B/E badanego jonu i jonu o tej samej strukturze, otrzymanego w inny sposób. Zastosowane techniki aktywacji kolizyjnej jest niezbędne dla wyrównania różnic w energii jonów, powstających w różnych reakcjach. Przykładem zastosowania tej metody jest ustalenie budowy jonu o masie 147 Da i wzorze sumarycznym C_9H_9NO , powstającego w wyniku oderwania fragmentu CH_2O (formaldehydu) z jonu molekularnego 1-(metoksymetylo)-2-oksindolu (**2.1**) (Schemat 2.1).



Schemat 2.1. Reakcja ekstruzji cząsteczki formaldehydu z jonu molekularnego 1-(metoksymetylo)-2-oksindolu (**2.1**).

Należało przypuszczać, że w wyniku reakcji tworzy się kationorodnik o strukturze 1-metylo-2-oksindolu (**2.2**). W celu potwierdzenia wysuniętej hipotezy zmierzono i porównano widma CID MIKE jonów **2.1** i **2.2** (Rysunek 2.3). Uzyskane widma są jednakowe w granicach błędów doświadczalnego, co potwierdza poprawność założonej struktury.

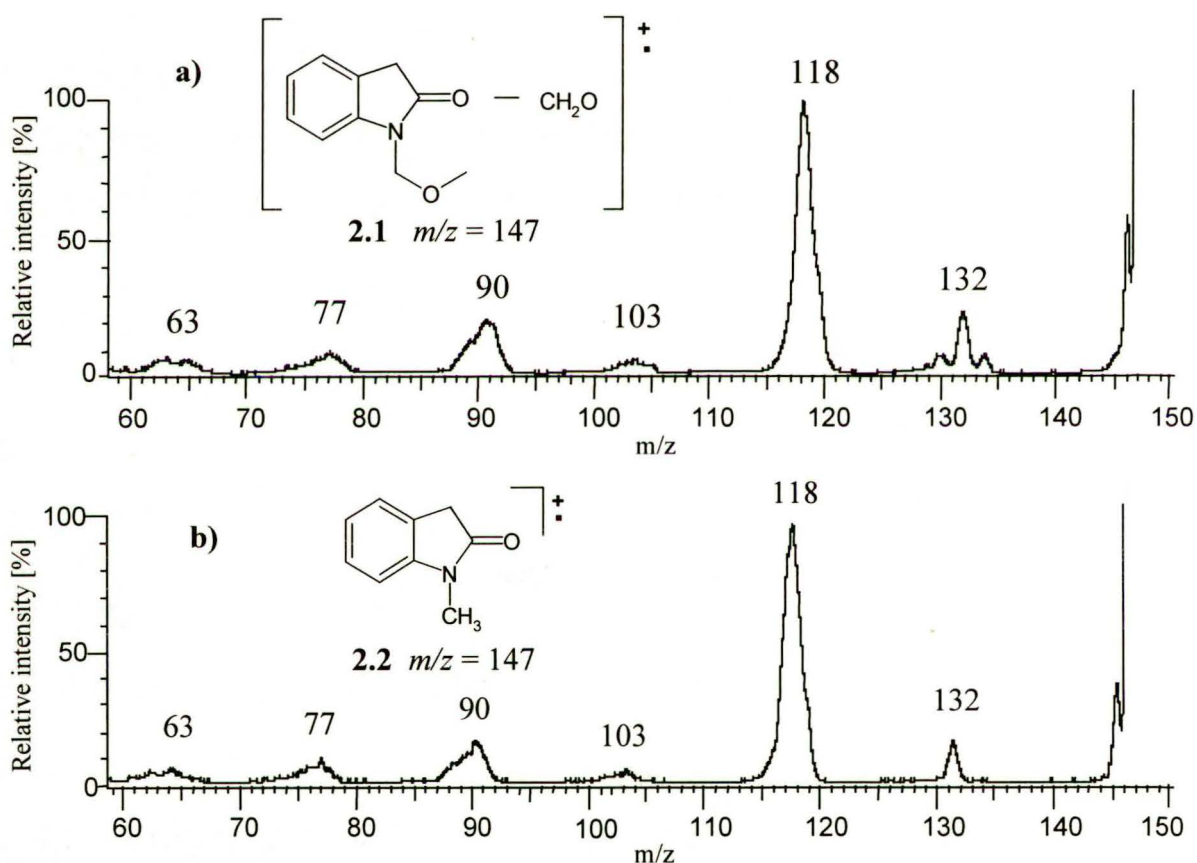
Obszerne dane literaturowe świadczą, że prawdopodobieństwo, iż widma CID MIKE i CID B/E dwóch izomerycznych jonów będą identyczne, jest bardzo małe. Stąd też porównania widm CID MIKE i CID B/E badanego jonu z widmami jonów o znanej strukturze jest jednym z najskuteczniejszych narzędzi badań strukturalnych w spektrometrii mas. Niestety w wielu przypadkach otrzymanie odpowiednich związków modelowych jest niewykonalne, co niewątpliwie stanowi poważne ograniczenie tej metody.

2.1.5. Znakowanie za pomocą trwałych izotopów

Bardzo ważną metodą ustalania budowy jonów fragmentacyjnych jest wprowadzanie do nich trwałych izotopów. W tym celu wykorzystuje się najczęściej związki, w których atomy wodoru zostały zastąpione atomami deuteru. Można wyróżnić dwa sposoby wprowadzania atomów deuteru:

➤ Wymiana bezpośrednia.

Sposób ten jest skuteczny w przypadku związków, zawierających atomy wodoru o charakterze kwasowym.



Rysunek 2.3. Widma CID MIKE: a) jonu o $m/z = 147$ Th otrzymanego w wyniku eliminacji fragmentu CH_2O (formaldehydu) z jonu molekularnego 1-(metoksymetylo)-2-oksindolu (**2.1**); b) jonu molekularnego 1-metylo-2-oksindolu (**2.2**).

Dla N-H i O-H kwasów możliwa jest wymiana bezpośrednio przed pomiarem, polegająca na dodaniu do badanej próbki niewielkiej ilości metanolu- d_1 . Można także podczas pomiaru wprowadzać do źródła jonów ciężką wodę, dzięki czemu nie obserwuje się z powrotem wymiany atomu deuteru na atom wodoru. Ta łatwość „odwrotnej” wymiany jest głównym

problemem w pracy, gdyż w spektrometrze zawsze są obecne ślady pary wodnej. Tą techniką udaje się w praktyce osiągnąć stopień wzbogacenia próbki w atom(y) deuteru rzędu 60-70%.¹

➤ Wymiana preparatywna.

W przypadku trudno wymienialnych atomów wodoru, np. w grupie trideuterometylowej, proces znakowania izotopowego realizuje się na jednym z etapów syntezy badanego związku, stosując standardowe procedury preparatywnej chemii organicznej. Zaletą tej metody jest uzyskanie związku znakowanego o bardzo dużym stosunku D/H. Wprowadzone w ten sposób atomy deuteru nie ulegają wymianie w spektrometrze, co ułatwia interpretację wyników. Oprócz znakowania atomem deuteru stosuje się także, chociaż znacznie rzadziej, znakowanie izotopem ^{13}C . Ma ono tę przewagę nad wprowadzaniem atomu deuteru, że nie obserwuje się tu procesów wymiany izotopowej w źródle jonów. Z eksperymentalnego punktu widzenia wprowadzenie izotopu ^{13}C do cząsteczki jest możliwe jedynie metodą preparatywną. Okazuje się bardzo często, że dopiero połączenie wyników znakowania izotopami ^2H i ^{13}C pozwala na rozwiązanie zadanego problemu. Ze względu na wysoki koszt tylko w wyjątkowych sytuacjach stosuje się znakowanie innymi izotopami, np. ^{15}N , ^{18}O itp. Większość badań ze związkami znakowanymi pozwala uzyskać subtelny wgląd w reakcje fragmentacji, biegnące w spektrometrze. Dzięki temu możliwe staje się również śledzenie sekwencji fragmentacyjnych i postulowanie mechanizmów obserwowanych reakcji.

2.1.6. Wyznaczanie energii kinetycznej uwalnianej w procesach fragmentacji jonów. Znaczenie parametru KER w spektrometrii jonów metastabilnych.

Jak wspomniano już wcześniej (rozdział 2.1.2), widmo MIKE odwzorowuje produkty jonowe, powstające z zadanego jonu macierzystego. Profile pików zawierają w sobie wiele cennych informacji na temat termochemii procesu rozpadu, a także jego mechanizmu. Profil pików zależy od kilku czynników:

- Wartości energii kinetycznej uwalnianej w reakcji fragmentacji – im energia ta jest większa, tym pik jest szerszy;
- Złożoności procesu fragmentacji – w procesie rozpadu jonu M_1 powstaje najczęściej tylko jeden jon potomny o masie M_2 . Niemniej jednak znane są przypadki powstawania dwóch lub większej liczby jonów o tej samej masie (jony izobaryczne). Jony te mogą mieć zarówno jednakowe wzory sumaryczne (jony izomeryczne), jak też różne, np. $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$ i $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}$ ($M = 105$ Da). W tych przypadkach profil pików jest złożony, ponieważ stanowi nałożenie dwóch lub większej liczby pików odpowiadających poszczególnym reakcjom, którym towarzyszą inne wartości uwolnionej energii ;



- Budowy spektrometru – kształt sygnału zależy m.in. od szerokości i wysokości szczelin, wymiarów spektrometru itp.

Idealny kształt sygnału w widmie MIKE daje się opisać za pomocą krzywej Gaussa. Ma to miejsce w przypadku reakcji fragmentacji prowadzących do jednego produktu jonowego i cechujących się niską wartością uwalnianej energii. W miarę wzrostu uwalnianej energii profil piku zaczyna się zmieniać, co tłumaczy się faktem, iż część tworzących się jonów zmienia tor lotu w takim stopniu, że nie dociera do detektora. Takie piki określa się jako „spłaszczone” (*Flat Top Peak*) lub „wglębione” (*Dish Top Peak*).

Pomiar szerokości piku MIKE w połowie jego wysokości umożliwia wyznaczenie energii kinetycznej, uwalnianej w procesie fragmentacji (KER – *Kinetic Energy Release*).⁷⁻⁹ Parametr ten dostarcza cennych informacji na temat procesu fragmentacji. W przypadku fragmentacji metastabilnej jego wartość zależy głównie od energii aktywacji reakcji odwrotnej do reakcji fragmentacji E_{odwr} (Rysunek 2.2). Duże wartości KER (powyżej 100 meV) odpowiadają procesom, w których tworzą się trwałe produkty. Trzeba brać tu pod uwagę nie tylko trwałość powstających jonów, lecz także produktów obojętnych, (tj. cząsteczek, rodników), co zostanie pokazane później na przykładzie omówienia badań fragmentacji *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów. W praktyce, duże wartości KER towarzyszą procesom przegrupowania, w których odrywają się trwałe obojętne cząsteczki. Procesom prostego rozerwania wiązania pojedynczego, w których powstają rodniki, odpowiadają wartości KER rzędu 2 - 20 meV. Na podstawie wartości KER można także wyciągnąć wnioski na temat rodzaju stanu przejściowego reakcji fragmentacji.^{4,7}

Oprócz opisanych wyżej prostych kształtów pików w widmach MIKE spotyka się także kształty bardziej złożone, będące wynikiem superpozycji dwóch lub większej liczby pików. Zjawisko to oznacza, że pik o danej masie odpowiada dwóm lub większej liczbie jonów izobarycznych, powstających z tego samego prekursora w równoległych reakcjach, różniących się wartością uwalnianej energii. Do tego zaliczyć można dwa typy reakcji:

- Reakcje prowadzące do powstania różnych izomerycznych produktów;
- Reakcje, w których odrywają się różne cząsteczki o tej samej masie nominalnej, tj. masie zaokrąglonej do liczb całkowitych, np.: C_2H_4 , CO i N_2 ($M = 28$ Da).

2.1.7. Reakcje jonów z cząsteczkami obojętnymi.

Jedną ze skutecznych metod badania struktury jonów w fazie gazowej jest badanie produktów ich reakcji z cząsteczkami obojętnymi. Do tego celu wykorzystuje się specjalne typy spektrometrów mas, w tym przede wszystkim spektrometry jonowego rezonansu cyklotronowego (ICR - *Ion Cyclotron Resonance*),¹⁰ a w mniejszym stopniu pułapki jonowe (*Ion Trap*).¹¹ W tych urządzeniach możliwe jest utrzymanie jonów o zadanej masie w czasie rzędu kilku lub kilkudziesięciu milisekund) w specjalnej komorze, do której wprowadza się następnie odpowiedni reagent gazowy, po czym po określonym czasie bada się widma produktów zachodzących przemian. Techniki te stosuje się jedynie w nielicznych ośrodkach badawczych, ze względu na znaczne koszty aparatury.

2.1.8. Dowody termochemiczne.

Jedną z metod umożliwiających porównywanie struktur izomerycznych jonów jest wyznaczanie ich ciepł tworzenia.^{4, 12} Wartość tego parametru można uzyskać przez pomiar energii jonizacji (IE) lub potencjału pojawiania się jonu (A) Jeśli dany jon molekularny $M^{+\bullet}$, powstający w wyniku oderwania elektronu od obojętnej cząsteczki M, ulega rozpadowi do jonu potomnego $M_1^{+\bullet}$ i cząstki obojętnej N, to wartości ciepł tworzenia jonów $M^{+\bullet}$ i $M_1^{+\bullet}$: $\Delta H_f(M^{+\bullet})$ i $\Delta H_f(M_1^{+\bullet})$ spełniają zależności:

$$\Delta H_f(M^{+\bullet}) = \Delta H_f(M) + IE(M)$$

$$\Delta H_f(M_1^{+\bullet}) = A(M_1^{+\bullet}) - IE(M) + \Delta H_f(M^{+\bullet}) - \Delta H_f(N)$$

Wartość energii jonizacji IE można zmierzyć z dobrą dokładnością posługując się spektrometrem mas, wykorzystującym fotojonizację. Wartości ciepł tworzenia cząsteczek M i N: $\Delta H_f(M)$ i $\Delta H_f(N)$ i jonów $M^{+\bullet}$: $\Delta H_f(M^{+\bullet})$ są zamieszczane w specjalistycznych tablicach. W wielu przypadkach dane te są niestety niedostępne, co powoduje, że wyznaczenie parametrów termochemicznych jest stosowane w nielicznych laboratoriach na świecie. Niemniej jednak w literaturze fachowej pojawiają się coraz częściej sposoby eliminacji tych braków: powstają dobre schematy szacowania tych wielkości,^{13, 14} przeprowadza się obliczenia półempiryczne i *ab initio* z zadziwiająco dobrą zbieżnością.^{15, 16} Jeśli ciepła tworzenia dwóch izobarycznych jonów są zbliżone do siebie, to uzyskujemy silny dowód na to, że ich struktury mogą być identyczne.

Podobnie duża różnica tych parametrów sugeruje, że mamy do czynienia z jonami o zupełnie różnej budowie.

2.1.9. Techniki obliczeniowe.

Coraz częściej do przewidywania struktur jonów w fazie gazowej stosowane jest podejście, oparte na obliczeniach kwantowych.^{15, 17} Dzieje się to z kilku powodów. Po pierwsze, techniki spektrometrii mas pracują w reżimie bardzo niskich ciśnień, co sprawia, że badane obiekty można traktować jako całkowicie izolowane.¹⁸ Takie podejście jest zaś wymagane przy stosowaniu wielu metod chemii obliczeniowej, np. teorii orbitali molekularnych (MO - *Molecular Orbital*), teorii funkcjonałów gęstości elektronowej (DFT - *Density Functional Theory*). Po drugie, dokonujący się w ostatnich latach szalony postęp chemii komputerowej, przyczynił się do opracowania coraz to doskonalszych metod teoretycznych, które coraz dokładniej odwzorowują rzeczywisty stan badanego układu. Wybór odpowiedniego modelu teoretycznego umożliwia przede wszystkim wyznaczenie optymalnej geometrii substratów, stanów przejściowych i produktów. Jest to pierwszy ważny krok na drodze obliczeniowej, gdyż wiąże się z wiarygodnym i poprawnym opisem powierzchni energii potencjalnej badanej reakcji. W tym celu korzysta się z metod półempirycznych, np. INDO, PM3, AM1, bądź też z metod *ab initio* i DFT. W tych ostatnich przypadkach ważny jest wybór odpowiedniej bazy (*Basis Set*), tj. zespołu zdefiniowanych funkcji falowych. Im bardziej złożona jest dana baza, tym dłużej trwają obliczenia, ale otrzymane wyniki są bardziej wiarygodne. Po zoptymalizowaniu geometrii układu wyznacza się w zależności od potrzeb inne parametry reagujących jonów, m.in.: energię stanu przejściowego, odwrotną energię aktywacji, entropię, entalpię tworzenia, częstości drgań itp. Tak bogaty zestaw danych pozwala przewidzieć uprzywilejowany kanał reakcji fragmentacji w przypadku dwóch konkurencyjnych rozpadów danego jonu M^+ . Jeśli te przewidywania pasują do obserwacji doświadczalnych, możliwe jest potwierdzenie postulowanych struktur jonów.

Ostatnio obserwuje się w literaturze zwiększone zainteresowanie badaczy teoretycznym opisem niekonwencjonalnych cząsteczek lub jonów w fazie gazowej, np. etylenodion - OCCO, diaminokarben - $(NH_2)_2C$, kwas fluoromrówkowy - $FCOOH^+$, fluorek złota - AuF itp. Wiele z tych substancji zostało już wytworzonych i opisanych dzięki technice neutralizacji i powtórnej jonizacji (NRMS - *Neutralization Reionization Mass Spectrometry*).¹⁹ W badaniach takich niestabilnych i niezwykłych układów obliczenia teoretyczne odgrywają istotną rolę. W wielu przypadkach pozwalają przewidywać ich termodynamiczną (nie)stabilność, a także ułatwić przypisywanie im określonej struktury.

2.2. Jedno- i dwucząsteczkowe reakcje jonów w fazie gazowej.

Od dawna fundamentalnym celem spektrometrii mas jest powiązanie struktury cząsteczki badanego związku z jego widmem masowym. Obecny stan wiedzy nie umożliwia teoretycznego przewidzenia wyglądu widma masowego na podstawie wzoru badanego związku (pewien wyjątek stanowią bardzo proste związki). Dlatego też wszystkie poznane do tej pory zależności mają charakter czysto empiryczny. W szczególności, głębsze zrozumienie tych zależności opiera się na lepszym poznaniu chemii jonów w fazie gazowej. Dotyczy to zarówno informacji uzyskiwanych z badań jednocząsteczkowych reakcji fragmentacji, jak też z procesów dwucząsteczkowych, w których śledzi się reakcje, zachodzące pomiędzy wygenerowanymi wcześniej jonami i cząsteczkami obojętnymi.

2.2.1. Jony parzysto- i nieparzystoelektronowe w procesie fragmentacji

W wyniku jonizacji elektronowej tworzące się naładowane dodatnio jony molekularne są zawsze kationorodnikami, czyli cząstkami nieparzystoelektronowymi lub otwartopowłokowymi. W literaturze fachowej przyjęto oznaczać je symbolem $OE^{+\bullet}$ (OE - *Odd Electron Ion*). Jony takie mogą ulegać dwóm podstawowym rozpadom. W pierwszym z nich następuje rozerwanie jednego z wiązań, a produktami są jon parzystoelektronowy, tj. kation, oznaczany symbolicznie EE^+ (EE - *Even Electron Ion*) oraz rodnik R^\bullet . Drugi z nich polega na rozerwaniu dwóch wiązań z utworzeniem kationorodnika i cząstki obojętnej N :



Dla ścisłości należy podkreślić, że pierwszy proces może polegać na rozerwaniu dowolnej, ale nieparzystej liczby wiązań, natomiast drugi - parzystej. Jednak w praktyce równoczesne rozerwanie większej liczby wiązań niż dwa spotyka się rzadko.

Utworzony w reakcji pierwszego typu parzystoelektronowy jon EE^+ może z kolei ulegać dalszemu rozpadowi, dając inny kation i cząsteczkę obojętną lub kationorodnik i rodnik:



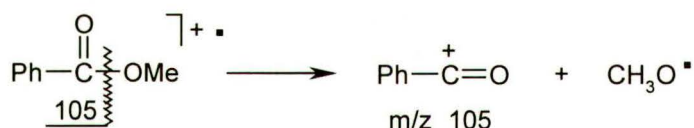
Ze względów energetycznych, w przeważającej większości przypadków, preferowana jest pierwsza reakcja. Ta preferencja zyskała nazwę "reguły parzystości elektronowej" (*Even Electron Rule*) i jest pomocna przede wszystkim przy interpretacji widm związków alifatycznych. Jednakże w przypadku związków aromatycznych, zarówno hetero-, jak i

karbocyklicznych, obserwuje się często procesy biegnące zgodnie z drugim równaniem. Dzieje się tak w przypadkach aromatyzacji lub innych procesach stabilizacji tworzącego się kationorodnika. Bardzo ważnym wyjątkiem od reguły parzystości elektronowej są aromatyczne związki nitrowe. Inne liczne przykłady odstępstw od tej reguły zostały opisane przez Karni i Mandelbauma.²⁰

2.2.2. Jakościowe teorie jednocząsteczkowych procesów fragmentacji

Uprzywilejowane kierunki procesów fragmentacji daje się często przewidzieć na podstawie dwóch uzupełniających się jakościowych teorii fragmentacji - teorii trwałości produktów fragmentacji oraz teorii lokalizacji ładunku.¹

Zgodnie z pierwszą teorią, fragmentacja przebiega w taki sposób, aby jej produktami były możliwie najtrwalsze, tj. najlepiej stabilizowane kationy i rodniki. Założenie to wynika wprost z postulatu Hammonda, głoszącego, że dla procesów endotermicznych, takich jak fragmentacja, struktura stanu przejściowego bliższa jest strukturze produktów reakcji. Każde równanie fragmentacji jest zapisywane w następujący sposób: miejsce pęknięcia wiązania zaznacza się linią falistą, zaś pod spodem umieszcza się masę powstającego produktu jonowego (Schemat 2.2). W opisie tym pomija się lokalizację ładunku i miejsca rodnikowego.



Schemat 2.2. Zapis procesu fragmentacji wg teorii trwałości produktów.

W myśl drugiej z wymienionych teorii proces rozpadu inicjowany jest specyficznym położeniem ładunku lub elektronu w cząsteczce. Towarzysząca temu zmiana położenia elektronów oznaczana jest strzałkami o grocie jednostronnym (w przypadku przemieszczenia jednego elektronu, czyli rozpadu homolitycznego lub dwustronnym (przemieszczenie dwóch elektronów - rozpad heterolityczny) (Schemat 2.3). Warto podkreślić, że stabilizacja ładunku w powstającym produkcie jonowym stanowi jedynie "rodzaj premii", czyniącej reakcję bardziej korzystną.



Schemat 2.3. Zapis procesu fragmentacji wg teorii lokalizacji ładunku.

Trzeba pamiętać, że obie omówione teorie idealnie nie odwzorowują obserwowanych procesów fragmentacji, co wynika z przyjętych *a priori* uproszczeń. Jednakże ze względu na swoją prostotę i uzupełniający charakter są nadal chętnie stosowane w spektrometrii mas.

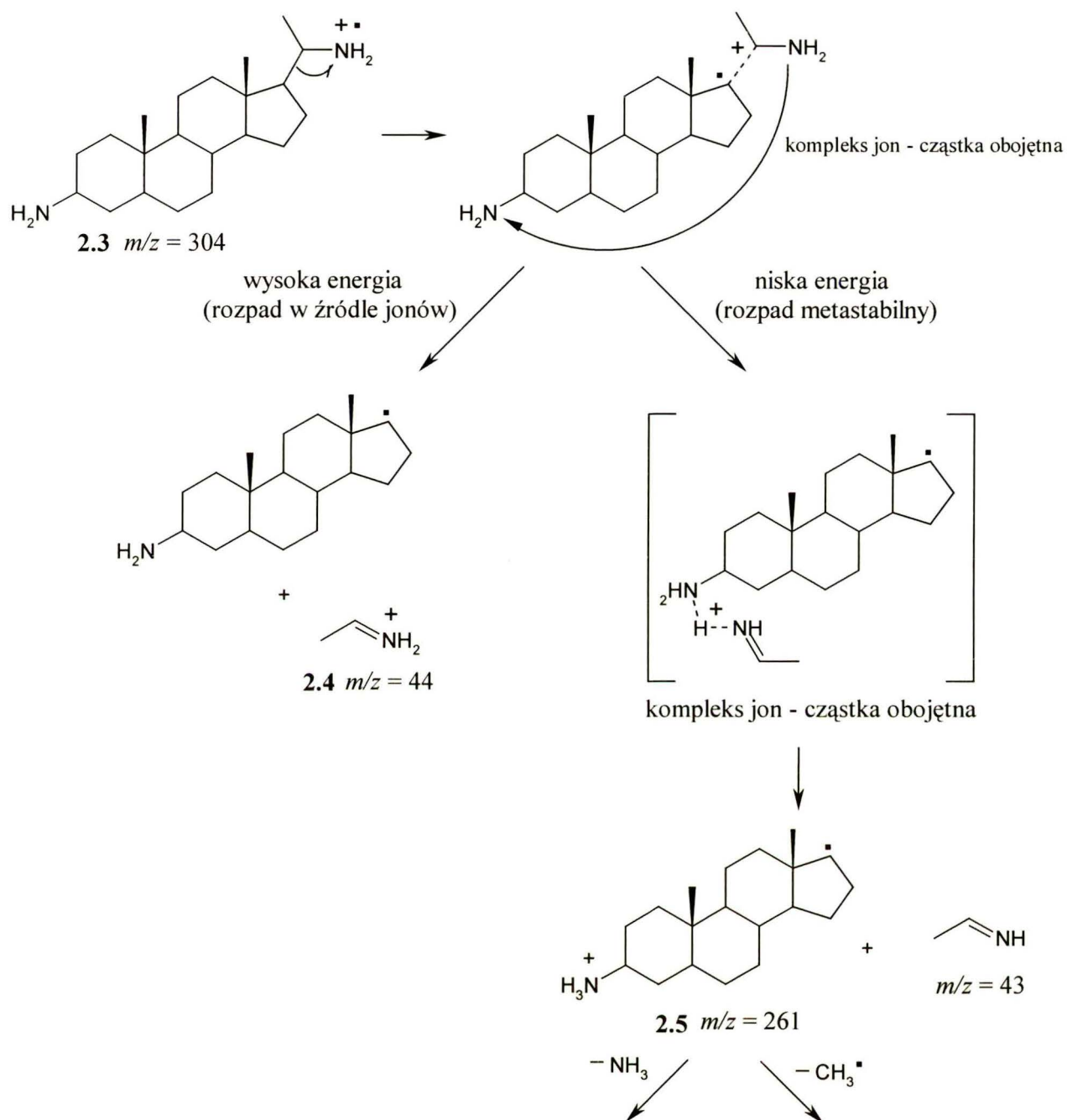
Istotne znaczenie posiadają również opracowane w drugiej połowie XX w. dwie ilościowe teorie procesów fragmentacji: teoria równowagi pozornej QET (QET - *Quasi Equilibrium Theory*) lub RRKM (Ramsberger, Rice, Kassel i Marcus), których podstawą jest opis rozdziału energii reagującego jonu pomiędzy jego stany oscylacyjne i rotacyjne. Dzięki przyjętemu założeniu możliwym jest obliczanie szybkości rozpadu jonów, jak też przewidywanie korzystnych energetycznie ścieżek fragmentacji.

2.2.3. Procesy fragmentacji z udziałem kompleksu jon-cząstka obojętna.

Bardzo interesującą i stosunkowo słabo zbadaną grupę reakcji fragmentacji jonów, zarówno parzysto-, jak i nieparzystoelektronowych, stanowią procesy, w których przebiegu kluczową rolę odgrywają kompleksy jonów (najczęściej kationów) z cząsteczkami obojętnymi (cząsteczkami w przypadku rozpadu kationów parzystoelektronowych i rodnikami w przypadku rozpadu kationorodników). Obszerne przeglądy reakcji tego typu opublikowali niezależnie Longevialle^{21, 22}, Bowen²³, Hammerun²⁴, Grützmacher²⁵, Bouchoux²⁶ i Tajima²⁷. Ponieważ z punktu widzenia niniejszej rozprawy ten typ procesów fragmentacji jest niezmiernie ważny, poniżej omówię go szczegółowo na bazie czterech przykładów, zaczerpniętych z literatury.

Jednym z pierwszych i jednocześnie bardzo spektakularnych przykładów procesów, których wyjaśnienie wymagało przyjęcia założenia o pośredniczeniu w reakcji fragmentacji kompleksu jon-cząstka obojętna (INC - *Ion Neutral Complex*) jest rozpad jonu molekularnego 3,20-diaminopregnanu (**2.3**)^{21, 22} (Schemat 2.4). W wyniku fragmentacji przebiegającej w źródle jonów jon molekularny 3,20-diaminopregnanu (**2.3**, M = 304 Da) rozpada się, dając zgodnie z oczekiwaniem kation etylenoimoniowy (**2.4**). Natomiast podczas fragmentacji przebiegającej w warunkach rozpadu metastabilnego obserwuje się oderwanie fragmentu CH₃-CH=NH, czyli cząsteczki etylenoiminy. Utworzony jon potomny (**2.5**) traci z kolei, między innymi, cząsteczkę amoniaku. W przypadku analogicznego steroidu, zawierającego dwie grupy ND₂ zamiast NH₂, obserwuje się eliminację etylenoiminy z jednym atomem deuteru, a następnie cząsteczki deuterowanego amoniaku - ND₃. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że w warunkach jednocząsteczkowej reakcji fragmentacji musi przebiegać przeniesienie protonu z grupy aminowej w pozycji 20 do grupy aminowej w pozycji 3, mimo, że w macierzystej cząsteczce są one oddalone od siebie o około 10 Å. Analogiczne przemiany obserwuje się dla steroidów o

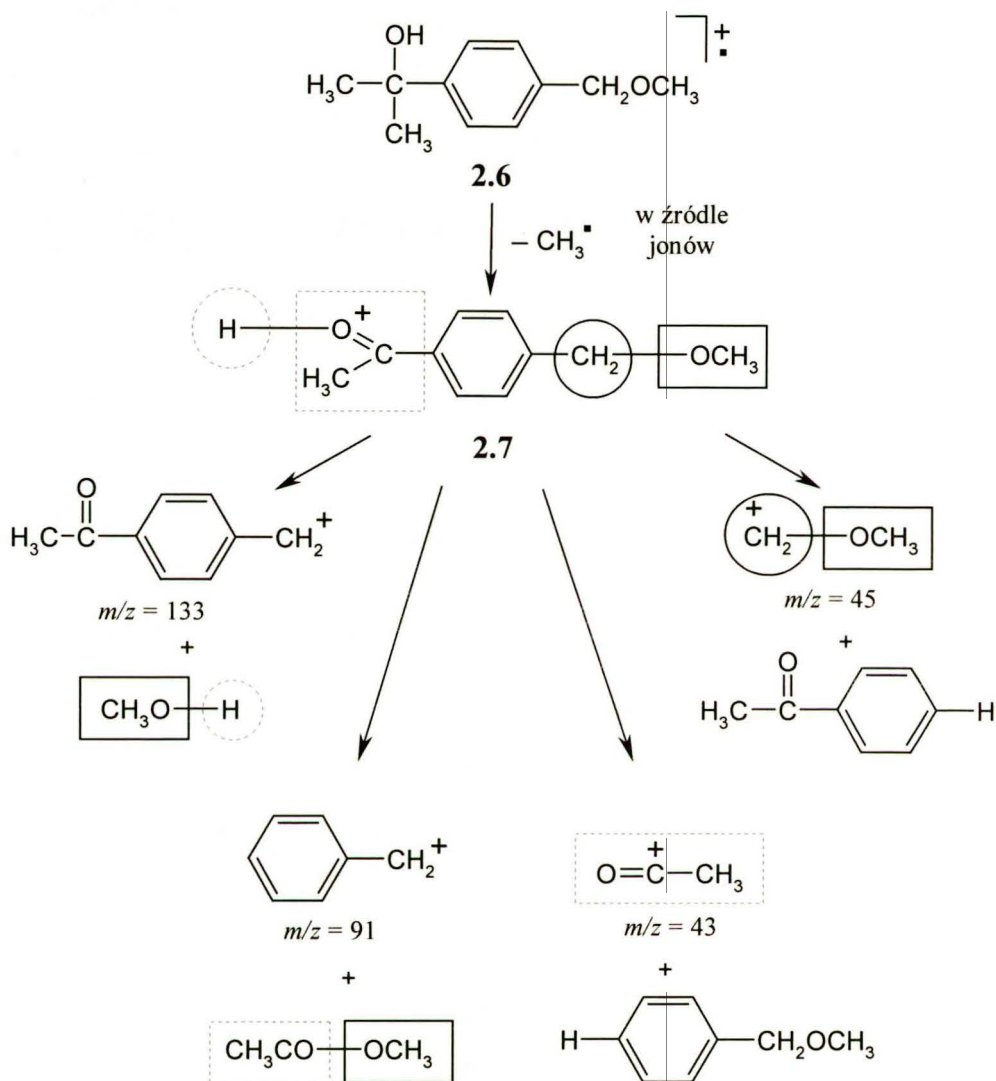
bardzo różnych szkieletach węglowych, zarówno nasyconych, jaki i nienasyconych, co wyklucza możliwość takiego wygięcia szkieletu cząsteczki (nawet po ewentualnym przegrupowaniu), aby grupy aminowe w pozycjach 3 i 20 znalazły się blisko siebie. W celu wyjaśnienia tych zjawisk zaproponowano mechanizm, w którym istotną rolę odgrywa luźno związana para cząsteczek: rodnika reszty steroidowej i kationu etylenoimoniowego (**2.4**). Tworzy się ona w wyniku homolitycznego rozerwania wiązania pomiędzy atomami węgla 17 i 20 (Schemat 2.4). W przypadku, gdy energia jonu molekularnego jest wysoka, tworzące się cząstki szybko oddalają się od siebie i w widmie masowym zarejestrujemy sygnał, odpowiadający kationowi **2.4** (pik przy $m/z = 44$ Th). Jeśli jednak energia jonu molekularnego tylko w niewielkim stopniu przekracza barierę wymaganą do rozerwania wiązania C(17)–C(20), utworzone cząstki pozostaną w pobliżu siebie, przede wszystkim dzięki oddziaływaniu typu ładunek - dipol. Tak luźno związaną parę cząstek nazwano kompleksem jon-cząstka obojętna (INC - *Ion Neutral Complex*).



Schemat 2.4. Rozpad jonu molekularnego 3,20-diaminopregnanu (**2.3**) w warunkach wysokoenergetycznych (w źródle jonów) i niskoenergetycznych (rozpad metastabilny). Dla tego drugiego procesu postuluje się mechanizm z udziałem kompleksu jon - cząstka obojętna.

Cząstki tworzące kompleks mogą przemieszczać się (przede wszystkim obracać) względem siebie^{28, 29}. Właśnie w wyniku takiej rotacji możliwe jest przeniesienie protonu z grupy aminowej kationu etylenoimoniowego do grupy aminowej w pozycji 3. Wykonane obliczenia wskazują, że czas potrzebny do obracania się składników kompleksu jon-cząstka obojętna jest wystarczająco krótki (ok. 10^{-11} s)²², aby mogło nastąpić przeniesienie protonu podczas przelotu przez pierwszy lub drugi obszar wolny od pola spektrometru.

Równie przekonującym dowodem istnienia kompleksów INC w fazie gazowej jest przykład reakcji, opisaney przez Thielkinga i Grützmachera^{25, 30}.

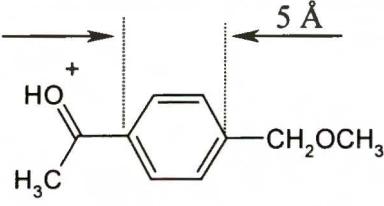
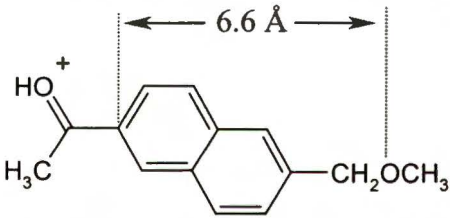
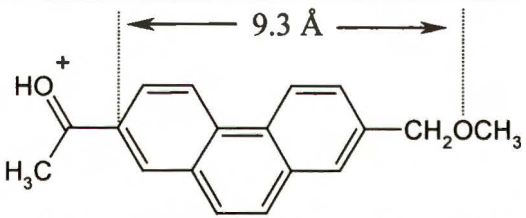
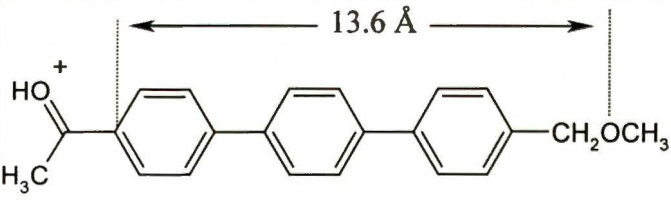


Schemat 2.5. Drogi fragmentacji protonowanego jonu 4-(metoksymetylo)acetofenonu (**2.7**) Prostokątami i kółkami oznaczono schematycznie miejsca cząsteczki, w które wprowadziano atomy deuteru.

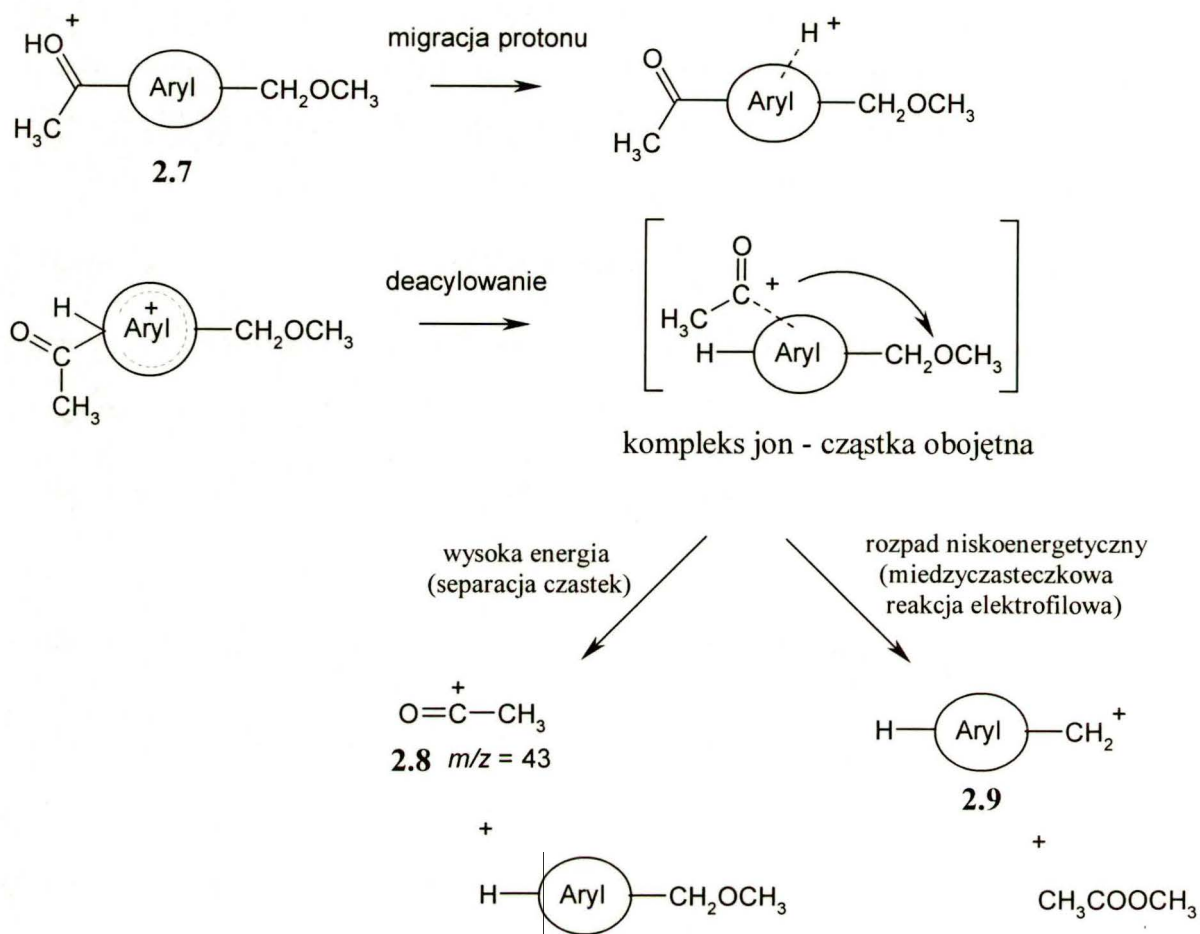
W warunkach metastabilnych rozpad cząsteczek protonowenego acetofenonu z grupą *p*-metoksymetylową (**2.7**), otrzymanego *in situ* w spektrometrze mas w wyniku utraty rodnika metylowego z jonu molekularnego 2-[4-(metoksymetylo)fenylo]-propan-2-olu (**2.6**), prowadzi do powstania czterech produktów jonowych (Schemat 2.5). Produkty jonowe o masach: 45 Da, 43 Da i 133 Da, odpowiadające kationom: $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$, CH_3CO^+ i $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$, tworzą się zgodnie z dobrze znanymi mechanizmami fragmentacji. Najciekawszym obserwowanym procesem jest na pozór trywialna utrata obojętnej cząsteczki octanu metylu. Liczne eksperymenty, przeprowadzone dla deuterowanych pochodnych 2-[4-(metoksymetylo)fenylo]-propan-2-olu (**2.6**) jednoznacznie pokazały, że proces powstawania estru nie zachodzi na drodze

kolejnych eliminacji cząsteczek metanolu, CH_3OH , i ketenu, $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$, z jonu macierzystego (2.7). Okazało się również, że wzrost rozmiaru części aromatycznej sprzyja temu procesowi, co wyraźnie pokazuje analiza porównawcza widm MIKE jonu macierzystego M^+ , zmierzonych dla kilku analogów protonowanego 4-(metoksymetylo)acetofenonu (Tabela 2.1).

Tabela 2.1. Procentowy udział jonów potomnych w widmach MIKE różnych protonowanych ketonów arylo - metylowych typu 2.7.

Jon macierzysty M^+	$[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$	$[\text{M}-\text{PhAc}]^+$	$[\text{M}-\text{AcOCH}_3]^+$
	40	17	33
	5	1	92
	2	–	92
	–	1	86

W celu wyjaśnienia obserwowanych zjawisk zaproponowano mechanizm fragmentacji, w którym istotną rolę odgrywa kompleks luźno związanych para cząsteczek: obojętnego eteru benzylometylowego i kationu acylowego (Schemat 2.6).

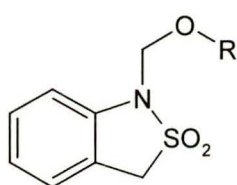
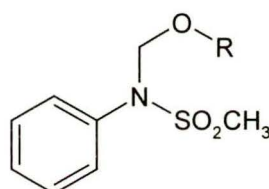


Schemat 2.6. Rozpad jonu typu **2.7** w warunkach wysokoenergetycznych (w źródle jonów) i niskoenergetycznych (rozpad metastabilny). Dla tego drugiego procesu postuluje się mechanizm z udziałem kompleksu jon - cząstka obojętna, prowadzący do utworzenia obojętnej cząsteczki octanu metylu.

Tworzy się on w wyniku migracji protonu z grupy karbonylowej w pozycję *ipso* pierścienia aromatycznego, połączonej z protolitycznym oddysocjowaniem kationu acylowego. W przypadku, gdy energia jonu macierzystego jest wysoka, tworzące się cząstki szybko oddalają się od siebie i w widmie masowym rejestruje się sygnał, odpowiadający kationowi acylowemu (**2.8**) (pik przy $m/z = 43$ Th). Jeśli jednak energia jonu molekularnego tylko w niewielkim stopniu przekracza barierę wymaganą do rozsunięcia obu cząstek na nieskończoną odległość, utworzone produkty pozostaną w pobliżu siebie w dostatecznie długim czasie, umożliwiającym zajście między nimi reakcji chemicznej. W reakcji tej następuje elektrofilowy atak kationu acylowego na atom tlenu grupy metoksymetylowej, prowadząc do utworzenia obojętnej cząsteczki estru i dobrze stabilizowanego kationu **2.9**. Wzrost rozmiaru części aromatycznej w wyjściowej cząsteczce protonowanego ketonu arylo-metylowego (Tabela 2.1) powoduje zwiększoną polaryzowalność cząsteczki obojętnej w powstającym kompleksie INC, co jak pokazują dane literaturowe, sprzyja jego stabilizacji.^{22, 23, 25} Dzięki temu kation acylowy

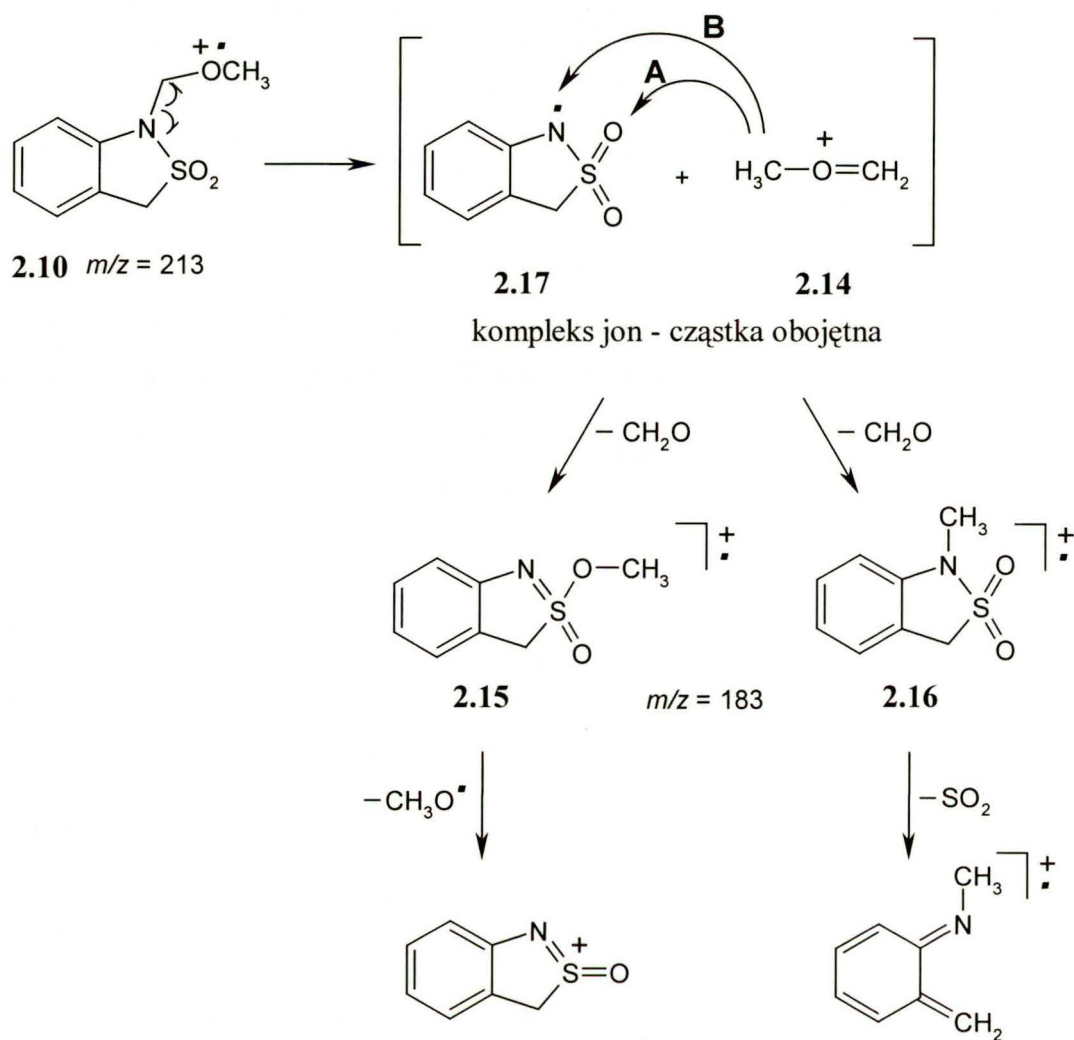
efektywnie "migruje" wzdłuż systemu pierścieni aromatycznych do odległej grupy metoksymetylowej, a obserwowana reakcja tworzenia estru staje się reakcją dominującą. Dodatkowo kompleks eteru benzylometylowego i kationu acylowego stabilizuje moment dipolowy grupy eterowej.

Omówione dotychczas przykłady jednocząsteczkowych reakcji, pokazują, że ich "dziwny" (z punktu widzenia klasycznych reguł fragmentacji) przebieg można najlepiej zinterpretować i wyjaśnić przyjmując, że na jednym z etapów tworzą się kompleksy jon - cząstka obojętna. Taki właśnie mechanizm został zaproponowany także dla jednej z nietypowych reakcji fragmentacji *N*-(alkoksymetylo)benzosultamów (**2.10**) i (**2.11**) i *N*-(alkoksymetylo)sulfonamidów (**2.12**) i (**2.13**)². Ponieważ wyniki tych badań są z punktu widzenia niniejszej pracy bardzo istotne, zatem poświęcę im nieco więcej uwagi.

**2.10** R = CH₃**2.11** R = C₂H₅**2.12** R = CH₃**2.13** R = C₂H₅

W standardowych widmach EI związków tego typu nie obserwuje się w ogóle typowej dla innych znanych benzosultamów eliminacji SO₂, a zamiast niej podstawowym pierwotnym procesem fragmentacji jest homolityczne rozerwanie wiązania C–N z utworzeniem kationu metoksymetylowego, CH₃–O⁺=CH₂ (**2.14**), a ponadto eliminacja fragmentu CH₂O, czyli formalnie cząsteczki aldehydu mrówkowego oraz eliminacja rodnika CH₃O.

Niewątpliwie najciekawszym procesem fragmentacji jest eliminacja CH₂O, gdyż dwie pozostałe reakcje stanowią typowe homolityczne rozpady α. Znakowanie izotopowe wykazało, że cząsteczka formaldehydu odrywa się z fragmentu –CH₂O– grupy alkoksymetylowej połączonej z atomem azotu. Kolejnych interesujących informacji na temat mechanizmu tej reakcji dostarczyły widma MIKE i B/E jonu [M - CH₂O]⁺ przy *m/z* = 183 Th. Okazało się, że jon ten ulega dwóm rozpadom: utracie cząsteczki SO₂ i rodnika OR, przy czym ten drugi proces dominuje. Ponieważ nie było możliwe zaproponowanie jednej struktury dla jonu [M - CH₂O]⁺, która wyjaśniałaby oba procesy fragmentacji, dlatego założono, iż w procesie eliminacji formaldehydu powstają dwa różne jony: (**2.15**) i (**2.16**). Pierwszy z nich musi zawierać fragment –OCH₃, natomiast drugi fragment –SO₂– (Schemat 2.7).



Schemat 2.7. Mechanizm reakcji eliminacji cząsteczki CH_2O z jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)benzosultamu (**2.10**), przebiegającej z udziałem kompleksu jon - cząstka obojętna (INC).

Reakcja rozpoczyna się od homolitycznego rozpadu wiązania C–N, w wyniku czego powstaje kation metoksymetylowy (**2.14**) i odpowiedni rodnik o strukturze benzosultamu (**2.17**). Cząstki te mogą następnie rozdzielić się, w wyniku czego powstaje "samodzielny" jon $\text{CH}_3\text{O}^+=\text{CH}_2$ (**2.14**), odpowiedzialny za główny sygnał w widmie EI *N*-(metoksymetylo)benzosultamu (**2.10**) (warunki wysokoenergetyczne). Obliczenia oparte na metodach mechaniki molekularnej i kwantowej wykazały, że kation **2.14** i rodnik **2.17** mogą także utworzyć korzystny energetycznie kompleks, położony na wykresie zmian energii potencjalnej w studni energetycznej, w którym składnik kationowy znajduje się w pobliżu atomów tlenu grupy SO_2 w części rodnikowej (warunki rozpadu metastabilnego). Jak pokazują liczne doniesienia literaturowe energia stabilizacji takiego kompleksu (E_s), będąca funkcją odległości obu cząstek w kompleksie i elektrycznego momentu dipolowego cząstki obojętnej, wynosi zazwyczaj 50-80 kJ/mol^{22, 23}. Kationowy składnik kompleksu **2.14** jest silnym elektrofilem, wykazującym zdolność do metylowania (szczegółowo omówię to w kolejnym podrozdziale). Dlatego też w ramach

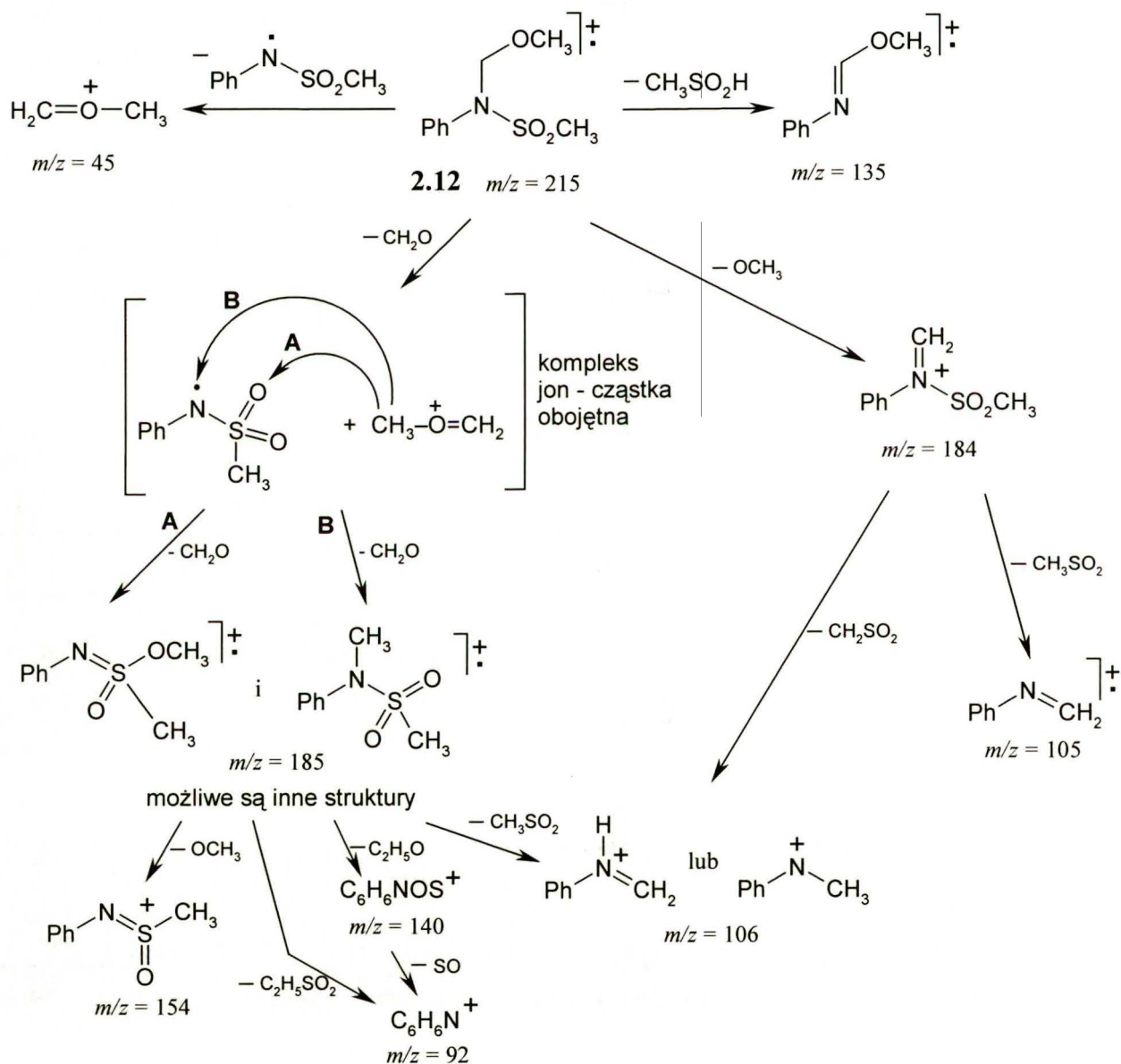
rozważanego kompleksu INC [**2.14** + **2.17**] może zajść proces metylowania nukleofilowego atomu tlenu grupy SO₂ w składniku rodnikowym, prowadzący do jonu **2.15** (droga **A** na Schemacie 2.7), który dalej fragmentuje i odszczepia rodnik metoksylowy. Alternatywnie, choć z mniejszym prawdopodobieństwem, metylowaniu może ulec też atom azotu, dając jon **2.16** (droga **B** na Schemacie 2.7). Jon ten z kolei traci cząsteczkę SO₂. Takie zachowanie kationu metoksymetylowego (**2.14**) można wyjaśnić w świetle teorii twardych i miękkich kwasów i zasad Pearsona. Rodnik **2.17** posiada dwa nukleofilowe centra o różnej twardości: atom tlenu i atom azotu. Ponieważ pierwsze z nich jest znacznie twardsze niż drugie, więc w reakcję z kationem **2.14** (twardy czynnik elektrofilowy) w ramach kompleksu INC chętniej wstąpi atom tlenu grupy SO₂, niż atom azotu.

Stwierdzono również, że bardzo podobny sposób fragmentacji wykazuje jon molekularny *N*-fenylo-*N*-(metoksymetylo)metanosulfonamidu (**2.12**) i jego deuterowanego analogu **2.13**. Podstawowe drogi fragmentacji tych związków przedstawiono na Schemacie 2.8 na przykładzie jonu molekularnego *N*-fenylo-*N*-(metoksymetylo)metanosulfonamidu (**2.12**) ($M = 215$ Da).

Również i w tym przypadku obserwuje się eliminację formaldehydu, którą można wyjaśnić za pomocą opisanego wyżej mechanizmu z udziałem kompleksu jon-cząstka obojętna (INC). Jednak tutaj sytuacja wydaje się być bardziej skomplikowana, ponieważ dalszy proces fragmentacji jonu $[M - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ jest bardziej złożony niż w przypadku odpowiedniego benzosultamu i prawdopodobnie jon ten może ulegać złożonym przegrupowaniom, poprzedzającym fragmentację. Podstawową różnicą w procesie fragmentacji acyklicznego sulfonamidu **2.12** w stosunku do omówionego wyżej benzosultamu **2.10** jest pojawienie się w jego widmie MIKE nie tylko sygnału, odpowiadającego jonowi $[M - 30]^{+\bullet}$ lecz także pików jonu $[M - 31]^+$ w stosunku 1 : 2. Ten wynik wskazuje, że reakcja przegrupowania jonu molekularnego **2.12**, prowadząca do utraty cząsteczki formaldehydu w ramach kompleksu jon - cząstka obojętna, nie wydaje się być tak wysoko preferowana w stosunku do prostej eliminacji rodnika metoksylowego.

Wyniki badań spektralnych, wykonanych przeze mnie dla wielu modelowych związków o pokrewnych strukturach w stosunku do omówionych powyżej, tj. zawierających ugrupowanie *N*-(alkoksymetylowe), przedstawię szczegółowo w części "Wyniki własne".

Pomimo wielu przykładów jednocząsteczkowych procesów fragmentacji, biegnących poprzez luźno powiązany (głównie elektrostatycznie) zespół cząstek, tj. poprzez kompleksy jon - cząstka obojętna (INC), istnieje ciągle zapotrzebowanie lepszego poznania natury takich układów. Dlatego też każdego roku pojawiają się nowe przykłady "nietypowych" procesów fragmentacji, których wyjaśnienie opiera się na mechanizmie z udziałem kompleksów INC. Znaczącą rolę odgrywają tu obliczenia teoretyczne, które w wielu wypadkach potwierdzają obserwowane eksperymentalnie niezwykle zjawiska.



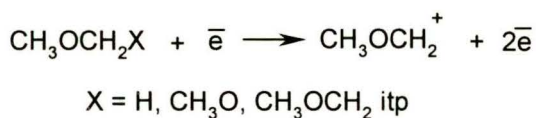
Schemat 2.8. Podstawowe drogi fragmentacji *N*-fenylo-*N*-(metoksymetylo)metanosulfonamidu (2.12). Eliminację cząsteczki CH_2O wyjaśnia się poprzez mechanizm jon - cząstka obojętna.

2.2.4. Otrzymywanie i reakcje kationu $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ w fazie gazowej.

Oprócz jednocząsteczkowych procesów zachodzących w fazie gazowej, równie ciekawe są procesy dwucząsteczkowe, w których wytwarza się jony za pomocą dowolnej techniki jonizacji, a następnie poddaje się je reakcji z innymi jonami lub cząstkami obojętnymi w spektrometrze mas. Uzyskane w ten sposób dane stanowią źródło cennych informacji, umożliwiających m.in. wyjaśnienia mechanizmów reakcji związków organicznych. Niewątpliwym walorem tej metody jest możliwość śledzenia przemian chemicznych w warunkach wolnych od rozpuszczalników. Tego typu podejście omówię na przykładzie chemii kationu metoksymetylowego (**2.14**) w fazie gazowej.

Chemia kationu metoksymetylowego (**2.14**) w fazie gazowej jest przedmiotem zainteresowania badaczy od wielu lat. Wynika to z kilku powodów. Po pierwsze kation metoksymetylowy jest przykładem ambidentnego czynnika elektrofilowego, co oznacza, że cząstka ta może reagować na atomie węgla grupy metylowej lub metylenowej. Zatem z mechanistycznego punktu widzenia istotnym jest znajomość czynników, mających wpływ na regioselektywność tych reakcji. Po drugie kation $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ jest jednym z reaktywnych reagentów jonowych, powstających w wyniku jonizacji chemicznej (CI - *Chemical Ionization*) eteru dimetylowego. Ponieważ związek ten okazuje się być dobrym i szeroko stosowanym gazem reagującym w tej technice,³¹ zatem znajomość chemii kationu metoksykarbeniowego w fazie gazowej wydaje się być istotna. Po trzecie jon **2.14** jest reaktywnym intermedialem w chemii eterów chlorometylowo-metylowych, których kancerogenne działanie zostało już potwierdzone. Ten fakt skłonił wielu badaczy do przestudiowania reaktywności kationu $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ w fazie gazowej względem prostych biocząsteczek, np. aminokwasów.^{32, 33}

W literaturze opisane są dwa podstawowe sposoby generowania kationu metoksymetylowego w fazie gazowej.³⁴ 1) jonizacja elektronowa związków, zawierających fragment CH_3OCH_2- w cząsteczce, np. eter dimetylowy:³⁴



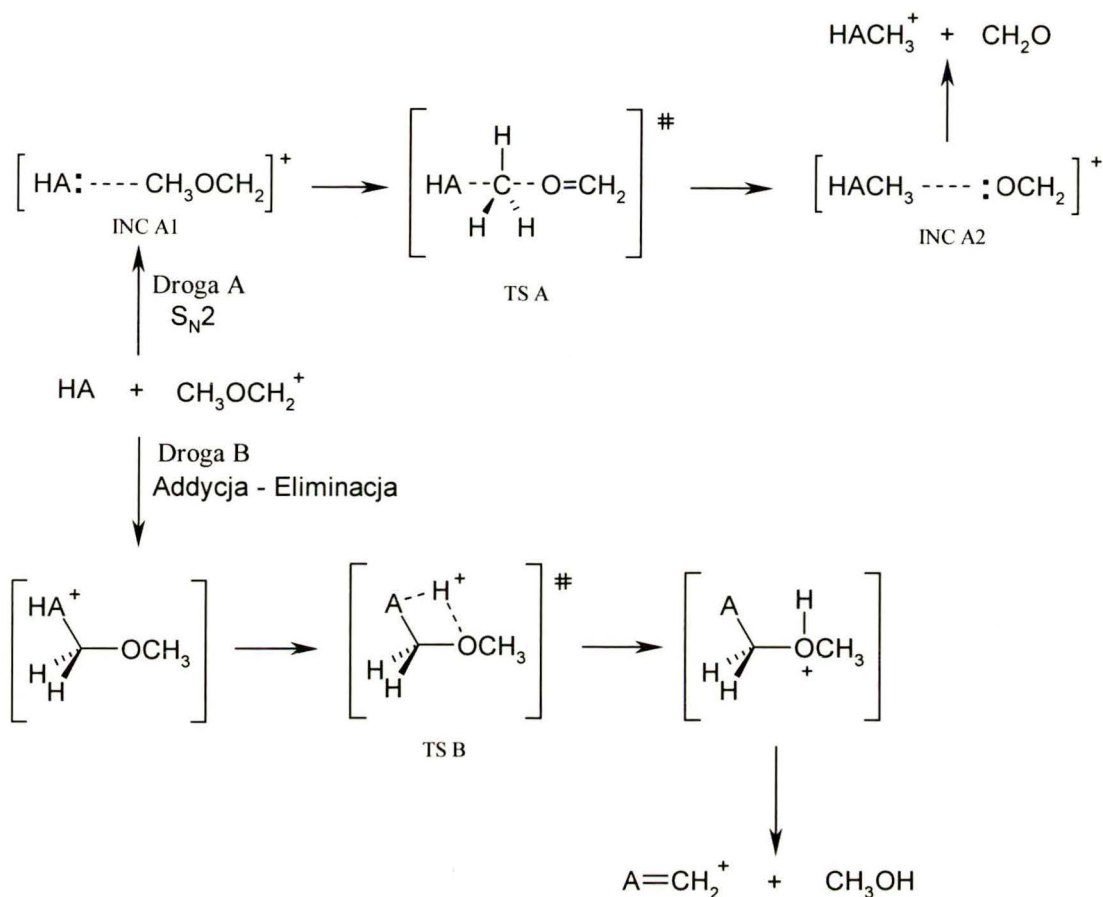
2) Jonizacja chemiczna z użyciem różnych gazów reagujących (technika CI), np.: dimetoksymetanu.³⁵

W badaniach dwucząsteczkowych reakcji omawianego kationu **2.14** w fazie gazowej z obojętnymi cząsteczkami stosuje się różne techniki pomiarowe spektrometrii mas, m.in.: wielostopniowe eksperymenty typu MS/MS,^{32, 33, 35, 36} kwadropolową pułapkę jonową (*Ion*

Trap),^{37, 38} spektrometrię cyklotronowego rezonansu jonowego z transformacją Fouriera FT-ICR (FT-ICR - *Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance*),³⁸⁻⁴¹ wysokociśnieniową spektrometrię z jonizacją pulsacyjną HPMS (HPMS - *Pulsed Ionization High-Pressure Mass Spectrometry*),⁴² techniki przepływowe SIFT (SIFT - *Selected Ion FlowTube*), Flowing Afterglow.^{34, 43, 44} Ostatnie trzy techniki umożliwiają dodatkowo badanie kinetyki procesów dwucząsteczkowych, biegnących w fazie gazowej. Dzięki nim można wyznaczać wiele istotnych parametrów reakcji, m.in. stałe szybkości, powinowactwo cząstki X do kationu metylowego MCA(X) itp. Techniki te, ze względu na duże koszty aparatury, stosuje się tylko w nielicznych ośrodkach na świecie.

Istnieje wiele danych pokazujących zachowanie kationu metoksymetylowego wobec czynników nukleofilowych w fazie gazowej. Ze względu na jego ambidentność można wyróżnić dwa podstawowe i konkurencyjne typy procesów: reakcje na atomie węgla grupy metylowej i reakcje na atomie węgla grupy metylenowej (Schemat 2.9). Pierwsza z nich (droga A na Schemacie 2.9) jest typową reakcją substytucji nukleofilowej, biegnącej poprzez pięciowiązalny stan przejściowy (TS A) i dwa pośrednie kompleksy jon - cząstka obojętna (INC A1 i INC A2). Rozdział finalnego kompleksu INC A2 prowadzi do wydzielenia obojętnej cząsteczki formaldehydu oraz metylowanego produktu jonowego. Na wykresie zmian energii potencjalnej (PES - *Potencial Energy Surface*) w trakcie reakcji obserwuje się występowanie dwóch lokalnych minimów, co odpowiada klasycznemu dwustudniowemu profilowi PES wg Braumana dla reakcji S_N2.³⁴ Całkowitą energetykę reakcji metylowania można oszacować na podstawie różnic w powinowactwach do kationu metylowego wyjściowego nukleofila HA MCA(HA) i powstającego formaldehydu MCA(CH₂O).³⁵ Nie zawsze jednak termodynamiczny parametr MCA(X) jest dostępny. W tych przypadkach często korzysta się z obliczeń *ab initio* lub z eksperymentalnie wyznaczanych wartości ciepła tworzenia jonów i cząstek obojętnych.

Zauważono, że efektywne metylowanie za pomocą kationu metoksymetylowego w fazie gazowej zachodzi dla acetonitrylu,⁴⁴ eteru etylowego,⁴¹ jak również acetaldehydu i acetonu³⁸ oraz wyższych alifatycznych aldehydów i ketonów.³⁹ Warto zauważyć, iż reakcja tego typu może również przebiegać w procesie, zachodzącym w ramach kompleksu INC, który utworzył się w następstwie pierwotnego jednocząsteczkowego rozpadu jonu molekularnego. Dobrym tego przykładem jest utrata cząsteczki formaldehydu z jonu M^{+•} N-(metoksymetylo)benzosultamu (2.10), opisana w podrozdziale 2.2.3 niniejszej pracy.



Schemat 2.9. Dwie podstawowe i konkurencyjne drogi reakcji kationu metoksymetylowego z czynnikiem nukleofilowym HA w fazie gazowej.

Druga z konkurencyjnych dwucząsteczkowych reakcji kationu metoksykarbeniowego (oznaczona w Schemacie 2.9 jako droga B) wymaga tworzenia wiązania pomiędzy wyjściowym nukleofilem HA i atomem węgla grupy metylenowej w $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$. W wyniku znakowania deuterem okazało się, że utworzony addukt ulega wolnemu przesunięciu protonu 1,3 od cząsteczki nukleofila do atomu tlenu grupy metoksylowej. Odbywa się to poprzez cykliczny stan przejściowy TS B (Schemat 2.9). Dalsze przegrupowanie prowadzi do utraty cząsteczki metanolu i stabilnego produktu jonowego ACH_2^+ . Badając szczegółowo reakcje kationu metoksymetylowego z różnymi alkoholami Audier i McMahon zauważyli, że wyższe ciśnienie w miejscu zachodzenia reakcji (np. w źródle jonów CI) przyspiesza przesunięcie 1,3 protonu w addukcie, co tłumaczy się faktem, że temu procesowi sprzyja druga cząsteczka alkoholu, która działa jako katalizator⁴⁰.

Omawiany proces wynika z elektrofilowego charakteru kationu $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$. Po etapie addycji obserwuje się etap eliminacji, dlatego też cały ten proces określa się mianem reakcji addycji - eliminacji. Spośród wielu czynników nukleofilowych, poddanych reakcji z kationem metoksymetylowym jedynie kilka ulega przemianie w myśl drogi B (Schemat 2.9). Dotyczy to

reakcji z toluenem⁴³ i benzenem³⁴, amoniakiem,⁴⁵ jak również z aminami pierwszo- i drugorzędowymi^{34, 44}.

W przypadku alkoholi alifatycznych⁴⁰ oraz amin trzeciorzędowych^{34, 44} kation **2.14** tworzy jedynie trwałe kowalencyjne addukty typu $[\text{HA} \cdot \text{CH}_2\text{OCH}_3]^+$.

Przeprowadzono również badania zachowania kationu metoksymetylowego wobec bardziej złożonych czynników nukleofilowych, jak aminokwasy (glicyna³³, cysteina³²), czy antybiotyki nukleozydowe (adenozyna, urydyna³⁷). Ze względu na rosnącą ilość centrów reakcyjnych w tych cząsteczkach obserwuje się wiele finalnych produktów, będących wynikiem zarówno addycji - eliminacji, alkilowania, jak i przegrupowań w tych miejscach. Badania te, będące domeną modnej obecnie biospektrometrii mas, mają na celu poznanie reaktywności biocząsteczek. Coraz częściej obserwowane dwucząsteczkowe procesy w fazie gazowej są stosowane do modelowania bioprocessów (np. mutagenyzy spowodowanej wielopierścieniowymi węglowodorami aromatycznymi), czy wręcz są stosowane w analityce do detekcji biologicznych zanieczyszczeń środowiska³³.

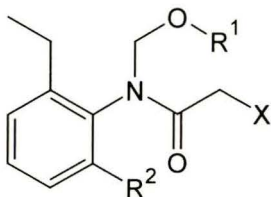
Przytoczone przykłady pokazują, że chemia kationu metoksymetylowego (**2.14**) w fazie gazowej jest bardzo intensywnie eksplorowana. Praktycznie każdego roku pojawiają się nowe prace z tej tematyki, co świadczy o nieustannym zainteresowaniu badaczy tym tematem. Ogólnie rzecz biorąc dwucząsteczkowe reakcje w fazie gazowej są nadal wyzwaniem, gdyż dzięki takim badaniom możliwe jest badanie mechanizmów wielu reakcji organicznych, jak również śledzenie procesów, nie zachodzących w fazie skondensowanej. Dwucząsteczkowe reakcje w spektrometrii mas stanowią więc doskonałe uzupełnienie procesów jednocząsteczkowych reakcji fragmentacji.

2.3. Informacje literaturowe na temat widm masowych związków badanych i pokrewnych

W niniejszym podrozdziale omówię zwięźle informacje dostępne w literaturze na temat widm masowych pochodnych *N*-(alkoksymetylo)anilidów oraz różnych laktamów i sultamów, zawierających grupę alkoksymetylową, $-\text{CH}_2\text{OR}$, na atomie azotu, a także związków pokrewnych o zbliżonej budowie cząsteczek, dla których można oczekiwać przebiegu fragmentacji analogicznej do związków badanych.

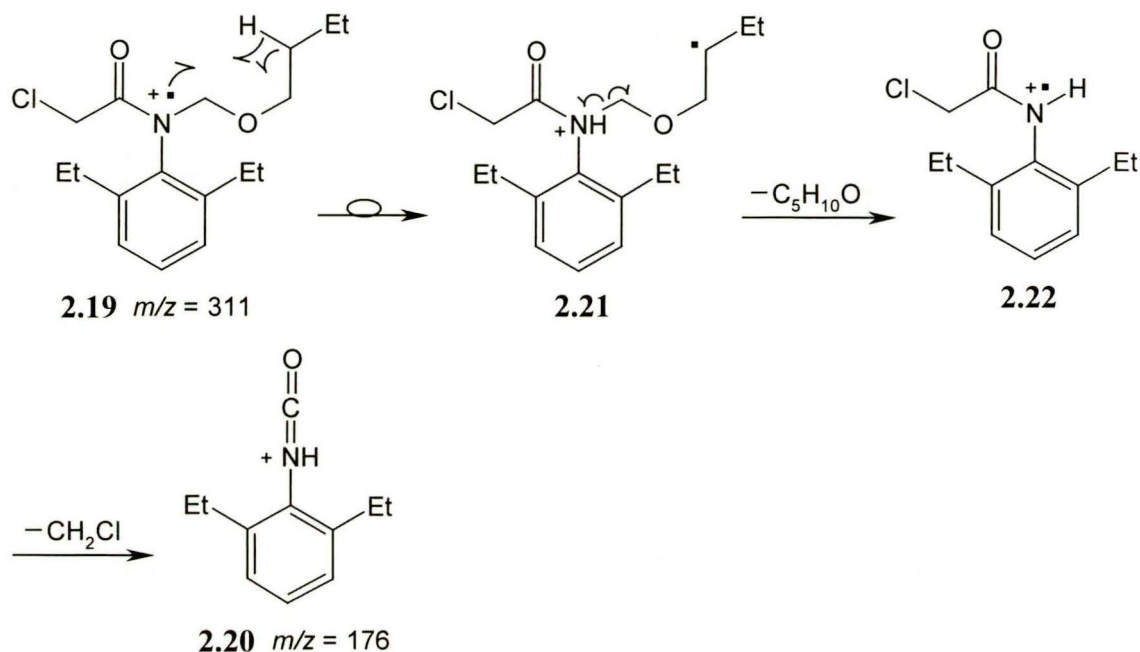
2.3.1. Pochodne *N*-(alkoksymetylo)anilidów i związki pokrewne.

W literaturze brak jest informacji na temat widm masowych pochodnych *N*-alkoksymetylowych acetanilidu, benzanilidu i formanilidu. Istnieje natomiast kilka prac, w których opisano jednocząsteczkowe reakcje fragmentacji związków o zbliżonym szkielecie:



Ważnymi przykładami tych związków są: 2-chloro-*N*-(2',6'-dietylofenylo)-*N*-(metoksymetylo)acetamid ($M = 269$ Da) ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{Cl}$) (**2.18**) i 2-chloro-*N*-(butoksymetylo)-*N*-(2',6'-dietylofenylo)acetamid ($M = 311$ Da) ($R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $X = \text{Cl}$) (**2.19**). Substancje te są herbicydami stosowanymi w rolnictwie w zwalczaniu chwastów na polach zbóż, kukurydzy, ryżu i soi. Widma masowe tych związków dostępne w literaturze zostały zarejestrowane jedynie w celach dokumentacyjnych, co oznacza, że w pracach tych nie analizowano ich fragmentacji.⁴⁶⁻⁵⁰ Niemniej jednak na podstawie zamieszczonych danych można stwierdzić, że jony molekularne tych związków tracą rodnik alkoksylowy R^1O^\bullet , cząsteczkę alkoholu R^1OH i rodnik alkoksymetylowy $R^1OCH_2^\bullet$ oraz kation alkoksymetylowy $R^1OCH_2^+$. Najbardziej intensywne sygnały w widmie odpowiadają złożonym reakcjom eliminacji cząsteczki alkoholu R^1OH i fragmentu CH_2Cl oraz cząsteczki alkoholu R^1OH i fragmentu COCH_2Cl . Dodatkowo w widmie butachloru (**2.19**) obecny jest bardzo intensywny sygnał ($m/z = 176$ Th), odpowiadający formalnie utracie fragmentu o masie 135 Da z jonu molekularnego. Sygnał ten pojawia się również w opublikowanych przez Jacobsena i wsp.⁵¹ niekompletnych opisach widmach masowych innych homologów omawianych pochodnych chloroacetanilidów ($R^1 = \text{Et}, n\text{-Pr}, \text{izo-Pr}, n\text{-Bu}, \text{tert-Bu}$, $R^2 = \text{Et}$, $X = \text{Cl}$). Najprawdopodobniej odpowiada on stabilnemu parzystoelektronowemu kationowi **2.20**, powstającemu w wyniku złożonych reakcji (Schemat 2.10). Reakcja ta może rozpoczynać się klasycznym sześciocentrowym przeniesieniem wodoru (przegrupowanie McLaffertiego). Utworzony dystoniczny jon **2.21** traci z kolei obojętny fragment $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$. W ten sposób powstaje kationorodnik **2.22**, o strukturze 2-chloro-*N*-(2',6'-dietylofenylo)acetamidu (**2.23**), który w kolejnym etapie reakcji eliminuje fragment CH_2Cl , co prowadzi do powstania jonu **2.20** przy $m/z = 176$ Th. Porównanie widma masowego wzorcowego 2-chloro-*N*-(2',6'-dietylofenylo)-

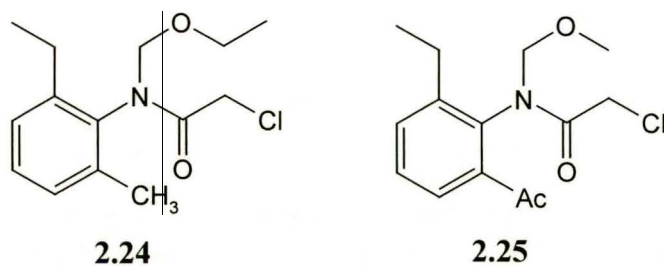
acetamidu (**2.23**) potwierdza wysuniętą hipotezę, gdyż jedyny najintensywniejszy sygnał w widmie tego związku przy $m/z = 176$ Th odpowiada utracie grupy CH_2Cl z jego jonu molekularnego.



Schemat 2.10. Prawdopodobny mechanizm fragmentacji homologicznych pochodnych chloroacetanilidów na przykładzie reakcji jonu molekularnego 2-chloro-*N*-(butoksymetylo)-*N*-(2,6'-dietylofenylo)acetamidu (**2.19**), prowadzący do powstania jonu **2.20** o największej intensywności w widmie.

Wydaje się ponadto, że kluczową rolę w tych przemianach odgrywa atom wodoru w pozycji 4 w grupie alkoksylowej. Jego brak, jak ma to miejsce w przypadku pochodnej **2.18**, powoduje, że w widmie masowym sygnał przy $m/z = 176$ Th nie występuje w ogóle.

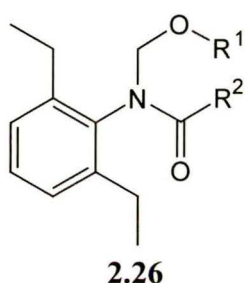
Opisano także widma masowe związków **2.24** i **2.25**, jednak bez interpretacji:^{52, 53}



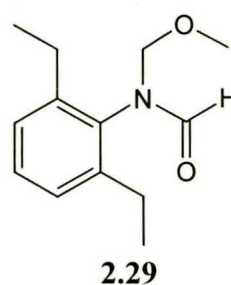
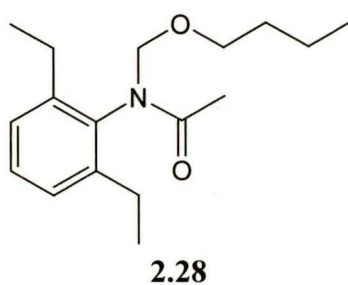
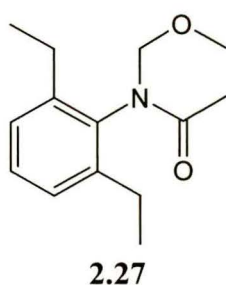
Związek **2.24**, o nazwie zwyczajowej acetochlor ($M = 269$ Da), jest przykładem bliskiego analogu alachloru (**2.18**) i podobnie jak on jest wykorzystywany w rolnictwie jako środek efektywnie zwalczający chwasty w uprawach zbóż. Drugi z wymienionych związków **2.25** ($M = 283$ Da) stanowi produkt fotodegradacji alachloru (**2.18**). Na podstawie podanych mas jonów fragmentacyjnych (w przypadku **2.25** są to dane niepełne) można stwierdzić, że pierwszy

z nich **2.24** fragmentuje na drogach podobnych jak butachlor (**2.19**) (tj. w widmie masowym obserwuje się jony: $[M^+]$, $[M - Cl^*]$, $[M - EtO^*]$, $[M - EtOH]$, $[M - EtOCH_2^*]$, $[M - EtOH - CH_2Cl^*]$, $[M - C_3H_6O - CH_2Cl^*]$, $[M - EtOH - COCH_2Cl^*]$, $[Et-O^+=CH_2]$) natomiast drugi **2.25** niemal analogicznie jak alachlor (**2.18**) (tj. w widmie masowym obserwuje się następujące jony: $[M^+]$, $[M - MeO^*]$, $[M - MeOH]$, $[M - MeOCH_2^*]$, $[M - MeOH - CH_2Cl^*]$, $[M - MeOH - COCH_2Cl^*]$, $[Me-O^+=CH_2]$). Dodatkowo w widmie acetochloru **2.24** pojawia się sygnał, odpowiadający utracie rodnika etylowego $[M - Et^*]$.

Znane są również widma masowe związków o ogólnym wzorze **2.26**:

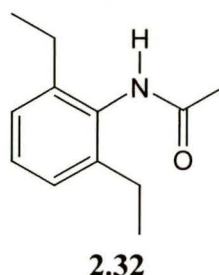
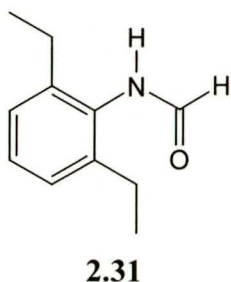
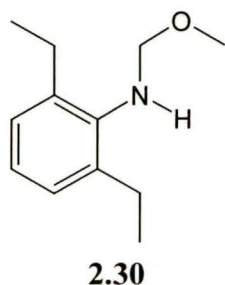


Przykładami tych związków są *N*-(2',6'-dietylofenylo)-*N*-(metoksymetylo)acetamid ($M = 235$ Da) ($R^1 = R^2 = CH_3$) (**2.27**) i *N*-(butoksymetylo)-*N*-(2',6'-dietylofenylo)acetamid ($M = 277$ Da) ($R^1 = CH_3CH_2CH_2CH_2$, $R^2 = CH_3$) (**2.28**) i *N*-(2',6'-dietylofenylo)-*N*-(metoksymetylo)formanilid ($M = 221$ Da) ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) (**2.29**). Widma masowe tych związków są zostały opublikowane przez kilka niezależnych ośrodków, badających produkty biodegradacji alachloru (**2.18**) i butachloru (**2.19**) w środowisku naturalnym.^{47, 49, 50, 54}



W pracach tych nie analizowano procesów fragmentacji, a zamieszczone widma posłużyły jedynie do celów analitycznych. Niemniej z danych tych można wyciągnąć kilka interesujących wniosków. Po pierwsze, w widmach masowych pochodnych acetylowych **2.27** i **2.28** obserwuje się wyraźny sygnał $[M - R^1]^+$, odpowiadający heterolitycznemu rozerwaniu wiązania O-R¹. Natomiast proces ten nie przebiega dla żadnego z wcześniej omówionych pochodnych chloroacetanilidowych, z wyjątkiem acetochloru (**2.24**).

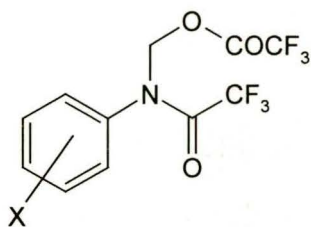
Co ciekawe rozpadu tego nie obserwuje się również dla jonu molekularnego *N*-(2',6'-dietylofenylo)-*N*-(metoksymetylo)aminy (**2.30**),⁴⁷ jak również dla pochodnej *N*-(2',6'-dietylofenylo)-*N*-(metoksymetylo)formanilidu (**2.29**).⁵⁴ Jednak już w widmie innych pochodnych: *N*-(2',6'-dietylofenylo)-*N*-formyloaminy (**2.31**) i *N*-(2',6'-dietylofenylo)-*N*-acetyloaminy (**2.32**) oderwanie rodnika metylowego z jonu molekularnego staje się znowu jest procesem istotnym.⁵⁴



Ta nieregularność skłoniła mnie do szczegółowego zbadania omawianego procesu utraty rodnika alkilowego. Jednak jako wzorce zastosowałem prostsze pochodne *N*-(alkoksymetylo)anilidów, nie zawierające podstawników etylowych w pozycjach 2' i 6' pierścienia fenylowego.

Inne jednocząsteczkowe rozpady, jakim ulegają jony molekularne związków o wzorze ogólnym **2.26**, obejmują m.in.: utratę cząsteczki alkoholu R^1OH , fragmentów R^1O , R^1OCH_2 , jak również bardziej złożone procesy: połączone eliminacje R^1OH i R^2CO , R^1OH i R^1CO oraz R^1 i R^1CO (gdzie $R^1 = R^2 - H$).

W pracy Giumanini i wsp.⁵⁵ opisane są reakcje jednocząsteczkowej fragmentacji pochodnych *N*-[(trifluoroacetyloksy)metylo]trifluoroacetanilidu (**2.33**), zawierających różne podstawniki, zarówno elektrodonorowe, jak i elektronoakceptorowe, w pierścieniu fenylowym:



X = H, alkil, alkoksyl, Cl, Br, F, CN

2.33

Autorzy zarejestrowali 12 widm masowych dla różnych podstawników X, jak również dla kolejnych 12 ich deuterowanych analogów, posiadających grupę (trifluoroacetyloksy)dideutero-metylową na atomie azotu. Na tej podstawie zaproponowali ogólny schemat rozpadu związków **2.33**. Niestety, wiele proponowanych ścieżek fragmentacji oraz struktur powstających jonów nie zostało potwierdzonych za pomocą specjalnych technik spektrometrii mas, opartych o analizę

jonów metastabilnych (techniki te opisałem w rozdziale 2.1). Z tego powodu do wielu danych, szczególnie postulowanych struktur jonów, należy podchodzić z dużą ostrożnością. Wspólnymi reakcjami rozpadu jonu molekularnego dla wszystkich badanych pochodnych są eliminacje rodników: CF_3 , CF_3CO , CF_3COO . Najciekawszym jednak zaobserwowanym procesem wydaje się być utrata obojętnego fragmentu formaldehydu z jonu molekularnego **2.33**. Znakowanie izotopowe badanych związków pokazało, że cząsteczka CH_2O odrywa się z fragmentu $-\text{CH}_2\text{-O}$ -grupy *N*-(trifluoroacetyloksy)metylowej. Względne intensywności jonów fragmentacyjnych pokazały, że proces ten nie należy do reakcji marginalnych. Jednak na podstawie zamieszczonych danych trudno postulować mechanizm, poprzez jaki biegnie omawiana reakcja. Wiadomo jedynie, że w jon fragmentacyjny, powstający wyniku eliminacji formaldehydu, traci z kolei grupę trifluoroacetylową CF_3CO .

Johnstone i Payling⁵⁶ opisali reakcje fragmentacji *N*-alkilowych i *N*-arylowych pochodnych trifluoroacetamidu, acetanilidu i chloroacetanilidu **2.34**:

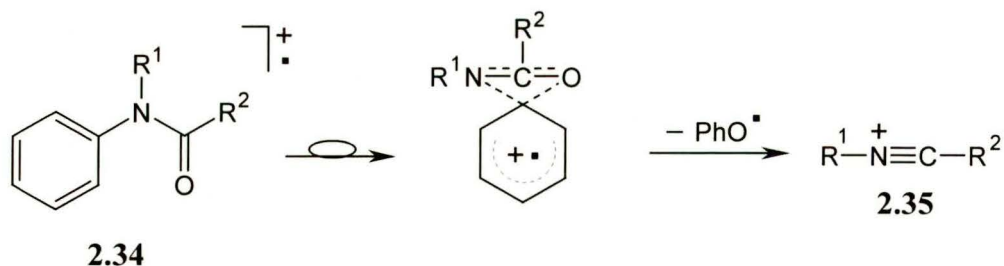


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{alkil}, \text{aryl}$

$\text{R}^2 = \text{CH}_3 \text{ i } \text{CF}_3$

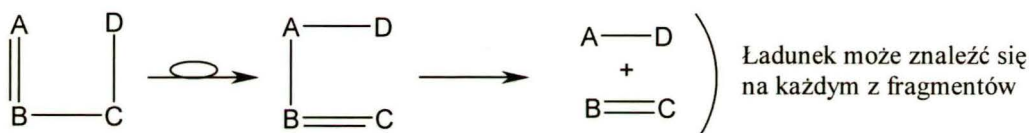
2.34

Oprócz "klasycznych" rozpadów, charakterystycznych dla związków acylowych, tj. połączonych eliminacji rodnika R^2 i cząsteczki CO lub ketenu dla pochodnej acetanilidowej, autorzy zaobserwowali bardzo interesującą fragmentację, w wyniku której eliminacji ulegał fragment o składzie $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$, czyli rodnik fenoksyłowy. Produktem tej reakcji jest kation **2.35** (Schemat 2.11). Produkt ten tworzy się w wyniku migracji grupy fenyłowej od atomu azotu do atomu tlenu.



Schemat 2.11. Mechanizm utraty rodnika fenoksykowego z jonu molekularnego **2.34**.

Tego typu przegrupowanie jest szczególnie charakterystyczne dla pochodnych karbonylowych oraz tiokarbonylowych i przebiega zgodnie z ogólnym schematem:



Schemat 2.12. Mechanizm czterocentrowego przegrupowania jonów w fazie gazowej.

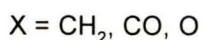
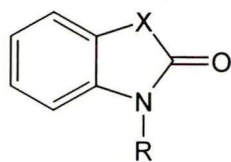
Obszerny artykuł przeglądowy na temat reakcji tego typu w fazie gazowej opublikował Bentley i Johnstone.⁵⁷ Zauważono, że migracja grupy D zachodzi zawsze w kierunku atomu bardziej elektroujemnego (np. od atomu azotu do tlenu jak w przypadku **2.34**) lub bardziej polaryzowalnego (np. od atomu azotu do siarki).

Przykładem tego ostatniego procesu jest opisany przez Broxtona i Rowe⁵⁸ proces utraty rodnika tiofenoksykowego z jonu molekularnego tioanilidów oraz ich *N*-metylowych pochodnych. Dla większości badanych związków rozpad ten był procesem dominującym, co potwierdzono w oparciu o techniki jonów metastabilnych i dokładne pomiary mas badanych jonów. Oba pomiary wykonano za pomocą dwusektorowego spektrometru o podwójnym ogniskowaniu. Warto dodać, że reakcji eliminacji rodnika tiofenoksykowego towarzyszyła znaczna wartość KER (100 - 134 meV), co jest charakterystyczne dla procesów przegrupowań jonów w fazie gazowej. Innymi konkurencyjnymi, jednocząsteczkowymi rozpadami tioanilidów oraz ich *N*-metylowych pochodnych było tworzenie jonów $[M - H]^+$ oraz tioacyliowych $[R - C^+ = S]$, gdzie $R = H, CH_3, Ar$.

2.3.2. Pochodne *N*-alkoksymetylowe wybranych laktamów i sultamów.

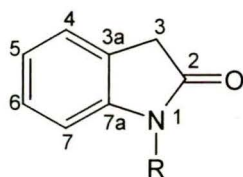
W niniejszym podrozdziale opis danych spektralnych ograniczę do wybranych *N*-alkoksymetylowych laktamów i sultamów oraz związków strukturalnie pokrewnych, które są istotne z punktu widzenia rozprawy.

Znane są widma masowe związków o ogólnym wzorze **2.36**:



2.36

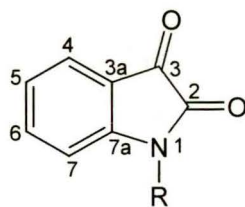
Porter⁵⁹ opisał podstawowe drogi fragmentacji 2-oksindolu (**2.37**; R = H):



2.37

Stwierdził on, że podstawowym procesem fragmentacji jonu molekularnego tego związku jest ekstruzja CO, połączona z następczą eliminacją cząsteczki HCN. Znakowanie izotopowe wykazało, że źródłem węgla w cząsteczce HCN jest angularny atom węgla C-7a pierścienia 2-oksindolu. W pracach Hino⁶⁰ i Browna⁶¹ opisane są *N*-alkilowe pochodne 2-oksindolu (**2.37**). Autorzy pokazali, że pochodne te fragmentują w sposób podobny do opisanego przez Portera. Brak jest natomiast danych na temat widm pochodnych 1-(alkoksymetylo)-2-oksindoli (**2.36**, R = R¹OCH₂; X = -CH₂-).

Również brak jest danych na temat fragmentacji *N*-(alkoksymetylo)izatyny (**2.36**, R = R¹OCH₂; X = CO). Znane są natomiast ścieżki fragmentacji samej izatyny (**2.38**) i jej *N*-metylowych pochodnych **2.39**.^{62, 63}

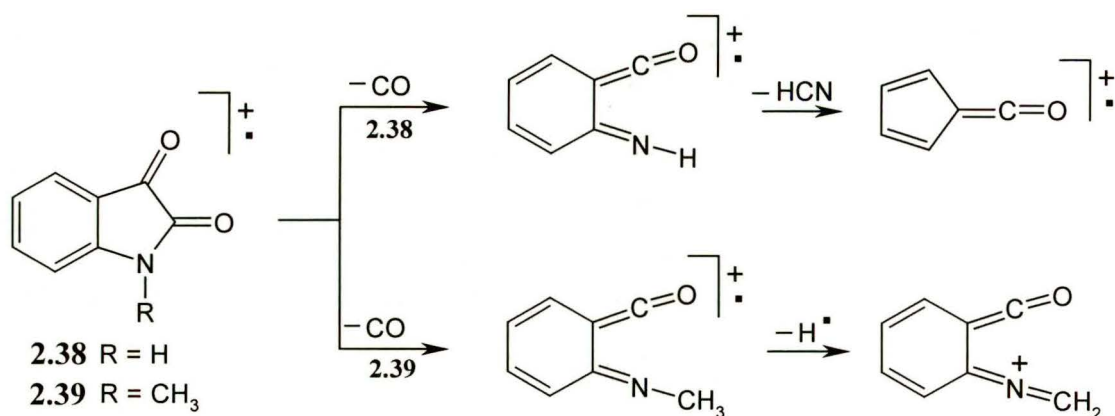


2.38 R = H

2.39 R = CH₃

Jon molekularny izatyny (**2.38**) traci CO i HCN, a następnie kolejną cząsteczkę CO. Jak wykazało znakowanie izotopem węgla ¹³C, pierwsza cząsteczka CO eliminuje się z grupy karbonylowej, w skład której wchodzi atom węgla C-2. Stwierdzono również, że podstawnik metylowy na atomie azotu izatyny (**2.39**) modyfikuje nieco jej drogi fragmentacji, co pokazano

na schemacie 2.13.

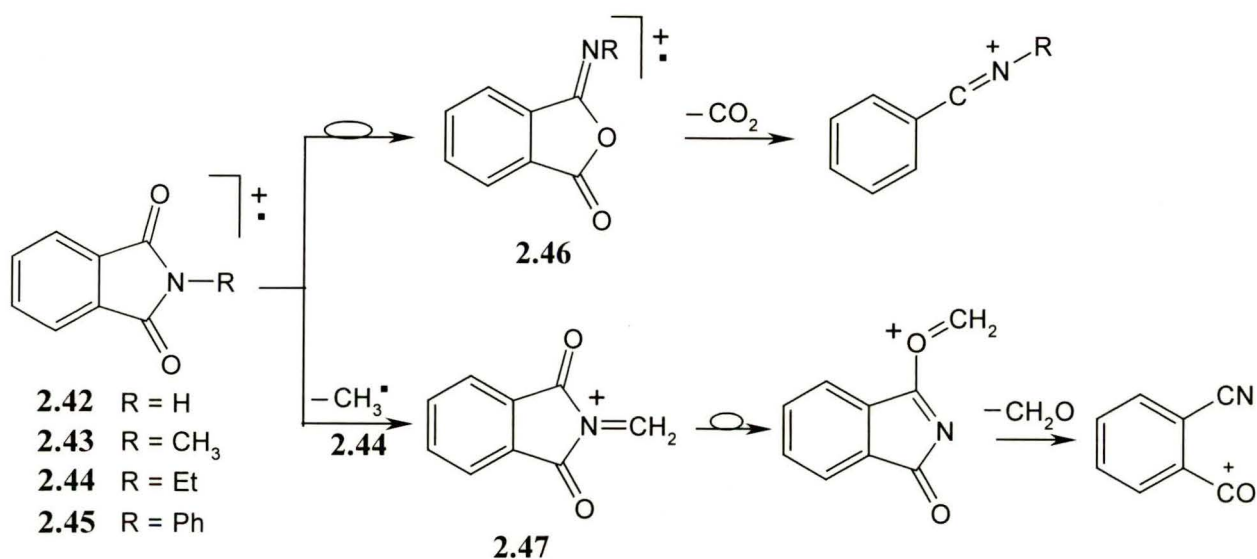


Schemat 2.13. Podstawowe drogi fragmentacji izatyny (**2.38**) i jej pochodnej *N*-metylowej **2.39**.

W literaturze opisane są również widma masowe związku **2.40**, jednak bez interpretacji. Również i w tym przypadku brak danych na temat fragmentacji jego pochodnych *N*-alkoksymetylowych.



Ważnymi z punktu widzenia niniejszej pracy są *N*-alkoksymetylowe pochodne ftalimidu. Wprawdzie opisano widmo *N*-(metoksymetylo)ftalimidu (**2.41**), jednak opis ten jest niepełny.⁶⁴ Dodatkowo w pracy tej nie analizowano procesu fragmentacji.



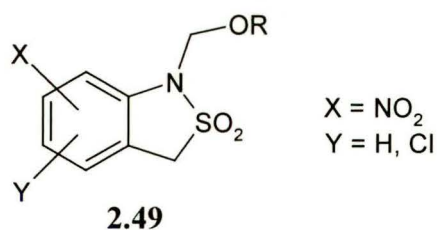
Schemat 2.14. Podstawowe drogi fragmentacji ftalimidu (**2.42**) i jego pochodnych.

Niemniej znane są drogi rozpadu samego ftalimidu (**2.42**) i jego pochodnych, zawierających grupy: metylową (**2.43**), etylową (**2.44**) i fenylową (**2.45**) na atomie azotu. W widmach masowych tych związków pojawia się bardzo intensywny jon, odpowiadający utracie CO₂. Postuluje się, że proces ten przebiega przez izoimid **2.46**,⁶⁵ co pokazuje schemat 2.14. Dodatkowo, w widmie masowym pochodnej *N*-etylowej **2.44** obserwuje się intensywny sygnał, odpowiadający utracie rodnika metylowego, połączonego z dalszą eliminacją cząsteczki formaldehydu^{57, 66} (Schemat 2.14). Zakłada się, że proces ten biegnie pochodną iminową **2.47** zgodnie z czterocentrowym przegrupowaniem, który omówiłem na zakończenie podrozdziału 2.3.1 (Schemat 2.12).

Kolejnymi związkami istotnymi w niniejszej rozprawie, których widma masowe są opisane w literaturze, są związki heterocykliczne o ogólnym wzorze **2.48**:

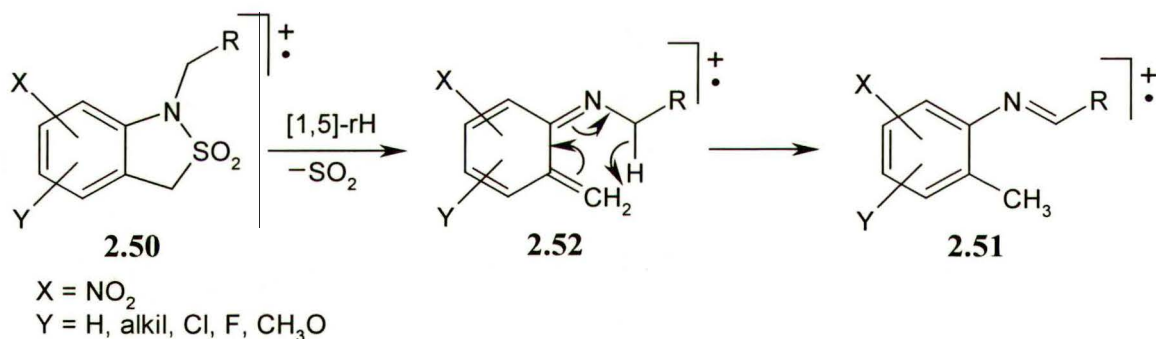


Jednym z tych związków jest 2,2-ditlenek 1-(alkoksymetylo)-2,1-benzizotiazoliny, zwany dalej *N*-(alkoksymetylo)benzosultamem (**2.49**), którego fragmentację szczegółowo opisał Danikiewicz i wsp.²



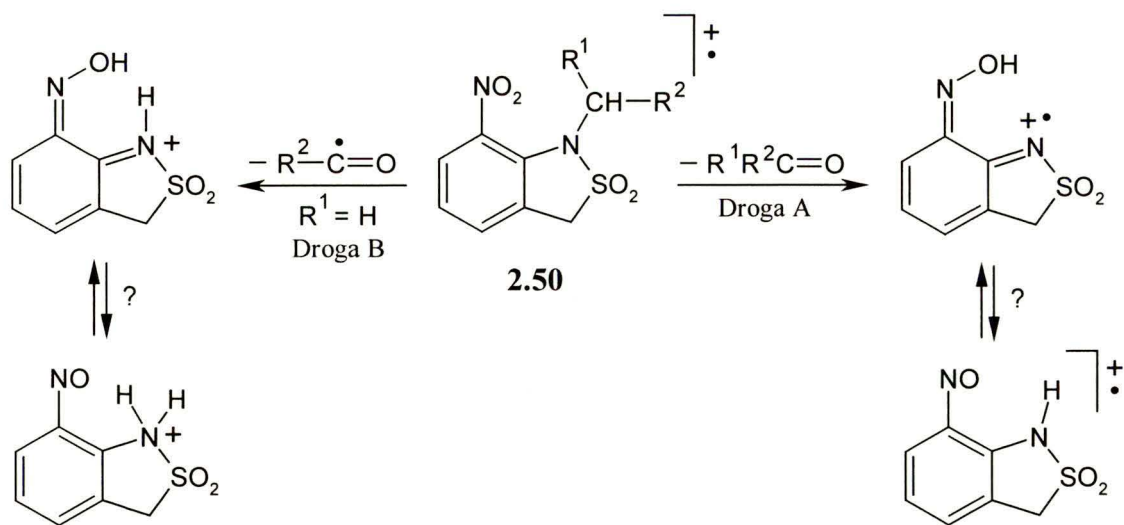
Stwierdzili oni, że jon molekularny związków **2.49** traci cząsteczkę formaldehydu niezależnie od podstawnika R w grupie *N*-alkoksymetylowej. Mechanizm tego procesu szczegółowo opisałem w podrozdziale 2.2.3 na przykładzie pochodnej *N*-metoksymetylowej **2.10**.

W kolejnych swych pracach autorzy ci badali także *N*-alkilowe pochodne benzosultamów **2.50**.⁶⁷⁻⁷⁰ Uzyskane obszerne wyniki pozwoliły stwierdzić, że dla większości zbadanych benzosultamów podstawowym procesem fragmentacji jonu molekularnego jest cheletropowa eliminacja cząsteczki SO₂. Kończącym produktem tej reakcji jest jon o strukturze odpowiedniej aldiminy (**2.51**). Jon ten może tworzyć się w wyniku sigmatropowego przegrupowania aza-*orto*-ksylilenu (**2.52**), powstającego jako produkt pierwotny lub też bezpośrednio z jonu molekularnego **2.50** (Schemat 2.15):



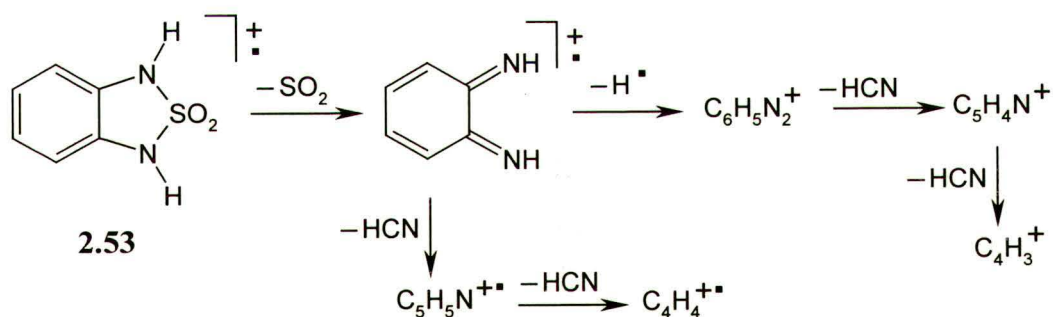
Schemat 2.15. Główny mechanizm fragmentacji pochodnych *N*-alkilobenzosultamów **2.50**.

Benzosultamy **2.50** z grupą nitrową w pozycji 7 nie ulegają reakcji ekstruzji cząsteczki SO₂ lecz innym interesującym przemianom, zaliczanym do grupy efektów *peri* (*Proximity Effect* - Efekt Bliskości Przestrzennej Reagujących Podstawników), w wyniku których eliminacji ulegają cząsteczka odpowiedniego aldehydu (względnie ketonu) (droga A na Schemacie 2.16) lub rodnik acylowy (droga B na Schemacie 2.16). Jest to konsekwencja wzajemnego usytuowania grupy alkilowej na atomie azotu i grupy nitrowej w wyjściowej cząsteczce benzosultamu.



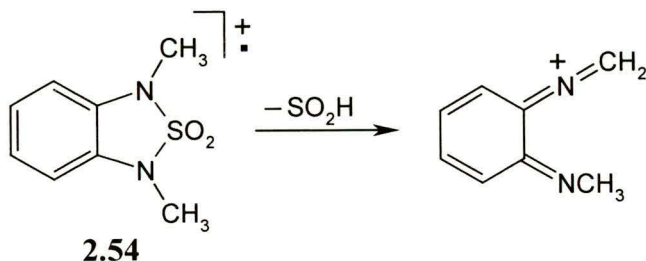
Schemat 2.16. Mechanizmy reakcji eliminacji rodniczka acylowego oraz aldehydu (lub ketonu) z jonu molekularnego 1-alkilo-7-nitrobenzosultamów **2.50**.

Fragmentację związków zawierających dwa atomy azotu w pierścieniu pięciocłonowym o wzorze ogólnym **2.48** badali Bancroft i wsp.⁷¹ Stwierdzili oni, że eliminacja cząsteczki SO₂ jest praktycznie jedynym procesem fragmentacji jonu molekularnego 2,2-ditlenku 1*H*, 2*H*-2,1,3-benzotiadiazoliny (**2.53**) (Schemat 2.17).



Schemat 2.17. Podstawowa droga fragmentacji związku **2.53**.

Natomiast pochodna *N,N'*-dimetylowa tego związku **2.54** traci w pierwszym etapie fragment SO₂H, dając podstawowy jon w widmie (Schemat 2.18).

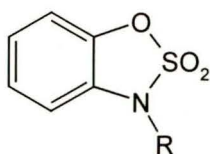


Schemat 2.18. Podstawowa droga fragmentacji związku **2.54**.

Wydaje się prawdopodobne, że jest to w rzeczywistości proces dwuetapowy, w którym po

eliminacji cząsteczki SO₂ następuje bardzo szybkie oderwanie atomu wodoru.

W literaturze opublikowane jest też widmo masowe związku **2.55**, jednak bez analizy fragmentacji.⁷²

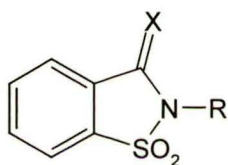


R = H, CH₃

2.55

Na podstawie podanych mas jonów fragmentacyjnych można stwierdzić, iż związek ten traci fragment SO₂H.

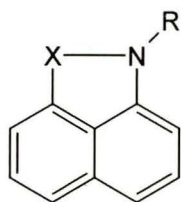
Dalszymi analogami benzosultamów o pierścieniu pięciocłonowym, będących przedmiotem tej pracy, są związki, zawierające grupę sulfonową związaną bezpośrednio z pierścieniem benzenowym, tj. pochodne sacharyny (**2.56**).



2.56

Widma tych związków były badane przez wiele zespołów, poczynając od lat 60.^{57, 73} Stwierdzono, że dla pochodnych *N*-alkoksymetylowych (**2.57**; X = O; R = *n*-PrOCH₂), (**2.58**; X = O; R = *izo*-PrOCH₂) największe znaczenie ma reakcja eliminacji rodnika alkoksymetylowego. Następczym etapem tego procesu jest eliminacja cząsteczki SO₂. Dla pochodnych *N*-alkilowych, np. (**2.59**; X = O; R = Me) największe znaczenie ma reakcja eliminacji SO₂ z jonu molekularnego. Wraz z rosnącą długością podstawnika R, np. dla związków **2.60** (X = O; R = Et) i **2.61** (X = O; R = *n*-Pr) zaczynają dominować procesy fragmentacji zachodzące na tym podstawniku, tj. procesy eliminacji rodnika alkilowego (α -eliminacja względem atomu azotu) oraz cząsteczki olefiny (w wyniku podwójnego przegrupowanie wodoru).

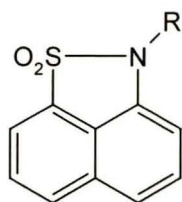
Innymi ważnymi z punktu widzenia niniejszej pracy związkami, których widma masowe zostały opisane, są pochodne naftalenowe **2.62**.



X = SO₂, CO

2.62

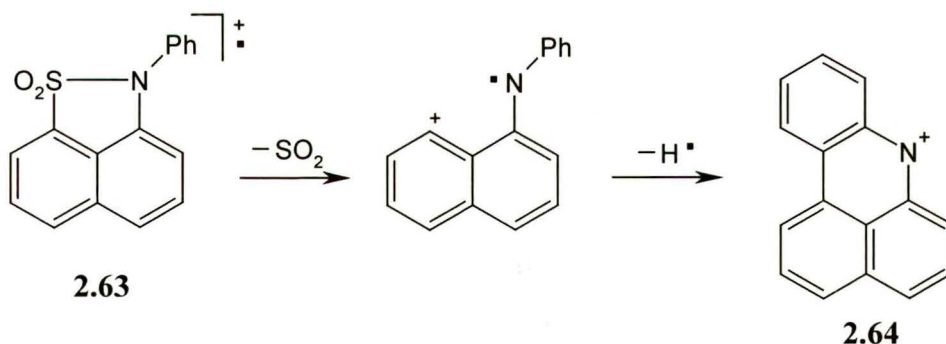
Abdou i wsp.⁷⁴ oraz niezależnie Porter⁵⁹ opisali widma masowe pochodnych 1,1-ditlenku 2*H*-nafto[1,8-*cd*]izotiazolu, zwanego dalej 1,8-naftosultamem (**2.63**):



R = H, Ph, alkil

2.63

Wspólną fragmentacją związków o wzorze ogólnym **2.63** jest ekstruzja cząsteczki SO₂ połączona z eliminacją atomu wodoru. Proces ten jest najbardziej efektywny dla pochodnej *N*-fenylowej, co prawdopodobnie wiąże się z reakcją cyklizacji, prowadzącą do dobrze stabilizowanego kationu o strukturze 7*H*-benzo[*kl*]akrydyny (**2.64**) (Schemat 2.19).

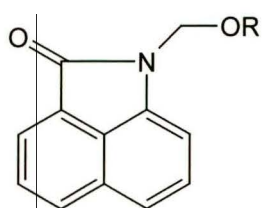


Schemat 2.19. Główna droga fragmentacji *N*-fenylo-1,8-benzosultamu (**2.63**).

Dla pochodnych *N*-alkilowych obserwuje się dodatkowo proces eliminacji rodnika o składzie C_{*n*}H_{2*n*}, gdzie liczba atomów węgla w podstawniku R.

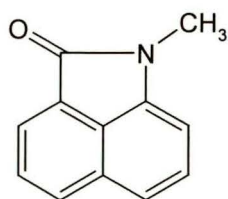
Wendelin i wsp.⁷⁵ opublikowali widma masowe dwóch pochodnych *N*-alkoksymetylowych 1*H*-benzo[*cd*]indol-2-onu, zwanego dalej 1,8-naftolaktamem: **2.65** (R = Me) i **2.66** (R = Et), jednak bez analizy fragmentacyjnej. Z podanego w pracy zestawu jonów fragmentacyjnych wynika, że jon molekularny tych pochodnych traci grupę RO[•] oraz cząsteczkę

obojętną R'O, gdzie R' = R - H.



2.65 R = Me

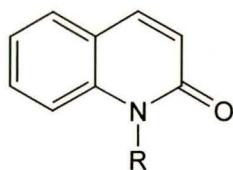
2.66 R = Et



2.67 R = Me

Według autorów w tym ostatnim przypadku powstający nieparzystoelektronowy jon $[M - R'O]^+$ ma strukturę 1-metylo-1*H*-benzo[cd]indol-2-onu (**2.67**). Niestety teza ta nie została poparta żadnymi dowodami, np. metodą porównywania widm CID MIKE. Nie podano również mechanizmu obserwowanej reakcji.

Kolejnymi związkami badanymi w niniejszej pracy są pochodne 1*H*-chinolin-2-onu, zwanego dalej karbostyrylem, i 5*H*-fenantrydyn-6-onu, nazywanego dalej fenantryd-6-onem. W literaturze nie zostały opisane widma ich pochodnych *N*-alkoksymetylowych. Natomiast znane są widma masowe samego karbostyrylu (**2.68**) i jego *N*-alkilowych pochodnych (**2.69**)^{48, 76, 77} oraz samego fenantryd-6-onu (**2.70**)^{48, 78}



2.68 R = H

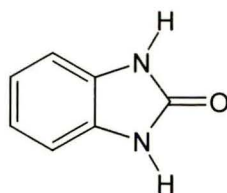
2.69 R = alkil



2.70 R = H

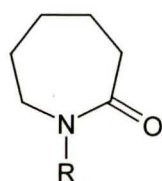
Wspólną cechą fragmentacji tych związków jest utrata obojętnej cząsteczki CO. Produktem tej reakcji dla pochodnych karbostyrylu **2.68** i **2.69** jest indol, podczas gdy dla pochodnych fenantryd-6-onu **2.70** karbazol, których budowę potwierdzono poprzez porównanie widm CID MIKE dla jonów $[M - CO]^+$ wyjściowych amidów z analogicznymi widmami powstających produktów. Takie podejście na przykładzie karbostyrylu (**2.68**) opisał Blumenthal i wsp.⁷⁷

Eliminacja CO jest także główną drogą fragmentacji innego cyklicznego amidu, 1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (**2.71**).⁷⁹ Również i w tym przypadku pochodne *N*-alkoksymetylowe nie były badane.



2.71

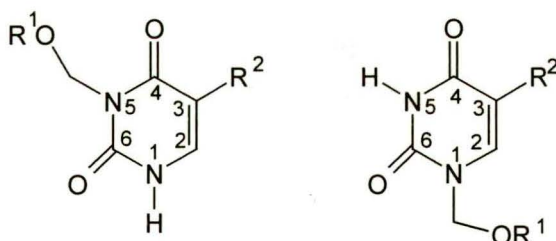
W literaturze brakuje danych na temat widm masowych innego badanego przeze mnie związku: 1-(metoksymetylo)azepan-2-onu, zwanego dalej *N*-(metoksymetylo)kaprolaktamem. Mitera i Kubelka⁸⁰ opisali jedynie fragmentacje kaprolaktamu (**2.72**; R = H) i jego pochodnej *N*-metylowej (**2.72**; R = CH₃):

R = H, CH₃

2.72

Na podstawie pomiarów wysokiej rozdzielczości i procedury znakowania deuterem wykazali oni, że jon molekularny badanych pochodnych traci głównie fragmenty o składzie: CH₂NR i C₂H₄, czyli cząsteczki *N*-alkilometylenoiminy (R = H, CH₃) lub etylenu.

W literaturze opisane są widma masowe pochodnych *N*-alkoksymetylowych uracylu (**2.73**, R² = H) i tyminy (**2.73**, R² = CH₃).⁸¹

R¹ = CH₃, CD₃R² = H, CH₃

2.73

W pracy nie analizowano w ogóle procesów fragmentacji, a zamieszczone dane służyły jedynie do celów dokumentacyjnych. Tym niemniej, na podstawie podanych mas jonów fragmentacyjnych, można zauważyć dwie prawidłowości. Pochodne uracylu z podstawnikiem metoksymetylowym w pozycji 1 (tj. na azocie amidowym) odszczepiają grupę metylową oraz fragment o masie 29 Da. W odróżnieniu od nich pochodne z podstawnikiem 5-metoksy-

metylowym (tj. na azocie imidowym) eliminują grupę metylową oraz cząsteczkę formaldehydu CH_2O . Znakowanie izotopowe potwierdziło, że źródłem formaldehydu jest fragment CH_3O -grupy CH_3OCH_2 . Z kolei jedyna badana pochodna tyminy z grupą metoksymetylową w pozycji 1 eliminuje grupę metylową oraz rodnik metoksyłowy.

2.4. Metody syntezy związków użytych do badań.

W ramach badań objętych niniejszą rozprawą zajmowałem się dwoma grupami związków: pochodnymi *N*-(alkoksymetylo)anilidów oraz wybranymi pochodnymi *N*-(alkoksymetylo)sultamów i laktamów. Wspólną cechą strukturalną tych związków jest obecność grupy alkoksymetylowej, CH_2OR , na atomie azotu.

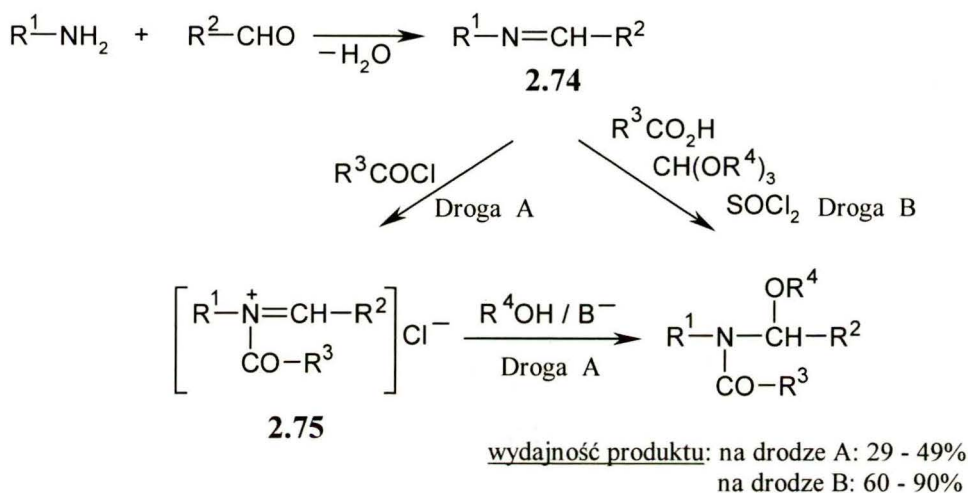
Ugrupowanie alkoksymetylowe, a w szczególności metoksymetylowe, CH_2OCH_3 , pełni w syntezie organicznej istotną rolę. Dzieje się tak z dwóch powodów. Po pierwsze, grupa ta jest znaną i chętnie stosowaną grupą zabezpieczającą, w szczególności w odniesieniu do funkcji hydroksylowej.⁸² Funkcję tę zabezpiecza się najczęściej w wyniku działania na nią eterem chlorometylowo-metylowym, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, w obecności zasady. Powstający związek, zwany w literaturze eterem MOM, jest stabilny w środowisku zasadowym i obojętnym, co umożliwia przeprowadzanie transformacji w innych fragmentach badanej cząsteczki w tych warunkach. Usunięcie zabezpieczającej grupy metoksymetylowej, prowadzące do odtworzenia wyjściowej grupy OH, przeprowadza się w środowisku kwaśnym.

Z drugiej strony, ważność grupy metoksymetylowej w syntezie wynika z faktu jej zastosowania jako elementu strukturalnego w wielu związkach chemicznych, cieszących się dużym zainteresowaniem. Przykładem tych ostatnich mogą być pochodne *N*-(alkoksymetylo)-2-chloroacetanilidów (wzór obok), które są wytwarzane na świecie na dużą skalę jako substancje aktywne herbicydów, w tym m.in.: Alachlor[®] ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$),^{47, 51} Butachlor[®] ($\text{R}^1 = n\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$),⁵⁰ Acetochlor[®] ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$),^{52, 83} Delachlor[®] ($\text{R}^1 = \textit{izo-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$). Wymienione produkty wykazują efektywne działanie w walce z chwastami na polach uprawnych zbóż i kukurydzy.

W literaturze opisanych jest kilka metod syntezy związków, zawierających grupę alkoksymetylową na atomie azotu.

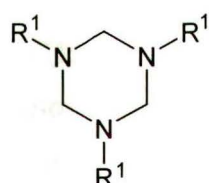
Zwykle pochodne *N*-alkoksymetylowe otrzymuje się w kilkuetapowej reakcji, wychodząc z odpowiednich amin, zarówno aromatycznych i alifatycznych oraz aldehydu (w szczególności

formaldehydu). Otrzymana w wyniku reakcji tych związków imina **2.74** reaguje z chlorkiem kwasowym, tworząc odpowiednią sól *N*-acyloimoniową **2.75**, która dalej może przyłączyć cząsteczkę alkoholu w obecności zasady, np. Et₃N, co prowadzi do odpowiedniej pochodnej *N*-alkoksymetylowej (droga A na Schemacie 2.20).



Schemat 2.20.

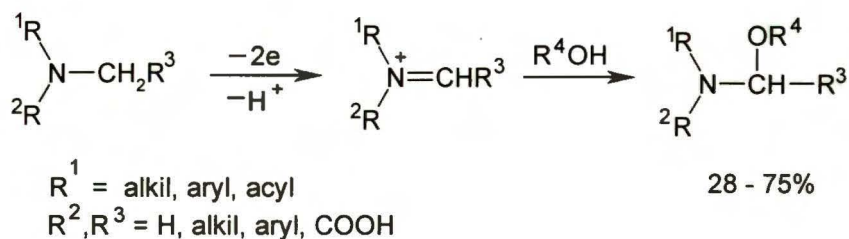
Strategia ta została wykorzystana w syntezie alachloru i jego analogów.^{47, 51, 54, 84}



W przypadku amin alifatycznych oraz formaldehydu Couture i wsp.⁸⁵ wykorzystali *N,N',N''*-trialkiloheksahydrotriazynę (wzór obok, R¹ = alkil) jako syntetyczny ekwiwalent iminy **2.74** (R² = H), która w warunkach reakcji wykazuje termiczną niestabilność i łatwo polimeryzuje.

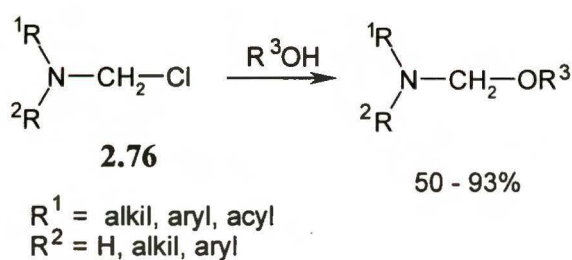
Ze względu na niestabilność soli **2.75** jest w środowisku zasadowym,⁸⁶ Venkov i wsp.⁸⁷ zaproponowali inną modyfikację omawianej metody, polegającą na prowadzeniu reakcji w środowisku kwaśnym w jednym naczyniu, w którym wytwarza się najpierw iminę **2.74**, a następnie dodaje odpowiedni kwas karboksylowy, orto ester i chlorek tionylu (droga B na Schemacie 2.20). W metodzie tej sól *N*-acyloimoniowa **2.75** generuje się *in situ* warunkach reakcji.

Kolejną znaną metodą syntezy pochodnych *N*-alkoksymetylowych, wykorzystującą sole imoniowe, jest anodowe utlenianie amin i ich pochodnych,⁸⁸ co pokazano na schemacie 2.21. Reakcję prowadzi się w warunkach elektrolizy w roztworze odpowiedniego alkoholu (najczęściej metanolu i etanolu). Uzyskiwane wydajności są umiarkowane. W ten sposób otrzymano *N*-metoksymetylowe pochodne *N*-alkiloaniliny⁸⁹ oraz uracylu i tyminy.⁸¹ W tym ostatnim przypadku elektrodowej reakcji utleniania towarzyszył proces dekarboksylacji (R³ = CO₂H).



Schemat 2.21.

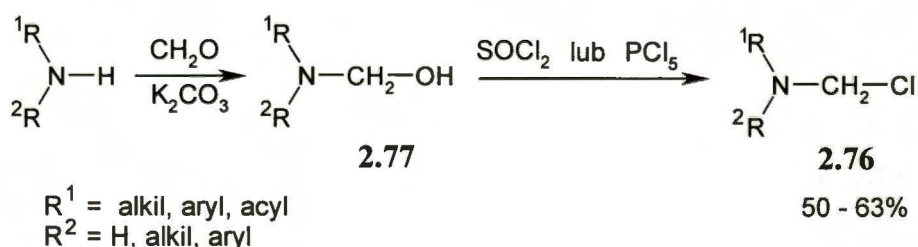
Ważną metodą otrzymywania związków z grupą alkoksymetylową na atomie azotu stanowią reakcje podstawienia atomu chloru w pochodnych *N*-chlorometylowych **2.76** za pomocą alkoholu lub alkoholanu.⁸⁸



Schemat 2.22.

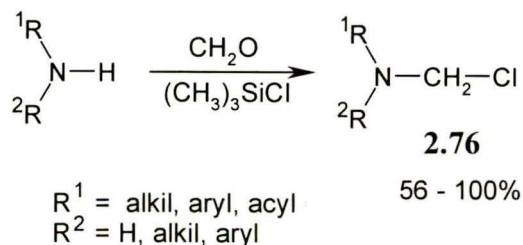
Procedurę tę zastosowano w syntezie *N*-alkoksymetylowych pochodnych kilku laktamów, m.in. izatyny,⁹⁰ 1,2-dihydrobenzo[*c,d*]indol-2-onu,⁷⁵ 2,3-dihydro-1,3-benzoksazol-2-onu,⁸⁸ 5-metylopirolid-2-onu,⁹¹ sultamów, np. sacharyny,⁹² jak również amidów, np. benzamidu.⁹³ Zauważono, że w reakcję wstępują jedynie alkohole pierwszo- i drugorzędowe.

Na ogół wyjściowe związki *N*-chlorometylowe **2.76** są nietrwałe, higroskopijne i łatwo ulegają rozpadowi. Można je otrzymać w dwustopniowej reakcji z odpowiednich amin lub amidów.⁸⁸ W pierwszym etapie związki te w obecności katalitycznych ilości węgla potasu wstępują w reakcję z formaldehydem, a uzyskaną w ten sposób pochodną *N*-hydroksymetylową **2.77** poddaje się *in situ* reakcji z chlorkiem tionylu lub pięciochlorkiem fosforu (Schemat 2.23).



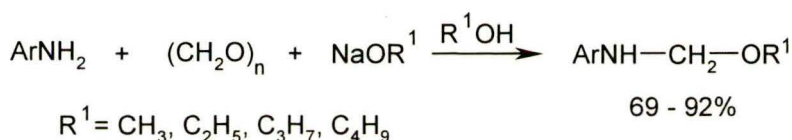
Schemat 2.23.

Słabą stroną tych reakcji są niewielkie wydajności produktów *N*-chlorometylowych **2.76**. Dużo lepsze wydajności można uzyskać w wyniku reakcji odpowiedniego prekursora azotowego z paraformaldehydem w obecności nadmiaru chlorku trimetylosililowego^{85, 94, 95} (Schemat 2.24):



Schemat 2.24.

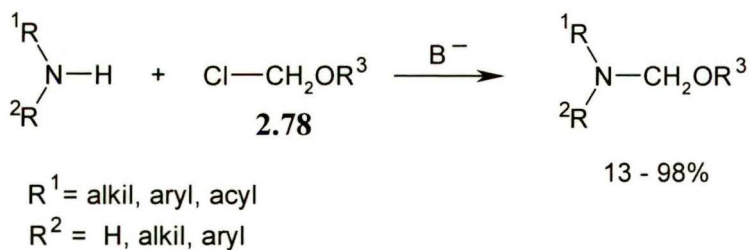
Pochodne *N*-alkoksymetylowe amin aromatycznych można także otrzymać w reakcji pierwszorzędowej aminy aromatycznej, paraformaldehydu i alkoholanu sodowego w obecności odpowiedniego alkoholu⁹⁶ (Schemat 2.25):



Schemat 2.25.

Opisana przemiana stanowi ciekawy przykład wariantu mechanizmu reakcji pierwszorzędowych amin i formaldehydu w środowisku zasadowym, znanego z klasycznej chemii organicznej, w wyniku którego tworzą się zasady Schiffa.⁹⁷

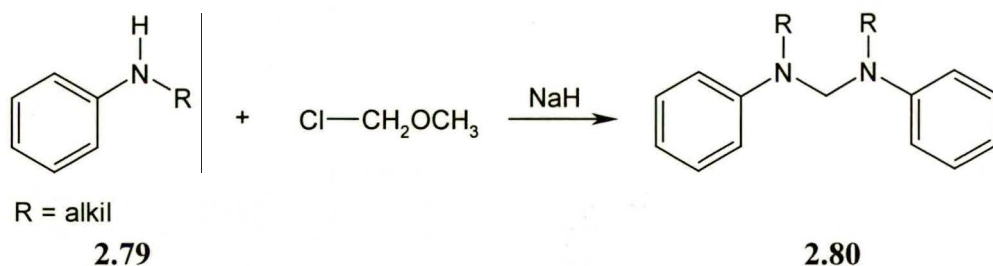
Kolejną ważną metodą syntezy związków *N*-alkoksymetylowych jest alkilowanie amidów lub amin za pomocą odpowiedniego chlorku alkoksymetylowego **2.78**⁸⁸ (Schemat 2.26). Reakcję prowadzi się najczęściej w obecności odpowiednich zasad, np. NaH, Na₂CO₃, K₂CO₃, Et₃N w polarnych rozpuszczalnikach, np. THF, DMF, DMSO. Znane są również przykłady prowadzenia tej reakcji w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC - *Phase Transfer Catalysis*) z użyciem 50% roztworu NaOH jako zasady i katalizatora przeniesienia międzyfazowego. Jako katalizatory zostały zastosowane: glikol polietylenowy lub czwartorzędowa sól amoniowa, np. PhCH₂Et₃N⁺Cl⁻, PhCH₂Me₃N⁺Br⁻.



Schemat 2.26.

Najczęściej cytowanym w literaturze czynnikiem alkilującym jest eter chlorometylowo-metylowy. W odróżnieniu od innych chlorków alkoksymetylowych **2.78** jest to produkt handlowy. Niemniej, podstawową wadą tej substancji jest jej duża toksyczność i silne działanie kancerogenne, co zostało potwierdzone w badaniach klinicznych.³ Wyższe homologie eteru chlorometylowo-metylowego otrzymuje się w oparciu o metodę Wedekinda, polegającą na przepuszczaniu strumienia gazowego chlorowodoru przez mieszaninę paraformaldehydu i odpowiedniego alkoholu.⁹⁸

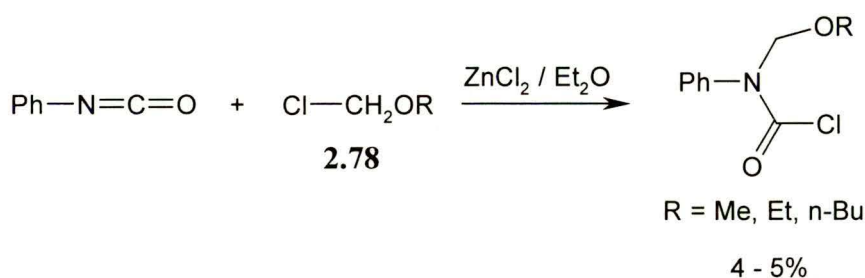
Procedurę alkoksymetylowania omawianą metodą zastosowano do przekształcenia w odpowiednie pochodne wielu drugorzędowych amidów, w tym 2-chloroacetamidów, $\text{RNHCOCH}_2\text{Cl}$ ($\text{R} = \text{Ar, alkil, alkenyl, karbocykl}$)^{53, 88} i *N*-arylotiokarbamidów, ArNHCOSR ($\text{R} = \text{alkil}$),⁸⁸ azotowych związków heterocyklicznych, np. 2-oksindolu,⁹⁹ weronału⁸⁸, ftalimidu⁸⁸. W przypadku amin omawiana metoda nie zawsze daje zadowalające wyniki, a w mieszaninie poreakcyjnej pojawiają się często inne produkty uboczne.⁴⁷ Shono i wsp.⁸⁹ badali przebieg reakcji pomiędzy *N*-alkiloaniliną (**2.79**) i eterem chlorometylowo-metylowym. Stwierdzili oni, że jedynym produktem obecnym w mieszaninie reakcyjnej jest *N,N'*-metylenobis(*N*-alkiloanilina) (**2.80**) (Schemat 2.27). Wydajność wyizolowanego produktu nie została podana.



Schemat 2.27.

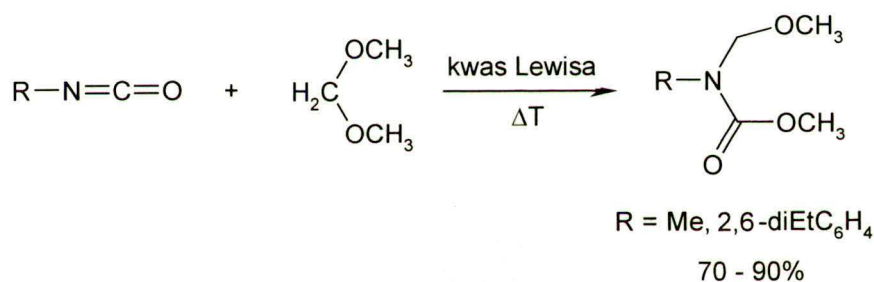
Böhme i wsp.¹⁰⁰ opisali reakcję addycji elektrofilowej chlorków alkoksymetylowych (**2.78**) do wiązania podwójnego C=N na przykładzie izocyjanianu fenylu, która prowadzi do

powstania odpowiednich pochodnych *N*-alkoksymetylowych (Schemat 2.28). Uwagę zwracają bardzo niskie wydajności produktów *N*-alkoksymetylowych.



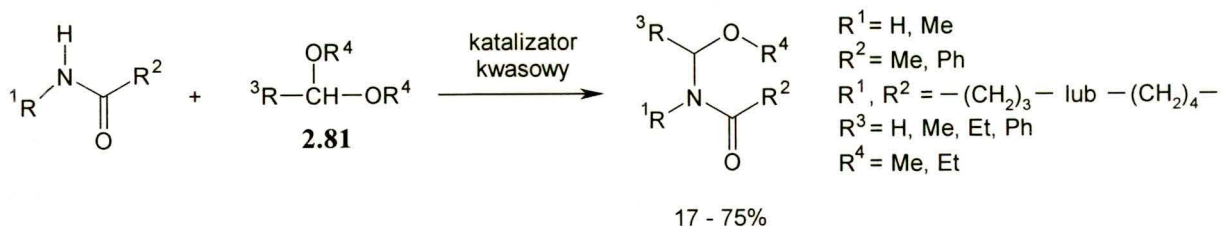
Schemat 2.28.

Co ciekawe analogicznej reakcji ulega też metylal, MeOCH₂OMe, dając właściwą pochodną *N*-metoksymetylową⁸⁸ (Schemat 2.29). W tym przypadku wydajności wydzielonych produktów są znacznie wyższe. Reakcję prowadzono wobec kwasów Lewisa, np. BF₃ · OEt₂, ZnCl₂ w podwyższonej temperaturze.



Schemat 2.29.

W literaturze opisane są też wstępne próby wprowadzenia grupy alkoksymetylowej na atom azotu z wykorzystaniem acetalu (**2.81**) (Schemat 2.30).

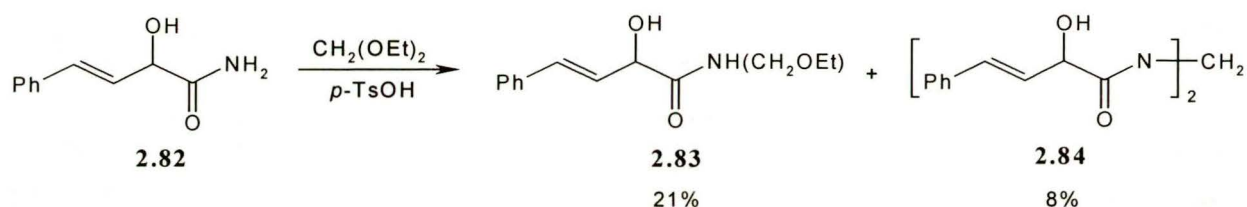


Schemat 2.30.

Reakcję prowadzi się w niewielkim nadmiarze dialkoksymetanu w obecności katalitycznych ilości kwasu Brønsteda, np. kwasu *p*-toluenosulfonowego, kwasu metanosulfonowego, czy

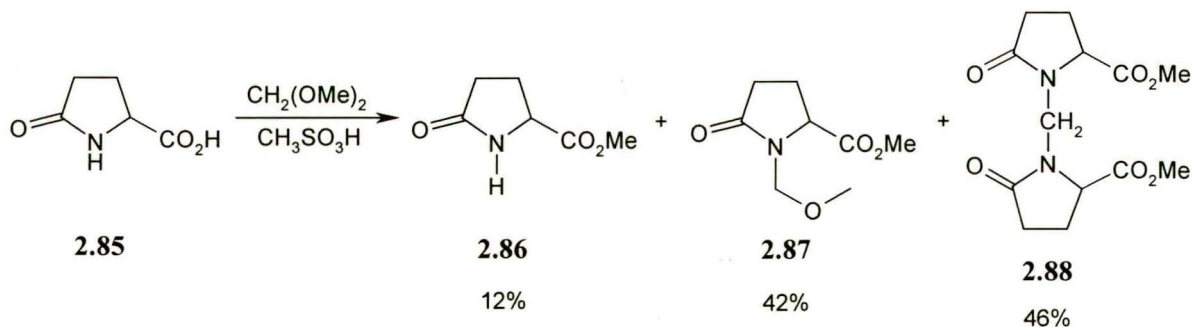
kwasu siarkowego. Na ogół wydajności otrzymywanych pochodnych *N*-alkoksymetylowych są umiarkowane. Dodatkowo w mieszaninie reakcyjnej pojawiają się inne produkty uboczne.

Bicking i wsp.¹⁰¹ badali reakcję 2-hydroksy-4-fenyl-3-butenamidu (**2.82**) z dimetoksymetanem w obecności katalitycznych ilości *p*-TsOH. Spodziewany *N*-etoksymetylo-2-hydroksy-4-fenyl-3-butenamid (**2.83**) autorzy ci otrzymali z niską wydajnością. Dodatkowo, w reakcji tworzył się produkt uboczny: *N,N'*-metylenobis(2-hydroksy-4-fenyl-3-butenamid) (**2.84**) (Schemat 2.31). Powstający w tej reakcji etanol usuwano na drodze destylacji azeotropowej z udziałem cykloheksanolu.



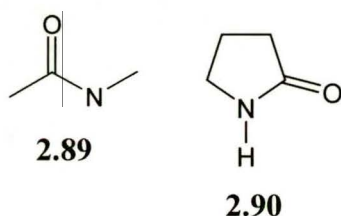
Schemat 2.31.

Podobny wynik otrzymali Cauliez i wsp.¹⁰², którzy zastosowali dimetoksymetan jako reagent w reakcji estryfikacji kwasu piroglutamowego (**2.85**) w warunkach kwaśnych. Zamiast piroglutaminianu metylu (**2.86**) badacze uzyskali równomolową mieszaninę tego związku oraz *N*-(metoksymetylo)piroglutaminianu metylu (**2.87**) i *N,N'*-metylenobis(piroglutaminianu metylu) (**2.88**) (Schemat 2.32).

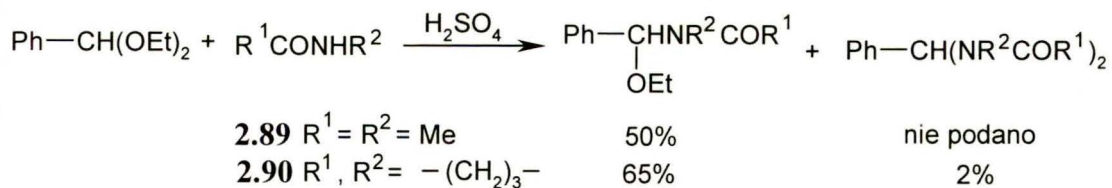


Schemat 2.32.

Böhme i wsp.¹⁰³ opisali z kolei reakcję dwóch amidów: *N*-metyloacetamidu (**2.89**) i



pirolid-2-onu (**2.90**) (wzory obok) z dietyloacetalem benzaldehydu w obecności katalitycznych ilości kwasu siarkowego (Schemat 2.33). W obu reakcjach zastosowano równomolową ilość tych reagentów. Wydzielający się w trakcie przemiany etanol oddestylowywano.

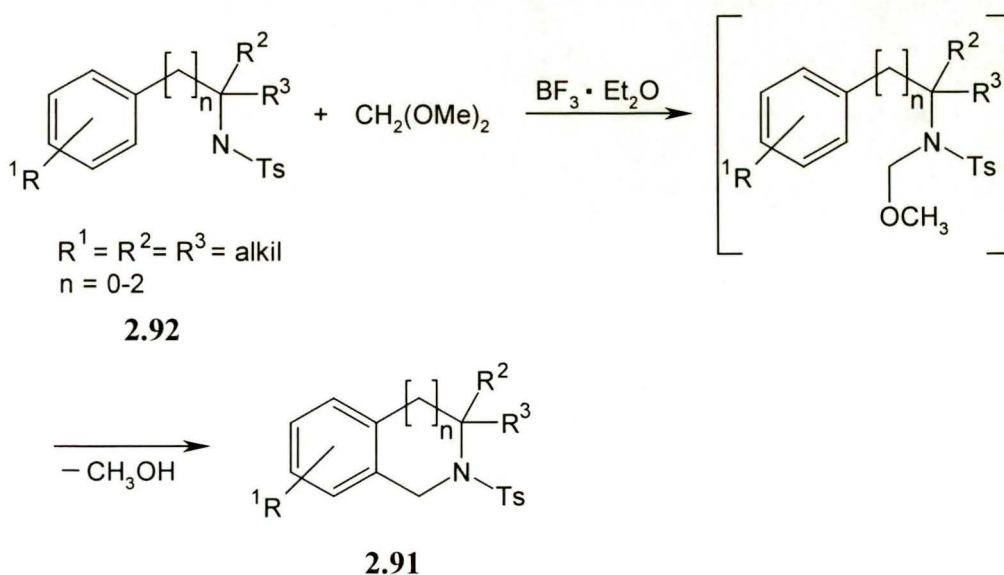


Schemat 2.33.

W reakcji z amidem **2.89** właściwy produkt *N*-(α -etoksybenzylowy) wydzielono jedynie z wydajnością 50%, zaś z laktamem **2.90** odpowiednio z wydajnością 65%. W obu przypadkach w mieszaninie reakcyjnej powstawał również produkt dimeryczny, struktura którego odpowiadała formalnie wyjściowemu acetalowi, w którym dwie grupy etoksytowe zastąpiono resztami amidowymi (Schemat 2.33).

Opisano również próby *N*-alkoksymetylowania pierwszorzędowych tioamidów, RCSNH_2 , (R = aryl, cykloheksyl, Me) za pomocą dialkoksymetanów (**2.81**) w obecności kwasu metanosulfonowego.¹⁰⁴ Wydajności produktów *N*-alkoksymetylowania były umiarkowane i nie przekraczały 64%. W pracy autorzy nie podają informacji o ewentualnych produktach ubocznych.

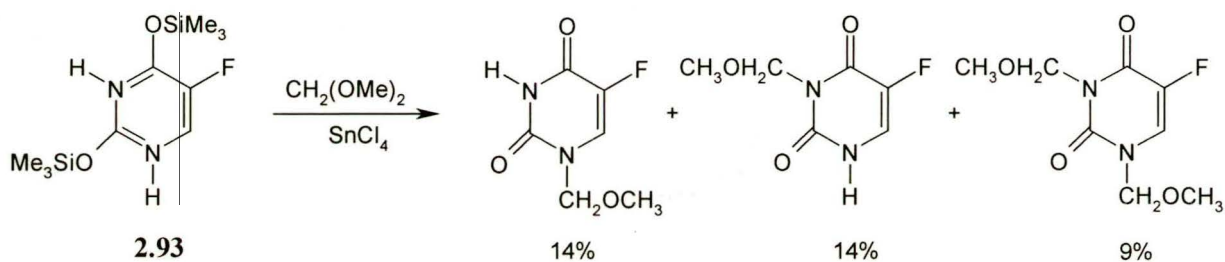
W literaturze istnieją marginalne wzmianki o zastosowaniu dialkoksymetanów (**2.81**) w obecności kwasów Lewisa w syntezie pochodnych *N*-alkoksymetylowych. Watson¹⁰⁵ w doniesieniu patentowym na temat syntezy pochodnych tetrahydroizochinolin **2.91** opisał reakcję *N*-aryloalkilo-4-metylo-1-benzenosulfonamidów (**2.92**) z dimetoksymetanem w obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Związek **2.91** powstawał w wyniku cyklizacji tworzącej się początkowo pochodnej *N* metoksymetylowej (Schemat 2.34).



Schemat 2.34.

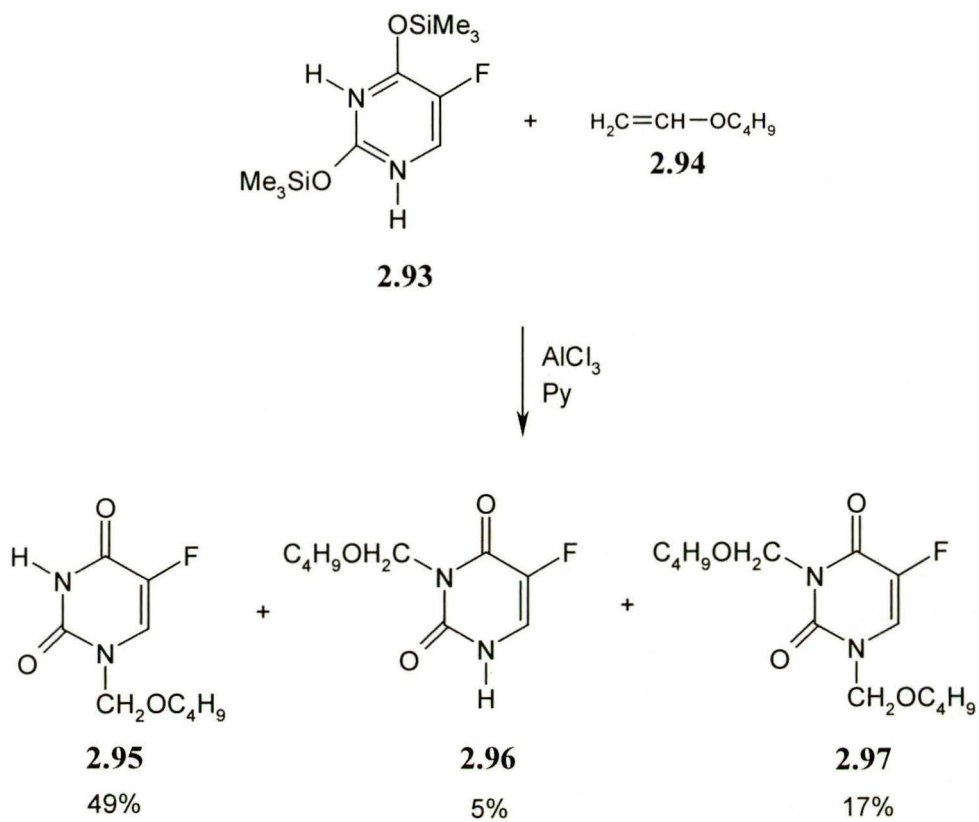
Podobną cyklizację tworzącej się początkowo pochodnej *N*-metoksymetylowej opisali Orfeo i wsp.¹⁰⁶, którzy badali zachowanie fenylometanosulfonamidu, $\text{PhCH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$, wobec dimetoksymetanu w obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Autorzy stwierdzili, że w trakcie reakcji powstają też inne produkty, w tym przede wszystkim produkty dimeryczne, $\text{CH}_2(\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Ph})_2$.

Ozaki i wsp.¹⁰⁷ badali reakcję 2,4-bis(trimetylosiloksy)-5-fluoropirymidyny (**2.93**) z dimetoksymetanem w obecności chlorku cyny(IV). W wyniku tej przemiany zaobserwowali oni tworzenie mieszaniny trzech możliwych pochodnych *N*-metoksymetylowych 5-fluorouracylu (Schemat 2.35).



Schemat 2.35.

W tej samej pracy autorzy badali również reakcję addycji α -nienasyconych eterów, $\text{R}^1\text{CH}=\text{CHOR}^2$ (**2.94**), do związku **2.93** w obecności kwasu Lewisa. Metoda ta okazała się być kolejnym skutecznym sposobem syntezy pochodnych *N*-alkoksymetylowych. W reakcji z eterem butylowo-winylowym (**2.94**, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{n-Bu}$) wykonanej w obecności chlorku glinu w pirydynie, autorzy ci otrzymali mieszaninę trzech produktów *N*-alkoksymetylowych: **2.95**, **2.96** i **2.97** z wydajnościami 49%, 5% i 17% (Schemat 3.36).



Schemat 2.36.

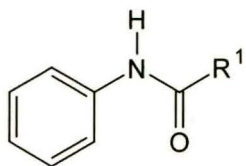
3. Wyniki własne

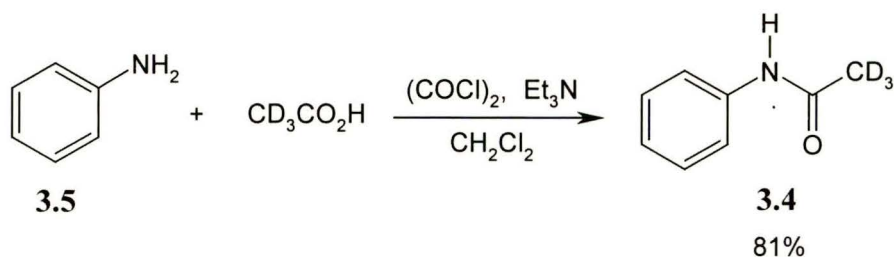
Wyniki badań, będące przedmiotem niniejszej rozprawy, zostały już częściowo opublikowane. W tym miejscu przedstawię zwięźle najważniejsze z nich, będące treścią tych publikacji wraz z próbą bardziej całościowego ich potraktowania. Rezultaty te zostaną przedstawione w dwóch zasadniczych grupach: syntetycznej i spektralnej. Pierwsza z nich obejmuje dane, uzyskane w trakcie badań reakcji wprowadzania ugrupowania *N*-alkoksymetylowego na amidowy atom azotu. Druga grupa to wyniki badań jednocząsteczkowych reakcji fragmentacji w wyniku jonizacji elektronowej pochodnych *N*-(alkoksymetylo)anilidów oraz pochodnych *N*-alkoksymetylowych wybranych laktamów i sultamów. Ze względu na całościowe ujęcie obu zagadnień, w rozdziale tym znajdują się również elementy do tej pory niepublikowane.

3.1. Badania reakcji *N*-alkoksymetylowania.

Grupa alkoksymetylowa, szczególnie metoksymetylowa, spełnia ważną rolę w syntezie organicznej. Stosuje się ją bowiem zarówno jako grupę zabezpieczającą, jak też jako element strukturalny wielu ważnych związków chemicznych. Zostało to opisane w części literaturowej niniejszej rozprawy. Wydają się za tym istotne opracowanie nowych metod wprowadzania tej grupy do cząsteczek, a także udoskonalanie znanych już dróg syntetycznych, prowadzących do tego celu.

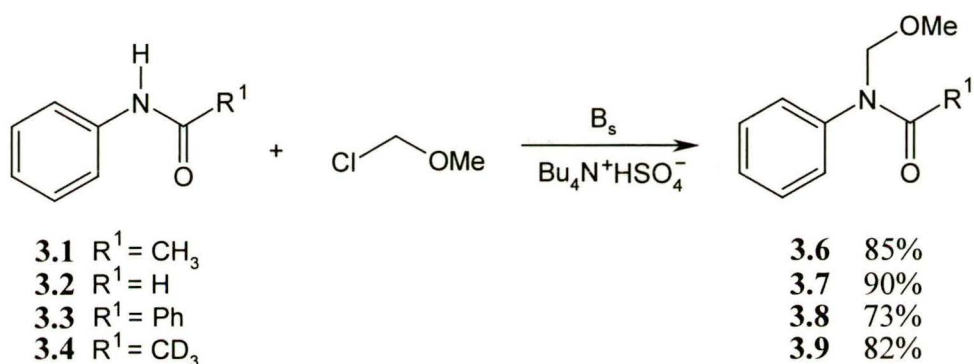
Pierwszym celem, który postawiłem sobie, było opracowanie metody efektywnego wprowadzania ugrupowania alkoksymetylowego na atom azotu na przykładzie kilku anilidów (wzór obok). Do badań wybrałem najprostsze modele tych związków, tj. acetanilid (**3.1**, $R^1 = \text{Me}$), formanilid (**3.2**, $R^1 = \text{H}$) i benzanilid (**3.3**, $R^1 = \text{Ph}$). Dodatkowo, z uwagi na późniejsze badania jednocząsteczkowych reakcji fragmentacji *N*-(alkoksymetylo)-anilidów, wyniki których opiszę w kolejnym podrozdziale, koniecznym było również wykonanie prób alkoksymetylowania dla trideuteroacetanilidu (**3.4**, $R^1 = \text{CD}_3$). Ostatni z wymienionych modeli otrzymałem na drodze acetylowania aniliny (**3.5**) za pomocą kwasu trideuterooctowego w obecności chlorku oksalilu i trietyloaminy (Schemat 3.1). Procedurę tę wykonałem przez analogię do znanego w literaturze sposobu formylowania amin, opisanego przez Kitagawę i wsp.¹⁰⁸





Schemat 3.1.

Reakcję *N*-metoksymetylowania związków **3.1-3.4** wykonałem za pomocą eteru chlorometylowo-metylowego w katalitycznym układzie dwufazowym (PTC) w obecności stałej zasady (B_s) (Schemat 3.2).



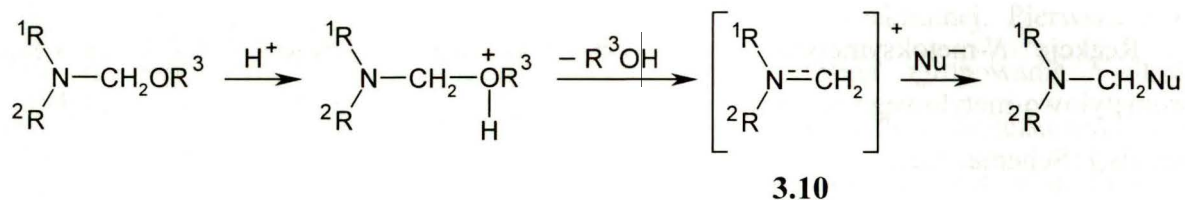
Schemat 3.2.

Chociaż procedura metoksymetylowania azotu amidowego za pomocą tego eteru w układzie PTC została już opisana,^{53, 98} jednak jako zasadę stosowano jedynie 50% roztwór wodny NaOH. W literaturze nie badano natomiast tej reakcji w warunkach PTC z udziałem stałej zasady. W ramach moich badań sprawdziłem kilka dostępnych zasad i rozpuszczalników. Okazało się, że reakcja *N*-metoksymetylowania acetanilidu (**3.1**), jego deuterowanego analogu **3.4** oraz formanilidu (**3.2**) biegnie najefektywniej w obecności stałego, rozdrobionego KOH w DMSO w obecności katalitycznych ilości wodorosiarczanu tetrabutylamoniowego, $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$. Ostatni z wymienionych związków pełni rolę katalizatora przeniesienia międzyfazowego, ułatwiającego odrywanie protonu z wyjściowych N-H kwasów. W przypadku benzanilidu (**3.3**) najlepsze wydajności produktu *N*-metoksymetylowego **3.8** otrzymałem w układzie *tert*-BuOK - THF.

W dalszych badaniach poszukiwałem wydajnej metody otrzymywania wyższych pochodnych alkoksymetylowych badanych anilidów. Użycie innych homologicznych eterów chlorometylowo-alkilowych, ROCH_2Cl , w tym celu nie wchodziło w grę, ze względu na trudności z ich otrzymaniem i wydzieleniem oraz ich działanie kancerogenne. Wspomniałem o tym w części literaturowej niniejszej rozprawy.

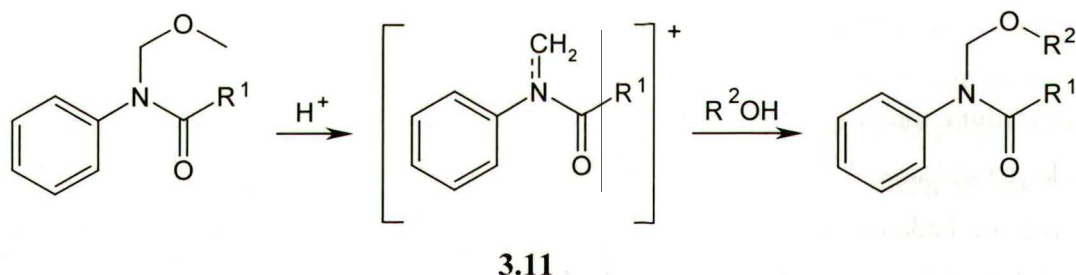
Jak wynika z prac Shono i wsp.⁸⁹ oraz Barluengi i wsp.⁹⁶ związki *N*-alkoksymetylowe,

zwane też często *N,O*-acetalami, można traktować jako zamaskowaną formę reaktywnego kationu imoniowego **3.10**, którego uwolnienie następuje w wyniku eliminacji cząsteczki alkoholu z wyjściowych substratów w warunkach obojętnych w podwyższonej temperaturze, bądź w środowisku kwaśnym. Kation ten może następnie wchodzić w reakcję z innymi czynnikami nukleofilowymi (Nu^-), np. związkami Grignarda lub olefinami bogatymi w elektrony:



Schemat 3.3.

Takie zachowanie kationu imoniowego **3.10** wobec czynników nukleofilowych nasunęło myśl o wykorzystaniu tej techniki w syntezie nowych *N*-alkoksymetylowych pochodnych badanych anilidów. Byłoby to możliwe na drodze reakcji przyłączenia cząsteczki alkoholu, jako czynnika nukleofilowego, do kationu *N*-acyloimoniowego **3.11**, wygenerowanego wcześniej *in situ* z odpowiednich pochodnych *N*-metoksymetylowych w warunkach kwaśnych (Schemat 3.4).



Schemat 3.4.

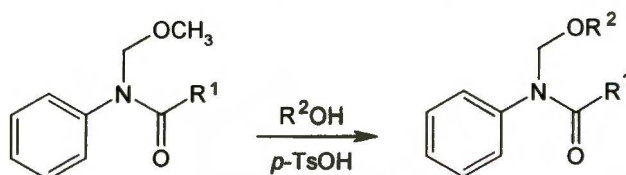
W literaturze brak jest prac poświęconych reakcji *N*-metoksymetylowych pochodnych amidów z alkoholami w środowisku kwaśnym. Muzic i wsp.¹⁰⁹, w trakcie badań własności *N*-alkoksymetylo-*N,N'*-dialkiloamin stwierdzili, że przebieg rozważanej transformacji jest możliwy. Jednak podane przez nich dane eksperymentalne są ogólnikowe i mało wiarygodne. Również reakcję tego typu wykorzystał Danikiewicz i wsp.² w celu otrzymania związku modelowego do badań spektralnych. Niemniej, w swej pracy autorzy ci nie zamieścili szczegółów doświadczalnych.

To skłoniło mnie do przeprowadzenia wstępnych prób alkoksymetylowania badanych anilidów **3.1** - **3.4** tą metodą. Badanie rozpocząłem od próby syntezy *N*-(etoksymetylo)-acetanilidu (**3.12**). W tym celu *N*-(metoksymetylo)acetanilid (**3.6**), otrzymany w warunkach metoksymetylowania eterem chlorometylowo-metylowym w warunkach PTC, rozpuściłem w

dużym nadmiarze alkoholu etylowego, dodałem katalityczną ilość kwasu *p*-toluenosulfonowego i całość ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną. Już po czasie 1.5 h zauważyłem całkowity zanik wyjściowego substratu. Wykonane analizy wydzielonego produktu tej reakcji jednoznacznie potwierdziły, że jest nim oczekiwana pochodna *N*-etoksymetylowa **3.12**. Zachęcony tym wynikiem postanowiłem wykonać podobne eksperymenty z innymi alkoholami. We wszystkich przeprowadzonych reakcjach źródłem protonu był kwas *p*-toluenosulfonowy. Uzyskane wydajności zebrałem w Tabeli 3.1.

Zestawione dane pokazują, że testowana metoda, którą ze względu na formalizm chemiczny można określić jako reakcję transestryfikacji lub alkoholizy, otwiera nową i efektywną drogę syntezy *N*-alkoksymetylowych pochodnych anilidów. Niewątpliwymi walorami tej metody są wysokie wydajności, proste warunki prowadzenia reakcji i uzyskiwanie powtarzalnych wyników.

Tabela 3.1. Otrzymywanie *N*-(alkoksymetylo)anilidów w reakcji alkoholizy ich *N*-metoksymetylowych pochodnych.

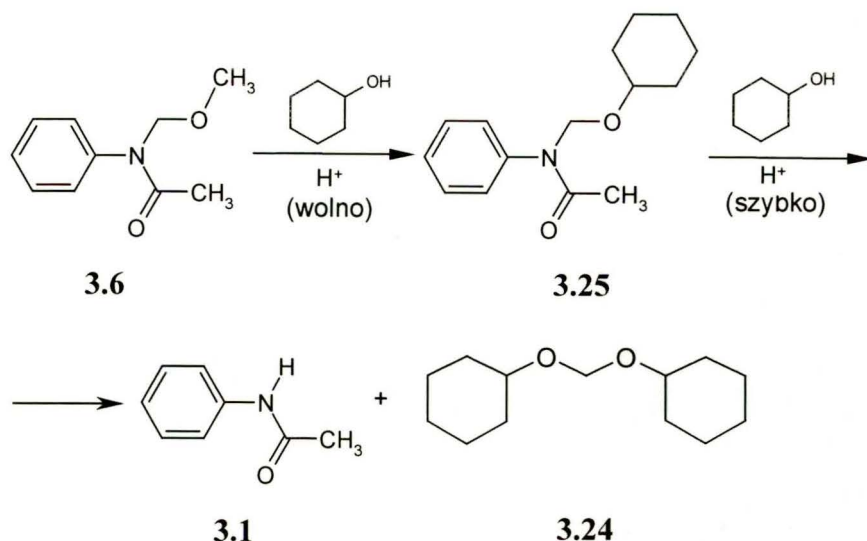


Produkt	R ¹	R ²	T [°C]	t [h]	Wydajność [%]
3.12	Me	Et	78	1.5	92
3.13	Me	CD ₃	64	1.5	91
3.14	Me	<i>n</i> -Pr	60	1	90
3.15	Me	<i>i</i> Pr	82	1.5	83
3.16	Me	<i>n</i> -Bu	75	3	70
3.17	Me	<i>i</i> Bu	80	4	74
3.18	Me	<i>sec</i> -Bu	85	3	90
3.19	Me	<i>tert</i> -Bu	60	2	60
3.20	Me	CH ₂ CH=CH ₂	r.t.	24	81
3.21	CD ₃	CD ₃	64	2	88
3.22	H	Et	78	3	67
3.23	Ph	Et	78	2.5	93

Należy jednak zauważyć, że opracowana procedura transestryfikacji może być również skuteczna w syntezie innych związków o zbliżonej strukturze, np. pochodnych Alachloru[®]. Na szczególną uwagę zasługuje fakt łatwego otrzymania tą drogą *N*-(*tert*-butoksymetylo)acetanilidu (**3.19**), którego synteza w oparciu o znane metody, opisane w części literaturowej, nie jest sprawą trywialną. Równie dobre wyniki reakcji transestryfikacji *N*-(metoksymetylo)anilidów uzyskałem z alkoholami drugorzędowymi, np. propan-2-olem, butan-2-olem. W odróżnieniu od innych przeprowadzonych reakcji syntezę *N*-(alliloksymetylo)acetanilidu (**3.20**) prowadziłem w temperaturze pokojowej. W wyższej temperaturze obserwowałem powstawanie smolistych produktów.

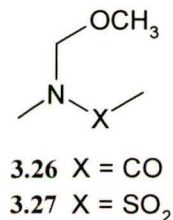
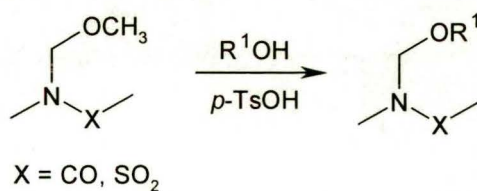
Jedynym, dość zaskakującym niepowodzeniem, był wynik reakcji *N*-(metoksymetylo)acetanilidu (**3.6**) z cykloheksanolem. W wyniku ogrzewania obu związków w temperaturze 60 °C w obecności katalitycznych ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego w ciągu 1h otrzymałem równomolową mieszaninę acetanilidu (**3.1**) oraz bis(cykloheksyloksy)metanu (**3.24**). Podobny wynik uzyskałem prowadząc tę reakcję w temperaturze pokojowej przez noc. Mieszaniny tej nie rozdzielałem, a otrzymane związki zidentyfikowałem na podstawie porównania odpowiadających im widm EI, uzyskanych dzięki analizie GC/MS pobranej próbki mieszaniny poreakcyjnej, z widmami EI czystych związków, które są dostępne w komputerowej bibliotece widm masowych NIST.⁴⁸ Metoda ta jest często stosowaną procedurą analityczną identyfikacji związków chemicznych z wykorzystaniem chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas.

Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem obserwowanego przebiegu tej reakcji, odmiennego w stosunku do innych analogicznych przemian, jest szybka wtórna reakcja protonowania utworzonego pierwotnie *N*-(cykloheksyloksymetylo)acetanilidu (**3.25**) (Schemat 3.5). Dostępne w literaturze dane na temat własności *N,O*-acetalii^{88, 96} wskazują, że protonowanie to w obecności kwaśnego katalizatora zachodzi najefektywniej na atomie azotu. Zgodnie z tym założeniem protonowanie związku **3.25** prowadzi do odtworzenia cząsteczki acetanilidu (**3.1**), a uwolniony jon oksoniowy, $c\text{-HxO}^+=\text{CH}_2$, może przyłączyć kolejną cząsteczkę cykloheksanolu, tworząc bis(cykloheksyloksy)metan (**3.24**). Takie zachowanie cykloheksanolu w badanej reakcji w porównaniu z innymi badanymi alkoholami nie jest do końca jasne. Związku **3.25** nie udało mi się wydzielić.



Schemat 3.5.

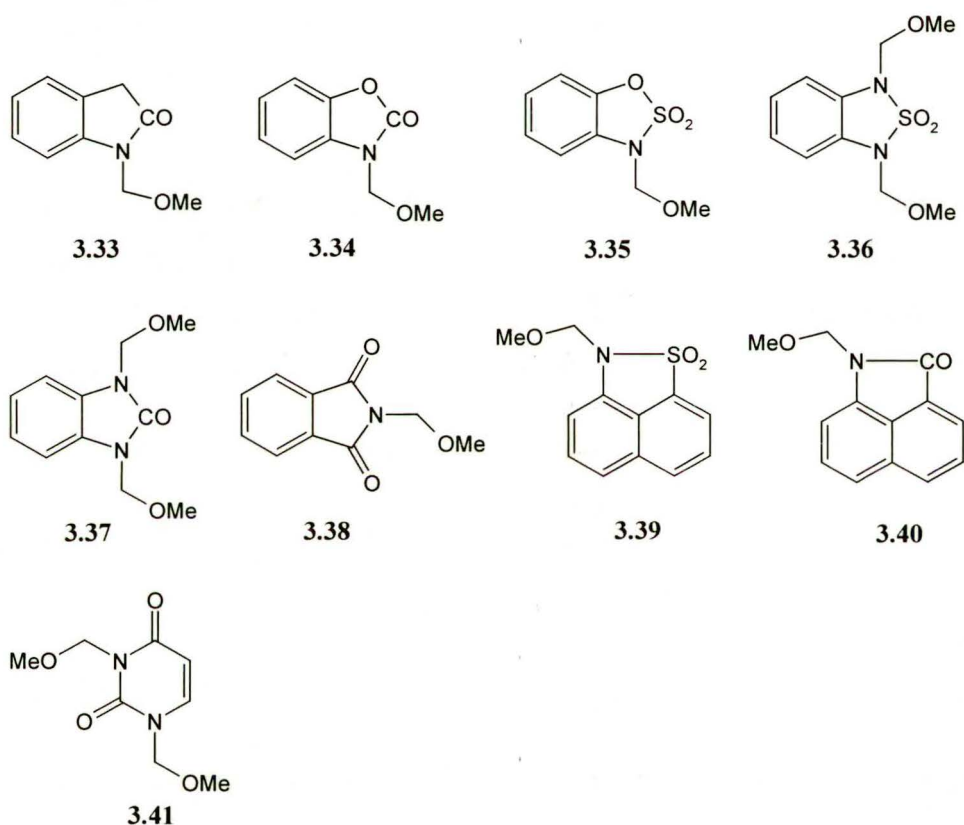
Reakcję transesteryfikacji pochodnych *N*-metoksymetylowych za pomocą alkoholi zastosowałem również w syntezie kilku *N*-(alkoksymetylo)acetamidów i *N*-(alkoksymetylo)metanosulfonamidów. Reakcję prowadziłem w analogicznych warunkach, jak dla wyżej opisanych pochodnych anilidów. Substratami były odpowiednio *N*-(metoksymetylo)-*N*-metyloacetamid (**3.26**) i *N*-(metoksymetylo)metanosulfonamid (**3.27**). Oczekiwane pochodne *N*-alkoksymetylowe powstawały niemal ilościowo, czego potwierdzeniem są zarejestrowane widma GC/MS dla otrzymanych mieszanin poreakcyjnych. Umiarkowane, a czasami niskie wydajności wyizolowanych i oczyszczonych produktów odzwierciedlają trudności, wynikające z procedury przerobu mieszaniny reakcyjnej (Tabela 3.2).

Tabela 3.2. Otrzymywanie *N*-(alkoksymetylo)acetamidów i *N*-(alkoksymetylo)metanosulfonamidów w reakcji alkoholizacji ich pochodnych *N*-metoksymetylowych.

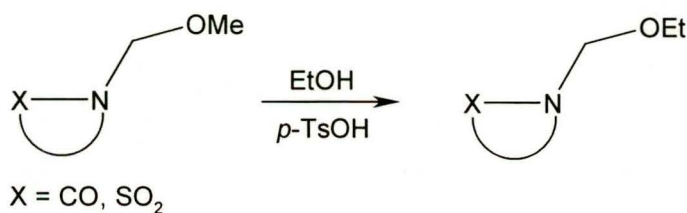
Produkt	R ¹	X	T [°C]	t [h]	Wydajność [%]
3.28	CD ₃	O	64	3.5	54
3.29	Et	O	78	3.5	33
3.30	iPr	O	82	3.5	25
3.31	CD ₃	S	r.t.	72	77
3.32	Et	S	78	1.5	75

Wiąże się to z jednej strony z całkiem dobrą rozpuszczalnością tych związków w wodzie, co utrudnia ich wydzielenie z fazy wodnej na drodze ekstrakcji, z drugiej zaś pochodne *N*-alkoksymetylowe wykazują tendencję do hydrolizy nawet w warunkach obojętnych lub lekko kwaśnych.

Omówione do tej pory pozytywne wyniki reakcji *N*-metoksymetylowych pochodnych anilidów, acetamidów oraz metanosulfonamidów z alkoholami w obecności kwasu Brønsteda skłoniły mnie do przeprowadzenia wstępnych prób *N*-alkoksymetylowania niektórych cyklicznych laktamów i sultamów na tej drodze. Do reakcji wybrałem następujące pochodne *N*-metoksymetylowe:



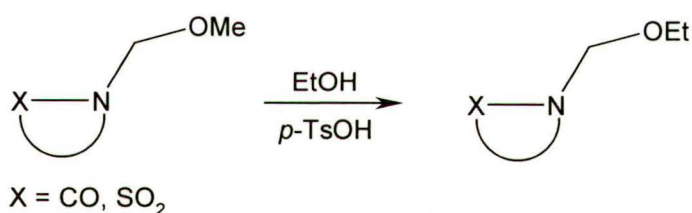
Związki te, uzyskane w reakcji metoksymetylowania odpowiednich N-H pochodnych za pomocą eteru chlorometylowo-metylowego w obecności zasady, bądź też dzięki opracowanej przeze mnie metodzie, którą dokładnie omówię w dalszej części pracy, poddałem reakcji z alkoholem etylowym w obecności katalitycznych ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego (Schemat 3.6). Reakcję prowadziłem w temperaturze wrzenia etanolu.



Schemat 3.6.

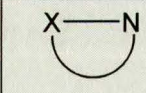
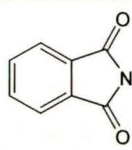
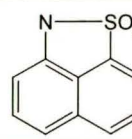
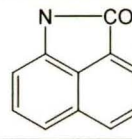
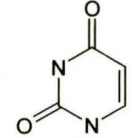
Otrzymane wyniki nie były niestety zadowalające (Tabela 3.3). W przypadku związków **3.35**, **3.38** i **3.41** badana reakcja nie zachodziła w ogóle (w mieszaninie pozostawał nie przereagowany substrat *N*-metoksymetylowy). Najwyższe wydajności produktu *N*-etoksymetylowego uzyskałem jedynie dla pochodnych 2-oksindolu (**3.33**) i benzoksazol-2-onu (**3.34**). W pozostałych przypadkach wydajności nie przekraczały 50%. Dla związku **3.37**, zawierającego dwie grupy metoksymetylowe, w mieszaninie reakcyjnej pojawiły się dwa produkty, jeden zawierający dwie grupy etoksymetylowe **3.46** (odpowiada to pełnej reakcji transestryfikacji) i drugi, zawierający grupy metoksymetylową i etoksymetylową **3.47** (odpowiada to reakcji wymiany grupy metylowej na etylową tylko dla jednej z dwóch grup metoksymetylowych). Oba związki nie były wydzielane. Jedynie, dzięki analizie GC/MS, zostały zarejestrowane ich widma masowe. Co ciekawe, dla związku **3.36** nie zaobserwowałem tworzenia produktu, zawierającego dwie grupy etoksymetylowe. W mieszaninie reakcyjnej pojawił się natomiast wyłącznie produkt **3.45**, zawierający różne grupy alkoksymetylowe na atomach azotu.

Tabela 3.3. Otrzymywanie *N*-(alkoksymetylo)laktamów i sultamów w reakcji alkoholizy ich *N*-metoksymetylowych pochodnych.



Lp.		Substrat	Produkt <i>N</i> -etoksymetylowy	t [h]	Wydajność wg GC/MS [%]
1		3.33	3.42	1.5	60
2		3.34	3.43	5	54
3		3.35	3.44	7	0
4		3.36	3.45	7	5
5		3.37	3.46* 3.47*	10	51** 27**

Tabela 3.3. Otrzymywanie *N*-(alkoksymetylo)laktamów i sultamów w reakcji alkoholizy ich *N*-metoksymetylowych pochodnych - ciąg dalszy.

Lp.		Substrat	Produkt <i>N</i> -etoksymetylowy	t [h]	Wydajność wg GC/MS [%]
6		3.38	3.48	4 + (48 w r.t.)	0
7		3.39	3.49	9.5	45
8		3.40	3.50	2 + (48 w r.t.)	25
9		3.41	3.51	4 + (2 w r.t.)	0

* opis produktów w tekście

** produkty nie były wydzielane

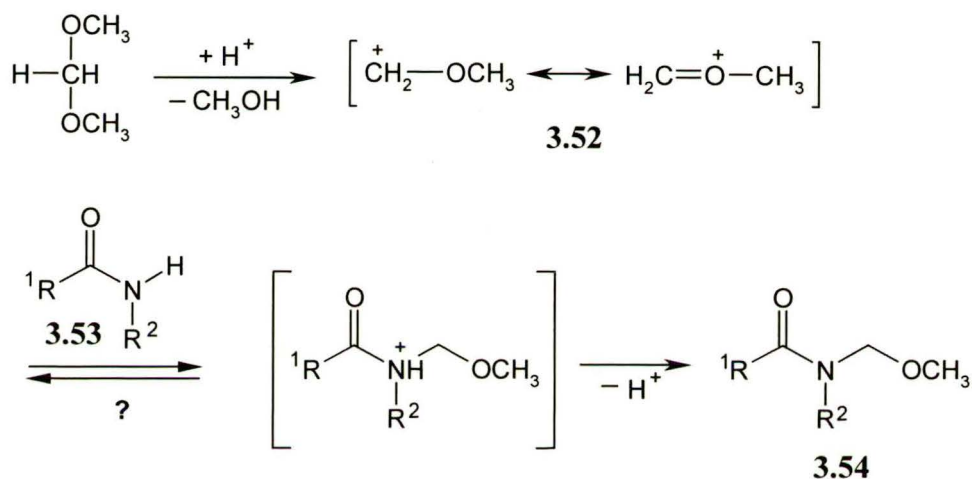
Podsumowując omówiony do tej pory obszar badań nad reakcjami alkoksymetylowania można stwierdzić, że reakcja alkoholizy pochodnych *N*-metoksymetylowych w środowisku kwasu Brønsteda stanowi ciekawy i prosty sposób syntezy różnych związków *N*-alkoksymetylowych, w tym m.in.: anilidów, acetamidów i metanosulfonamidów. Gorsze wyniki uzyskuje się w przypadku cyklicznych laktamów i sultamów. Słabą stroną metody jest również konieczność syntezy odpowiedniej pochodnej *N*-metoksymetylowej w pierwszym jej etapie. Najczęściej otrzymuje się ją za pomocą eteru chlorometylowo-metylowego.

Nasuwa się w tym miejscu istotne pytanie o możliwości prowadzenia reakcji *N*-metoksymetylowania bez udziału tego związku, którego główną wadą jest duża toksyczność i silne działanie kancerogenne.³ Chęć odpowiedzi na to pytanie skłoniła mnie do poszukiwań syntetycznego odpowiednika tego związku. Uwagę moją zwrócił dimetoksymetan, CH₂(OCH₃)₂, który jako tani, dostępny, łatwy w przechowywaniu i nietoksyczny reagent może być doskonałym syntonem fragmentu metoksymetylowego, CH₃OCH₂-.

W literaturze opisane są próby wprowadzenia grupy metoksymetylowej na atom azotu z wykorzystaniem tej substancji. Reakcję prowadzi się w niewielkim nadmiarze dimetoksymetanu w obecności katalitycznych ilości kwasu Brønsteda, np. kwasu *p*-toluenosulfonowego, kwasu

metanosulfonowego, czy kwasu siarkowego(VI). Na ogół wydajności otrzymywanych pochodnych *N*-alkoksymetylowych są umiarkowane. Dodatkowo w mieszaninie reakcyjnej pojawiają się inne produkty uboczne. Szczegółowo opisałem to w części literaturowej niniejszej pracy (rozdział 2.3).

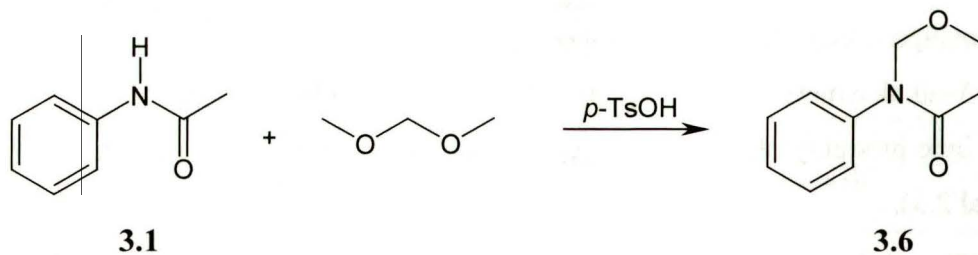
Pierwsze istotne pytanie dotyczy mechanizmu takich reakcji. Zebrany materiał literaturowy oraz ogólna wiedza chemiczna nasuwa przypuszczenie, iż w pierwszym etapie reakcji musi następować protonowanie atomu tlenu w cząsteczce dimetoksymetanu, czemu sprzyja kwaśne środowisko reakcji, prowadzące do wytworzenia *in situ* kationu metoksymetylowego (Schemat 3.7).



Schemat 3.7.

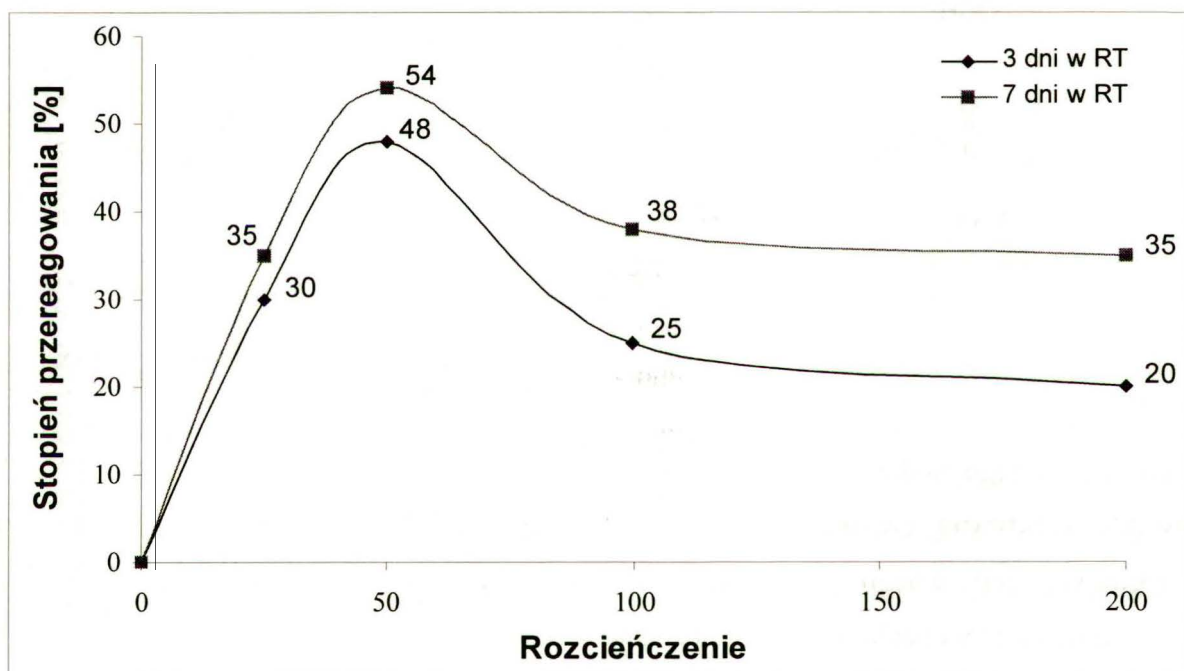
Kation ten, którego budowę można opisać za pomocą dwóch struktur granicznych **3.52**, jest niezwykle reaktywną cząstką i w obecności amidu **3.53** może przyłączyć się do jego nukleofilowego atomu azotu. Po odejściu protonu cykl katalityczny zamyka się, prowadząc tym samym do utworzenia pochodnej *N*-metoksymetylowej **3.54**.

Od razu powstaje problem, czy addycja kationu metoksymetylowego do amidowego atomu azotu jest procesem odwracalnym, czy nie. Jeśli tak, to należy oczekiwać, że znaczny nadmiar dimetoksymetanu powinien, zgodnie ze znana regułą przekory le Chateliera-Browna, przesunąć równowagę reakcji na stronę produktu *N*-metoksymetylowego. W tym celu postanowiłem zbadać zależność stopnia przereagowania dla wzorcowego amidu **3.53** w funkcji nadmiaru dimetoksymetanu. Jako wzorcowy amid wybrałem prostą cząsteczkę acetanilidu (**3.1**). Nastawiłem dwa niezależne od siebie ciągi eksperymentów. W każdym z nich prowadziłem cztery identyczne reakcje, różniące się jedynie stosunkiem molowym użytych reagentów, tj. dimetoksymetanu do acetanilidu (**3.1**) (Schemat 3.8).



Schemat 3.8.

Proporcja ta wynosiła odpowiednio: 25, 50, 100, 200. Parametr ten określiłem jako rozcieńczenie. Jeden z ciągów eksperymentalnych prowadziłem w czasie 3 dni, drugi zaś 7 dni w temperaturze pokojowej. Katalizatorem we wszystkich badanych reakcjach był kwas *p*-toluenosulfonowy. Stopnie konwersji substratu **3.1** do produktu **3.6** badałem za pomocą analizy GC/MS. Otrzymałą zależność stopnia przereagowania od rozcieńczenia przedstawia Wykres 3.1.

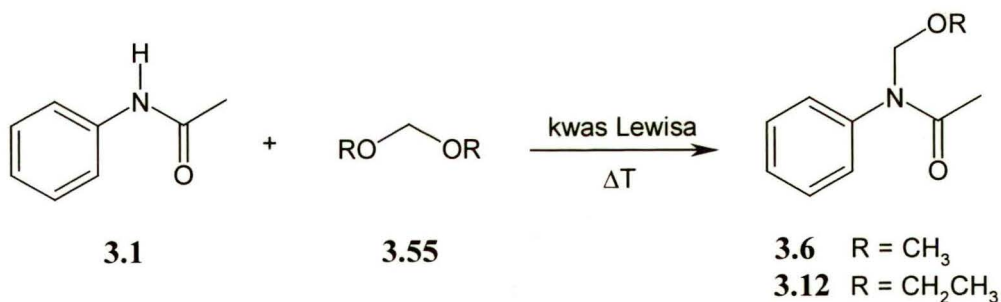


Wykres 3.1.

Przebieg badanej zależności dostarcza kilku cennych spostrzeżeń. Po pierwsze na obu otrzymanych wykresach można wyróżnić trzy charakterystyczne obszary. Początkowo ze wzrostem ilości dimetoksymetanu w środowisku reakcji rośnie stopień przereagowania acetanilidu (**3.1**). Zależność ta osiąga maksimum dla około 50-krotnego rozcieńczenia. Dalsze zwiększanie ilości dimetoksymetanu powoduje spadek stopnia konwersji badanej reakcji. Rozcieńczenie powyżej 100 praktycznie nie wpływa na zmianę stopnia przereagowania (wyraźne plateau na wykresie). Analiza przebiegu zależności w pierwszym z tych obszarów sugeruje, że nadmiar dimetoksymetanu w stosunku do acetanilidu (**3.1**) sprzyja reakcji addycji

kationu metoksymetylowego (**3.52**) do badanego amidu (Schemat 3.7, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Ph}$). Takie zachowanie może z kolei sugerować odwracalność na tym etapie. Po drugie porównanie stopni konwersji reakcji w obu badanych ciągach eksperymentalnych pokazuje, że im dłużej prowadzi się reakcję (przy tym samym rozcieńczeniu), tym lepszy stopień konwersji można uzyskać. Zgromadzone wyniki pokazują również, że reakcje *N*-metoksymetylowania za pomocą dimetoksymetanu w środowisku kwasu Brønsteda przebiegają z umiarkowanymi stopniami konwersji, które w najlepszym przypadku nie przekraczają 60%. Obserwacja ta znajduje potwierdzenie w danych literaturowych, które szerzej opisałem w części literaturowej niniejszej rozprawy (rozdział 2.3). Interesujący wydaje się także drugi obszar wykresu (powyżej 50-krotnego rozcieńczenia), w którym obserwuje się zmniejszenie stopnia przereagowania acetanilidu (**3.1**) wraz ze wzrostem ilości dimetoksymetanu w środowisku reakcji. Jedynym logicznym wytłumaczeniem tego zjawiska jest prawdopodobnie fakt wprowadzania do środowiska reakcji wraz z stosowanym dimetoksymetanem jakiegoś czynnika, którego kumulacja przesunęła równowagę badanej reakcji w lewo, tj. w kierunku substratu **3.1**. Czynnikiem tym może być na przykład metanol, którego śladów można oczekiwać w dostępnym handlowo dimetoksymetanie

Kolejnym ważnym fragmentem badań nad reakcjami *N*-alkoksymetylowania było zastosowanie dialkoksymetanu w obecności kwasów Lewisa. Pierwsze próby wykonałem dla acetanilidu (**3.1**) i dwóch acetalu: dimetoksymetanu i dietoksymetanu (Schemat 3.9):

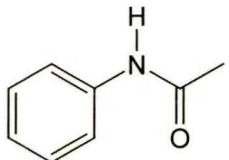


Schemat 3.9.

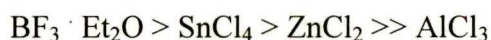
We wszystkich przeprowadzonych reakcjach zastosowałem duży (około 50-cio krotny) nadmiar acetalu **3.55** w stosunku do modelowego amidu **3.1**. Związki te spełniały rolę zarówno reagenta, dostarczającego w warunkach reakcji grupy alkoksymetylowej, jak i rozpuszczalnika. Każdą reakcję prowadziłem w temperaturze wrzenia dialkoksymetanu. W celu ustalenia optymalnych warunków tych reakcji, przeprowadziłem na wstępie kilka eksperymentów z różnymi kwasami Lewisa: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, SnCl_4 , ZnCl_2 , AlCl_3 (Tabela 3.4). Najlepszą wydajność finalnych produktów *N*-alkoksymetylowych **3.6** i **3.12** uzyskałem dla $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, którego stosunek molowy względem acetanilidu wynosił 1.2-1.3. Podobny stosunek molowy zastosowałem również w przypadku

innych wykorzystanych kwasów Lewisa. Co ciekawe, jeśli w reakcji użyłem mniejszą ilość tych związków, zmierzone stopnie przemiany, na podstawie analizy GC/MS, były zbliżone do stosunku molowego użytego katalizatora do acetanilidu. Ten fakt można wyjaśnić reakcją kompleksowania kwasu Lewisa przez tworzący się produkt *N*-alkoksymetylowy **3.6** lub **3.12**.

Tabela 3.4. Otrzymywanie *N*-(alkoksymetylo)acetanilidu.

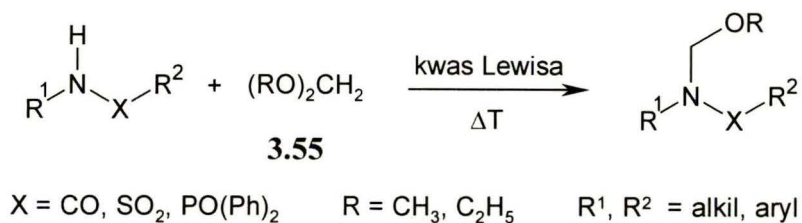
N-H substrat	(RO) ₂ CH ₂	Produkt <i>N</i> -alkoksymetylowy	Kwas Lewisa	Czas [h]	Stopień przemiany wg GC/MS [%]	Wydajność [%]
 3.1	R = Me	3.6	BF ₃ · Et ₂ O	10	100	81
			SnCl ₄	7	78	60
			ZnCl ₂	6	<1	-
			AlCl ₃	6	-	-
	R = Et	3.12	BF ₃ · Et ₂ O	5	91	78
			SnCl ₄	3.5	85	67
			ZnCl ₂	10	<1	-
			AlCl ₃	6	-	-

Równie efektywnym katalizatorem badanych reakcji był chlorek cyny(IV). Natomiast zupełnie odmiennym wynikiem zakończyła się reakcja *N*-alkoksymetylowania acetanilidu w obecności dwóch pozostałych kwasów Lewisa. W przypadku chlorku cynku obserwowałem powstawanie jedynie śladowych ilości oczekiwanego produktu *N*-alkoksymetylowania **3.6** lub **3.12**, co świadczy o słabej aktywności katalitycznej tego związku w badanych warunkach. Całkowity brak postępu reakcji zaobserwowałem w przypadku chlorku glinu. Może to być związane z silniejszą, niż przypadku pozostałych kwasów Lewisa, reakcją kompleksowania tego związku przez wyjściowy acetanilid. Na tej podstawie zestawilem następujący szereg rosnącej reaktywności kwasów Lewisa w reakcji *N*-alkoksymetylowania acetanilidu :



Uzyskane na tej drodze wyniki świadczą o tym, że reakcja *N*-alkoksymetylowania może przebiegać efektywnie w środowisku dialkoksymetanu w obecności odpowiedniego kwasu Lewisa. Należy przy tym zauważyć, że wydajność finalnego produktu zależy z dużej mierze od zastosowanego katalizatora. Niewątpliwym walorem tej metody jest prostota wykonania reakcji, a także, co jest niezmiernie ważne z punktu widzenia współczesnej chemii organicznej, eliminuje użycie kancerogennych eterów alkilowo-chlorometylowych.

Omówione do tej pory pozytywne wyniki pilotażowej reakcji *N*-alkoksymetylowania acetanilidu za pomocą dialkoksymetanu w obecności kwasu Lewisa, skłoniły mnie do wykonania kolejnych prób dla innych amidów (Schemat 3.10).



Schemat 3.10.

Reprezentatywne wyniki wykonanych reakcji *N*-metoksy- i *N*-etoksymetylowania wybranych amidów, sulfonamidów, jak również laktamów, sultamów oraz fosfamidu zawiera Tabela 3.5.

Tabela 3.5. Otrzymywanie wybranych pochodnych *N*-alkoksymetylowych z odpowiednich N-H substratów.

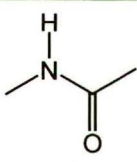
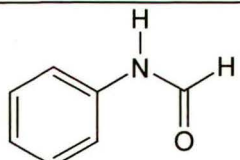
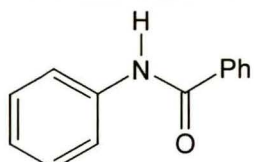
N-H substrat	(RO) ₂ CH ₂	Produkt <i>N</i> -alkoksy- metylowy	Katalizator	Czas [h]	Stopień przemiany wg GC/MS [%]	Wydajność wydzielonego produktu [%]
 3.56	R = Me	3.26	BF ₃ · Et ₂ O	12	95	30
 3.2	R = Me	3.7	BF ₃ · Et ₂ O	9	88	63
 3.3	R = Me	3.8	BF ₃ · Et ₂ O	9	100	68

Tabela 3.5. Otrzymywanie wybranych pochodnych *N*-alkoksymetylowych z odpowiednich *N*-H substratów - ciąg dalszy.

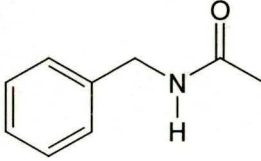
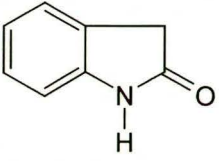
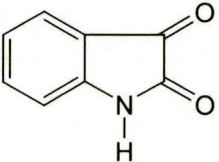
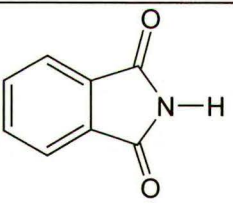
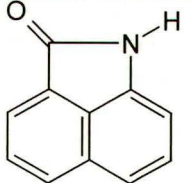
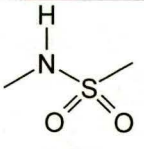
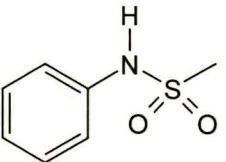
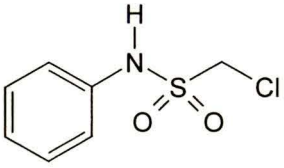
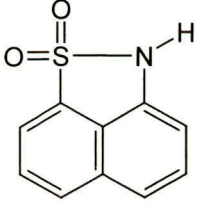
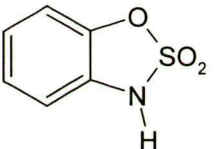
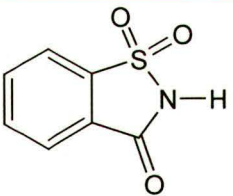
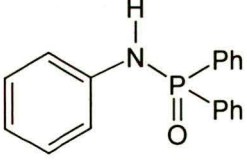
N-H substrat	(RO) ₂ CH ₂	Produkt <i>N</i> -alkoksymetylowy	Katalizator	Czas [h]	Stopień przemiany wg GC/MS [%]	Wydajność wyzdzielonego produktu [%]
 3.57	R = Me	3.58	BF ₃ · Et ₂ O	27	70	56
 3.59	R = Me	3.33	BF ₃ · Et ₂ O	9.5	78	62
 3.60	R = Me	3.61	BF ₃ · Et ₂ O	8	83	69
 3.62	a) R = Me	3.38	SnCl ₄	5	94	71
	b) R = Et	3.48	BF ₃ · Et ₂ O	5	70	59
			SnCl ₄	5	88	68
 3.63	a) R = Me	3.40	BF ₃ · Et ₂ O	5	100	79
	b) R = Et	3.50	ZnCl ₂	5	100	61
 3.64	R = Me	3.27	BF ₃ · Et ₂ O	5.5	100	93
 3.65	R = Me	3.66	BF ₃ · Et ₂ O	5	100	87

Tabela 3.5. Otrzymywanie wybranych pochodnych *N*-alkoksymetylowych z odpowiednich *N*-H substratów - ciąg dalszy.

N-H substrat	(RO) ₂ CH ₂	Produkt <i>N</i> -alkoksymetylowy	Katalizator	Czas [h]	Stopień przemiany wg GC/MS [%]	Wydajność wydzielonego produktu [%]
 3.67	R = Me	3.68	BF ₃ · Et ₂ O	5	100	91
 3.69	R = Me	3.39	BF ₃ · Et ₂ O	5	100	90
	R = Et	3.49	ZnCl ₂	4	100	89
 3.70	R = Me	3.35	BF ₃ · Et ₂ O	5	100	83
 3.71	R = Me	3.72	BF ₃ · Et ₂ O	6	100	67
 3.73	R = Me	3.74	BF ₃ · Et ₂ O	5.5	100	92

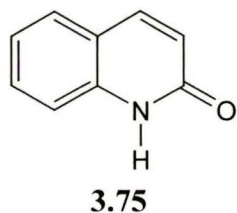
Jak wynika z zamieszczonych danych, najbardziej uniwersalnym katalizatorem okazał się trifluorek boru. Równie efektywnym kwasem Lewisa był chlorek cyny(IV). W kilku przypadkach także chlorek cynku pozwolił na uzyskanie dobrych rezultatów, co jest pewnym zaskoczeniem, szczególnie ze względu na negatywny wynik reakcji z wzorcowym acetanilidem (3.1), o której wspominałem wyżej. Sukces w reakcjach z mało aktywnym ZnCl₂ można tłumaczyć zwiększoną reaktywnością niektórych wyjściowych *N*-H substratów. Zaletą eteratu

BF₃ w badanych reakcjach jest również jego łatwe usuwanie ze środowiska reakcji na drodze przerobu w alkalicznych warunkach wodnych. Należy dodać, że inne katalizatory kwaśne, jak SnCl₄, czy ZnCl₂ w tych warunkach tworzą gębczaste osady, a czasami nawet emulsje, które są trudne do rozdziału. Ponadto ze względu na ich rozwiniętą powierzchnię na osadach tych mogą być zaadsorbowane znaczne ilości powstających produktów, co pogarsza końcową wydajność. Przerób kwaśny nie może być zastosowany ze względu na podatność pochodnych *N*-alkoksymetylowych na hydrolizę w tych warunkach.

Godnym podkreślenia jest fakt, że w żadnej z przeprowadzonych reakcji *N*-alkoksymetylowania za pomocą dialkoksymetanu w obecności kwasu Lewisa nie zaobserwowałem tworzenia produktów ubocznych, w tym głównie *N,N'*-metylenobis(amidu), CH₂(NR¹XR²)₂, gdzie R¹, R² = alkil, aryl zaś X = CO, SO₂, PO(Ph)₂, którego tworzenie opisano w literaturze.^{102, 106} Potwierdziły to wyniki analiz GC/MS próbek, pobranych z mieszanin reakcyjnych. Wynika z nich także, iż w większości badanych reakcji wyjściowe *N*-H substraty zostały przekształcone ilościowo lub niemal ilościowo w odpowiednie produkty. Niskie wydajności wydzielonych produktów *N*-alkoksymetylowych w niektórych reakcjach odzwierciedlają problemy, które napotkałem w trakcie przerobu mieszanin poreakcyjnych. Niektóre produkty, szczególnie te o niewielkich masach cząsteczkowych, jak np. *N*-metoksymetylo-*N*-metyloacetamid (**3.26**) wykazują znaczącą rozpuszczalność w wodzie, co utrudnia proces ekstrakcji. Jednocześnie pochodne *N*-alkoksymetylowe wykazują tendencję do hydrolizy nawet w warunkach obojętnych lub lekko zasadowych, co obniża końcową wydajność. Sulfonamidy i fosfamidy z grupą *N*-alkoksymetylową są bardziej stabilne i mniej podatne na hydrolizę, zatem wydajności wyizolowanych produktów, powstających z tych związków, są zwykle wyższe.

Wydajności podane w Tabeli 3.5. nie były optymalizowane i, jak sądzę, mogą być zwiększone na drodze indywidualnej modyfikacji procedury przerobu i wydzielania finalnego produktu dla zadanego amidu. Należy jednak podkreślić, że celem mojej pracy nie była optymalizacja opisywanej reakcji, a jedynie znalezienie skutecznej metody syntezy związków modelowych do badań spektralnych.

Jedynym, dość zaskakującym niepowodzeniem, był wynik reakcji dialkoksymetanów z

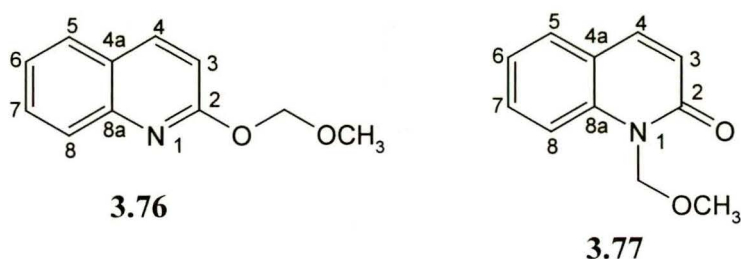


karbostyrylem (**3.75**). W wyniku tej reakcji, prowadzonej w temperaturze wrzenia dialkoksymetanów w obecności eteratu BF₃ nie obserwowałem tworzenia spodziewanego *N*-(alkoksymetylo)karbostyrylu (nawet po wydłużonym, dziesięciogodzinnym czasie ogrzewania). W mieszaninie poreakcyjnej pozostawał ciągle nie przereagowany substrat **3.75**. Ponieważ

pochodna *N*-alkoksymetylowa tego związku była potrzebna w dalszych badaniach spektralnych,

dlatego zdecydowałem się na jej syntezę w oparciu o cytowany już wcześniej eter chlorometylowo-metylowy. Reakcję *N*-metoksymetylowania karbostyrylu za pomocą eteru chlorometylowo-metylowego prowadziłem w układzie NaH-THF w temperaturze pokojowej w czasie 24h. W wyniku tej reakcji otrzymałem dwa izobaryczne produkty **3.76** i **3.77** w proporcji 1:3, posiadające różne czasy retencji (widmo GC/MS). Analiza sygnałów w widmach ^1H NMR obu produktów, wydzielonych za pomocą chromatografii preparatywnej, pokazała obecność protonów grupy metoksymetylowej w każdym z nich. Dodatkowo, zarejestrowane widma ^{13}C NMR tych związków wskazały znaczące przesunięcie sygnału, odpowiadającego węglowi grupy metylenowej, w kierunku mniejszych wartości δ (dla związku **3.76** $\delta_{\text{CH}_2} = 92$ ppm, podczas gdy dla **3.77** $\delta_{\text{CH}_2} = 73$ ppm). Należy przypuszczać, że głównym powodem obserwowanego przesunięcia tego sygnału jest obecność w otoczeniu grupy metylenowej heteroatomów, różniących się elektroujemnością. Cennych informacji na temat struktury wydzielonych produktów dostarczyły również widma w podczerwieni. W widmie IR związku **3.76** obserwuje się brak, charakterystycznego dla związków karbonylowych, intensywnego pasma, odpowiadającego drganiom deformacyjnym grupy karbonylowej. W zamian widoczny jest intensywny sygnał przy 1157 cm^{-1} , któremu, na podstawie dostępnych w literaturze danych, można przypisać drganie deformacyjne fragmentu O–C–O. Co ciekawe, sygnał ten nie występuje w widmie IR drugiego izomeru **3.77**. Pojawia się za to charakterystyczny dla ugrupowania karbonylowego intensywny sygnał absorpcji przy 1654 cm^{-1} . Widma masowe obu związków nie różnią się znacząco (jedyna dostrzegalna różnica to różna względna intensywność głównych jonów fragmentacyjnych). Wyznaczona na ich podstawie masa cząsteczkowa jest identyczna i wynosi 189 Da.

Na podstawie zebranych informacji zaproponowałem następujące struktury dla związków **3.76** i **3.77**:

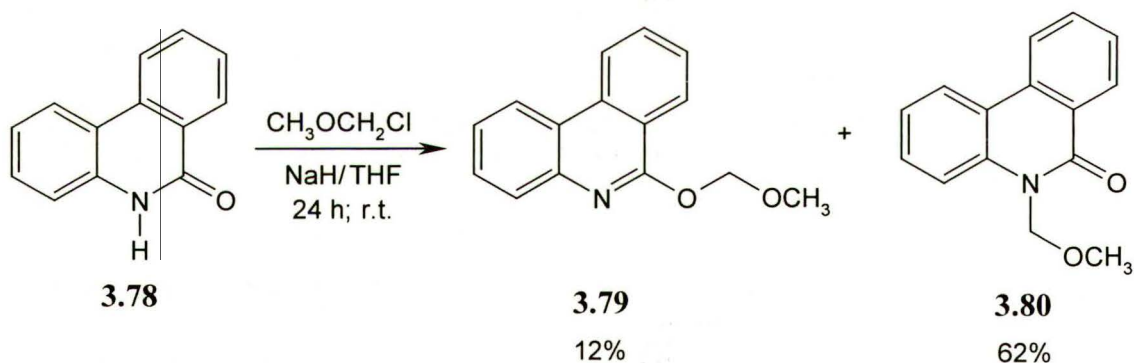


Poprawność obu struktur potwierdzają zarejestrowane dodatkowo dwuwymiarowe widma sprzężeń dalekiego zasięgu HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*). W widmie HMBC *N*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.77**) widoczne są między innymi sygnały korelacyjne

homotopowych protonów grupy metylenowej (5.7 ppm) z sygnałami atomu węgla grupy karbonylowej C-2 (162 ppm) i czwartorzędowego atomu węgla C-8a (139 ppm) oraz atomu węgla grupy metylowej (56 ppm). Z kolei w identycznym widmie drugiego izomeru, 2-(metoksymetylo)chinoliny (**3.76**), sygnał protonów grupy metylenowej (5.7 ppm) koreluje jedynie z atomem węgla C-2 pierścienia chinolinowego (161 ppm) i atomem węgla grupy metylowej (57 ppm). W obu widmach obserwuje się także artefakty, pochodzące od sygnałów satelitarnych protonów grup metylenowych, korelujące je z bezpośrednio związanymi atomami węgla tych grup.

Takie zachowanie cząsteczki karbostyrylu wobec eteru chlorometylowo-metylowego wynika najprawdopodobniej z istniejącej w roztworze równowagi ketonowo - enolowej tego związku. Badania pokazały, iż dominującą formą karbostyrylu w roztworze jest forma ketonowa.⁷⁶

W analogiczny sposób otrzymałem, wydzieliłem i zidentyfikowałem produkty *N*- i *O*-metoksymetylowania fenantryd-6-onu (**3.78**), które także wydały mi się ciekawymi obiektami badań spektralnych (Schemat 3.11). Wyniki tych badań opiszę w kolejnym podrozdziale.

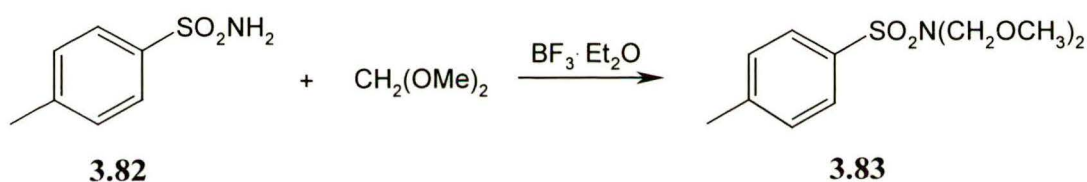


Schemat 3.11.

Pewnym zaskoczeniem, w świetle powyższych danych, okazał się rezultat reakcji eteru chlorometylowo-etylowego z karbostyrylem i fenantryd-6-onem. Wynikiem obu tych reakcji, prowadzonych w warunkach analogicznych do wyżej opisanych, były wyłącznie produkty, zawierające ugrupowanie etoksymetylowe na atomie azotu. Tworzenia izomerycznych pochodnych *O*-etoksymetylowych nie obserwowałem w ogóle, czego potwierdzeniem były zarejestrowane widma ¹H NMR oraz GC/MS próbek otrzymanych mieszanin poreakcyjnych.

Podsumowując dotychczas opisane wyniki reakcji *N*-alkoksymetylowania za pomocą dialkoksymetanów w obecności kwasu Lewisa należy podkreślić, że opracowana przeze mnie metoda stanowi użyteczną procedurę alkoksymetylowania amidowego atomu azotu, zarówno dla *N*-podstawionych amidów i sulfonamidów, jak również fosfamidów, laktamów i sultamów.

W tym miejscu pojawia się istotne pytanie, czy reakcja alkoksymetylowania w środowisku kwasu Lewisa za pomocą dialkoksymetanów może być zastosowana także do wprowadzenia funkcji *N*-alkoksymetylowej dla pierwszorzędowych amidów i sulfonamidów. Żeby odpowiedzieć na to pytanie postanowiłem wykonać dwa eksperymenty *N*-metoksymetylowania benzamidu (**3.81**) i *p*-metylobenzenosulfonamidu (**3.82**) za pomocą dimetoksymetanu w środowisku eteratu BF_3 . Obie reakcje prowadziłem w temperaturze wrzenia dimetoksymetanu w czasie odpowiednio 5 i 7.5 godzin. Okazało się, że w przypadku reakcji z benzamidem otrzymałem złożoną mieszaninę różnych produktów, nie zawierającej oczekiwanego produktu *N*-metoksymetylowania. Wynik ten potwierdziło złożone widmo $^1\text{H NMR}$, w którym nie występowały charakterystyczne sygnały protonów grupy CH_3OCH_2 . Druga z badanych reakcji zakończyła się innym wynikiem. W mieszaninie poreakcyjnej stwierdziłem obecność nie przereagowanego *p*-metylobenzosulfonamidu (**3.82**) oraz produktu bis- metoksymetylowania, prawdopodobnie o strukturze **3.83** (Schemat 3.12).



Schemat 3.12.

Wynik ten potwierdziły analiza widma $^1\text{H NMR}$ oraz widmo masowe surowej mieszaniny reakcyjnej, w którym pojawiły się sygnały, odpowiadające masom cząsteczkowym użytego substratu (171 Da) i związku **3.83** (259 Da) oraz sygnał odpowiadający jonowi fragmentacyjnemu $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ ($m/z = 45$ Th). Ostatni z wymienionych pików jest charakterystycznym sygnałem w widmie masowym każdego związku z grupą metoksymetylową. Dodatkowo chromatografia cienkowarstwowa pokazała obecność dwóch plamek o $R_f = 0.51$ i 0.69 , przy czym pierwsza z nich odpowiadała plamce *p*-metylobenzosulfonamidu.

Przeprowadzone doświadczenia pokazują więc, że reakcja *N*-alkoksymetylowania pierwszorzędowych amidów, w warunkach stosowanych w omawianej metodzie, daje negatywne rezultaty. Niemniej dla drugorzędowych amidów i ich analogów otrzymuje się dobre wyniki, co starałem się pokazać wyżej.

Podsumowując całokształt przeprowadzonych badań można stwierdzić, że optymalnymi drogami alkoksymetylowania są :

1. Reakcja transestryfikacji odpowiednich pochodnych *N*-metoksymetylowych za pomocą alkoholu alifatycznego w obecności kwasu Brønsteda. Dobre wyniki uzyskuje się z różnymi pochodnymi anilidów oraz pochodnymi drugorzędowych amidów alifatycznych.
2. Reakcja z udziałem dimetoksymetanu w obecności kwasu Lewisa. Metoda ta stanowi dobry i wygodny sposób wprowadzania funkcji alkoksymetylowej dla szerokiego kręgu różnych amidów drugorzędowych, w tym także, sulfonamidów, fosfamidów, jak również laktamów i sultamów.
3. Główną zaletą obu tych procedur jest prowadzenia reakcji *N*-alkoksymetylowania bez udziału eterów alkilowo-chlorometylowych, których zastosowanie we współczesnej syntezie organicznej powinno być stopniowo eliminowane, ze względu na ich potwierdzone silne działanie kancerogenne.

Wyniki opisane w tym podrozdziale zostały już opublikowane w formie dwóch artykułów:

- W. Danikiewicz, R. Szmigielski, *Synth. Commun.*, **31**, 3047-54 (2001)
- R. Szmigielski, W. Danikiewicz, *Synlett*, **3**, 372-76 (2003)

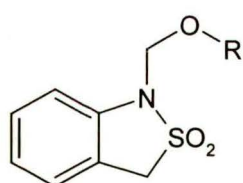
3.2. Badania fragmentacji pochodnych *N*-alkoksymetylowych.

W niniejszym podrozdziale opiszę wyniki badań jednocząsteczkowych reakcji fragmentacji w wyniku jonizacji elektronowej pochodnych, zawierających ugrupowanie alkoksymetylowe na atomie azotu. W pierwszej kolejności zaprezentuję wyniki badań fragmentacji *N*-(alkoksymetylo)anilidów. Z kolei w drugiej części opiszę rezultaty badań fragmentacji pochodnych *N*-alkoksymetylowych wybranych laktamów i sultamów. Przyjęty w ten sposób podział pozwoli na usystematyzowanie dużej liczby uzyskanych wyników.

3.2.1. Badania fragmentacji pochodnych *N*-(alkoksymetylo)anilidów.

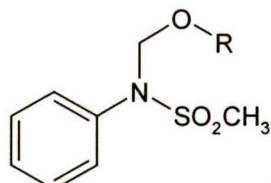
Pochodne *N*-alkoksymetylowe anilidów są, jak wspominałem już wcześniej, związkami o dużym znaczeniu z powodu ich działania herbicydowego. Ważną grupą tych związków są pochodne *N*-(alkoksymetylo)chloroacetanilidu, które wytwarza na ogromną skalę. Z drugiej strony, grupa alkoksymetylowa jest stosowana w syntezie organicznej jako grupa zabezpieczająca. Z tych dwóch powodów informacje o reakcjach fragmentacji *N*-(alkoksymetylo)anilidów stanowią ciągle przedmiot zainteresowania.

Dodatkowym powodem badań nad fragmentacją tej grupy związków były interesujące rezultaty badań rozpadów pochodnych *N*-alkoksymetylowych metanosulfonamidów i



2.16 R = CH₃

2.17 R = C₂H₅



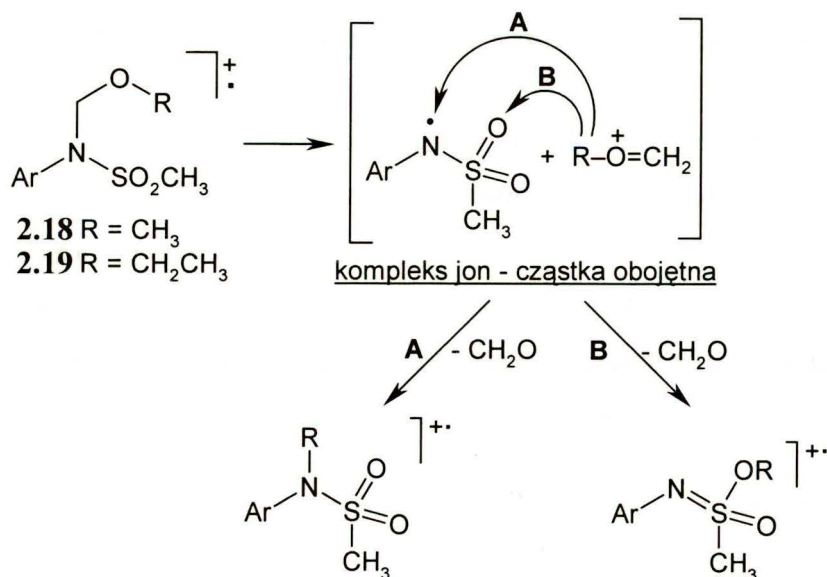
2.18 R = CH₃

2.19 R = C₂H₅

benzosultamów (wzory obok), opisane w pracy Danikiewicza i wsp.²

Autorzy ci zauważyli, że jony molekularne tych związków w warunkach jonizacji elektronowej ulegają nietypowemu procesowi przegrupowania, prowadzącemu do utraty cząsteczki formaldehydu niezależnie od podstawnika R.

Proces ten wyjaśniono za pomocą mechanizmu, w którym uczestniczy luźno związana para cząsteczek: jonu i cząstki obojętnej (INC - *Ion Neutral Complex*). Szczegółowo zostało to opisane w części literaturowej niniejszej rozprawy (rozdział 2.2.3). W tym miejscu warto jedynie przypomnieć, że istotnym etapem w tym mechanizmie jest transfer grupy alkilowej R z kationu oksoniowego do nukleofilowych centrów powstającego rodnika w ramach kompleksu INC (Schemat 3.13).



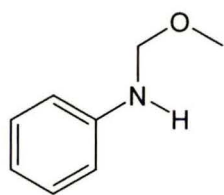
Schemat 3.13. Eliminacja cząsteczki CH₂O z jonu molekularnego *N*-(alkoksymetylo)metanosulfonamidów, biegnąca poprzez kompleks jon-cząstka obojętna (INC).

Reakcje fragmentacji przebiegające poprzez INC, są nadal słabo poznane, chociaż w latach dziewięćdziesiątych ukazało się kilka przeglądów na ten temat. Ciągłe zainteresowanie w dziedzinie reakcji biegnących zgodnie z tym ciekawym mechanizmem, jak również wyniki otrzymane przez Danikiewicza i wsp.² skłoniły mnie do poszukiwania innych związków, zawierających ugrupowanie *N*-alkoksymetylowe w cząsteczce, których fragmentacja będzie przebiegać zgodnie z tym właśnie mechanizmem. Uwagę swą skierowałem na strukturalne analogi związków **2.18** i **2.19**, w których grupa sulfonylowa została zastąpiona przez grupę karbonylową. Analogami tymi są *N*-alkoksymetylowe pochodne acetanilidów.

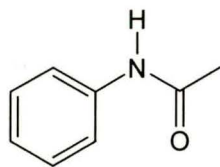
Fragmentacje *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów.

Wstępna analiza standardowego widma masowego *N*-(metoksymetylo)acetanilidu (**3.6**), otrzymanego w wyniku jonizacji elektronowej (EI), wykazała, że w odróżnieniu od *N*-(metoksymetylo)metanosulfonamidu (**2.18**) praktycznie nie obserwuje się eliminacji cząsteczki formaldehydu. W zamian, głównym procesem fragmentacji jest eliminacja rodnika metylowego. Ten pozornie prosty proces wydał się mi bardzo interesujący, głównie z trzech powodów:

1. W przypadku rozpadu jonów molekularnych prostych związków, zawierających oddzielnie funkcje metoksymetylową, CH₃OCH₂, oraz funkcję acetylową, COCH₃, na atomach azotu, tj. odpowiednio *N*-(metoksymetylo)aniliny (**3.84**) i acetanilidu (**3.1**), nie obserwuje się procesu eliminacji rodnika metylowego.



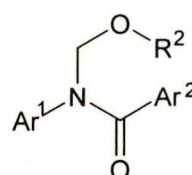
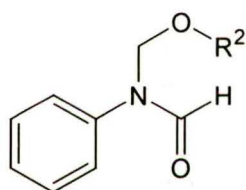
3.84



3.1

2. Również w przypadku *N*-(metoksymetylo)metanosulfonamidu (**2.18**) nie obserwuje się reakcji eliminacji rodnika metylowego z jego jonu molekularnego.
3. Procesowi temu towarzyszy niezwykle wysoka, jak dla prostego homolitycznego rozerwania wiązania, wartość uwolnionej energii kinetycznej (KER).

W celu wyjaśnienia tych zjawisk, jak również głębszego poznania fragmentacji *N*-(metoksymetylo)acetanilidu zdecydowałem się również przebadać jego pochodne deuterowane, jak również inne anilidy z różnymi grupami alkoksymetylowymi i acylowymi, tj. *N*-(alkoksymetylo)acetanilidy i pokrewne formanilidy oraz benzanilidy:



3.6 $R = H, R^1 = R^2 = CH_3$

3.7 $R^2 = CH_3$

3.8 $Ar^1 = Ar^2 = Ph, R^2 = CH_3$

3.13 $R = H, R^1 = CH_3, R^2 = CD_3$

3.22 $R^2 = CH_2CH_3$

3.23 $Ar^1 = Ar^2 = Ph, R^2 = CH_2CH_3$

3.9 $R = H, R^1 = CD_3, R^2 = CH_3$

3.86 $Ar^1 = Ph, Ar^2 = 4-F-Ph, R^2 = CH_3$

3.21 $R = H, R^1 = CD_3, R^2 = CD_3$

3.87 $Ar^1 = 4-F-Ph, Ar^2 = Ph, R^2 = CH_3$

3.12 $R = H, R^1 = CH_3, R^2 = CH_2CH_3$

3.88 $Ar^1 = 2,6-di-F-Ph, Ar^2 = Ph, R^2 = CH_3$

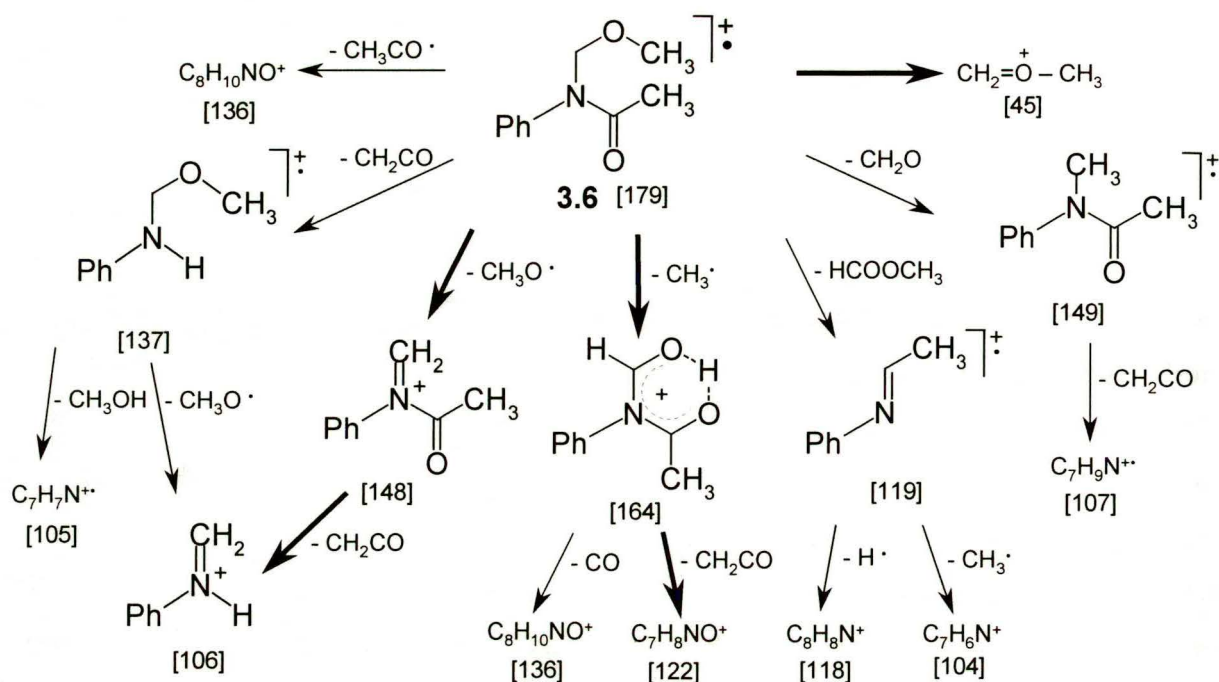
3.14 $R = H, R^1 = CH_3, R^2 = CH_2CH_2CH_3$

3.15 $R = H, R^1 = CH_3, R^2 = CH(CH_3)_2$

3.19 $R = H, R^1 = CH_3, R^2 = C(CH_3)_3$

3.85 $R = F, R^1 = R^2 = CH_3$

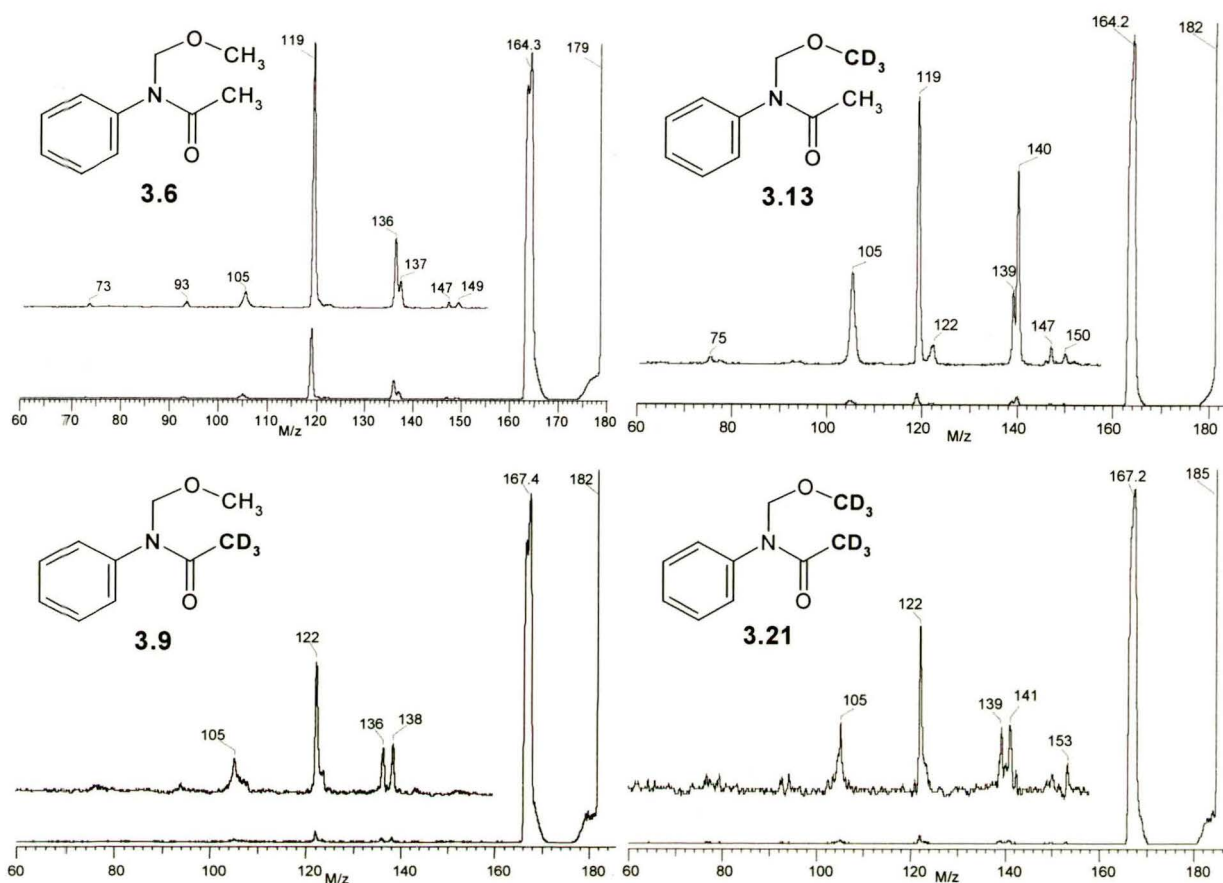
Drogi fragmentacji *N*-(metoksymetylo)acetanilidu (**3.6**) są reprezentatywnym przykładem jednocząsteczkowych reakcji rozpadu wszystkich badanych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów w wyniku jonizacji elektronowej. Podstawowe ścieżki rozpadu tego związku wraz z propozycjami struktur niektórych jonów fragmentacyjnych są przedstawione na Schemacie 3.14. Wyjaśnia on sposób powstawania praktycznie wszystkich znaczących jonów w widmie.



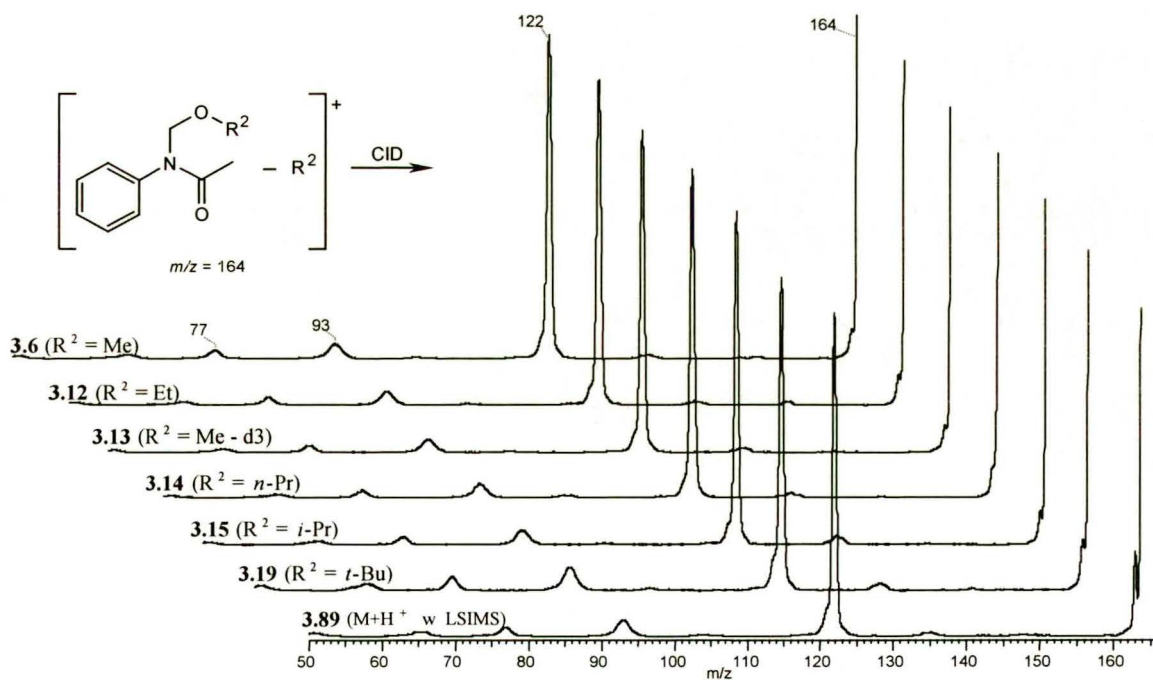
Schemat 3.14. Podstawowe drogi fragmentacji jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)acetanilidu (**3.6**). Główne ścieżki zaznaczono za pomocą pogrubionych strzałek.

Jak wynika z Schematu 3.14, jon molekularny **3.6** ulega złożonemu rozpadowi na wielu drogach. Jednak tylko kilka z nich odpowiada za najbardziej intensywne jony w widmie. Dla wszystkich badanych *N*-alkoksymetylowych pochodnych acetanilidów proces eliminacji rodnika alkilowego jest reakcją znaczącą, szczególnie w warunkach metastabilnych. W tym miejscu pojawia się pierwsze pytanie: skąd tak naprawdę odrywa się ten fragment? Odpowiedź na nie dostarczają przeprowadzone badania fragmentacji dla deuterowanych analogów *N*-(metoksymetylo)acetanilidu: *N*-(trideuterometyloksy)acetanilidu (**3.13**), *N*-(metoksymetylo)trideuteroacetanilidu (**3.9**) oraz *N*-(trideuterometyloksy)trideuteroacetanilidu (**3.21**). Uzyskane wyniki potwierdziły jednoznacznie, że źródłem eliminacji rodnika alkilowego jest wyłącznie grupa *N*-alkoksymetylowa (Rysunek 3.1).

Szczegółowa analiza widm CID-MIKE wszystkich badanych pochodnych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów wykazała, że najbardziej intensywnym jonom fragmentacyjnym w tych widmach jest, jak już wspominałem wyżej, jon, odpowiadający utracie rodnika alkilowego. Co więcej, analiza porównawcza profilów widm CID-MKE dla badanej serii *N*-(alkoksymetylo)anilidów pokazuje, że w granicach błędu eksperymentalnego widma te są identyczne (Rysunek 3.2). Informacja ta świadczy niewątpliwie o tym, że powstające jony potomne $[\text{M} - \text{R}^2]^+$, pojawiające się w omawianych widmach przy $m/z = 164$ Th mają identyczną strukturę.



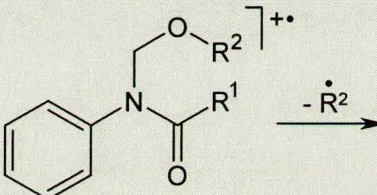
Rysunek 3.1. Widma MIKE jonów molekularnych *N*-(metoksymetylo)acetanilidu (**3.6**) i jego deuterowanych pochodnych **3.9**, **3.13** i **3.21**.



Rysunek 3.2. Widma CID-MIKE jonów o $m/z = 164$ Th, powstających w reakcjach eliminacji rodnika alkilowego R^2 z jonów molekularnych badanych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów. W celu porównania zamieszczono widmo CID-MIKE protonowanego jonu $[M + H]^+$ *N*-formyloacetanilidu (**3.89**) (dolny wykres).

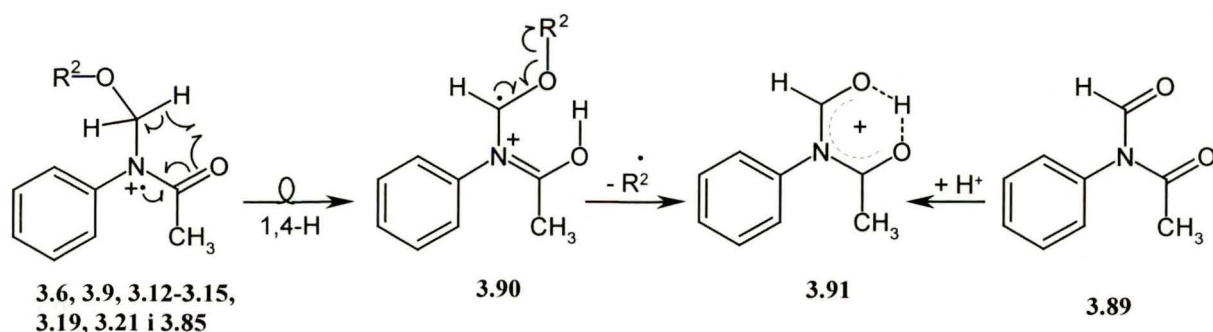
W tym miejscu pojawia się kolejne ważne pytanie: jaki jest mechanizm dyskutowanej reakcji? Niewątpliwie nie mamy tu do czynienia z prostym procesem homolitycznego rozpadu wiązania C–O. Przemawiają za tym niezwykle wysokie wartości uwolnionej energii kinetycznej (KER), obliczonej na podstawie kształtu pików w widmie MIKE dla kolejnych badanych pochodnych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów. Wartości te zebrano w Tabeli 3.6.

Tabela 3.6. Wartości $KER(T_{0.5})$ dla reakcji eliminacji rodnika alkilowego R^2 z jonów molekularnych wybranych *N*-(alkoksymetylo)anilidów w warunkach fragmentacji metastabilnej. Dla porównania przedstawiono wartość $KER(T_{0.5})$ dla reakcji utraty rodnika metylowego z jonu molekularnego acetofenonu na drodze prostego homolitycznego rozerwania wiązania C–C.

	KER($T_{0.5}$) [meV]
$R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ (3.6)	485
$R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{CD}_3$ (3.13)	384
$R^1 = \text{CD}_3, R^2 = \text{CH}_3$ (3.9)	465
$R^1 = \text{CD}_3, R^2 = \text{CD}_3$ (3.21)	394
$R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (3.12)	113
$R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (3.14)	54
$R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (3.15)	37
$R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$ (3.19)	26
$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CH}_3$ (3.7)	417
$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{CH}_3$ (3.3)	501
Acetofenon	16

Dla przykładu, wartość KER dla reakcji eliminacji rodnika metylowego z jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)acetanilidu (3.6) wynosi 485 meV, podczas gdy eliminacja tego samego rodnika z jonu molekularnego acetofenonu w tych samych warunkach jest równa jedynie 16 meV.

Rezultaty te wskazują, iż reakcja eliminacji rodnika alkilowego z jonów molekularnych badanych związków obejmuje etap przegrupowania, prowadzący do stabilnego produktu jonowego o tej samej strukturze. Prawdopodobny mechanizm tej fragmentacji przedstawia Schemat 3.15.



Schemat 3.15. Tworzenie jonu **3.91** na drodze eliminacji rodnika alkilowego $\cdot R^2$ z jonów molekularnych badanych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów oraz w reakcji protonowania wzorcowego *N*-formyloacetanilidu (**3.89**).

Reakcję rozpoczyna przegrupowanie [1,4] atomu wodoru z metylenowego atomu węgla grupy alkoksymetylowej do atomu tlenu grupy karbonylowej, prowadząc do utworzenia dystonicznego jonu **3.90**. Jon ten w drugim etapie ulega reakcji fragmentacji indukowanej miejscem rodnikowym (rozpad α), prowadząc do pęknięcia wiązania C–O. W ten sposób powstaje nowy produkt jonowy **3.91**, charakterystyczny dla wszystkich badanych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów. Struktura tego jonu wskazuje na jego dobrą stabilizację zarówno przez rezonans, jak i obecność wiązania wodorowego.

W celu potwierdzenia zaproponowanej struktury jonu **3.91** wykonałem eksperyment, polegający na zmierzeniu i porównaniu widm CID-MIKE badanego jonu **3.91** i jonu wzorcowego, którego struktura jest dobrze ustalona (o metodzie tej pisałem dokładnie w części teoretycznej niniejszej rozprawy - rozdział 2.1.4). Ponieważ kation **3.91** może tworzyć się także w wyniku protonowania *N*-formyloacetanilidu (**3.89**), zatem porównałem widma CID-MIKE protonowanego *N*-formyloacetanilidu, otrzymanego dzięki technice spektrometrii mas jonów wtórnych w ciekłej matrycy (LSIMS), z analogicznymi widmami jonów **3.91**, powstających jako produkty eliminacji rodnika alkilowego z jonów molekularnych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów (Rysunek 3.2). Uzyskane widma są identyczne w granicach błędu doświadczalnego, co silnie potwierdza poprawność zaproponowanej struktury jonu **3.91**.

Postulowany mechanizm eliminacji rodnika alkilowego z jonów molekularnych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów, pokazany na Schemacie 3.15, zakłada więc przegrupowanie atomu wodoru przed właściwą reakcją eliminacji tego rodnika. Taka kolejność etapów omawianego procesu znajduje potwierdzenie w niezwykle wysokich wartościach $KER(T_{0.5})$, które zestawiono w Tabeli 3.6.

Nawet pobieżna analiza tych danych wskazuje na silną zależność pomiędzy rodzajem odrywającej się grupy alkilowej a wartością $KER(T_{0.5})$. Zależność ta z kolei może świadczyć o tym, że rozerwanie wiązania C–O, prowadzące do utworzenia rodnika alkilowego oraz jonu o

strukturze protonowanego *N*-formyloacetanilidu (**3.89**), musi zachodzić na etapie kontrolującym całkowitą szybkość tego procesu. Najwyższa wartość $KER(T_{0.5})$ odpowiada utracie rodnika metylowego, podczas gdy najmniejsza - utracie rodnika *tert*-butylowego. Zakładając, że wyznaczone wartości $KER(T_{0.5})$ odwzorowują przede wszystkim odwrotną energię aktywacji E_{odwr} (w warunkach metastabilnych $KER(T_{0.5}) = E_{\text{odwr}} + \Delta E$ i $\Delta E \approx 0$, gdzie ΔE stanowi niewielki nadmiar energii, jaki posiadają jony), zatem można wyciągnąć następujący wniosek: stabilność produktów omawianej reakcji nie jest odpowiedzialna za uzyskane wyniki. Jest to tym bardziej zastanawiające, że w przypadku fragmentacji *N*-(*tert*-butoksymetylo)acetanilidu (**3.19**) należało oczekiwać otrzymania najbardziej stabilnych produktów fragmentacji, którym towarzyszyłaby najwyższa wartość wyzwolonej energii (maksymalna wartość $KER(T_{0.5})$). Jest to logiczną konsekwencją wzrastającej stabilności rodników alkilowych, poczynając od rodnika metylowego, a kończąc na *tert*-butylowym, oraz faktu tworzenia identycznych produktów jonowych w trakcie fragmentacji badanej serii *N*-alkoksymetylowych pochodnych acetanilidu. Tymczasem faktyczna wartość $KER(T_{0.5})$ tej reakcji wynosi zaledwie 26 meV i jest najmniejsza spośród wszystkich wyznaczonych. Jedynym rozsądnym wytłumaczeniem obserwowanych faktów jest obniżanie bariery aktywacji w reakcji zrywania wiązania C–O w szeregu od grupy metylowej do *tert*-butylowej.

Porównanie wartości $KER(T_{0.5})$ dla *N*-metoksymetylowych pochodnych formanilidu (**3.7**), acetanilidu (**3.6**) i benzanilidu (**3.3**) (Tabela 3.6) wymaga odmiennego wyjaśnienia. W tym przypadku wartości uwolnionej energii kinetycznej w reakcji utraty rodnika metylowego zależą wyłącznie od stabilności powstających kationów (stabilność rodnika nie odgrywa tu znaczenia, bo w każdym przypadku odrywa się rodnik metylowy). Najwyższą stabilnością cechuje się kation, powstający z pochodnej benzanilidowej **3.3**, ze względu na efekt stabilizacji ładunku przez grupę fenyłową, najmniejszą zaś kation, pochodzący z pochodnej formanilidowej **3.7**.

Omawiając potencjalny mechanizm reakcji eliminacji rodnika alkilowego, zaproponowałem proces dwuetapowy, w pierwszym etapie którego następuje przeniesienie atomu wodoru z atomu węgla grupy metylenowej do atomu tlenu grupy karbonylowej. W tym momencie powstaje pytanie, czy przegrupowujący się atom wodoru może pochodzić z innych obszarów cząsteczki *N*-(alkoksymetylo)acetanilidu? Najbardziej prawdopodobnym miejscem mogą być atomy wodoru w pozycjach *orto* pierścienia anilinowego. W celu weryfikacji postawionej hipotezy wprowadziłem atomy fluoru w miejsce atomów wodoru w pozycjach *orto* w cząsteczce *N*-(metoksymetylo)acetanilidu, a następnie śledziłem przebieg jednocząsteczkowej reakcji fragmentacji jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)-2,6-difluoroacetanilidu (**3.85**). Okazało się, że otrzymany schemat fragmentacji związku **3.85** zawiera wszystkie typy jonów

fragmentacyjnych charakterystycznych dla *N*-(metoksymetylo)acetanilidu. Wynik ten potwierdził, że badany proces fragmentacji nie angażuje atomów wodoru, znajdujących się w pozycjach *ortho* pierścienia anilinowego. Tym samym jedynym rozsądnym miejscem migracji atomu wodoru w diskutowanym mechanizmie eliminacji rodnika alkilowego jest atom węgla grupy $-NCH_2O-$.

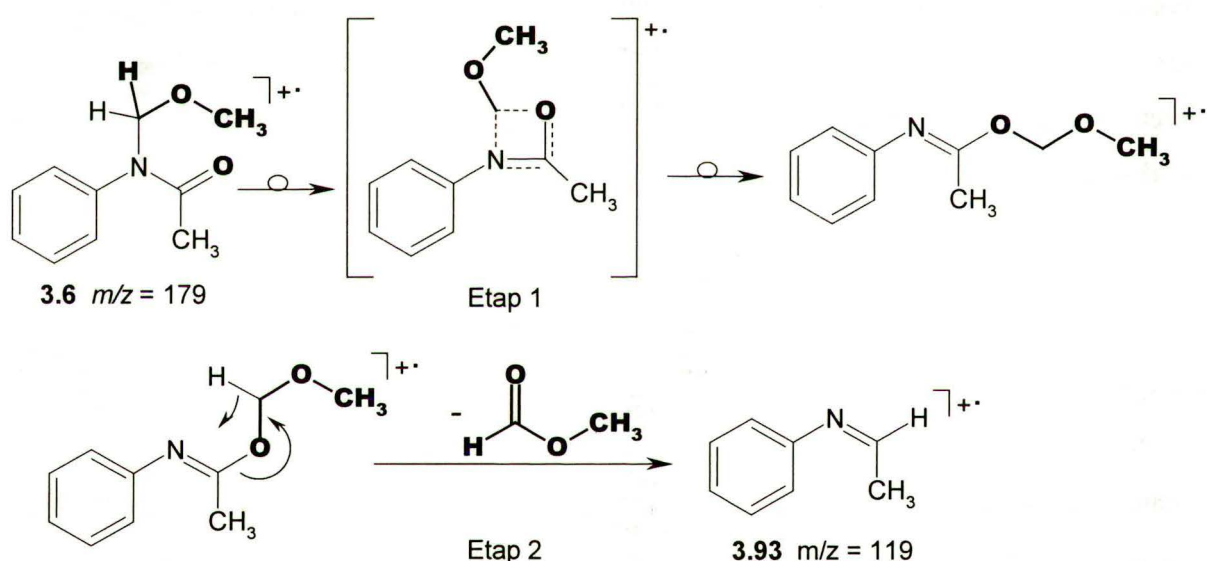
Drugą główną ścieżką fragmentacji *N*-(metoksymetylo)acetanilidu (**3.6**), jak również innych badanych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów, jest tworzenie protonowanej metylenoaniliny, $PhNH^+=CH_2$, (**3.92**) ($m/z = 106$ Th) (Schemat 3.14). Powstaje ona na drodze utraty rodnika metoksyowego z jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)acetanilidu i następczej reakcji eliminacji cząsteczki ketenu. Pierwsza z wymienionych reakcji wymaga warunków wysokiej energii i dlatego nie jest praktycznie obserwowalna w warunkach fragmentacji metastabilnej (Rysunek 3.1). Widma jonów metastabilnych MIKE i B/E wskazują również, że jon o $m/z = 106$ Th może tworzyć się w odwrotnej sekwencji reakcji, tj. w wyniku utraty ketenu z jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)acetanilidu, której towarzyszy następcza utrata rodnika metoksyowego. Taka ścieżka reakcji ma jednak mniejsze znaczenie (Schemat 3.14).

Inną ważną drogą fragmentacji, obserwowaną dla *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów, jest tworzenie kationu alkoksymetylowego, $CH_2=O^+R$, np. kationu metoksymetylowego **3.52** ($R = CH_3$, $m/z = 45$ Th). Powstaje on w procesie homolitycznego rozerwania wiązania C–N w cząsteczce i jest głównie obserwowalny w warunkach wysokoenergetycznych (klasyczne widmo EI). Należy dodać, że jego obecność widoczna jest również w widmach masowych innych badanych pochodnych, zawierających grupą alkoksymetylową w cząsteczce. Fakt ten może być wykorzystany do identyfikacji takich związków na podstawie ich widma masowego.

Inną interesującą reakcją fragmentacji jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)acetanilidu **3.6** jest tworzenie jonu przy $m/z = 119$ Th. Wykonane eksperymenty z użyciem pochodnych znakowanych deuterem, jak również dokładne pomiary masy pokazały, że w reakcji tej zarówno *N*-(metoksymetylo)acetanilid (**3.6**) jak i *N*-(metoksymetylo)trideuteroacetanilid (**3.9**) tracą identyczne fragmenty o składzie $C_2H_4O_2$ i masie 60 Da, podczas gdy *N*-(trideuteroksymetylo)acetanilid (**3.13**) i *N*-(trideuteroksymetylo)trideuteroacetanilid (**3.21**) tracą fragmenty $C_2D_3HO_2$ o masie 63 Da. Powyższe informacje wskazują, że fragmenty ulegające eliminacji pochodzą ze ściśle określonych miejsc w wyjściowych cząsteczkach. Wydaje się prawdopodobne, że źródłem tych fragmentów mogą być: atom tlenu grupy karbonylowej, grupa alkoksylowa oraz atomy węgla i wodoru grupy metylenowej. Poglądowo zaznaczyłem to tłustym drukiem na Schemacie 3.16.

Porównanie widm CID-MIKE dla jonu fragmentacyjnego przy $m/z = 119$ Th, pochodzącego z jonu molekularnego **3.6** z standardowym widmem EI etylidenoaniliny, $\text{PhN}=\text{CHCH}_3$, (**3.93**) wskazuje, że jon $[\text{M} - 60]^{+\bullet}$ może posiadać strukturę **3.93**. W obu widmach pojawiają się jedynie piki przy $m/z = 118$, 104, 77 i 51 Th. Niestety, rejestracja widma CID-MIKE etylidenoaniliny nie była możliwa, ze względu na problemy, związane z otrzymaniem jej w stanie czystym. Z tego też powodu widmo EI tego związku zostało zarejestrowane z mieszaniny reakcyjnej aniliny i acetaldehydu, z użyciem techniki GC/MS. Uzyskane w ten sposób widmo EI było porównywalne z opublikowanym w literaturze.¹¹⁰

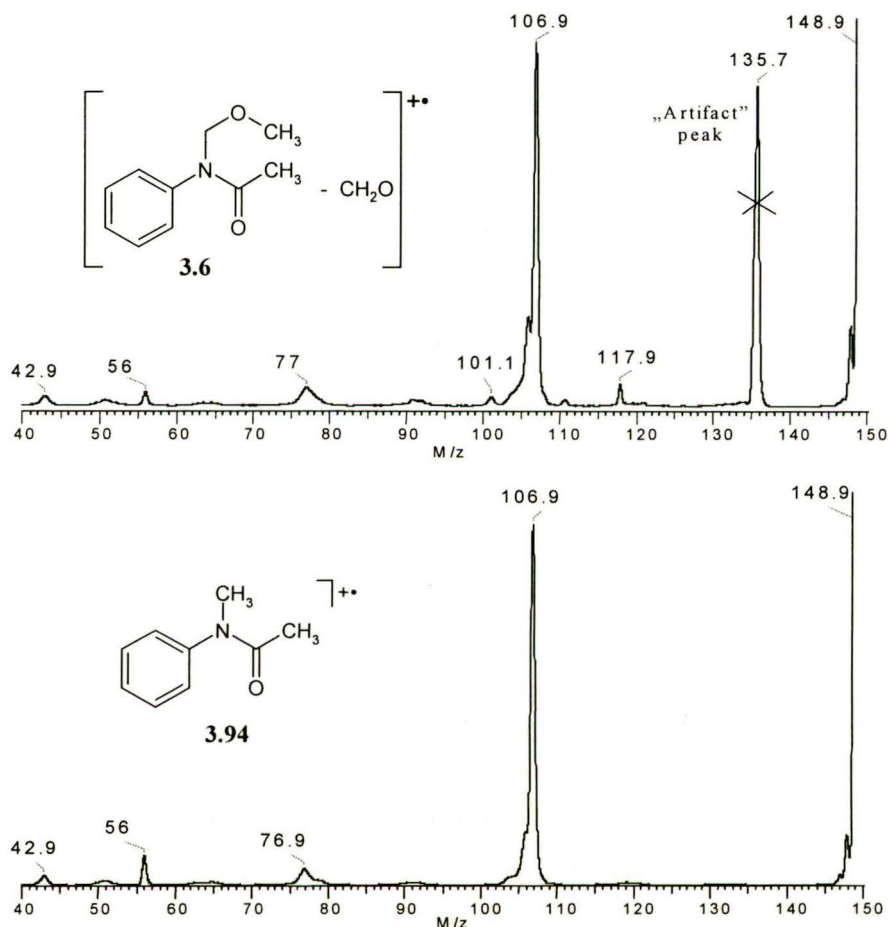
W celu wyjaśnienia przebiegu reakcji tworzenia jonu przy $m/z = 119$ Th z jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)acetanilidu (**3.6**), zaproponowałem następujący mechanizm (Schemat 3.16).



Schemat 3.16. Proponowany mechanizm eliminacji fragmentu $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ z jonu molekularnego **3.6**. Pogrubioną czcionką zaznaczono części kationorodnika **3.6** zaangażowane w tę reakcję.

Proces inicjuje migracja grupy *N*-metoksymetylowej z atomu azotu do atomu tlenu (Etap 1 w Schemacie 3.16). W drugim etapie następuje czterocentrowe przegrupowanie atomu wodoru (Etap 2 w Schemacie 3.16), prowadzące do utworzenia kationorodnika etylidenoaniliny (**3.93**). Tego typu przegrupowanie jest znane w literaturze,⁵⁷ jednak odnosi się tylko do migracji prostych cząstek, np. atomu wodoru lub grupy metylowej. Wspomniałem o tym w części literaturowej niniejszej rozprawy. Podobną reakcję zaobserwowałem także dla jonów molekularnych *N*-(etoksymetylo)acetanilidu (**3.12**) i *N*-(*n*-propoksymetylo)acetanilidu (**3.14**). W tym przypadku jon o $m/z = 119$ Th tworzył się na skutek eliminacji fragmentów o następujących składach: $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$ ($M = 74$ Da) i $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ($M = 88$ Da).

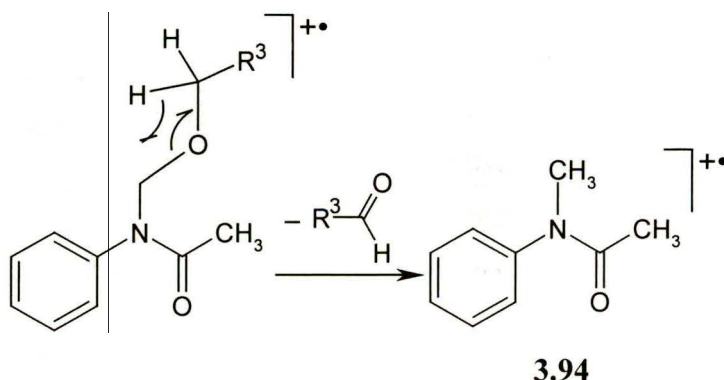
Innym ciekawym, aczkolwiek marginalnym, procesem fragmentacji *N*-(metoksymetylo)acetanilidu jest eliminacja cząsteczki formaldehydu. Analiza porównawcza widm CID-MIKE jonu $[M - 30]^+$, pochodzącego z jonu molekularnego **3.6**, z analogicznym widmem *N*-metyloacetanilidu (**3.94**) pokazuje, że produkt eliminacji formaldehydu ma najprawdopodobniej strukturę **3.94** (Rysunek 3.3).



Rysunek 3.3. Widmo CID-MIKE jonu $[M - \text{CH}_2\text{O}]^+$ powstającego z **3.6** i jonu molekularnego wzorcowego *N*-metyloacetanilidu (**3.94**). Pik na górnym wykresie, występujący przy $m/z = 135.7$ Th jest przykładem artefaktu (ang. *artifact peak*), tj. sygnału, który pochodzi od jonu, będącego produktem fragmentacji w pierwszym obszarze wolnym od pola (I FFR), czego potwierdzeniem są zarejestrowane widma CID-B/E.

Analiza fragmentacji deuterowanych analogów *N*-(metoksymetylo)acetanilidu pokazała, że źródłem eliminacji cząsteczki formaldehydu jest grupa metoksyłowa. Wynik ten pokazuje wyraźnie, że w odróżnieniu od opisanych w literaturze *N*-(alkoksymetylo)metanosulfonamidów,² *N*-(alkoksymetylo)acetanilidy nie ulegają fragmentacji zgodnie z mechanizmem jon - cząstka obojętna (INC), ponieważ w przypadku tych pierwszych źródłem formaldehydu był fragment $-\text{NCH}_2\text{O}-$ grupy alkoksymetylowej. Ponadto dla innych badanych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów obserwowałem eliminację homologów formaldehydu R^3CHO ($\text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$), prowadzącą również do tworzenia kationorodnika *N*-metyloacetanilidu (**3.94**).

W celu wyjaśnienia takiego przebiegu reakcji zaproponowałem mechanizm, w myśl którego eliminacja formaldehydu lub jego wyższego homologu z jonu molekularnego badanych pochodnych acetanilidu zachodzi na drodze przegrupowania [1,3] atomu wodoru w obrębie grupy *N*-alkoksymetylowej (Schemat 3.17).

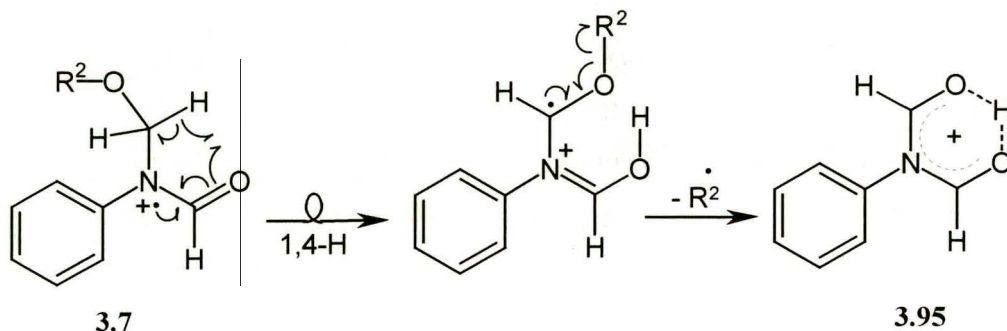


Schemat 3.17. Proponowany mechanizm tworzenia kationorodnika *N*-metyloacetanilidu (**3.94**) z jonów molekularnych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż zaproponowany mechanizm nie jest jedynym możliwym. Do problemu tego powrócę w rozdziale 3.3 w trakcie omawiania wyników fragmentacji *N*-alkoksymetylowych pochodnych wybranych laktamów i sultamów.

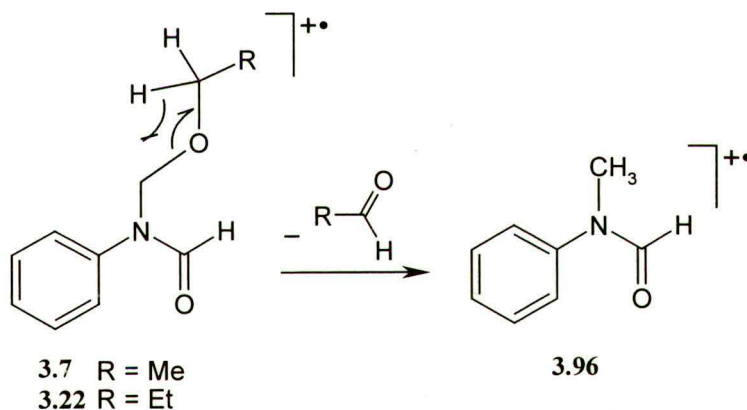
Fragmentacja *N*-(alkoksymetylo)formanilidów.

Drogi fragmentacji jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)formanilidu (**3.7**) są bardzo podobne do ścieżek rozpadu *N*-(metoksymetylo)acetanilidu (**3.6**). Najistotniejszym procesem fragmentacji jest ponownie eliminacja rodnika metylowego, prowadząca, podobnie jak w przypadku związku **3.6**, do tworzenia parzystoelektronowego jonu **3.95** (Schemat 3.18).



Schemat 3.18. Mechanizm tworzenia jonu **3.95** na drodze eliminacji rodnika alkilowego $\cdot R^2$ z jonu molekularnego *N*-(alkoksymetylo)formanilidów.

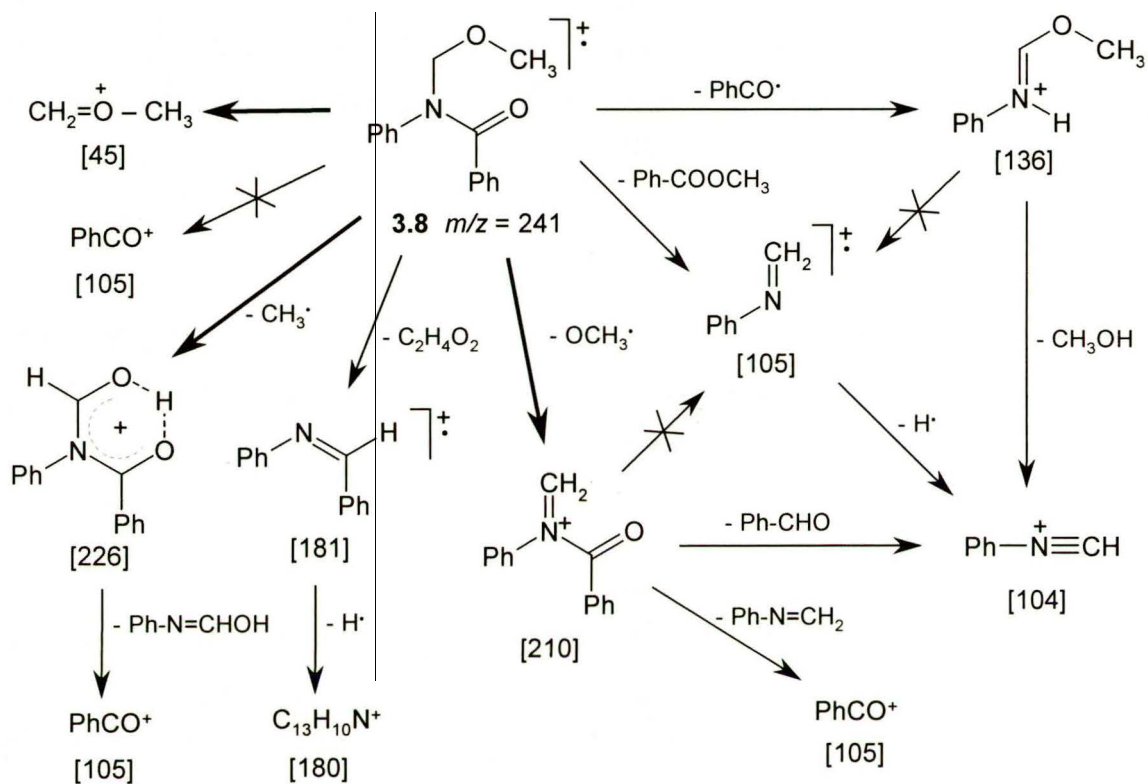
Inne charakterystyczne drogi fragmentacji, obserwowane w trakcie rozpadu jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)formanilidu, to m.in.: procesy eliminacji rodnika $\text{CH}_3\text{O}^\bullet$, fragmentu o składzie $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ oraz cząsteczki formaldehydu. Podobnie jak w przypadku pochodnej *N*-(metoksymetylo)acetanilidu, ostatni z wymienionych procesów jest procesem marginalnym. Dodatkowo w widmach CID-MIKE i CID-B/E *N*-(trideuterometoksymetylo)formanilidu (**3.22**) nie obserwuje się jonu potomnego $[\text{M} - 30]^{+\bullet}$, a jedynie nieparzystoelektronowy jon $[\text{M} - 44]^{+\bullet}$. Ostatni z wyników świadczy o tym, że reakcja utraty aldehydu RCHO ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}$) z jonu molekularnego badanych *N*-(alkoksymetylo)formanilidów zachodzi z terminalnej części grupy *N*-alkoksymetylowej, tj. z fragmentu $\text{RO}-$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$). Porównując to z wynikiem uzyskanym dla analogicznych *N*-(metoksymetylo)acetanilidów należy stwierdzić, że eliminacja cząsteczki aldehydu RCHO ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}$) z jonu molekularnego *N*-(alkoksymetylo)formanilidu przebiega według analogicznego mechanizmu, nie wykorzystującego kompleksu jon-cząstka obojętna (INC) (Schemat 3.19). Produktem tej reakcji jest jon o strukturze *N*-metyloformanilidu (**3.96**).



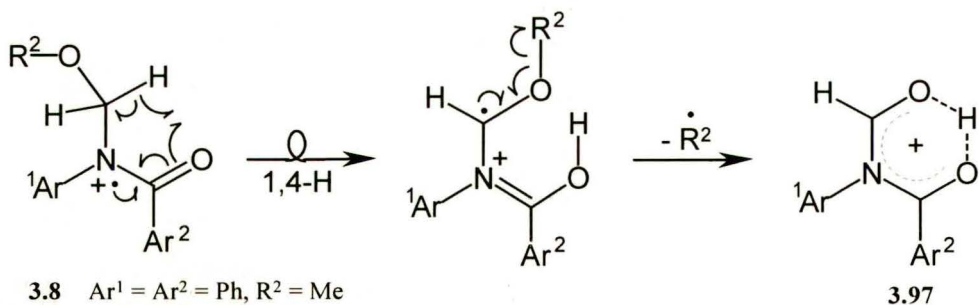
Schemat 3.19. Mechanizm tworzenia kationorodnika *N*-metyloformanilidu (**3.96**) z jonów molekularnych *N*-(alkoksymetylo)formanilidów.

Fragmentacja *N*-(alkoksymetylo)benzanilidów.

Fragmentacja jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)benzanilidu (**3.8**) jest zasadniczo podobna do tej, opisanej dla *N*-(metoksymetylo)acetanilidu z wyjątkiem kilku istotnych różnic. Główne ścieżki rozpadów pokazuje Schemat 3.20.



Schemat 3.20. Główne ścieżki fragmentacji jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)benzanilidu (**3.8**).



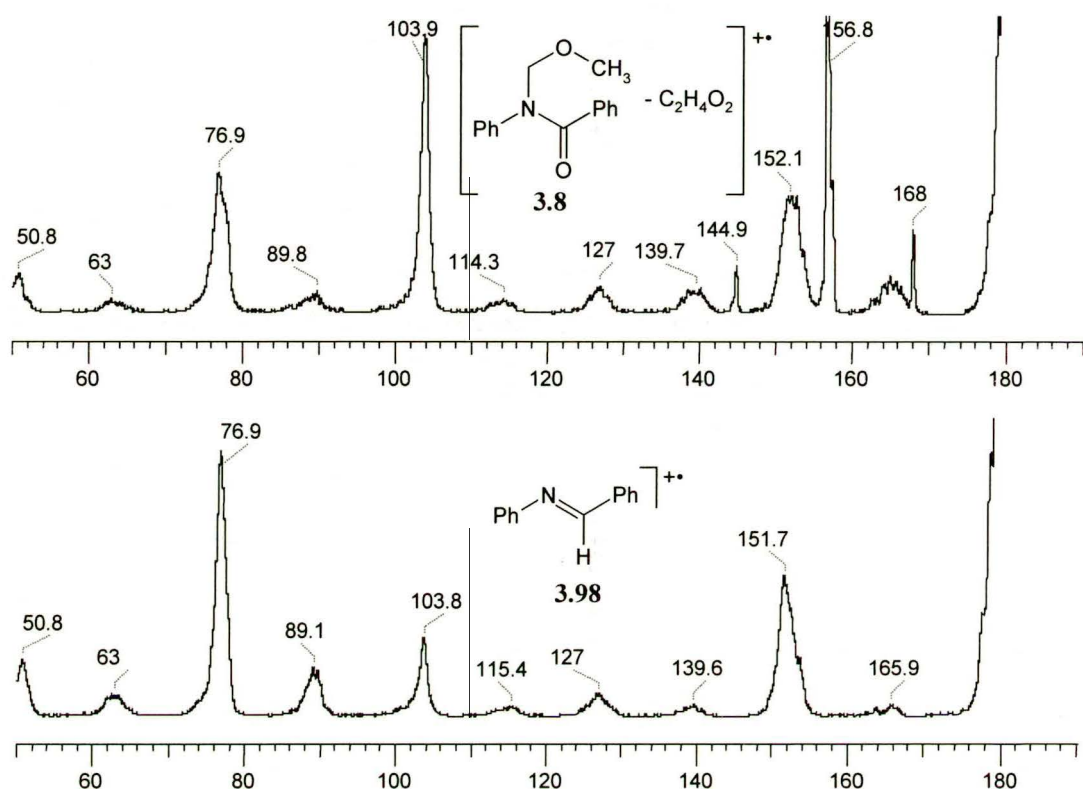
- 3.8** $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$
3.23 $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$
3.86 $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-F-Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$
3.87 $\text{Ar}^1 = 4\text{-F-Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$
3.88 $\text{Ar}^1 = 2,6\text{-di-F-Ph}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$

Schemat 3.21. Mechanizm tworzenia jonu **3.97** na drodze eliminacji rodnika alkilowego $\cdot\text{R}^2$ z jonu molekularnego *N*-(alkoksymetylo)benzanilidów.

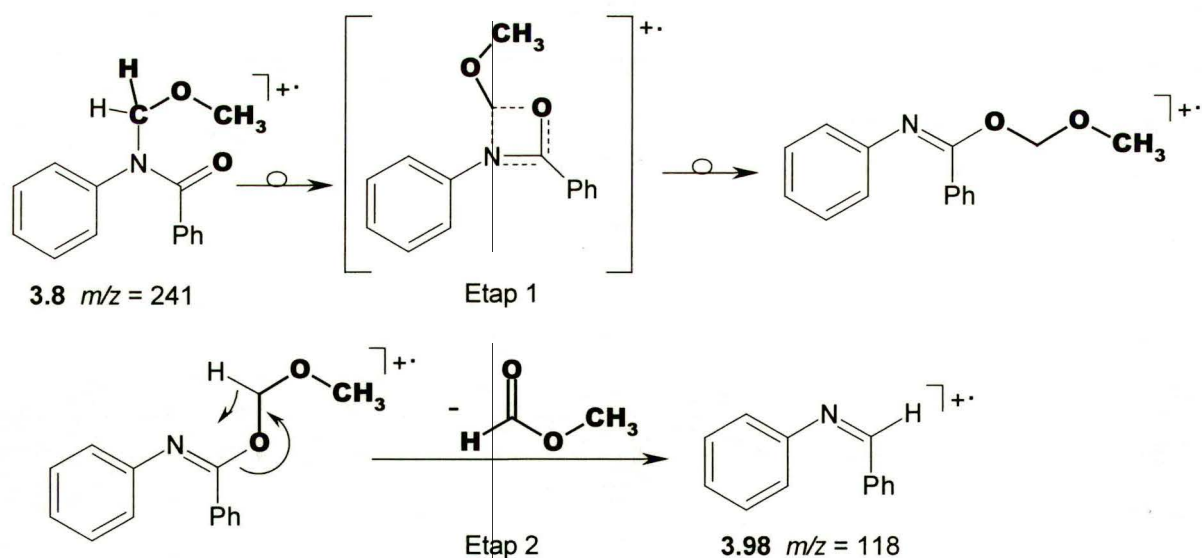
Ponownie, głównym i najbardziej istotnym procesem fragmentacji *N*-(alkoksymetylo)benzanilidów (**3.8**, **3.23**, **3.86-3.88**) jest tworzenie stabilnego kationu **3.97** na drodze utraty rodnika alkilowego z jonu molekularnego badanych związków (Schemat 3.21). Jak już wspomniałem reakcji tej towarzyszy najwyższa wartość uwolnionej energii kinetycznej $KER(T_{0.5})$, np. dla **3.8** $KER(T_{0.5}) = 501$ meV, wśród badanych *N*-(alkoksymetylo)anilidów, co wskazuje, że grupa fenylowa dodatkowo stabilizuje powstający **3.97**.

Analogicznie, jak w przypadku opisanych wcześniej *N*-alkoksymetylowych pochodnych acetanilidu, przebadalem fragmentację *N*-(2,6-difluorofenilo)-*N*-(metoksymetylo)benzamidu (**3.88**) w celu weryfikacji hipotezy o zaangażowaniu w reakcji eliminacji rodnika alkilowego atomów wodoru, znajdujących się w pierścieniu anilinowym pozycjach *orto* względem atomu azotu, jak również hipotezy o ewentualnych innych procesach fragmentacji w porównaniu do związku **3.8**. Okazało się, że ścieżki rozpadu związku **3.88** zawierają wszystkie typy jonów fragmentacyjnych charakterystycznych dla *N*-(metoksymetylo)benzanilidu, pokazanych na Schemacie 3.20. Wynik ten potwierdził, że badany proces fragmentacji nie angażuje atomów wodoru, znajdujących się w pozycjach *orto* pierścienia anilinowego. Tym samym jedynym rozsądnym miejscem migracji atomu wodoru w dyskutowanym mechanizmie eliminacji rodnika alkilowego jest atom węgla grupy -NCH₂O-.

Również, podobnie jak w przypadku innych badanych *N*-(alkoksymetylo)anilidów, jon molekularny *N*-(metoksymetylo)benzanilidu (**3.8**) ulega procesowi przegrupowania, na drodze utraty fragmentu o składzie C₂H₄O₂, do kationorodnika o prawdopodobnej strukturze benzylidenoaniliny (**3.98**). W celu potwierdzenia tej propozycji porównałem widma CID-MIKE jonu $[M - C_2H_4O_2]^{+*}$ i jonu molekularnego benzylidenoaniliny (**3.98**) (Rysunek 3.4). W obu widmach pojawiają się te same sygnały, jednakże o innych intensywnościach. Najbardziej racjonalnym wyjaśnieniem tego faktu jest przyjęcie założenia o innej konfiguracji obserwowanych jonów. Benzylidenoanilina, otrzymywana w reakcji kondensacji aniliny i benzaldehydu, jest izomerem o konfiguracji *E*, co wynika z zatłoczenia przestrzennego, podczas gdy jon przy $m/z = 181$ Th, powstający z jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)benzanilidu (**3.8**), ma najprawdopodobniej konfigurację *Z*. Tworzenie ostatniego z wymienionych izomerów benzylidenoaniliny (**3.98**) przedstawia Schemat 3.22. Widma MIKE badanych jonów również pokazują podobne różnice intensywności pików, jak w omówionych wyżej widmach CID, które zarejestrowałem w warunkach zderzeń z gazem kolizyjnym. Wynik ten wskazuje, że obserwowane różnice w widmach CID-MIKE, pokazanych na Rysunku 3.4, nie są wynikiem rozpadu metastabilnego danych jonów, którego inicjacja jest teoretycznie możliwa w zastosowanych warunkach aktywacji kolizyjnej.



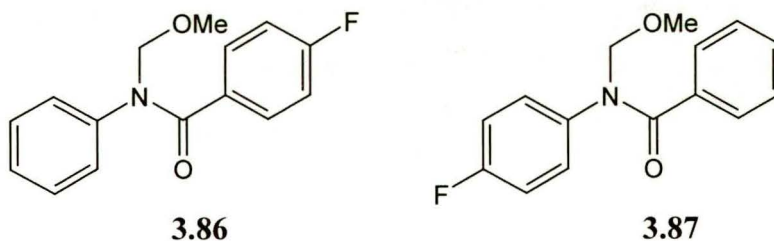
Rysunek 3.4. Widma CID-MS/MS jonów przy $m/z = 181$ Th, pochodzącego z **3.8** (górny wykres) i jonów molekularnych benzylidenoaniliny (**3.98**) (dolny wykres). Piki występujące na górnym wykresie przy m/z 144.9, 156.8 i 168 Th są tzw. "artefaktami", co zostało potwierdzone za pomocą widma CID-B/E.



Schemat 3.22. Prawdopodobny mechanizm tworzenia kationorodnika (Z) -benzylidenoaniliny (**3.98**) na drodze reakcji eliminacji fragmentu $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ z jonów molekularnych N -(metoksymetylo)benzylidenu (**3.8**).

Wprawdzie ścieżki fragmentacji benzylidenoaniliny zostały opisane szczegółowo w literaturze, np. przez Srzica i wsp.¹¹¹, jednak w żadnej z opublikowanych prac nie udało się mi odnaleźć informacji na temat wpływu konfiguracji podwójnego wiązania C=N w rozpatrywanej cząsteczce na jej ścieżki fragmentacji w wyniku jonizacji elektronowej.

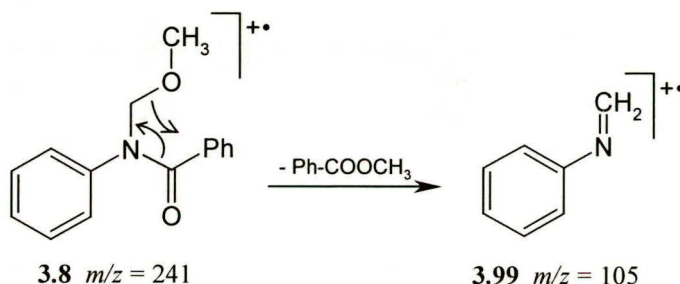
Kolejną interesującą reakcją jednocząsteczkowego rozpadu, którą obserwowałem w przypadku badanego *N*-(metoksymetylo)benzanilidu jest proces tworzenia jonu przy $m/z = 105$ Th. Wprawdzie jest to proces marginalny w porównaniu z eliminacją rodnika alkilowego, jednak, jak okazało się później, nie jest do końca trywialny. Dokładne pomiary masy pokazały, że jonowi przy $m/z = 105$ Th można przypisać dwa składy elementarne: C_7H_5O i C_7H_7N w proporcji 63 : 37. W celu ustalenia, który z nich tworzy się w reakcji rozpadu jonu molekularnego badanego benzanilidu **3.8**, niezbędnym było wybranie odpowiednich pochodnych tego związku, różniących się między sobą podstawnikami w pierścieniach aromatycznych. Do rozróżnienia tych pierścieni postanowiłem wykorzystać atom fluoru. Fluor jest pierwiastkiem monoizotopowym i jego obecność w modelowych cząsteczkach nie komplikuje widma masowego, szczególnie z punktu widzenia profili izotopowych wybranych jonów, np. jonu molekularnego. Po wtóre, energia wiązania C–F jest wystarczająco wysoka, dzięki czemu w widmie masowym praktycznie nie obserwuje się dodatkowych dróg fragmentacji, wynikających z wprowadzenia tego pierwiastka do cząsteczki. Ostatni z wymienionych czynników jest szczególnie istotny, gdyż umożliwia porównywanie widm masowych *N*-(alkoksymetylo)-benzanilidów i ich fluorowanych analogów. Jako substancje wzorcowe wykorzystałem dwie pochodne *N*-(metoksymetylo)benzanilidu, w których atom fluoru zajmował pozycję *para*, odpowiednio w grupie benzoilowej (pochodna **3.86**) i pierścieniu anilinowym (pochodna **3.87**):



Związki te otrzymałem w reakcji metoksymetylowania odpowiednich amidów za pomocą eteru chlorometylowo-metylowego w warunkach analogicznych do opisanych w rozdziale 3.1 dla acetanilidu, formanilidu i benzanilidu (Schemat 3.2).

Widma jonów metastabilnych MIKE i B/E, zarejestrowane dla jonów molekularnych tych pochodnych, jak również dokładne pomiary masy pokazały, że w przypadku związku **3.86**

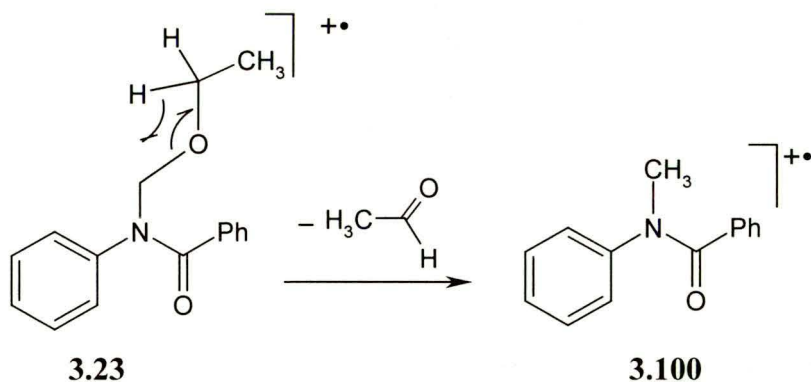
tworzy się jon o $m/z = 105$ Th o składzie $C_7H_7N^{+\bullet}$, zaś w przypadku związku **3.87** jon o $m/z = 123$ Th o składzie $C_7H_6FN^{+\bullet}$. Na tej podstawie można zaproponować strukturę tych jonów, odpowiadającą nieparzystoelektronowemu jonowi pochodnych metylidenoaniliny (**3.99**), $[Ar^1-N=CH_2]^{+\bullet}$, gdzie $Ar^1 = Ph$ w przypadku pochodnych **3.8** i **3.86** lub $Ar^1 = 4-F-C_6H_4$ dla pochodnej **3.87**. Mechanizm ich tworzenia wyjaśnia Schemat 3.23 na przykładzie związku **3.8**.



Schemat 3.23. Mechanizm tworzenia jonu $[Ph-N=CH_2]^{+\bullet}$ z jonu molekularnego **3.8**.

Na korzyść takiego mechanizmu przemawiają zarejestrowane widma jonów metastabilnych, zgodnie z którymi jony o strukturze **3.99** powstają jedynie bezpośrednio z jonu molekularnego badanych pochodnych, np. *N*-(metoksymetylo)benzanilidu (**3.8**). Natomiast nie obserwuje się ich tworzenia z jonów potomnych $[M - OCH_3]^{+\bullet}$ i $[M - PhCO]^+$ (na Schemacie 3.20 zaznaczyłem to za pomocą przekreślonych strzałek).

Zasadniczą różnicą w reakcjach rozpadu pochodnych *N*-(alkoksymetylo)benzanilidów w stosunku do innych badanych anilidów, zarówno acetanilidów i formanilidów, jest brak reakcji eliminacji formaldehydu z ich jonu molekularnego. Reakcji tej nie obserwuje się zarówno w warunkach wysokoenergetycznych (klasyczne widmo EI), jak również w warunkach metastabilnych. Świadczy to o tym, że w obu warunkach pomiaru energia jonu $[M - 30]^{+\bullet}$ jest na tyle wysoka, iż jon ten ulega szybkiemu rozpadowi przed dotarciem do detektora. Alternatywnym wyjaśnieniem braku ekstruzji formaldehydu z jonu molekularnego związku **3.8** jest teza, według której w warunkach pomiaru inne (alternatywne) drogi fragmentacji są znacznie szybsze i one dominują. Jedynie w widmie *N*-(etoksymetylo)benzanilidu (**3.23**) pojawia się słaby sygnał produktu, odpowiadającego utracie fragmentu o masie 44 Da i składzie elementarnym C_2H_4O . Porównanie widm CID-MIKE jonu $[M - 44]^{+\bullet}$ z widmem *N*-metylobenzanilidu (**3.100**) pokazuje, że widma te są podobne w granicach błędu doświadczalnego, co potwierdza strukturę jonu $[M - 44]^{+\bullet}$ i tym samym mechanizm jego tworzenia (Schemat 3.24).



Schemat 3.24. Proponowany mechanizm tworzenia kationorodnika *N*-metylobenzanilidu (**3.100**) z jonu molekularnego *N*-(etoksymetylo)benzanilidu (**3.23**).

Mechanizm ten jest analogiczny do prezentowanego wcześniej przy okazji omawiania rozpadów *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów i formanilidów.

Podsumowując omówiony dotychczas materiał należy podkreślić, iż główną reakcją fragmentacji wszystkich badanych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów, formanilidów i benzanilidów jest utrata rodnika alkilowego z grupy *N*-alkoksymetylowej, prowadząca do odpowiednich protonowanych pochodnych *N*-acyloformanilidów. Reakcji tej towarzyszy niezwykle wysoka wartość uwolnionej energii kinetycznej. Innymi ważnymi reakcjami dla większości badanych związków są:

1. Utrata cząsteczki aldehydu, zachodząca w obrębie grupy alkoksylowej, która prowadzi do tworzenia odpowiedniej *N*-acylo-*N*-metyloaniliny.
2. Eliminacja fragmentu $C_nH_{2n}O_2$, zachodząca na drodze przegrupowania. W przemianie tej zaangażowana jest część grupy *N*-alkoksymetylowej oraz atom tlenu grupy karbonylowej.
3. Tworzenie kationorodnika *N*-metylenoaniliny.
4. Tworzenie odpowiedniego kationu oksoniowego, $RO^+=CH_2$.

Część wyników przedstawionych w niniejszym rozdziale została już opublikowana:

- W. Danikiewicz, R. Szmigielski, M. Olejnik, *J. Mass Spectrom.*, **38**, 58-67 (2003)

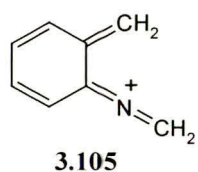
3.2.2. Badania fragmentacji *N*-alkoksymetylowych pochodnych laktamów i sultamów.

W kolejnym etapie prac zająłem się badaniami mechanizmów fragmentacji w wyniku jonizacji elektronowej wybranych pochodnych laktamów i sultamów, zawierających ugrupowanie alkoksymetylowe na atomie azotu. Wybór tych właśnie związków wynikał z chęci poszukiwania nowych pochodnych *N*-alkoksymetylowych o strukturze zbliżonej do struktury benzosultamów **2.16** i **2.17**, których fragmentacja będzie przebiegać zgodnie z mechanizmem jon - cząstka obojętna. Jak już wspomniałem wcześniej, jony molekularne związków **2.16** i **2.17** w warunkach jonizacji elektronowej ulegają ciekawemu procesowi przegrupowania, prowadzącemu do utraty cząsteczki formaldehydu niezależnie od podstawnika R. Proces ten, opisany dokładnie przez Danikiewicza i wsp.² wyjaśniono za pomocą mechanizmu, angażującego luźno związaną parę cząsteczek: jonu i cząstki obojętnej (INC - *Ion Neutral Complex*). Szczegółowo zostało to opisane w części literaturowej niniejszej rozprawy (rozdział 2.2.3).

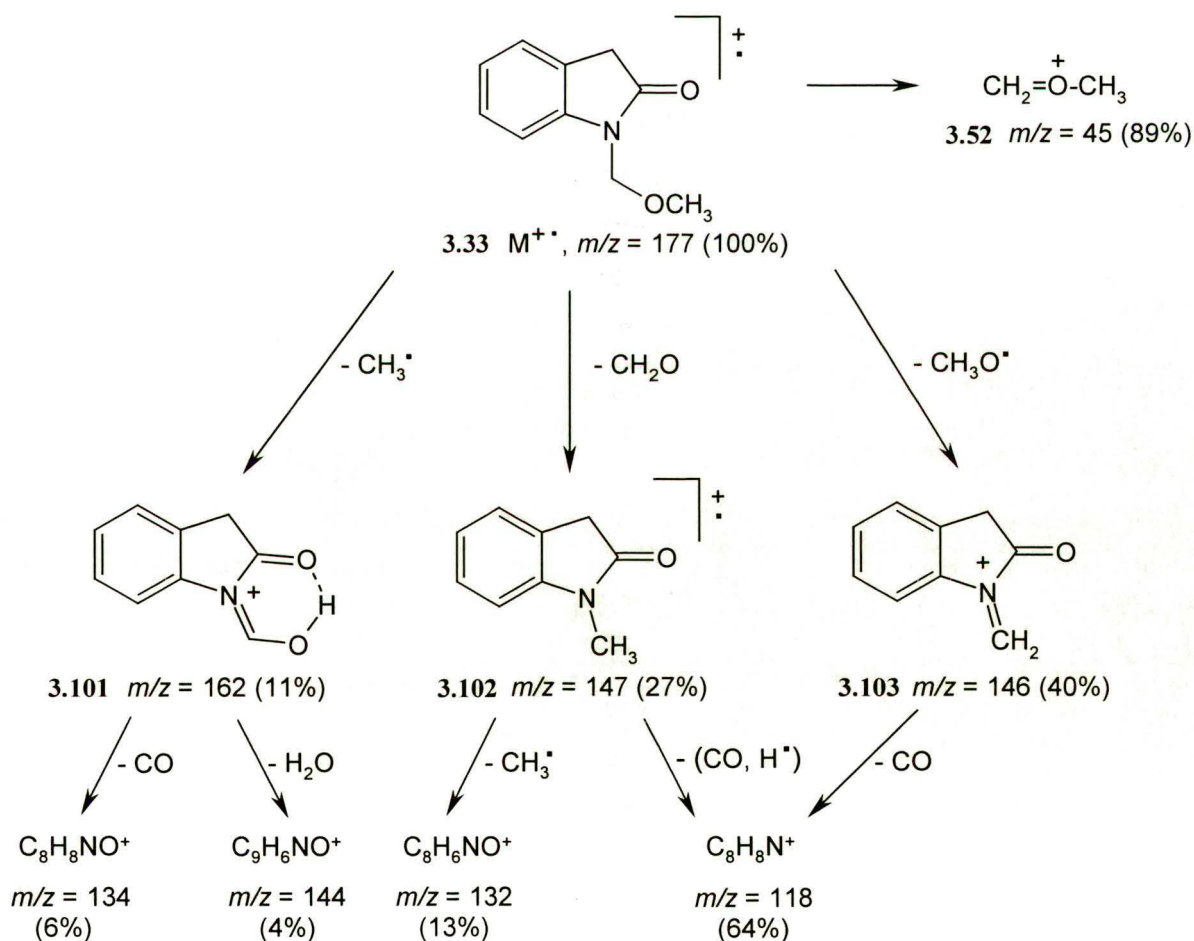
W pierwszej kolejności swą uwagę skierowałem na strukturalne analogi związków **2.16** i **2.17**, w których grupa sulfonylowa zastała zastąpiona przez grupę karbonylową. Analogami tymi są *N*-alkoksymetylowe pochodne 2-oksindolu: 1-metoksymetylo-2-oksindol (**3.33**) oraz 1-etoksymetylo-2-oksindol (**3.42**).

Wstępna analiza standardowego widma EI związku **3.33** wykazała, że jest w nim obecny sygnał, odpowiadający eliminacji cząsteczki formaldehydu. Dodatkowo w widmie pojawiają się piki, odpowiadające utracie fragmentów o masie 15 i 31 Da, tj. rodników metylowego i metoksyłowego. Podstawowe ścieżki rozpadu tego związku wraz z propozycjami struktur niektórych jonów fragmentacyjnych są przedstawione na Schemacie 3.25. Wyjaśnia on sposób powstawania praktycznie wszystkich znaczących jonów w widmie.

Jon molekularny związku **3.33** ulega czterem konkurencyjnym reakcjom fragmentacji. W pierwszej z nich, w wyniku oderwania fragmentu o składzie CH₂O i masie 30 Da, tworzy się jon **3.102** o $m/z = 147$ Th. Najbardziej prawdopodobna wydaje się być dla niego struktura 1-metylo-2-oksindolu (**3.104**). Tezę tę silnie potwierdza podobieństwo (w granicach błędu doświadczalnego) widm metastabilnych CID-MIKE jonu molekularnego związku **3.104** oraz badanego jonu **3.102**. W wyniku dalszej fragmentacji traci on w dwóch równoległych procesach: 1) rodnik metylowy oraz 2) cząsteczkę CO i atom wodoru. W drugim procesie tworzy parzystoelektronowy jon o wzorze C₈H₈N⁺ ($m/z = 118$ Th), będący jednym z podstawowych jonów w widmie związku **3.33**. Najbardziej prawdopodobną jego strukturą wydaje się być kation **3.105**, będący pochodną aza-*orto*-ksylilenu (wzór poniżej). Ten sam kation powstaje również



jako produkt ekstruzji CO z jonu fragmentacyjnego $[M - \text{CH}_3\text{O}]^+$ **3.103**, tworzącego się w drugiej konkurencyjnej reakcji rozpadu jonu molekularnego 1-metoksymetylo-2-oksindolu (**3.33**). Trzeci z obserwowanych procesów fragmentacji jonu molekularnego **3.33** polega na oderwaniu rodnika metylowego. Silnie poszerzony profil pików jonu (**3.101**) w widmie MIKE i wynikająca stąd znaczna wartość uwolnionej energii kinetycznej w trakcie omawianego procesu, $\text{KER}(T_{0.5}) = 419 \text{ meV}$, sygnalizują, że w tym przypadku nie mamy do czynienia z prostym homolitycznym procesem rozerwania wiązania C–O. Rezultaty te wskazują, iż podobnie jak w przypadku pochodnych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów, których fragmentacje opisałem w poprzednim podrozdziale, reakcja eliminacji rodnika alkilowego z jonu molekularnego **3.33** zachodzi po uprzednim jego przegrupowaniu, co prowadzi do stabilnego produktu jonowego **3.101**.

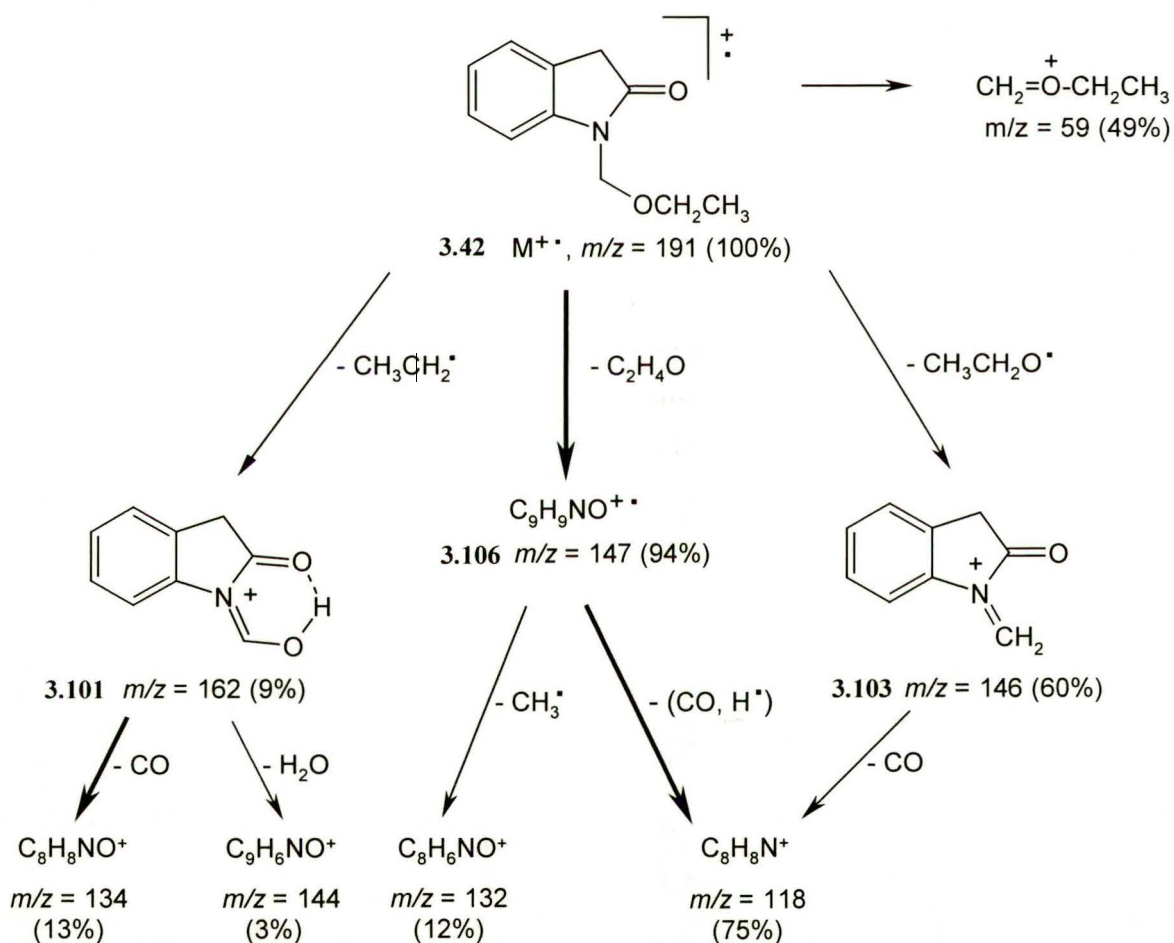


Schemat 3.25. Podstawowe drogi fragmentacji 1-metoksymetylo-2-oksindolu (**3.33**). W nawiasach podano względne intensywności sygnałów, odpowiadających danym jonom w standardowym widmie EI.

Prawdopodobny mechanizm tej reakcji jest analogiczny do tego podanego na Schemacie 3.15 dla pochodnych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów. Reakcję rozpoczyna przegrupowanie [1,4] atomu

wodoru z metylenowego atomu węgla grupy metoksymetylowej do atomu tlenu grupy karbonylowej pierścienia 2-oksindolu, następstwem którego jest oderwanie rodnika metylowego. W ten sposób tworzy się dobrze stabilizowany jon potomny, o strukturze **3.101**. Jego dalsza fragmentacja wskazuje na przebieg rozmaitych procesów przegrupowania, na przykład w celu eliminacji cząsteczki H_2O .

Drugim z badanych związków jest 1-etoksymetylo-2-oksindol (**3.42**). Już wstępna analiza jego standardowego widma EI wskazuje na brak sygnału eliminacji formaldehydu. Głównym procesem fragmentacji tego związku, pokazanym na Schemacie 3.26 jest eliminacja obojętnego fragmentu $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$, prowadząca do jonu potomnego **3.106** o $m/z = 147$ Th, będącego podstawowym jonem fragmentacyjnym w widmie.



Schemat 3.26. Podstawowe drogi fragmentacji 1-(etoksymetylo)-2-oksindolu (**3.42**). Drogi, na których tworzą się jony, dające najintensywniejsze piki w widmie, zaznaczono za pomocą pogrubionych strzałek.

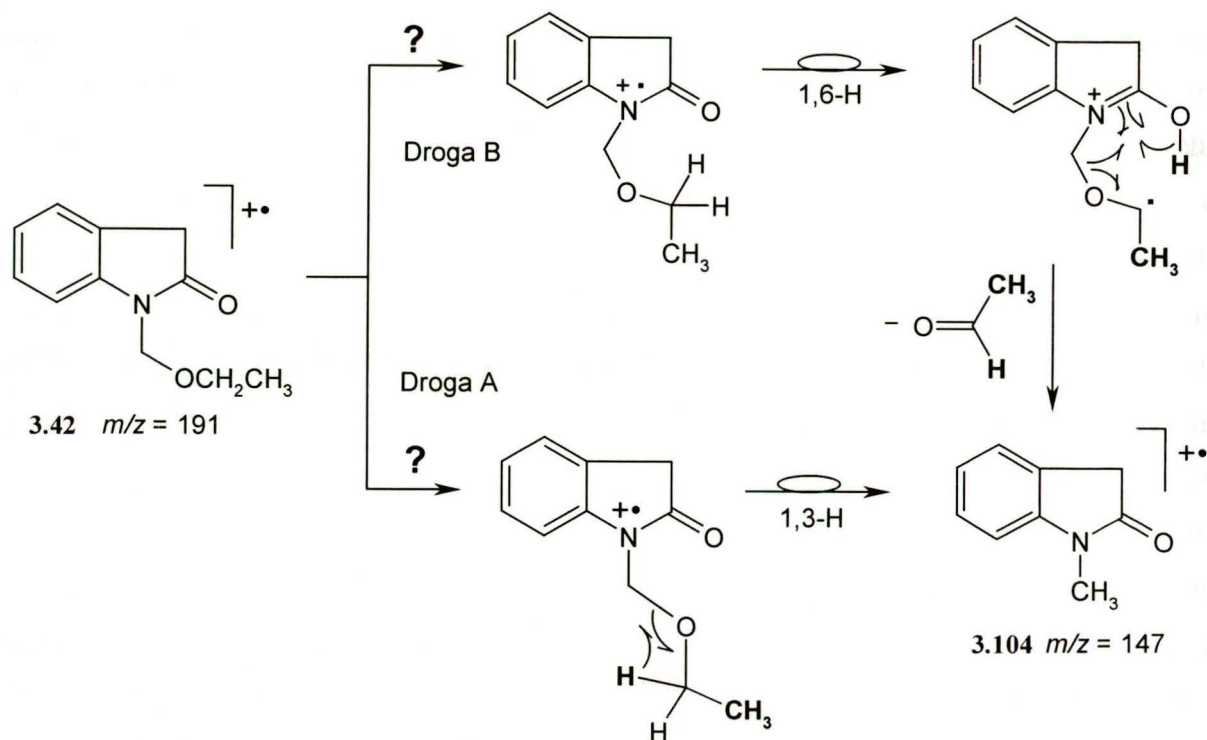
W wyniku dalszych reakcji fragmentacji traci on 1) rodnik metylowy, 2) cząsteczkę CO i atom wodoru oraz 3) cząsteczkę CO . Porównanie widma CID MIKE tego jonu z analogicznym widmem, zarejestrowanym dla jonu molekularnego wzorcowego 1-metylo-2-oksindolu (**3.104**), wskazuje ponownie ich duże podobieństwo (w granicach błędu doświadczalnego), potwierdzając

tym samym, iż jon nieparzystoelektronowy **3.106** ma strukturę **3.104**. Dane te sugerują, że obserwujemy tu podobny proces, jaki miał miejsce w przypadku wyższych homologów *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów, tj. eliminację cząsteczki aldehydu octowego.

W tym miejscu pojawia się istotne pytanie o mechanizm tej reakcji. W przypadku *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów postulowałem przegrupowania [1,3] atomu wodoru w obrębie grupy *N*-alkoksymetylowej. Czy podobna sytuacja ma miejsce dla pochodnej cyklicznej **3.42**? Odpowiedź na to pytanie nie jest jednoznacznie określona. Z jednej strony mechanizm zaproponowany wcześniej dla *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów, polegający na przegrupowaniu wyłącznie w obrębie funkcji alkoksymetylowej, wydaje się również poprawny w przypadku obserwowanej dla pochodnych cyklicznych reakcji eliminacji aldehydu octowego (Droga A na Schemacie 3.27). Nie wyklucza to oczywiście również innych alternatywnych mechanizmów. Jednym z nich może być, dla przykładu, równie racjonalna droga B, pokazana na Schemacie 3.27. Przemiana ta rozpoczyna się 7-centrowym przegrupowaniem (typu McLafferty'ego) atomu wodoru do atomu tlenu grupy karbonylowej w wyjściowym kationorodniku **3.42**. Utworzony w ten sposób dystoniczny jon ulega w drugim etapie reakcji szybkiemu przegrupowaniu [1,4] atomu wodoru, prowadząc ostatecznie do utworzenia stabilnego kationorodnika pochodnej *N*-metylowej o strukturze **3.104**. Sądzę, że mechanizm ten może być również wykorzystany w celu wyjaśnienia przebiegu analogicznej reakcji dla omówionych wcześniej *N*-(alkoksymetylo)-acetanilidów.

Niezależnie od przyjętego mechanizmu, uzyskane wyniki jasno wskazują, że zmiana, polegająca na zastąpieniu grupy SO₂ przez CO zasadniczo zmienia sposób fragmentacji. Pokazują one, że w odróżnieniu od opisanych przez Danikiewicza i wsp.² *N*-(alkoksymetylo)-benzosultamów **2.16** i **2.17**, 1-(metoksymetylo)-2-oksindol (**3.33**) nie traci cząsteczki formaldehydu w myśl mechanizmu jon - cząstka obojętna (INC), ponieważ w przypadku tych pierwszych źródłem formaldehydu jest fragment -NCH₂O- grupy alkoksymetylowej, podczas gdy dla związku **3.33** źródłem tym okazał się być terminalny fragment tej grupy, tj. -OCH₃.

Pozostałe dwa procesy fragmentacji 1-(etoksymetylo)-2-oksindolu (**3.42**), pokazane na Schemacie 3.26, są analogiczne do fragmentacji pochodnej *N*-metoksymetylowej 2-oksindolu **3.33**. Również w tym przypadku obserwuje się oderwanie rodnika etoksylogo, prowadzące do trwałego kationu o strukturze **3.101**.



Schemat 3.27. Alternatywne propozycje mechanizmów tworzenia kationorodnika 1-metylo-2-oksindolu (3.104) z jonu molekularnego 1-(etoksymetylo)-2-oksindolu (3.42).

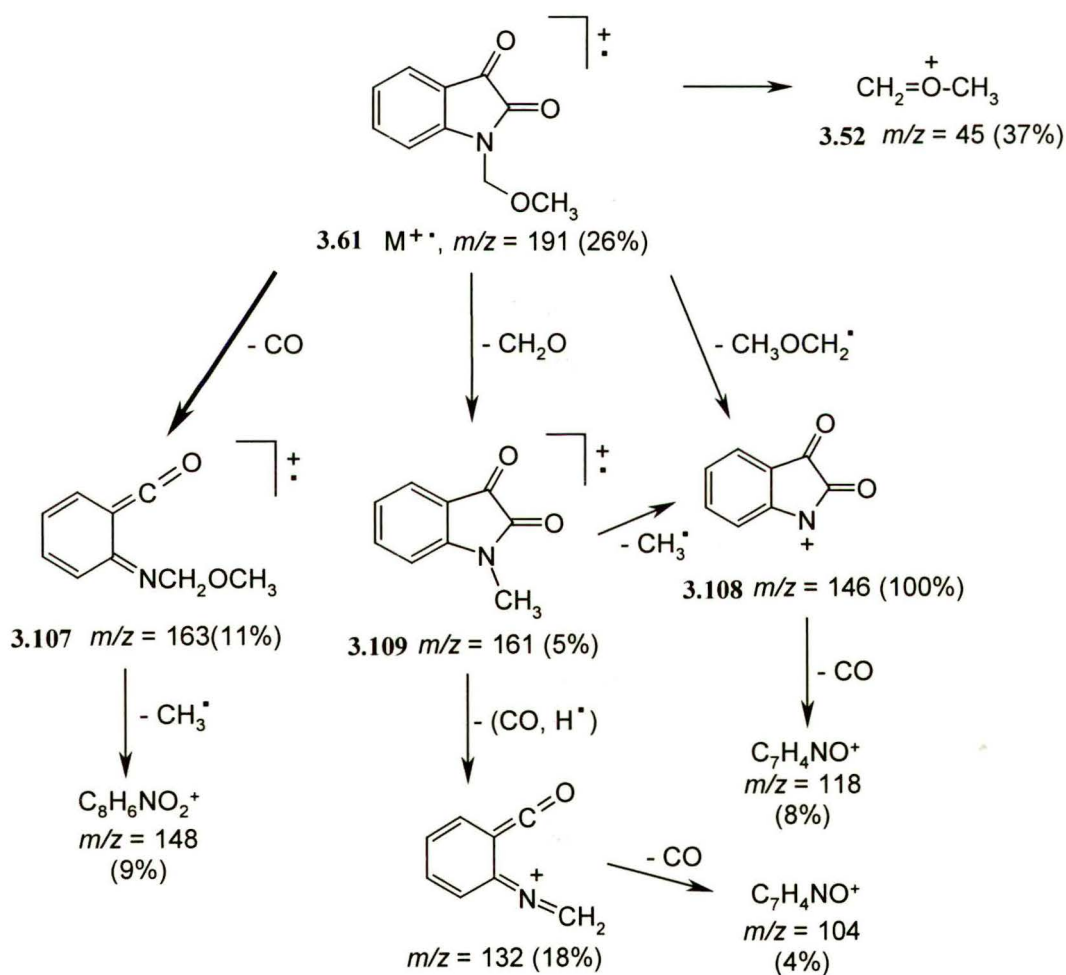
Reakcji tej towarzyszy znaczna ilość wyzwolonej energii kinetycznej, o czym świadczy obliczona wartość parametru $\text{KER}(T_{0,5}) = 57 \text{ meV}$. Dowodzi to ponownie przebiegu reakcji przegrupowania jonu molekularnego związku 3.42 przed właściwym procesem rozerwania wiązania C–O.

Trzeci z zarejestrowanych rozpadów jonu molekularnego związku 3.42 to reakcja eliminacji rodnika etoksyłowego, prowadząca do utworzenia cyklicznego kationu imoniowego o strukturze 3.103. Należy podkreślić, że rozpad ten wymaga warunków wysokiej energii i dlatego nie jest praktycznie obserwowany w warunkach fragmentacji metastabilnej, podczas gdy w widmie EI daje znaczący sygnał.

Inną ważną wspólną drogą fragmentacji, obserwowaną dla badanych 1-(alkoksymetylo)-2-oksindoli 3.33 i 3.42 jest tworzenie jonu alkoksymetyłowego, $\text{CH}_2=\text{O}^+\text{R}$ ($\text{R} = \text{Me}$, $m/z = 45 \text{ Th}$; $\text{R} = \text{Et}$, $m/z = 59 \text{ Th}$). Powstaje on w procesie homolitycznego pęknięcia wiązania C–N w cząsteczce. Reakcja ta wymaga dostarczenia znacznej energii i dlatego nie jest zauważalna w warunkach metastabilnych. Należy dodać, że jon ten jest również widoczny w widmach masowych innych badanych laktamów i sultamów, zawierających grupę *N*-alkoksymetyłową w cząsteczce, które opiszę w dalszej części niniejszej pracy. Fakt ten może być wykorzystany w analitycznej metodzie identyfikacji tych związków techniką spektrometrii mas.

Omówiona dotychczas analiza fragmentacji 1-(alkoksymetylo)-2-oksindoli sygnalizuje zasadnicze procesy, których można oczekiwać także dla innych *N*-alkoksymetylowych pochodnych laktamów i sultamów, będących analogami strukturalnymi benzosultamu. Niezmiernie frapującym wydawało się dalej sprawdzić, jak inne zmiany strukturalne w obrębie pięciocząłowego pierścienia benzosultamu z grupą *N*-alkoksymetylową wpłyną na przebieg jednocząsteczkowych reakcji fragmentacji. Szczególnie istotne było zaobserwowanie tych procesów fragmentacji, które biegają poprzez kompleks jon - cząstka obojętna (INC).

Kolejnym laktamem, o szkielecie zbliżonym do *N*-(alkoksymetylo)benzosultamu była pochodna *N*-metoksymetylowa izatyny (**3.61**).



Schemat 3.28. Główne drogi rozpadu *N*-(metoksymetylo)izatyny (**3.61**).

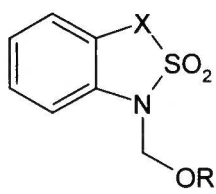
W modelu tym zarówno grupa $-\text{CH}_2-$, jak i SO_2 benzosultamu zostały zastąpione funkcją karbonylową. W odróżnieniu od omówionych przed chwilą *N*-alkoksymetylowych pochodnych 2-oksindolu, główną drogą rozpadu jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)izatyny (**3.61**) jest ekstruzja cząsteczki CO (Schemat 3.28). Podobną reaktywność w fazie gazowej wykazuje

niepodstawiona izatyna (**3.60**) oraz jej pochodne *N*-alkilowe, czego potwierdzeniem są cytowane w części literaturowej prace Portera.⁵⁹ Logicznym zatem wydaje się stwierdzenie, że obecność grupy metoksymetylowej w cząsteczce izatyny nie zmienia jej głównej drogi fragmentacji. Utworzony jon potomny $[M - CO]^+$ **3.107** (z funkcją *N*-metoksymetylową na atomie azotu) traci z kolei rodnik metylowy. Reakcji tej odpowiada poszerzony pik w widmie MIKE jonu $[M - CO]^+$ **3.107**, co świadczy o tym, iż właściwy proces utraty rodnika metylowego poprzedza przegrupowanie w jonie macierzystym.

Najbardziej intensywnym sygnałem w widmie EI *N*-(metoksymetylo)izatyny (**3.61**) jest pik przy $m/z = 146$ Th, odpowiadający produktowi **3.108** oderwania fragmentu o masie 45 Da i składzie elementarnym C_2H_5O z jej jonu molekularnego. Jednocześnie ten sam produkt jonowy powstaje w innym, dwuetapowym procesie. W pierwszym jego etapie zachodzi eliminacja cząsteczki formaldehydu z jonu molekularnego związku **3.61**. W jej wyniku tworzy się jon **3.109**, prawdopodobnie o strukturze *N*-metyloizatyny, który w kolejnym etapie traci rodnik metylowy. Powstający w ten sposób jon $[M - CH_2O - CH_3]^+$ **3.108** przy $m/z = 146$ Th, jak również inny jon potomny, $[M - CH_2O - (CO + H)]^+$, przy $m/z = 132$ Th, powstający również z jonu **3.109** sugerują, że proces pierwotnej ekstruzji formaldehydu zachodzi z terminalnej części grupy *N*-metoksymetylowej, a więc nie przebiega poprzez mechanizm jon - cząstka obojętna.

Ważną różnicą w schemacie fragmentacji *N*-(metoksymetylo)izatyny (**3.61**), w stosunku do opisanych na wstępie tego podrozdziału pochodnych *N*-alkoksymetylowych 2-oksindoli, jest brak reakcji eliminacji rodnika metylowego z jej jonu molekularnego.

Kolejną grupę strukturalnych analogów *N*-(alkoksymetylo)benzosultamu, których fragmentacje zbadano, są pochodne, w których grupa metylenowa pierścienia pięciocłonowego została zastąpiona heteroatomem (wzór ogólny obok).

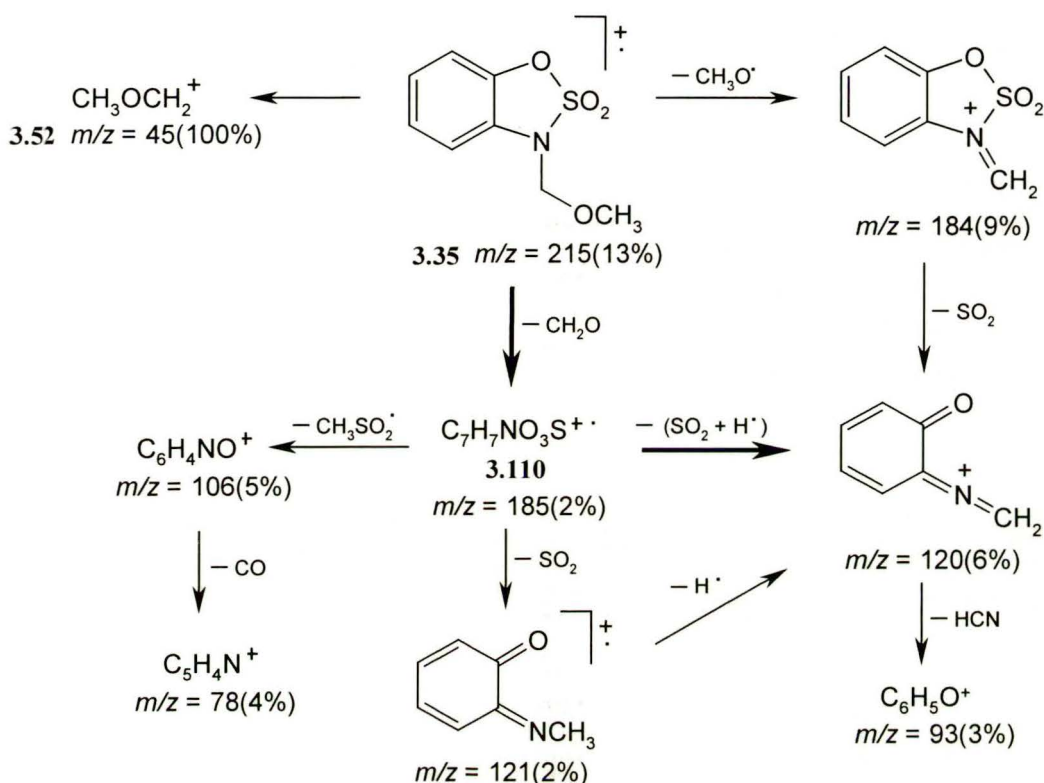


X = O, N
R = Me, Et

Analiza fragmentacji pierwszego z nich: 2,2-ditlenku 1-(metoksymetylo)-1,2,3-benzoksataiazolu (**3.35**, R = Me, X = O) ujawnia, że główną reakcją rozpadu tego związku, w warunkach jonizacji elektronowej, jest ekstruzja cząsteczki formaldehydu (Schemat 3.29). Podobny proces obserwuje

się także dla pochodnej *N*-etoksymetylowej **3.44**, w widmie której pojawia się sygnał $[M - 30]^+$. Ze względu na trudności syntetyczne, związane z otrzymaniem tego związku, udało mi się jedynie zarejestrować jego widmo EI za pomocą analizy GC/MS z próbki mieszaniny poreakcyjnej, otrzymanej w wyniku reakcji etoksymetylowania 2,2-ditlenku 3*H*-1,2,3-benzoksataiazolu (**3.71**) za pomocą dietoksymetanu w obecności $BF_3 \cdot Et_2O$ w temperaturze wrzenia

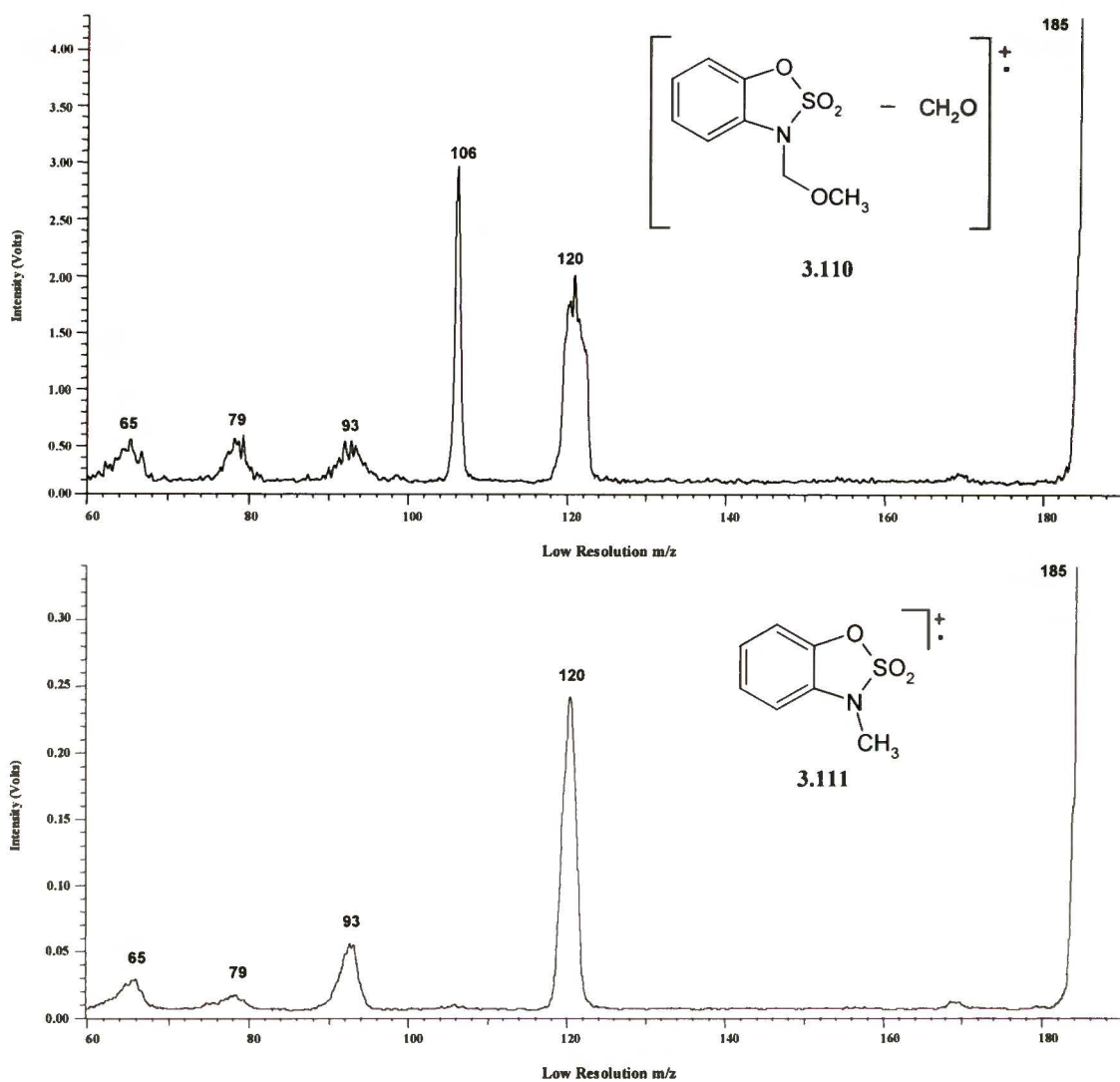
dietoksymetanu. Oczekiwany produkt powstawał w śladowych ilościach (~7% konwersji) nawet po czasie 7h.



Schemat 3.29. Główne drogi rozpadu jonu molekularnego 2,2-ditlenku 1-(metoksymetylo)-1,2,3-benzoksathiazolu (3.35).

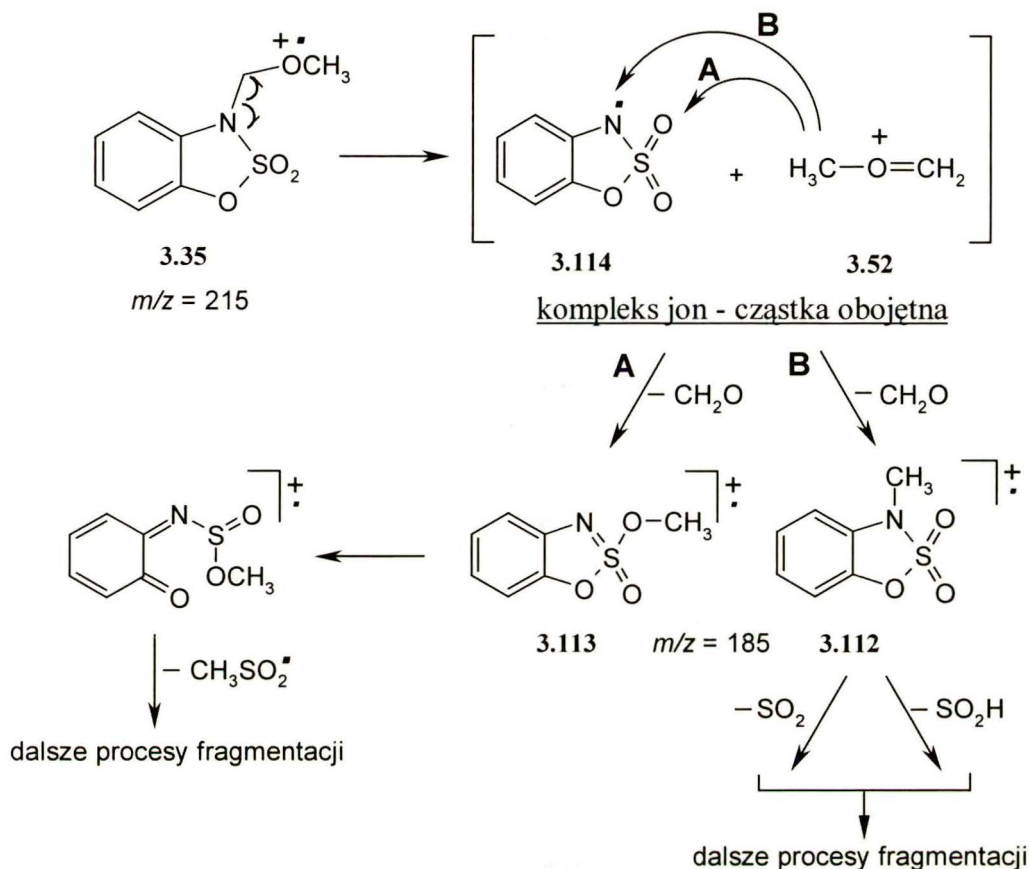
Interesującym jest ponadto fakt, że w otrzymanym widmie masowym 2,2-ditlenku 1-(etoksymetylo)-1,2,3-benzoksathiazolu (3.44) nie ma sygnału pochodzącego z eliminacji fragmentu o masie 44 Da. Sygnał taki świadczyłby niewątpliwie o zachodzącym procesie eliminacji cząsteczki aldehydu octowego, który to proces obserwowałem w rozpadzie badanego wcześniej jonu molekularnego 1-(etoksymetylo)-2-oksindolu (3.42). Utworzony z jonu molekularnego 3.35 kationorodnik $[M - 30]^{+\cdot}$ 3.110 ulega trzem dalszym fragmentacjom: 1) ekstruzji SO_2 , 2) eliminacji SO_2 i atomu wodoru, 3) eliminacji fragmentu o składzie CH_3SO_2 . Cennych informacji na temat struktury jonu 3.110 i mechanizmu eliminacji formaldehydu dostarczyły widma MIKE i B/E tego jonu oraz jonu molekularnego wzorcowego 2,2-ditlenku 1-metylo-1,2,3-benzoksathiazolu (3.111) (Rysunek 3.5).

Jak widać z tego zestawienia, w widmie MIKE jonu 3.110 pojawia się dodatkowy, intensywny sygnał przy $m/z = 106$ Th, którego brak łatwo dostrzec w analogicznym widmie wzorcowego 2,2-ditlenku 1-metylo-1,2,3-benzoksathiazolu (3.111). Informacja ta, jak również inne opisane wcześniej dane, sugerują, że nie jest możliwe zaproponowanie jednej struktury dla jonu potomnego $[M - 30]^{+\cdot}$ 3.110.



Rysunek 3.5. Widma CID-MIKE jonów 3.110 przy $m/z = 185$ Th pochodzącego ze związku 3.35 (górny wykres) i jonów molekularnych 2,2-ditlenku 1-metylo-1,2,3-benzoksotiazolu (3.111) (dolny wykres).

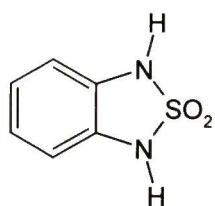
Podobnie jak Danikiewicz i wsp.² należy przyjąć założenie, że w procesie eliminacji formaldehydu z jonów molekularnych 2,2-ditlenku 1-(alkoksymetylo)-1,2,3-benzoksotiazolu powstają dwa izobaryczne jony o różnej strukturze: 3.112 i 3.113. Pierwszy z nich musi zawierać fragment $-\text{SO}_2-$, natomiast drugi fragment $-\text{OR}$. Zgodny z tym mechanizm reakcji pokazany jest na Schemacie 3.30. Reakcja rozpoczyna się od homolitycznego rozpadu wiązania C-N, w wyniku czego powstaje kation metoksymetylowy 3.52 i odpowiedni rodnik benzoksotiazolu 3.114. Cząstki te mogą następnie rozdzielić się, co prowadzi do powstania samodzielnego jonów $\text{CH}_3\text{O}^+=\text{CH}_2$ (3.52), odpowiedzialnego *notabene* za główny pik w widmie EI 2,2-ditlenku 1-(metoksymetylo)-1,2,3-benzoksotiazolu (3.35).



Schemat 3.30. Mechanizm reakcji eliminacji cząsteczki CH_2O z jonu molekularnego 2,2-ditlenku 1 (metoksymetylo)-1,2,3-benzoksatiazolu (**3.35**), przebiegającego z udziałem kompleksu jon - cząstka obojętna.

W warunkach metastabilnych obie cząstki mogą utworzyć korzystny energetycznie kompleks, w ramach którego może przebiegać reakcja metylowania. Prace Bowena²³ i Longevialle'a²² pokazały, że energia stabilizacji takiego kompleksu silnie zależy od momentu dipolowego części rodnikowej. Przyjmując tę tezę za słuszną należy wnosić, iż stabilność kompleksu [**3.114** + **3.52**] powinna być większa niż w przypadku odpowiedniego kompleksu z udziałem rodnika bezosultamu, ze względu na obecność dodatkowego silnie elektroujemnego atomu tlenu w reszcie benzoksatiazolowej. Proces metylowania z udziałem kationu oksoniowego **3.52** (twardy czynnik elektrofilowy) w fazie gazowej jest znany^{34, 67} i może zachodzić na atomie tlenu grupy SO_2 (droga A na Schemacie 3.30). Alternatywnie, chociaż z mniejszym prawdopodobieństwem, reakcja metylowania może przebiegać także na atomie azotu, dając odpowiednio jon **3.112** (droga B na Schemacie 3.30). Jon ten może ulegać dalszemu rozpadowi, odszczepiając fragment CH_3SO_2 . Najprawdopodobniej ostatnia z wymienionych reakcji przebiega poprzez otwarcie pięciocząłowego pierścienia (rozerwanie wiązania O-S). Co ciekawe, podobnej przemianie nie ulegał jon $[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^+$ *N*-(metoksymetylo)benzosultamu (Schemat 2.7 w rozdziale 2.2.3), który w analogicznych warunkach tracił rodnik metoksyłowy.

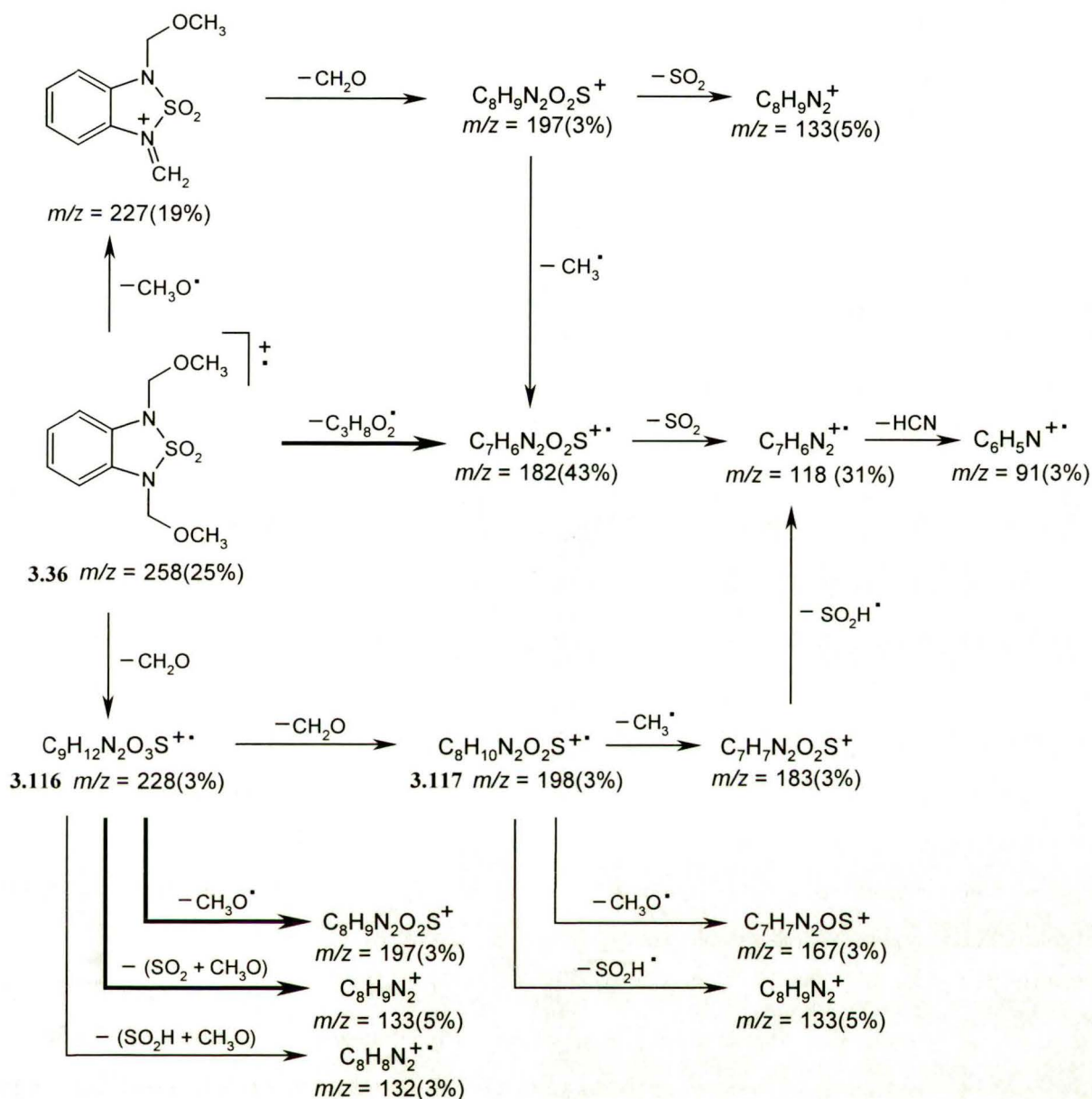
Zastąpienie atomu tlenu przez atom azotu prowadzi do kolejnego badanego analogu strukturalnego benzosultamu, tj. 2,2-ditlenku-1,3-dihydrobenzo[1,2,5]tiadiazolu (**3.115**).



3.115

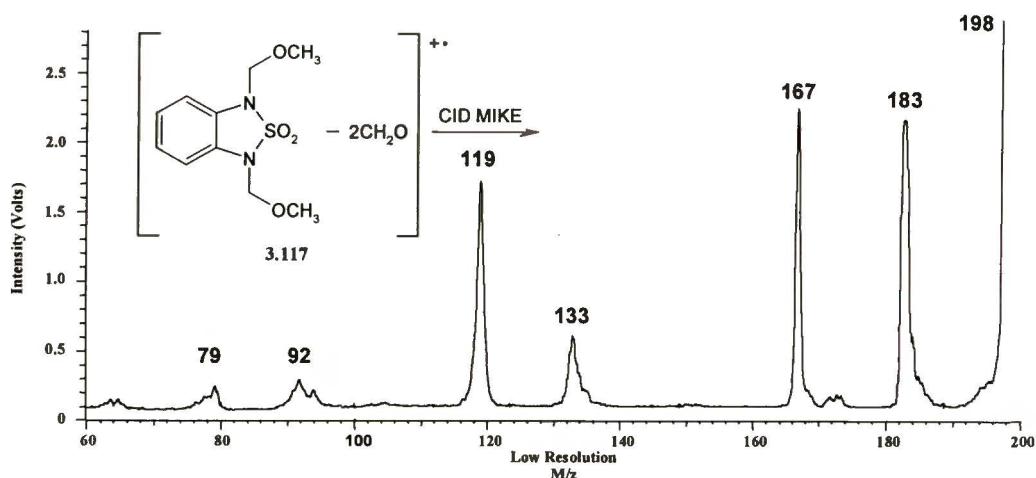
Obecność dwóch atomów azotu w takiej cząsteczce modelowej implikuje możliwość wprowadzenia jednej lub dwóch grup *N*-alkoksymetylowych. Przeprowadzone próbne reakcje metoksymetylowania 2,2-ditlenku 1,3-dihydrobenzo[1,2,5]tiadiazolu za pomocą eteru chlorometylowo-metylowego w warunkach PTC, pozwoliły uzyskać wyłącznie pochodną dimetoksymetylową, tj. 2,2-ditlenek 1,3-bis(metoksymetylo)benzo[1,2,5]tiadiazolu (**3.36**). Obecność dwóch grup metoksymetylowych komplikuje schemat dróg rozpadu, a tym samym bardzo utrudnia wyszukanie reakcji z udziałem kompleksu INC. Podstawowe drogi fragmentacji związku **3.36** pokazuje Schemat 3.31.

Główną reakcją fragmentacji jonu molekularnego związku **3.36** jest złożony proces eliminacji fragmentu $C_3H_8O_2$, połączony z następczą ekstruzją cząsteczki SO_2 . Wynikiem tej przemiany jest nieparzystoelektronowy jon przy $m/z = 118$ Th. Ten sam jon powstaje w wyniku czterech kolejnych reakcji eliminacji następujących fragmentów cząsteczki: CH_3O^\bullet , CH_2O , CH_3^\bullet i SO_2 . Niewątpliwie najciekawszą z obserwowanych przemian jest utrata formaldehydu z jonu molekularnego związku **3.36** oraz dalsze przemiany powstającego w ten sposób jonu potomnego $[M - 30]^{+\bullet}$ **3.116**. Jon ten ulega dalszym fragmentacjom kilkoma niezależnymi drogami. Utworzone w ten sposób różne jony potomne, np. $[M - CH_2O - CH_3O]^+$, $[M - CH_2O - (SO_2 + CH_3O)]^+$ i $[M - CH_2O - (SO_2H + CH_3O)]^{+\bullet}$ sugerują, że w pierwotnym procesie eliminacji formaldehydu mogą powstać również dwa izobaryczne jony, a sam proces może przebiegać zgodnie z mechanizmem, angażującym kompleks INC (Schemat 3.32), który obserwowaliśmy w rozpadzie 2,2-ditlenku 1-(metoksymetylo)-1,2,3-benzoksatiazolu (**3.35**).



Schemat 3.31. Główne drogi rozpadu jonu molekularnego 2,2-ditlenku 1,3-bis(metoksymetylo)benzo-[1,2,5]tiadiazolu (**3.36**).

W tym jednak przypadku obrona tak postawionej tezy nie jest już tak silna, jak w przypadku związku **3.35**, czy pochodnej benzosultamu, opisanej przez Danikiewicza, ze względu na interferencję pozostałej drugiej grupy *N*-metoksymetylowej, z której np. może odpadać rodnik $\text{CH}_3\text{O}^\bullet$. Jednak obecność tej "nadmiarowej" grupy wyzwała kolejną reakcję eliminacji CH_2O . Wydaje się, że ten rozpad zachodzi najprawdopodobniej również poprzez mechanizm joncząstka obojętna. Tezę tę wspiera zarejestrowane widmo CID-MIKE powstającego jonu $[\text{M} - \text{CH}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ **3.117**, w którym pojawiają się dwa nowe intensywne sygnały przy $m/z = 167$ Tr i 183 Th (Rysunek 3.6).

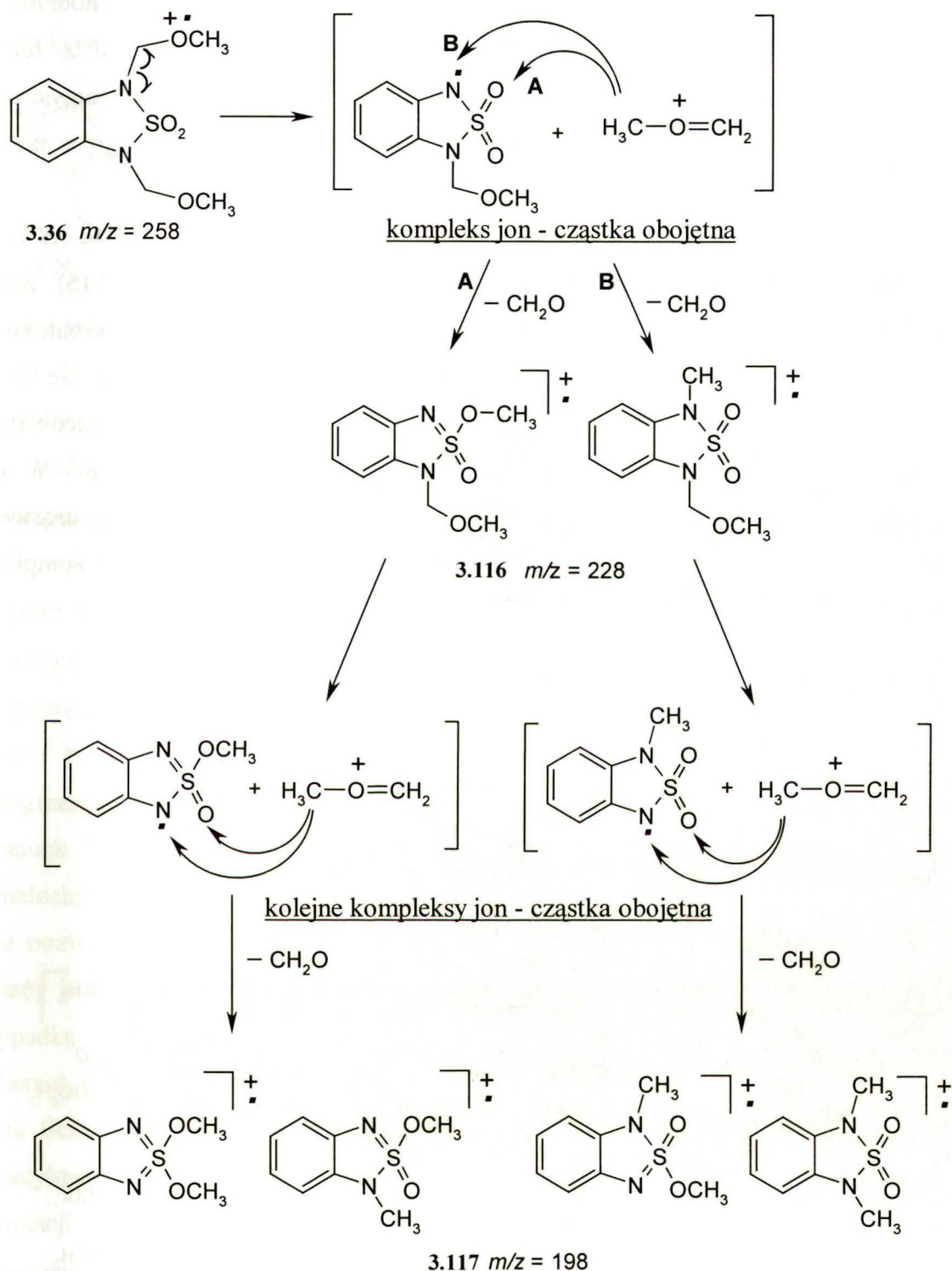


Rysunek 3.6. Widmo CID-MIKE jonu $[M - \text{CH}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ **3.117** przy $m/z = 198$ Th pochodzącego ze związku **3.37**. Sygnałów przy $m/z = 167$ i 183 Th nie obserwuje się w ogóle w widmie CID-MIKE jonu molekularnego wzorcowego 2,2-ditlenku 1,3-dimetylobenzo[1,2,5]tiadiazolu (**3.118**).

Sygnałów tych nie obserwuje się w ogóle w analogicznym widmie wzorcowego 2,2-ditlenku 1,3-dimetylobenzo[1,2,5]tiadiazolu (**3.118**). Sądzę, że w tym przypadku struktura powstającego jonu $[M - \text{CH}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ **3.117** przy $m/z = 198$ Th może być opisana za pomocą kilku wzorów izomerycznych, propozycję których pokazuje Schemat 3.32.

Niestety, poszukiwania innego argumentu, przemawiającego na korzyść ostatniej postawionej hipotezy, oparte o analizę widma homologu związku **3.36**: 2,2-ditlenku 1-(etoksymetylo)-3-(metoksymetylo)benzo[1,2,5]tiadiazolu (**3.45**) tj. związku z różnymi grupami *N*-alkoksymetylowymi, nie przyniosło zadowalających rezultatów.

Po pierwsze ponownie natrafiłem na trudności syntetyczne związane z otrzymaniem tego modelu. W reakcji 2,2-ditlenku 1,3-bis(metoksymetylo)benzo[1,2,5]tiadiazolu (**3.36**) z alkoholem etylowym w obecności katalitycznych ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego, oczekiwany 2,2-ditlenek 1-(etoksymetylo)-3-(metoksymetylo)benzo[1,2,5]tiadiazolu (**3.45**) ($M = 272$ Da) powstawał w śladowych ilościach (konwersja na poziomie 5%), co pozwoliło jedynie na rejestrację jego widma masowego z mieszaniny poreakcyjnej, dzięki analizie GC/MS. Po wtóre, interesujące sygnały w otrzymanym widmie są na tyle słabe, że na ich podstawie trudno jest formułować jednoznaczne tezy.

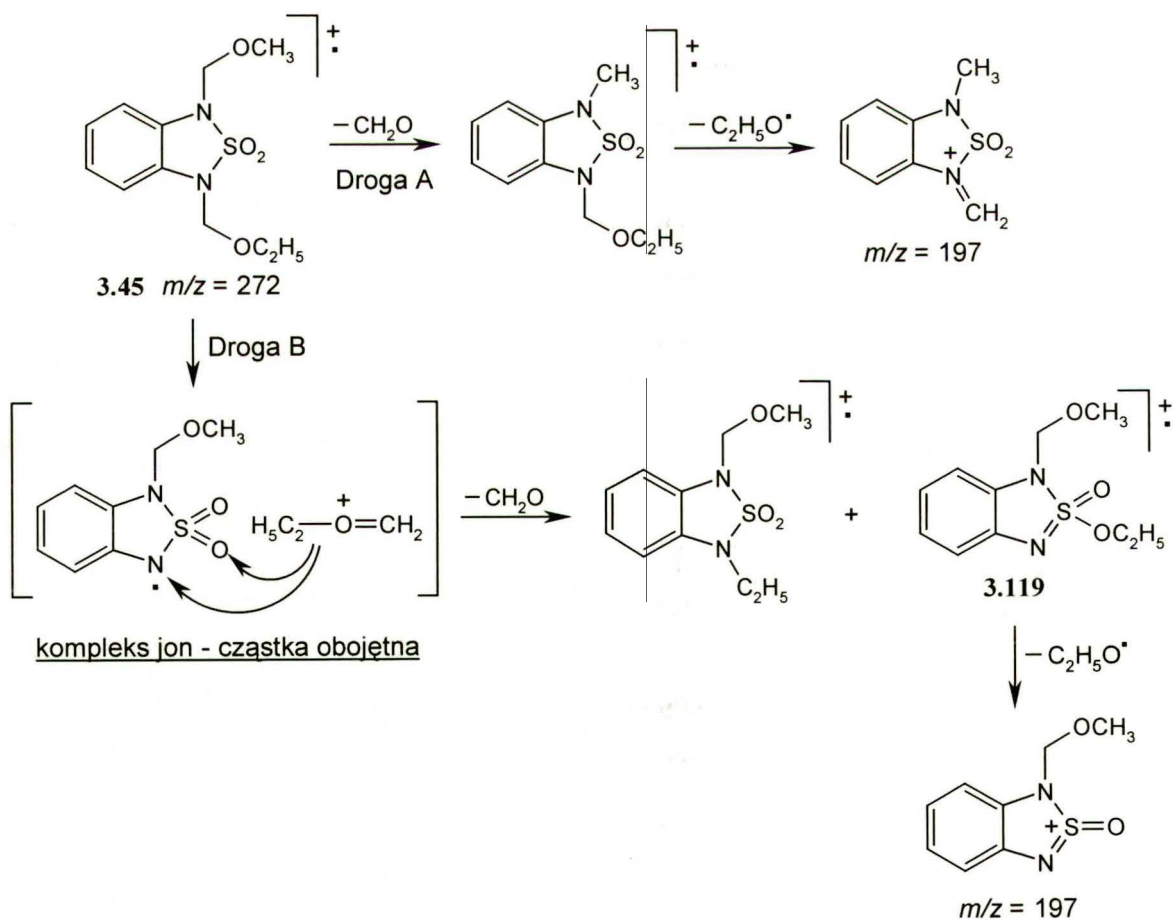


Schemat 3.32. Proponowany mechanizm reakcji eliminacji cząsteczek CH_2O z jonu molekularnego 2,2-ditlenku 1,3-bis(metoksymetylo)benzo[1,2,5]tiadiazolu (**3.36**) przebiegającej poprzez kompleks jon-cząstka obojętna.

Niemniej, uwagę zwraca pik przy $m/z = 197$ Th, który może świadczyć o zachodzeniu dwóch konkurencyjnych procesów: 1) eliminacji formaldehydu z grupy *N*-metoksymetylowej związku **3.45**, któremu towarzyszy szybka eliminacja rodnika etoksyłowego z grupy *N*-etoksymetylowej

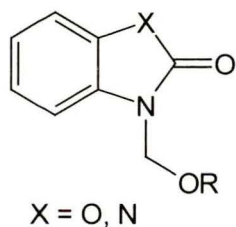
(droga A na Schemacie 3.33); w tym przypadku pierwotna eliminacja CH_2O zachodziłaby z końcowego fragmentu grupy *N*-metoksymetylowej; 2) eliminacji formaldehydu z funkcji *N*-etoksymetylowej związku **3.45** na drodze mechanizmu INC, któremu towarzyszyłoby uwolnienie rodnika etoksylogo z fragmentu $\text{S}(\text{O})\text{-OEt}$ jonu **3.119**, utworzonego w ramach kompleksu jon-cząstka obojętna (droga B na Schemacie 3.33).

Podsumowując omówione powyżej pochodne *N*-alkoksymetylowe 2,2-ditlenku 3*H*-1,2,3-benzoksatiazolu (**3.71**) oraz 2,2-ditlenku 1,3-dihydrobenzo[1,2,5]tiadiazolu (**3.115**) należy zauważyć liczne cechy wspólne fragmentacji obu związków. Wprowadzenie heteroatomu X ($\text{X} = \text{O}, \text{N}$) w miejsce grupy $-\text{CH}_2-$ pierścienia *N*-(alkoksymetylo)benzosultamu nie wnosi zasadniczych zmian w ogólnym schemacie fragmentacji w stosunku do schematu opracowanego dla pochodnych *N*-alkoksymetylowych benzosultamu przez Danikiewicza i wsp.² W obu przebadanych przypadkach główną reakcją, którą obserwowałem, była ekstruzja cząsteczki formaldehydu, biegnąca z fragmentu $-\text{NCH}_2\text{O}-$ grupy alkoksymetylowej z udziałem kompleksu jon-cząstka obojętna.



Schemat 3.33. Konkurencyjne drogi tworzenia jonu przy $m/z = 197$ Th, obecnego w widmie masowym 2,2-ditlenku 1-(etoksymetylo)-3-(metoksymetylo)benzo[1,2,5]tiadiazolu (**3.45**).

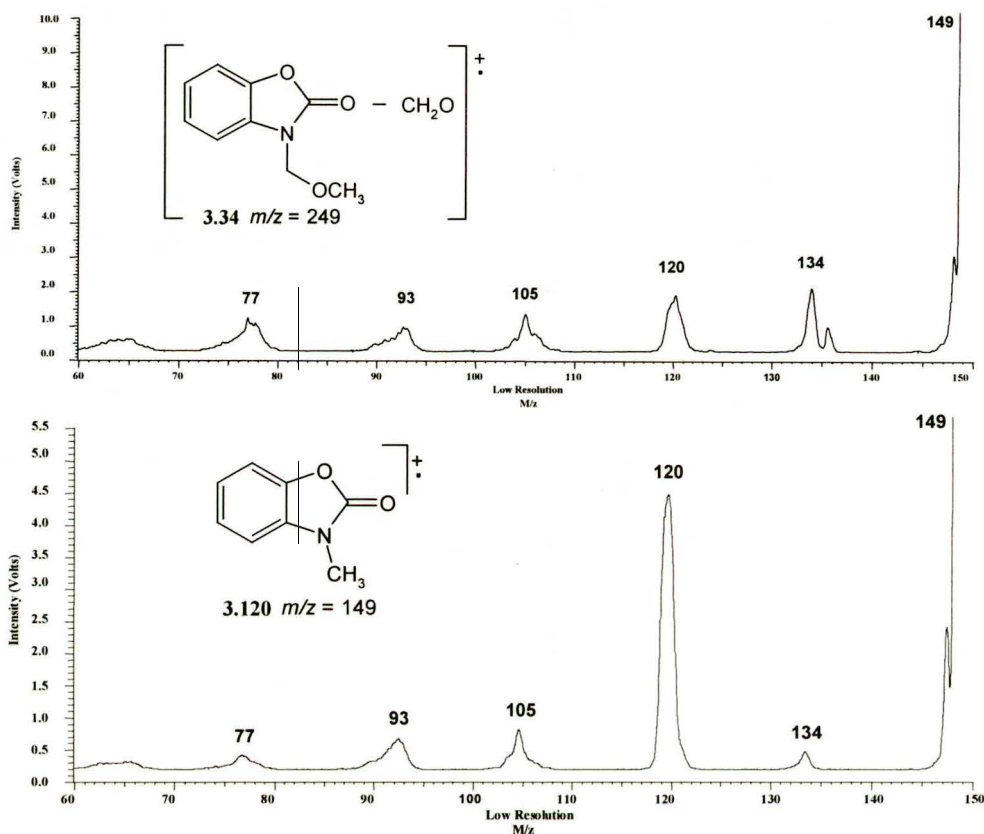
W kolejnym etapie mojej pracy zbadałem wpływ kolejnej modyfikacji strukturalnej *N*-(alkoksymetylo)benzosultamu na przebieg jednocząsteczkowej reakcji fragmentacji. Zmiana ta polegała na zastąpieniu grupy $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ w pierścieniu pięcioczłonowym benzosultamu przez funkcję $-\text{XCO}-$ (gdzie: $\text{X} = \text{O}, \text{N}$) (wzór ogólny obok).



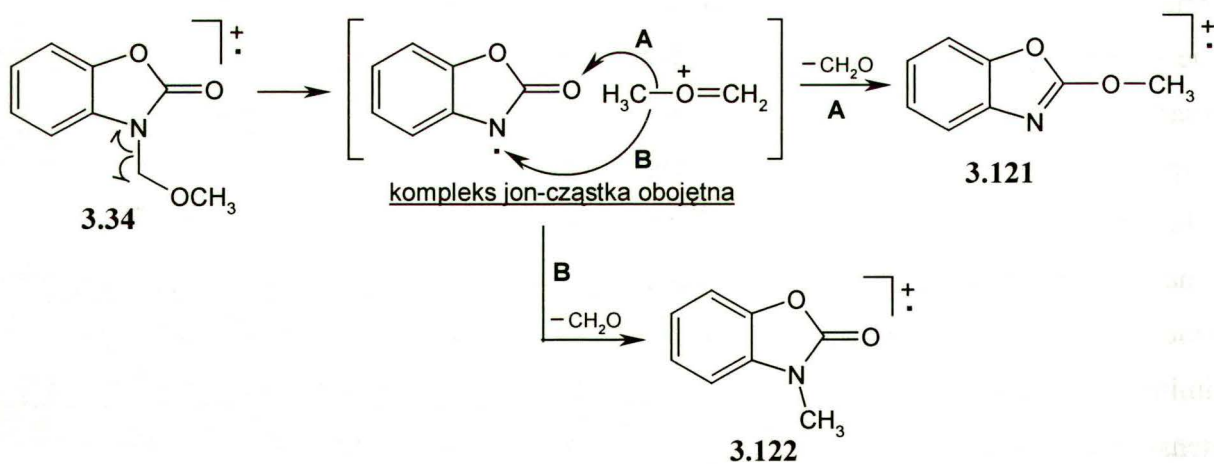
Analiza fragmentacji pierwszego z otrzymanych w ten sposób związków modelowych, 3-(metoksymetylo)-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.34**, $\text{X} = \text{O}, \text{R} = \text{CH}_3$), wykazuje wiele podobieństwa w stosunku do omówionego

powyżej schematu rozpadu *N*-alkoksymetylowych pochodnych 2,2-ditlenku 3*H*-1,2,3-benzoksazolu. Ponownie, główną drogą reakcji jonu molekularnego związku **3.34** jest ekstruzja formaldehydu. Gaussowski profil pików, odpowiadający jonowi $[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ w widmie MIKE jonu molekularnego, wskazuje że mamy tu do czynienia tylko z jednym mechanizmem oderwania cząsteczki CH_2O . Pik ten pojawia się również w widmie masowym 3-(etoksymetylo)-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.43**, $\text{X} = \text{O}, \text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$). Porównując widma CID-MIKE, zarejestrowane dla jonu $[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ związku **3.34** oraz jonu molekularnego wzorcowego 3-metylo-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.120**), można dostrzec, że w obu widmach pojawiają się sygnały przy identycznych wartościach m/z . Jediną widoczną różnicą jest znaczne obniżenie intensywności sygnału przy $m/z = 120$ Th w widmie jonu $[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ związku **3.34** w stosunku do analogicznego sygnału w widmie jonu molekularnego 3-metylo-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.120**) (Rysunek 3.7). Ta istotna różnica może świadczyć o tym, że jon, powstający po ekstruzji formaldehydu nie jest jonem wyłącznie o pojedynczej strukturze, np. strukturze **3.120**. Zebrane dane pozwalają wysnuć hipotezę, że po homolitycznym pęknięciu wiązania C–N tworzy się opisany już kilkakrotnie kompleks kationu metoksymetylowego i obojętnego rodnika (w tym przypadku rodnika 3*H*-benzoksazol-2-onu), w ramach którego zachodzi proces metylowania (Schemat 3.34). W reakcji tej powstaje głównie produkt metylowania atomu tlenu **3.121** (droga **A** na Schemacie 3.34). Na korzyść takiego wyjaśnienia przemawia fakt, że w produkcie *O*-metylowania **3.121** atom tlenu jest "blokowany" grupą metylową, co utrudnia przebieg reakcji eliminacji fragmentu ($\text{CO} + \text{H}$). Takie podejście tłumaczy obserwowane zmniejszenie intensywności sygnału przy $m/z = 120$ Th w widmie CID-MIKE jonu $[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ 3-(metoksymetylo)-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.120**). Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, że w widmie CID-MIKE jonu $[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ związku **3.34** nie pojawia się sygnał, odpowiadający utracie rodnika metoksyłowego, który to proces jest charakterystyczny dla reakcji tworzenia produktu *O*-metylowania (w ramach kompleksu INC), obserwowanej przez Danikiewicza i wsp.²

dla *N*-(metoksymetylo)benzosultamu (**2.16**), a jedynie sygnały, odpowiadające innym produktom jonowym, np. w wyniku eliminacji cząsteczek CO i CO₂.



Rysunek 3.7. Widma CID-MIKE jonu $[M - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ zarejestrowane dla 3-(metoksymetylo)-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.34**) oraz jonu molekularnego wzorcowego 3-metylo-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.120**).

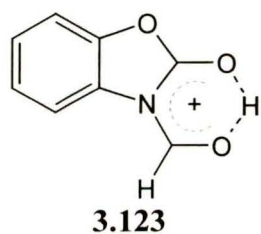


Schemat 3.34. Proponowane alternatywne mechanizmy eliminacji formaldehydu z jonu molekularnego 3-(metoksymetylo)-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.34**), wyjaśniające tworzenie następczych jonów fragmentacyjnych.

Jak już wspomniałem, w ramach utworzonego kompleksu INC mogą przebiegać dwie konkurencyjne reakcje metylowania: atomu tlenu (droga **A** na Schemacie 3.34), prowadząca do produktu głównego **3.121**, oraz atomu azotu (droga **B** na Schemacie 3.34), prowadząca do

produktu **3.122**. Należy podkreślić, iż ostatnia z wymienionych reakcji jest reakcją uboczną i ma charakter drugorzędny. Ze względu na obserwowaną różnicę profili widm CID-MIKE, pokazaną na Rysunku 3.7, można przypuszczać, iż stała szybkości reakcji *O*-metylowania (k_A) musi być znacznie większa od odpowiedniej stałej szybkości reakcji *N*-metylowania (k_B), tj. $k_A \gg k_B$.

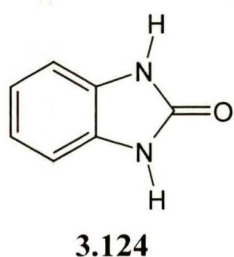
Innymi ciekawymi procesami rozpadu jonu molekularnego 3-(metoksymetylo)-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.34**), których nie obserwowałem dla *N*-alkoksymetylowych pochodnych 2,2-ditlenku 3*H*-1,2,3-benzoksatiazolu (**3.71**) jest: 1) eliminacja rodnika metylowego, 2) ekstruzja cząsteczki CO₂. Mechanizm pierwszej z wymienionych reakcji jest podobny do opisanego już kilkakrotnie w niniejszej rozprawie, np. dla *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów, czy



też dla 1-(alkoksymetylo)-2-oksindoli i obejmuje reakcję przegrupowania atomu wodoru w funkcji *N*-metoksymetylowej przed etapem właściwego uwolnienia rodnika metylowego. W wyniku przegrupowania tworzy się produkt **3.123** (wzór obok) o znacznej stabilności, czego dowodem jest szeroki pik, odpowiadający jonowi $[M - CH_3]^+$ w widmie MIKE.

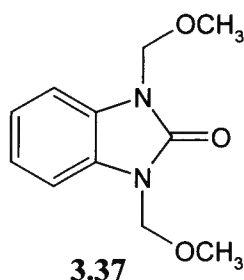
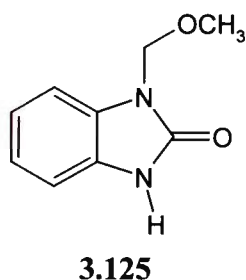
Mechanizm jego tworzenia jest najprawdopodobniej analogiczny do pokazanego na Schemacie 3.15. Jon ten ulega z kolei dalszej reakcji fragmentacji (eliminacja CO₂), której ponownie towarzyszy przegrupowanie, przebiegające przed decydującym o szybkości reakcji etapem oderwania CO₂. Świadczy o tym silnie poszerzony profil piku jonu $[M - CH_3 - CO_2]^+$ w widmie MIKE. Drugi z wymienionych procesów - ekstruzja CO₂ z jonu molekularnego - wymaga wysokiej energii i przebiega tylko w źródle jonów - nie obserwuje się go w przypadku jonów metastabilnych.

W przypadku drugiego ze związków modelowych **3.124** (wzór obok) obecność dwóch

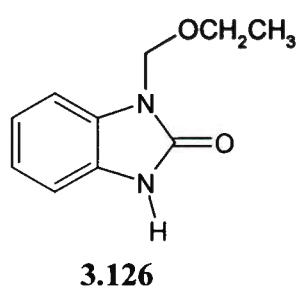


atomów azotu w cząsteczce stwarza możliwość wprowadzenia jednej lub dwóch grup alkoksymetylowych. Ten sam problem pojawił się już podczas omawiania *N*-alkoksymetylowych pochodnych 2,2-ditlenku-1,3-dihydrobenzo[1,2,5]tiadiazolu. Na szczęście, w reakcji metoksymetylowania 1,3-dihydrobenzimidazol-2-onu (**3.124**), za pomocą eteru chlorometylowo-

metylowego w warunkach PTC, otrzymałem zarówno 1-(metoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (**3.125**), jak również 1,3-bis(metoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (**3.37**) (wzory poniżej).



Analiza fragmentacji związku **3.125** pokazuje podobne procesy rozpadu jonu molekularnego, jak w przypadku omówionego wyżej 3-(metoksymetylo)-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.34**), tj. 1) eliminację formaldehydu, 2) eliminację rodnika metoksykowego, 3) eliminację



rodnika metylowego. Ciekawych wniosków, dotyczących pierwszej z wymienionych reakcji, dostarczyło widmo EI 1-(etoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-onu (**3.126**) (wzór obok), otrzymanego w reakcji transestryfikacji pochodnej **3.125** za pomocą etanolu w obecności katalitycznych ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego. Otrzymane widmo masowe, zarejestrowane dla próbki mieszaniny poreakcyjnej, dzięki

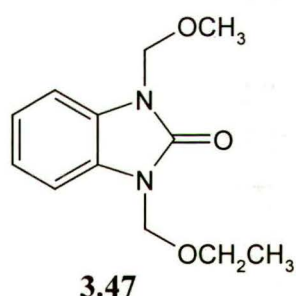
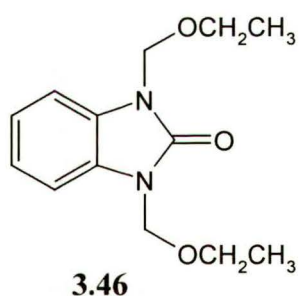
analizie GC/MS z próbki mieszaniny poreakcyjnej, pokazało obecność silnego sygnału $[M - 44]^+$, powstającego na skutek eliminacji obojętnej cząsteczki CH_3CHO , oraz słaby sygnał, odpowiadający utracie formaldehydu. Dodatkowo, profil pików, odpowiadający jonowi $[M - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ ($m/z = 147$ Th) w widmie MIKE jonu molekularnego 1-(metoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-onu (**3.125**), jest złożony i charakteryzuje się dużą szerokością połówkową.

Zebrane dane sugerują, że w przypadku związku **3.125** eliminacja formaldehydu przebiega dwiema różnymi drogami i w każdej z nich w etapie decydującym o szybkości reakcji tworzą się różne produkty. W pierwszej z nich (i jednocześnie głównej) proces utraty formaldehydu biegnie z części terminalnej grupy *N*-metoksymetylowej, tj. $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (mechanizm(y) tej reakcji są analogiczne do tych zaprezentowanych na Schemacie 3.27). Jednocześnie dla pewnej części populacji jonów molekularnych **3.126** źródłem formaldehydu jest fragment $-\text{NCH}_2\text{O}-$ grupy metoksymetylowej. W tym przypadku reakcja biegnie poprzez kompleks INC, w ramach którego tworzy się głównie produkt *O*-metylowania. Jon ten w warunkach procesu może przegrupować się do odpowiedniego produktu *N*-metylowego (analogiczne rozumowanie zaproponowałem przy wyjaśnieniach struktury jonu $[M - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ dla 3-(metoksymetylo)-3*H*-benzoksazol-2-onu (**3.34**)).

Druga z wymienionych reakcji rozpadu jonu molekularnego **3.125**, tj. oderwanie rodnika metoksyowego, wymaga dostarczenia dużej ilości energii i przebiega w źródle jonów. Produktem tej reakcji jest parzystoelektronowy jon o $m/z = 147$ Th i najwyższej intensywności w standardowym widmie EI. Innym istotnym procesem rozpadu jonu molekularnego **3.125** jest eliminacja rodnika metylowego, której towarzyszy następczy proces utraty fragmentu CHO.

W odróżnieniu od opisanej powyżej pochodnej **3.125**, rozpad jonu molekularnego 1,3-bis(metoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (**3.37**) jest dużo bardziej złożony i obejmuje przede wszystkim dwie reakcje: 1) utratę fragmentu $C_2H_6O_2$, prowadząca do nieparzystoelektronowego jonu o $m/z = 160$ Th, 2) utratę fragmentu $C_3H_8O_2$, prowadzącą do jonu o $m/z = 146$ Th. W rzeczywistości oba procesy są złożonym zbiorem prostszych reakcji fragmentacji, np. pierwsza z wymienionych reakcji stanowi kaskadowe połączenie eliminacji CH_2O , CH_3O i H. Obserwuje się również inne procesy rozpadu jonu molekularnego związku **3.37**, jak eliminacja formaldehydu czy rodnika metylowego.

W widmach pochodnej, zawierającej mieszane grupy alkoksymetylowe, tj. 1-(etoksymetylo)-3-(metoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-onu (**3.47**), jak również innej pochodnej 1,3-bis(etoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-onu (**3.46**), otrzymanymi na drodze reakcji



transestryfikacji związku **3.37** za pomocą etanolu w środowisku kwasowego katalizatora (*p*-TsOH), dominującymi procesami są utraty rodników alkoksylowych. Są to proste procesy indukowane miejscami rodnikowymi. W widmach związków **3.46** i **3.47** pojawiają

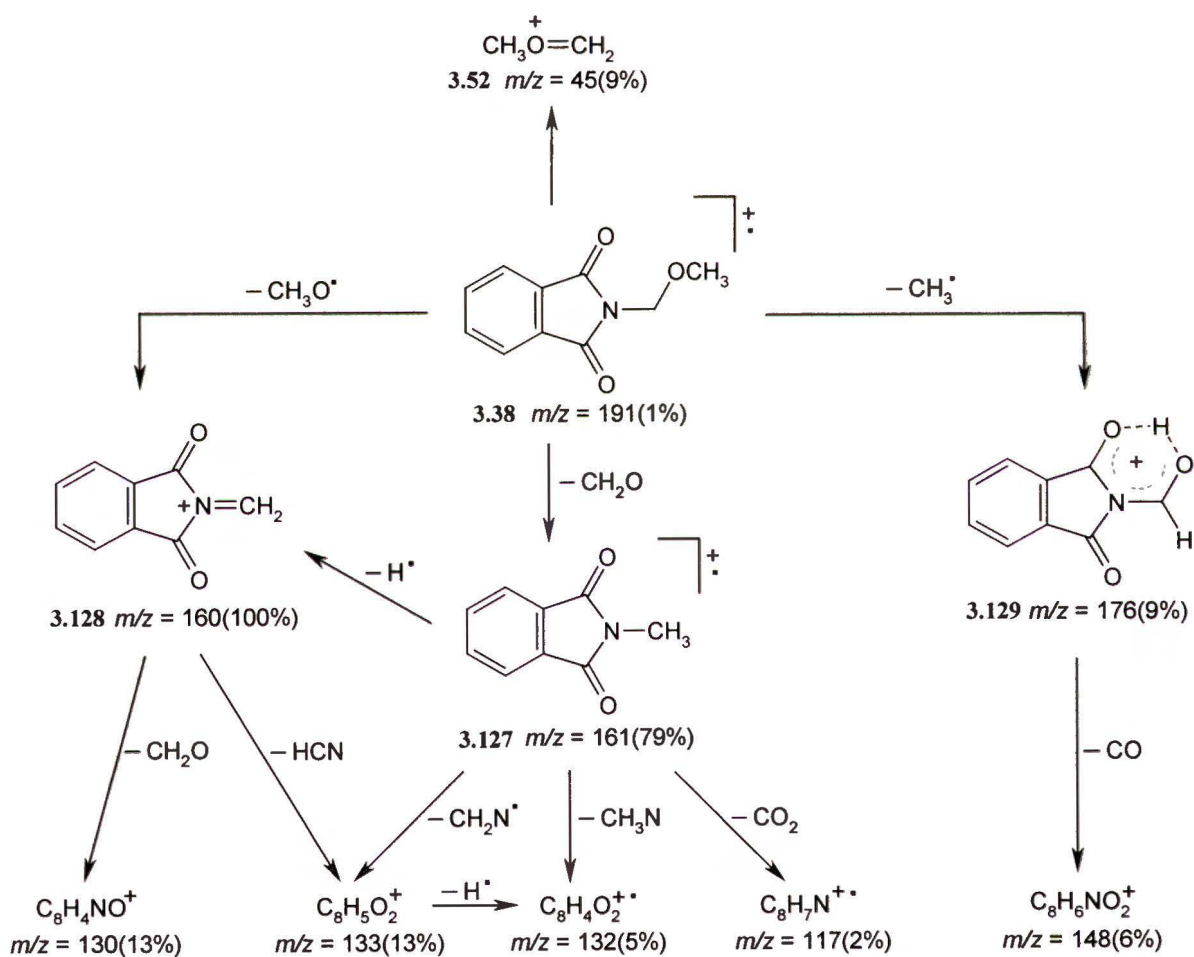
się również słabe sygnały, odpowiadające utracie formaldehydu z ich jonów molekularnych. W tych jednak przypadkach, ze względu na złożoność procesów fragmentacji, trudno jest postulować mechanizmy obserwowanych reakcji.

Podsumowując uzyskane na tym etapie wyniki badań można zauważyć pewne wspólne cechy wspólne, charakterystyczne dla związków *N*-(alkoksymetylowych), będących strukturalnymi analogami benzosultamu, w którym funkcja $-CH_2SO_2-$ zastała zastąpiona grupą $-XCO-$ (gdzie: X = O, N). Wspólnym dla nich procesem jest eliminacja formaldehydu, biegnąca poprzez kompleks jon - cząstka obojętna (INC). W analogii do postulowanej przez Danikiewicza i wsp.² reakcji metylowania atomów tlenu i azotu w ramach tego kompleksu, wyniki fragmentacji omawianych pochodnych, a zwłaszcza tworzące się jony potomne, świadczą o przebiegającym transferze grupy metylowej, poprzez kompleks INC, w kierunku atomów tlenu i

azotu, przy czym pierwszy z tych procesów dominuje. Alternatywna reakcja *N*-metylowania przebiega ze znacznie mniejszą szybkością.

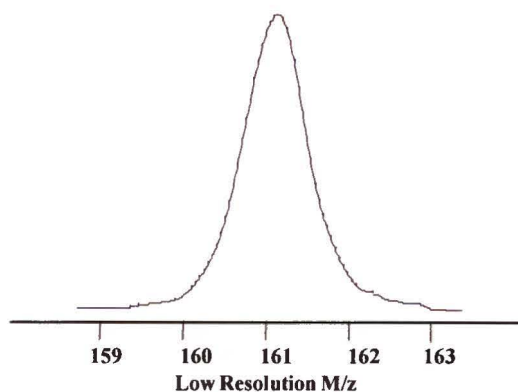
Ostatnim etapem prac, mających na celu porównanie reakcji rozpadu w fazie gazowej *N*-(alkoksymetylo)benzosultamu, z jego innymi analogami strukturalnymi, była analiza ścieżek fragmentacji dwóch kolejnych związków modelowych: *N*-(metoksymetylo)ftalimidu (**3.38**) oraz *N*-(metoksymetylo)sacharyny (**3.72**).

Główną drogą rozpadu jonu molekularnego związku **3.38** jest eliminacja cząsteczki formaldehydu (Schemat 3.35).



Schemat 3.35. Podstawowe drogi fragmentacji *N*-(metoksymetylo)ftalimidu (**3.38**).

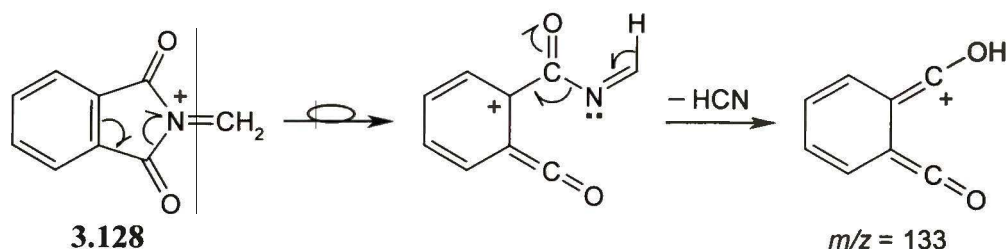
Wąski i zgodny z krzywą Gaussa profil piku $[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$, obserwowany w widmie MIKE jonu molekularnego, świadczy o przebiegu eliminacji CH_2O zgodnie z pojedynczym mechanizmem (Rysunek 3.8).



Rysunek 3.8. Gaussowski profil pikowy $[M - CH_2O]^+$ przy $m/z = 161$ Th w widmie MIKE jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)ftalimidu (**3.38**).

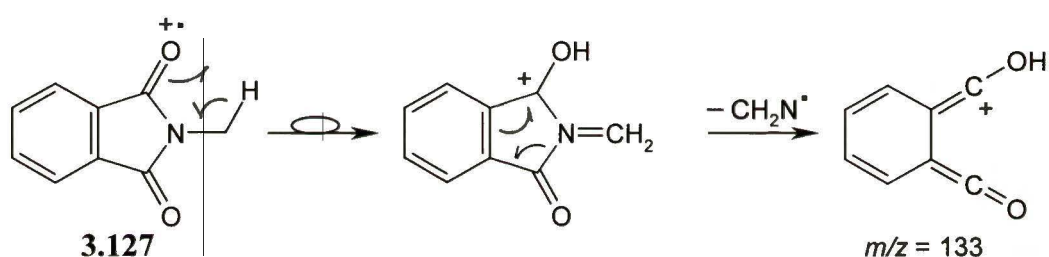
Z drugiej strony, w widmie pochodnej *N*-(etoksymetylo)ftalimidu (**3.48**) nie obserwuje się w ogóle pików, odpowiadających jonowi $[M - CH_2O]^+$. W zamian pojawia się intensywny pik $[M - 44]^+$, odpowiadający utracie fragmentu $C_2H_4O_2$. W oparciu o te dane, jak również wyniki podobnych reakcji, obserwowanych dla innych badanych związków (opis powyżej), można powiedzieć, że w reakcji tej odpada cząsteczka aldehydu octowego. To z kolei dowodzi, że proces eliminacji formaldehydu z jonu molekularnego **3.38** zachodzi z terminalnej części grupy metoksymetylowej ($-CH_2OCH_3$). Porównanie następczych rozpadów jonu $[M - CH_2O]^+$ z rozpadami jonu molekularnego *N*-metyloftalimidu (**3.127**), które opublikowano w literaturze,^{48, 66} wynika, że w wyniku utraty formaldehydu tworzy się nieparzystoelektronowy jon o strukturze **3.127**.

Innym procesem fragmentacji jonu molekularnego **3.38** jest oderwanie rodnika metoksyłowego. Reakcja ta wymaga dużego nakładu energii i praktycznie nie przebiega w warunkach metastabilnych. Utworzony w jej wyniku parzystoelektronowy jon $[M - CH_3O]^+$, o strukturze jonu imoniowego **3.128** ulega dwóm kolejnym procesom: 1) utracie cząsteczki HCN, 2) eliminacji CH_2O . Oba wymienione procesy zachodzą na drogach różnych przegrupowań, o czym przekonują silnie poszerzone sygnały, odpowiadające kationom $[M - CH_3O - CH_2O]^+$ i $[M - CH_3O - HCN]^+$ w widmie MIKE jonu macierzystego $[M - CH_3O]^+$. Przegrupowanie prowadzące do jonu $[M - CH_3O - CH_2O]^+$ przebiega na drodze czterocentrowej reakcji, której przebieg opisuje Schemat 2.14, podany w części literaturowej niniejszej rozprawy. Drugi z jonów powstaje najprawdopodobniej na drodze otwarcia pięciocząłowego pierścienia ftalimidu i następczego przegrupowania [1,4] atomu wodoru, po którym zachodzi właściwa reakcja eliminacji HCN (Schemat 3.36).



Schemat 3.36. Mechanizm tworzenia jonu $[M - \text{CH}_3\text{O} - \text{HCN}]^+$ o $m/z = 133$ Th, obecnego w widmie *N*-metoksymetyloftalimidu (**3.48**).

Co ciekawe, jon o tej samej strukturze tworzy się też w innej sekwencji przemian, w której substratem jest kationorodnik **3.127**:

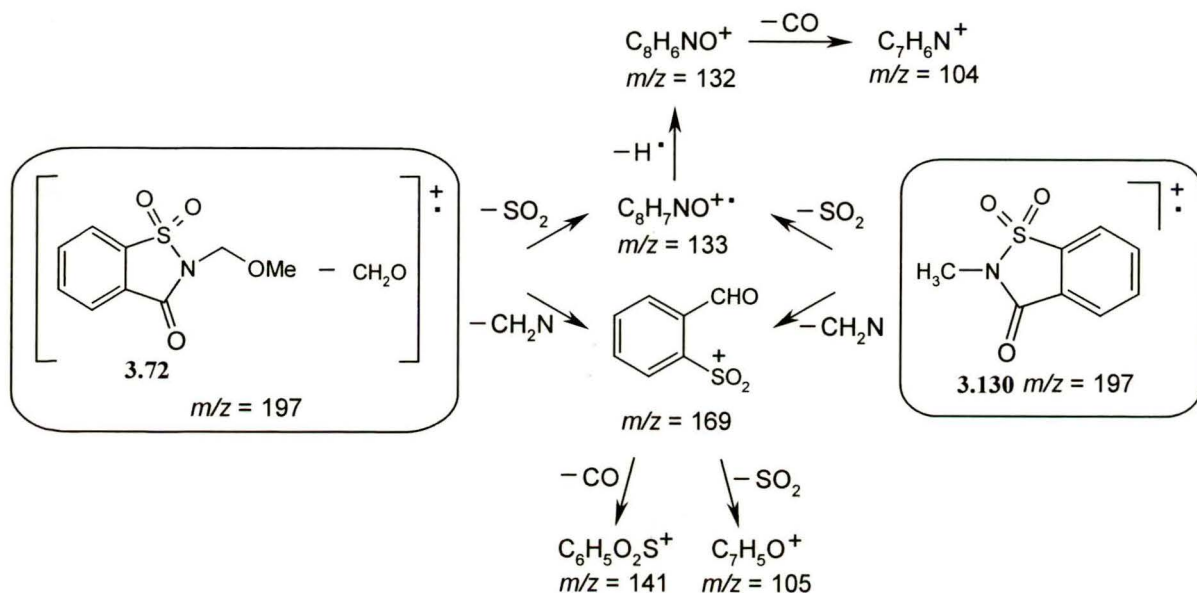


Schemat 3.37. Alternatywny mechanizm tworzenia jonu $[M - \text{CH}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{N}]^+$ o $m/z = 133$ Th, obecnego w widmie *N*-(metoksymetylo)ftalimidu (**3.38**).

Trzecim ważnym rozpadem jonu molekularnego związku **3.38** jest odszczepienie rodnika metylowego. Tutaj, podobnie jak w innych omówionych dotychczas podobnych procesach, właściwej reakcji towarzyszy przegrupowanie, zachodzące na etapie nie decydującym o szybkości całego procesu. Utworzony jon potomny $[M - \text{CH}_3]^+$, o strukturze **3.129**, pokazanej na Schemacie 3.35, traci z kolei cząsteczkę CO. Ostatniej reakcji towarzyszy znaczna ilość wyzwolonej energii kinetycznej.

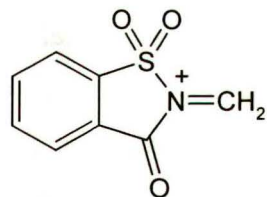
Fragmentacja drugiego związku modelowego: *N*-(metoksymetylo)sacharyny (**3.72**) nie różni się praktycznie od opisanej powyżej fragmentacji *N*-(metoksymetylo)ftalimidu (**3.38**). Główną reakcją jest ponownie eliminacja cząsteczki formaldehydu. Źródłem tej cząsteczki jest fragment $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ grupy metoksymetylowej, o czym przekonuje opublikowane przez Hettlera i wsp.⁷³ widmo masowe *N*-(*n*-propyloksymetylo)sacharyny. W widmie tym pojawia się intensywny sygnał o $m/z = 197$ Th, odpowiadający utracie fragmentu o masie 59 Da, tj. obojętnej cząsteczki $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ z jonu molekularnego. Następnym procesem jest ekstruzja SO_2 . Zatem mechanizm reakcji eliminacji CH_2O z jonu molekularnego związku **3.72** nie przebiega poprzez kompleks jon-cząstka obojętna (INC). W wyniku tej reakcji tworzy się nieparzystoelektronowy jon *N*-metylosacharyny (**3.130**). Dowodem tego twierdzenia są identyczne drogi rozpadu jonu

$[M - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$, pochodzącego z jonu molekularnego związku **3.72** i jonu molekularnego związku **3.130** w warunkach metastabilnych (Schemat 3.38). Rozpad ostatniego z nich został opublikowany przez Hettlera i wsp.⁷³



Schemat 3.38. Porównanie ścieżek rozpadów metastabilnych jonu $[M - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ *N*-(metoksymetylo)sacharyny (**3.72**) oraz jonu molekularnego *N*-metylosacharyny (**3.130**).

Inne obserwowane reakcje jednocząsteczkowego rozpadu jonu molekularnego związku **3.72** to:

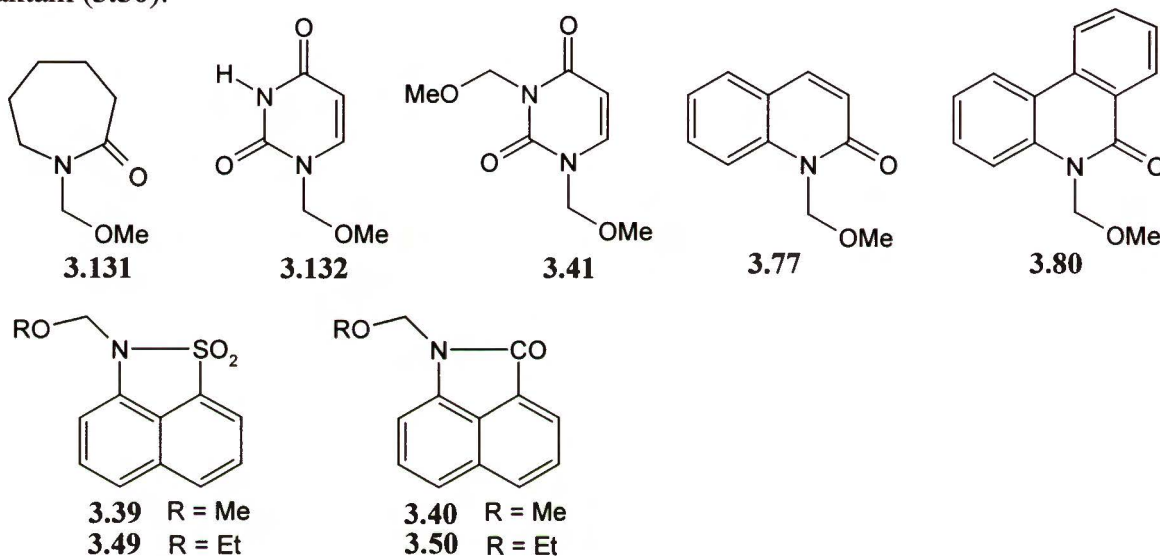


- 1) eliminacja rodnika metoksykowego, prowadząca do najbardziej intensywnego jonu w widmie EI, o strukturze jonu imoniowego (wzór obok) oraz 2) eliminacja CH_3^\bullet , której towarzyszy szybka ekstruzja cząsteczki CO. Ze względu na słaby sygnał jonu molekularnego związku **3.72** opisane trzy podstawowe ścieżki jego rozpadu zostały potwierdzone

przez zarejestrowane widma jonów macierzystych B^2/E .

Podsumowując opisane wyżej wyniki można stwierdzić, że w przypadku *N*-metoksymetylowych pochodnych ftalimidu i sacharyny obserwuje się niemal identyczne ścieżki fragmentacji. Najbardziej charakterystyczną z nich jest eliminacja cząsteczki formaldehydu, przebiegająca z terminalnej części grupy metoksymetylowej. Produktem tej reakcji są odpowiednie pochodne *N*-metylowe. Jak zatem łatwo zauważyć, zastąpienie funkcji $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{N}-$ w pięcioczłonowym pierścieniu *N*-(metoksymetylo)benzosultamu (**2.16**) na ugrupowanie $-\text{X}-\text{N}-\text{CO}-$ (gdzie: $\text{X} = \text{SO}_2, \text{CO}$) zmienia w zasadniczy sposób mechanizm reakcji eliminacji formaldehydu.

W ostatnim etapie przeprowadzonych badań postanowiłem przeanalizować ścieżki fragmentacji kilku pochodnych *N*-alkoksymetylowych wybranych laktamów i sultamów, o szkielecie różniącym się od szkieletu benzosultamu. Wśród zbadanych związków znalazły się następujące: *N*-(metoksymetylo)kaprolaktam (**3.131**), 1-(metoksymetylo)uracyl (**3.132**), 1,5-bis(metoksymetylo)uracyl (**3.41**), *N*-(metoksymetylo)karbostyryl (**3.77**), *N*-(metoksymetylo)-fenantryd-6-on (**3.80**), *N*-(metoksymetylo)-1,8-naftosultam (**3.39**), *N*-(etoksymetylo)-1,8-naftosultam (**3.49**) i *N*-(metoksymetylo)-1,8-naftolaktam (**3.40**), *N*-(etoksymetylo)-1,8-naftolaktam (**3.50**):



Szczególnie interesującym zagadnieniem było przeanalizowanie ewentualnych reakcji fragmentacji, przebiegających poprzez kompleks jon - cząstka obojętna.

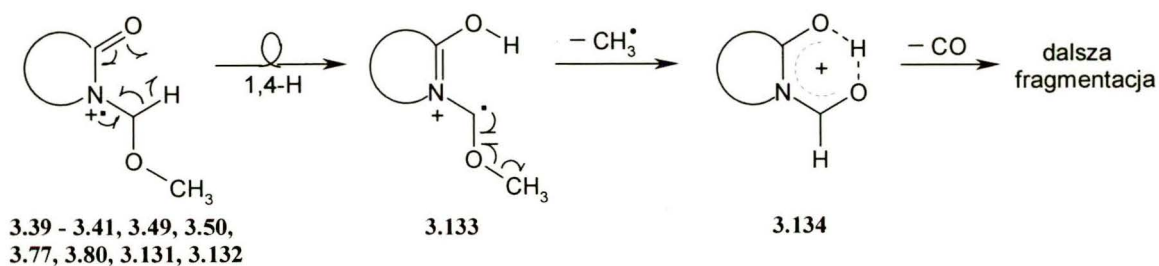
Analiza porównawcza ścieżek fragmentacji badanych związków pokazała, że dla większości z nich podstawowym, jednocząsteczkowym rozpadem jonu molekularnego jest eliminacja rodnika metylowego. Utworzony w ten sposób parzystoelektronowy jon $[M - CH_3]^+$ traci z kolei cząsteczkę CO. Jedynym odstępstwem od tej prawidłowości są reakcje fragmentacji *N*-alkoksymetylowych pochodnych 1,8-naftosultamu, dla których podstawową reakcją jest ekstruzja formaldehydu. Szczegółowy mechanizm tej przemiany omówię później.

W tym miejscu warto zastanowić się nad mechanizmem obserwowanej reakcji eliminacji rodnika metylowego. Podobnie jak w przypadku *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów, dyskutowanych w poprzednim podrozdziale, niewątpliwie też i obecnie nie mamy do czynienia z prostym procesem homolitycznego rozerwania wiązania C–O. Przemawiają za tym wysokie wartości uwolnionej energii kinetycznej (KER), obliczonej na podstawie szerokości połówkowej piku w widmie MIKE dla kolejnych badanych *N*-(alkoksymetylo)laktamów. Wartości te zebrano w Tabeli 3.7. Dla przykładu, wartości KER dla reakcji eliminacji rodnika metylowego z jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)fenantryd-6-onu (**3.80**) wynosi 450 meV, podczas gdy

eliminacja tego samego rodnika z jonu molekularnego acetofenonu w tych samych warunkach jest równa jedynie 16 meV.

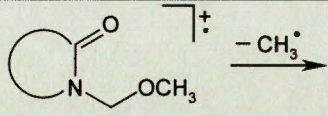
Rezultaty te wskazują, iż reakcja eliminacji rodnika alkilowego z jonów molekularnych badanych związków obejmuje etap przegrupowania, prowadzący do stabilnego produktu jonowego. Ponadto, co jest niezmiernie ważne, świadczy to o tym, że etap decydujący o szybkości eliminacji tego rodnika cechuje się dużą energią aktywacji reakcji odwrotnej, co wskazuje na dobrą stabilizację tworzących się jonów, czyli ich dużą względną trwałość. Korzystając z doświadczeń nabytych podczas analizy podobnej przemiany dla jonów molekularnych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów, można zaproponować mechanizm oderwania rodnika alkilowego z jonów molekularnych badanych związków (Schemat 3.39). Reakcję rozpoczyna przegrupowanie [1,4] atomu wodoru z metylenowego atomu węgla grupy metoksymetylowej do atomu tlenu grupy karbonylowej pierścienia laktamu, prowadząc do utworzenia dystonicznego jonu **3.133**. Jon ten w drugim etapie ulega reakcji fragmentacji indukowanej miejscem rodnikowym (rozpad α), prowadząc do pęknięcia wiązania C–O. W ten sposób powstaje nowy produkt jonowy **3.134**, którego struktura wskazuje na jego dobrą stabilizację. Stabilizacja ta dokonuje się zarówno przez rezonans, jak również obecność wiązania wodorowego.

Postulowany mechanizm eliminacji rodnika alkilowego z jonów molekularnych *N*-(alkoksymetylo)laktamów, pokazany na Schemacie 3.39, zakłada więc przegrupowanie atomu wodoru przed właściwą reakcją eliminacji tego rodnika. Taka kolejność etapów omawianego procesu znajduje potwierdzenie w wysokich wartościach $KER(T_{0.5})$, które zestawiono w Tabeli 3.7. Analiza wartości $KER(T_{0.5})$ pokazuje równocześnie, że wartości uwolnionej energii kinetycznej w reakcji utraty rodnika metylowego zależą wyłącznie od stabilności powstających kationów (stabilność rodnika nie ma tu znaczenia, bo w każdym przypadku odrywa się rodnik metylowy). Najwyższą stabilnością cechuje się kation, powstający z pochodnej fenantryd-6-onu **3.80**, ze względu na efekt stabilizacji ładunku przez dwa pierścienie aromatyczne, najmniejszą zaś kation, pochodzący z pochodnej kaprolaktamu **3.131**, będącej związkiem alifatycznym.



Schemat 3.39. Tworzenie kationu **3.134** na drodze eliminacji rodnika metylowego z jonów molekularnych badanych *N*-(alkoksymetylo)laktamów.

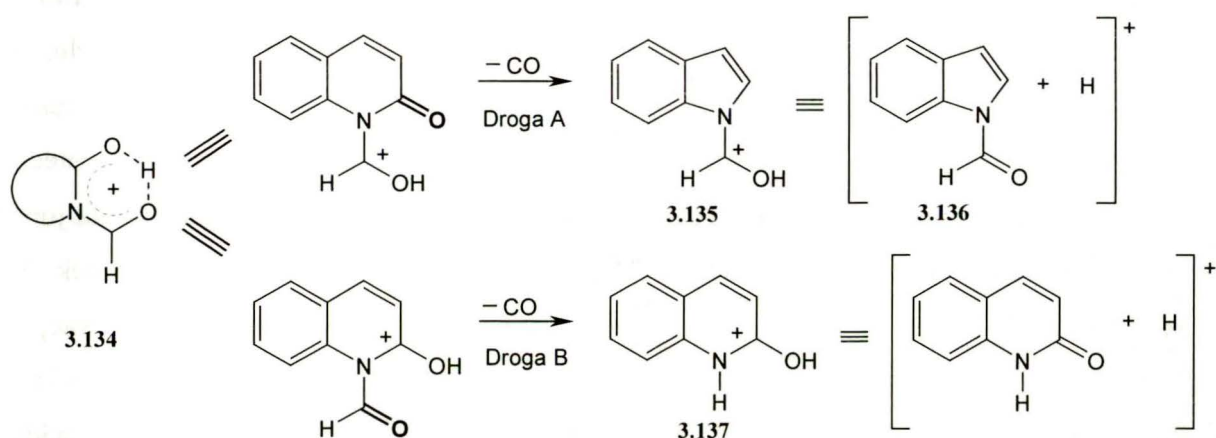
Tabela 3.7. Wartości $KER(T_{0.5})$ dla reakcji eliminacji rodnika metylowego z jonów molekularnych wybranych *N*-(alkoksymetylo)laktamów w warunkach fragmentacji metastabilnej. Dla porównania przedstawiono wartość $KER(T_{0.5})$ dla reakcji utraty rodnika metylowego z jonu molekularnego acetofenonu na drodze prostego homolitycznego zerwania wiązania C–C, jak również dla reakcji utraty rodnika metylowego z jonów molekularnych dwóch pochodnych *O*-metoksymetylowych **3.76** i **3.79**.

	$KER(T_{0.5})$ [meV]
<i>N</i> -(metoksymetylo)fenantryd-6-on (3.80)	450
<i>N</i> -(metoksymetylo)karbostyryl (3.77)	424
1,5-bis(metoksymetylo)uracyl (3.41)	361
1-(metoksymetylo)uracyl (3.132)	327
<i>N</i> -(metoksymetylo)kaprolaktam (3.131)	79
Acetofenon	16
<i>O</i> -(metoksymetylo)karbostyryl (3.76)	445
<i>O</i> -(metoksymetylo)fenantryd-6-on (3.79)	386

Ciekawych informacji o mechanizmie eliminacji rodnika metylowego i dalszym procesie ekstruzji CO dostarczyły widma masowe *N*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.77**). W tym miejscu powstaje pytanie, skąd odpada cząsteczka CO? Z ogólnego wzoru **3.134**, zaproponowanego dla jonów $[M - CH_3]^+$ badanych laktamów (Schemat 3.39) wynika, że następczy proces ich rozpadu, tj. eliminacja CO, może zachodzić z dwóch niezależnych miejsc wyjściowego kationu: grupy karbonylowej pierścienia laktamu lub grupy karbonylowej, powstałej w wyniku przegrupowania funkcji *N*-metoksymetylowej. W zależności od obu wskazanych miejsc można spodziewać się powstawania dwóch izobarycznych jonów $[M - CH_3 - CO]^+$ o różnych strukturach. Te dwa konkurencyjne procesy zaprezentuję na przykładzie związku **3.77**, który eliminując rodnik metylowy tworzy parzystoelektronowy jon o strukturze **3.134**. (Schemat 3.40).

Jeśli proces ekstruzji CO dotyczy grupy karbonylowej pierścienia karbostyrylu, wtedy produktem tej przemiany jest kation **3.135** o strukturze protonowanej cząsteczki *N*-formyloindolu (**3.136**) (droga A na Schemacie 3.40). Warto dodać, podobny proces tworzenia pierścienia indolu obserwuje się w trakcie eliminacji CO z jonu molekularnego niepodstawionego karbostyrylu oraz jego analogów *N*-alkilowych, o czym przekonują opublikowane przez Blumenthala odpowiednie widma CID MIKE.⁷⁷ Wyniki te opisałem w części literaturowej niniejszej rozprawy. Z drugiej strony, parzystoelektronowy jon **3.134** może odszczepić cząsteczkę CO z grupy karbonylowej, utworzonej w wyniku pierwotnego

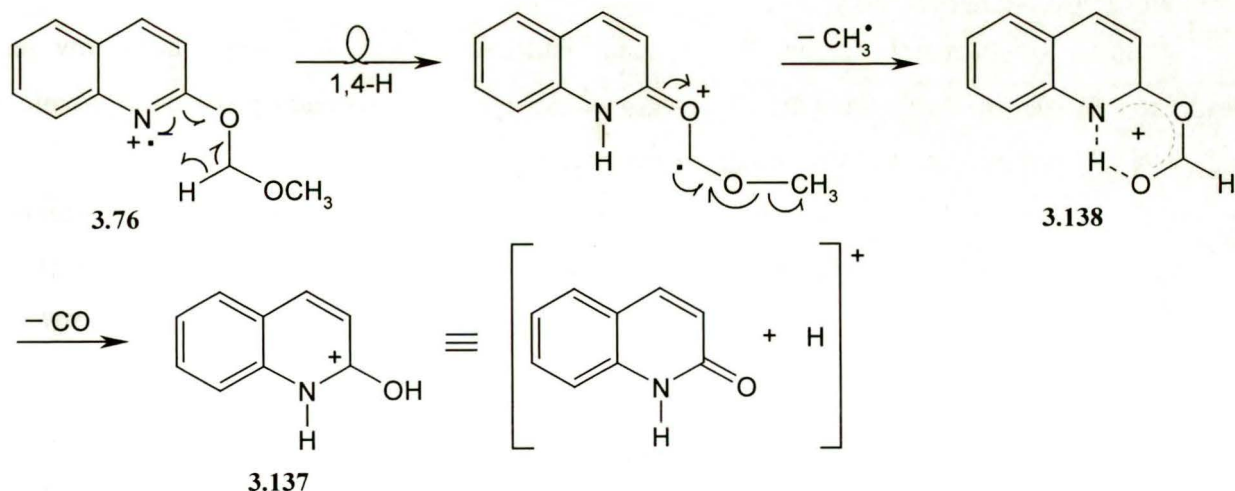
przegrupowania w cząsteczce *N*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.77**) (droga B na Schemacie 3.40).



Schemat 3.40. Konkurencyjne mechanizmy eliminacji cząsteczki CO z jonu $[M - CH_3]^+$ o strukturze **3.134**, powstającego z jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.77**).

Produktem tej reakcji jest parzystoelektronowy jon **3.137** o strukturze protonowanej cząsteczki karbostyrylu.

Odpowiedź na postawione wyżej pytanie przyniosły wyniki analizy fragmentacji *O*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.76**). Związek ten otrzymałem i wydzieliłem jako jeden z produktów reakcji metoksymetylowania karbostyrylu za pomocą eteru chlorometylowo-metylowego (szczegółowo opisałem to w rozdziale 3.1). Podstawową sekwencją rozpadu jonu molekularnego tego związku jest ponownie proces eliminacji rodnika metylowego, któremu towarzyszy następcza reakcja eliminacji CO. Mechanizm obu tych przemian przedstawia Schemat 3.41.



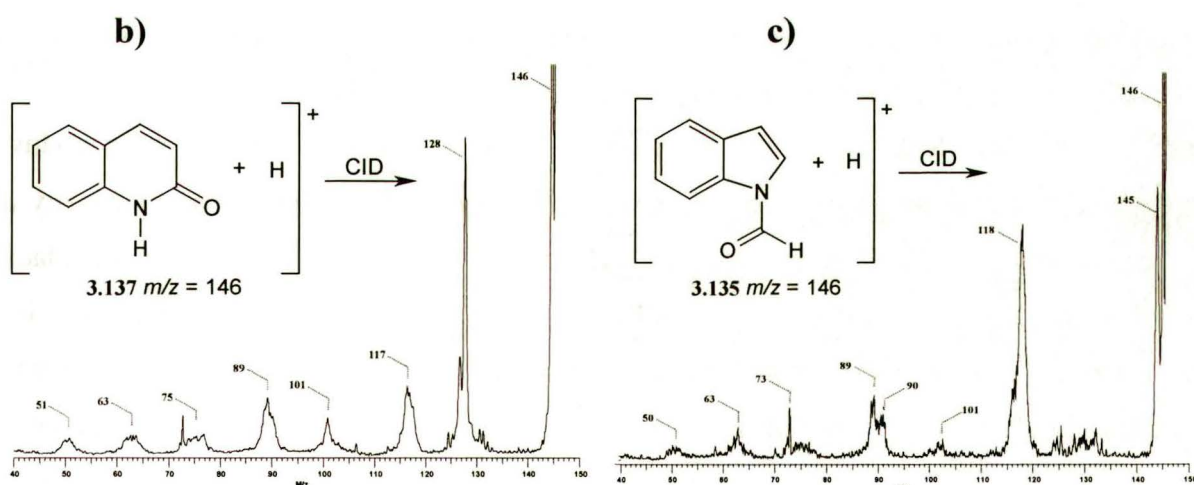
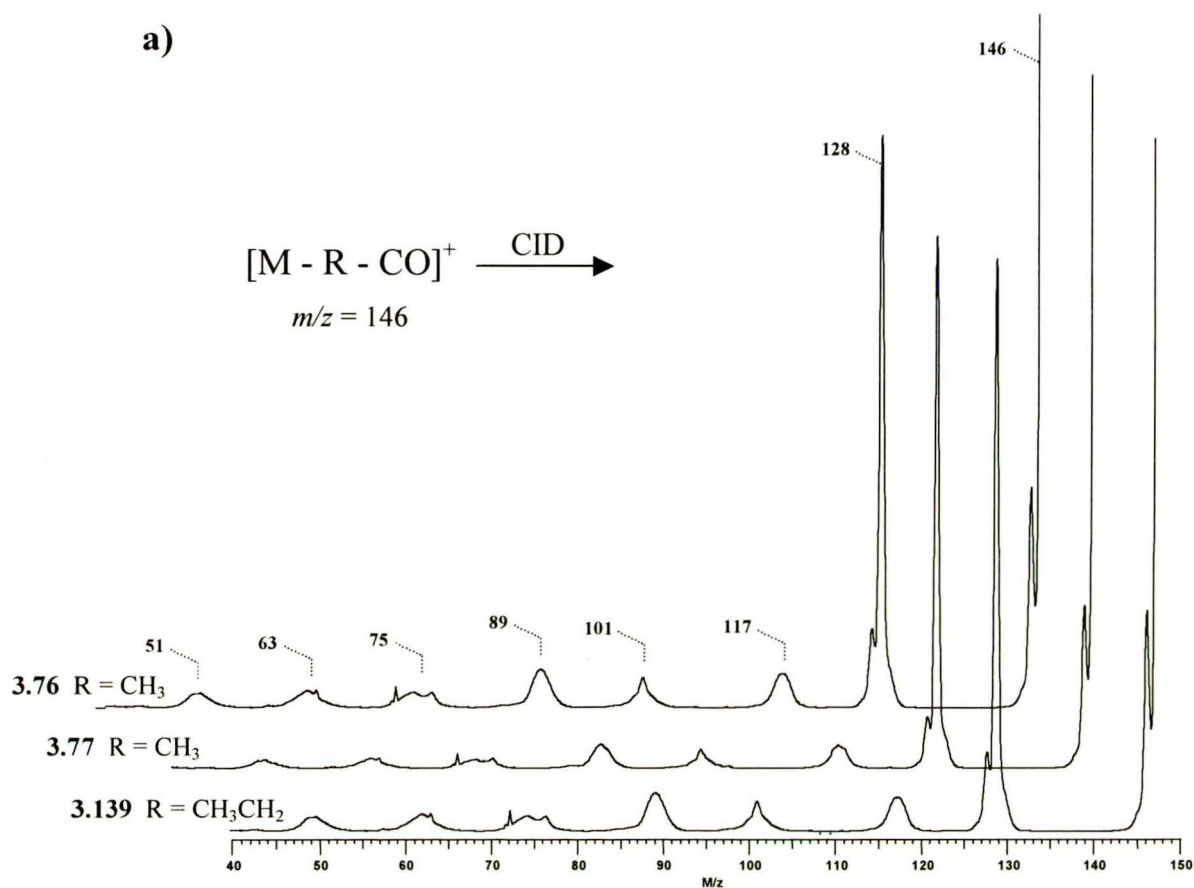
Schemat 3.41. Postulowany mechanizm reakcji eliminacji rodnika metylowego i cząsteczki CO z jonu M^+ związku **3.76**.

Wartości $KER(T_{0.5})$, zamieszczone w Tabeli 3.7 pokazują, że pierwsza z wymienionych reakcji przebiega na etapie decydującym o szybkości procesu i jest poprzedzona etapem przegrupowania. W wyniku tej przemiany tworzy się dobrze stabilizowany kation **3.138**. W odróżnieniu od przedstawionej wcześniej *N*-metoksymetylowej pochodnej karbostyrylu, jon $[M - CH_3]^+$ pochodnej *O*-metoksymetylowej może tracić cząsteczkę CO wyłącznie z funkcji O-C(O)-H. Tym samym ostatecznym produktem jonowym jest protonowana cząsteczka karbostyrylu **3.137** (Schemat 3.41). Porównanie widm CID-MIKE, zarejestrowanych dla jonów $[M - CH_3 - CO]^+$, powstających z izomerycznych związków **3.76** oraz **3.77** (Rysunek 3.9) pokazuje, że oba widma są identyczne w granicach błędu doświadczalnego. Obserwacja ta prowadzi do pierwszej ciekawej konkluzji, że jony te muszą posiadać jednakową strukturę. Dalszych interesujących wniosków co do tej struktury dostarczają zarejestrowane widma CID-MIKE protonowanego karbostyrylu i *N*-formyloindolu (**3.136**), otrzymanych dzięki technice spektrometrii mas jonów wtórnych w ciekłej matrycy (LSIMS) (Rysunek 3.9). Tym samym najbardziej prawdopodobną strukturą jonu $[M - CH_3 - CO]^+$ w widmie *N*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.77**) jest protonowana cząsteczka karbostyrylu.

Analogiczne rozumowanie, powtórzone dla *N*-(metoksymetylo)fenantryd-6-on (**3.80**) pokazało, że produktem reakcji eliminacji rodnika metylowego i cząsteczki CO (główny rozpad) jest protonowana cząsteczka fenentryd-6-onu. Również i w tym przypadku ogromnie pomocną okazała się analiza fragmentacji *O*-(metoksymetylo)fenantryd-6-on (**3.79**), dla którego główną ścieżką fragmentacji jest kaskadowa eliminacja cząstek: CH_3^\bullet i CO. W obu opisanych sytuacjach pochodna *O*-metoksymetylowa okazała się być swoistym próbnikiem, umożliwiającym ustalenie struktury jonu o największej intensywności w widmie masowym odpowiedniego *N*-metoksymetylowego izomeru.

Innym wspólnym procesem fragmentacji badanych *N*-(metoksymetylo)laktamów jest eliminacja cząsteczki formaldehydu. Wstępna analiza tej ścieżki rozpadu pozwala wyróżnić 3 typy różnych reakcji następczych, towarzyszących tej przemianie:

1. Typ kaprolaktamu. Jon, utworzony w wyniku ekstruzji formaldehydu, traci: 1) cząsteczkę etenu, 2) rodnik metylowy i cząsteczkę *N*-metylenoiminy ($CH_3N=CH_2$), 3) fragment COH, tj. cząsteczkę CO i atom H. Na podstawie tych reakcji i dostępnych w literaturze danych spektralnych na temat rozpadów *N*-alkilowych pochodnych kaprolaktamu⁸⁰ można wnosić, że w wyniku utraty formaldehydu z jonu molekularnego **3.131** tworzy się kationorodnik *N*-metylokaprolaktamu, a źródłem cząsteczki CH_2O jest terminalna część grupy *N*-metoksymetylowej, $-CH_2OCH_3$.

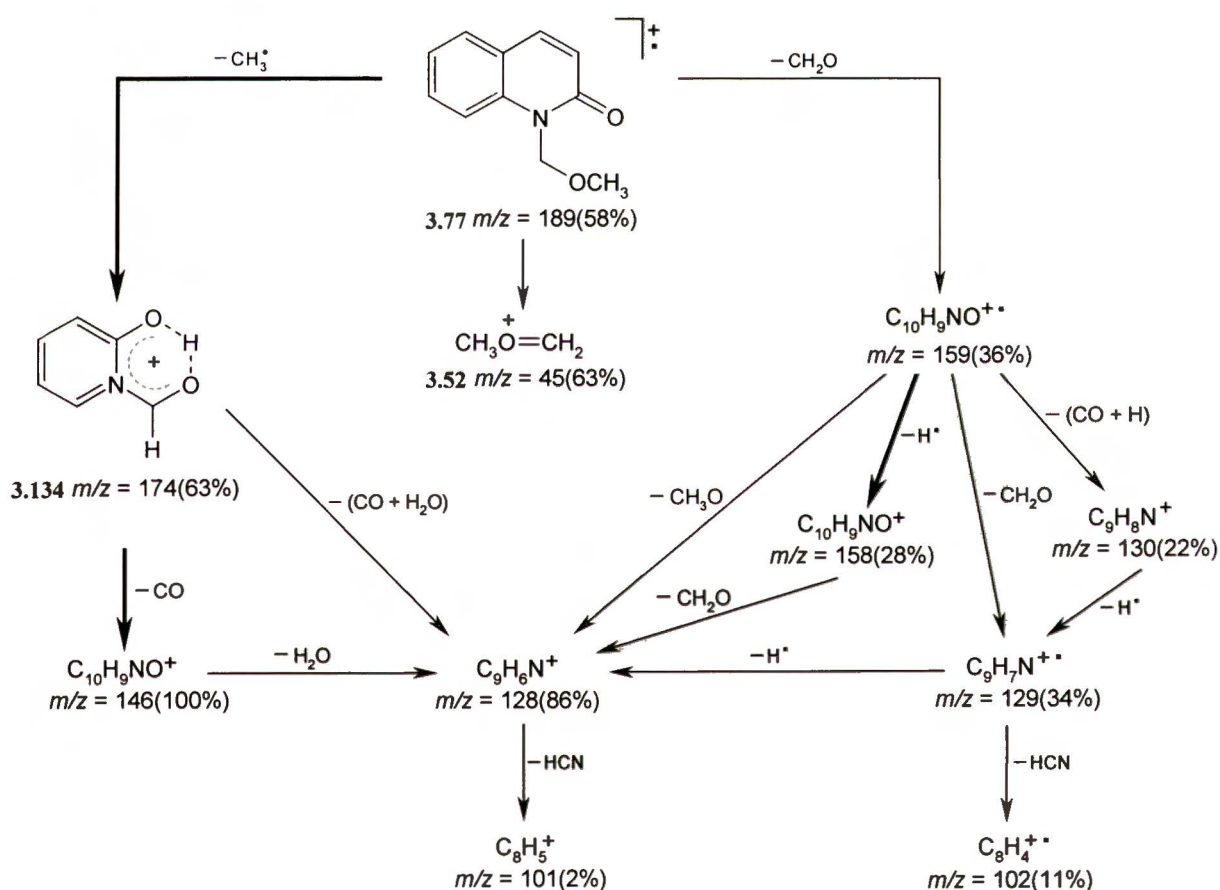


Rysunek 3.9. Widma CID-MIKE jonów $[M - CH_3 - CO]^+$ o $m/z = 146$ Th, powstających z jonów molekularnych: *N*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.77**), *O*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.76**) oraz *N*-(etoksymetylo)karbostyrylu (**3.139**) (wykres a). W celu porównania zamieszczono widma CID-MIKE-LSIMS protonowanych jonów molekularnych: karbostyrylu **3.137** (wykres b) oraz *N*-formyloindolu **3.135** (wykres c).

2. Typ uracylu. W ścieżkach fragmentacji jonu molekularnego obu pochodnych uracylu **3.41** i **3.132** obserwuje się reakcję utraty formaldehydu. Dalsza fragmentacja zależy od ilości grup metoksymetylowych w wyjściowym związku. Jon $[M - CH_2O]^{+\bullet}$ w widmie związku **3.132**, zawierającym podstawnik metoksymetylowy w pozycji 1- (tj. na azocie amidowym), odszczepia grupę HNCO oraz obojętny fragment o masie 29 Da i składzie CH_3N (tj. cząsteczkę metylenoiminy). Dane te świadczą o tym, że reakcja ekstruzji nie przebiega poprzez kompleks jon-cząstka obojętna (brak sygnału, odpowiadającego eliminacji rodnika metoksykowego), a źródłem formaldehydu jest także fragment CH_3O- grupy $-CH_2OCH_3$. Obserwacja ta pokrywa się z danymi, opublikowanymi przez Kamińskiego i wsp.⁸¹ Z kolei rozpad jonu molekularnego drugiej pochodnej uracylu **3.41** z dwoma grupami metoksymetylowymi jest bardziej złożony. Po pierwsze, do końca nie jest jasne, z której części cząsteczki odrywa się cząsteczka formaldehydu w pierwotnym akcie reakcji. Żeby to wyjaśnić, konieczne jest zbadanie rozpadów pochodnej uracylu znakowanej izotopowo, przede wszystkim z jedną grupą trideuterometyloksymetylową. Badanie takiego modelu pozwoli też zrozumieć dalsze rozpady jonu $[M - CH_2O]^{+\bullet}$ tj. 1) oderwanie rodnika metylowego, 2) eliminację kolejnej cząsteczki formaldehydu. Niestety, pracy tych nie można było wykonać, ze względu na zaistniałe problemy z syntezą odpowiedniego znakowanego izotopowo *N*-metoksymetylowego prekursora. Wykonane kilkakrotnie próby transestryfikacji 1,5-bis(metoksymetylo)uracylu (**3.41**) za pomocą CD_3OH w obecności katalitycznej ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego zakończyły się niepowodzeniem. W mieszaninie poreakcyjnej pozostawał nie przereagowany związek **3.41**.

3. Typ karbostyrylu i fenantryd-6-onu. Analiza fragmentacji *N*-metoksymetylowych pochodnych tych związków pokazała, że następczy proces rozpadu jonu $[M - CH_2O]^{+\bullet}$ jest identyczny dla obu pochodnych. Z tego powodu ograniczę się do omówienia tego procesu na przykładzie rozpadu cząsteczki *N*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.77**). Proces fragmentacji jonu molekularnego tego związku, pokazany na Schemacie 3.42, obejmuje dwie podstawowe przemiany: 1) eliminację rodnika metylowego, 2) eliminację CH_2O . Pierwszy z tych procesów omówiłem szczegółowo powyżej. Wstępna analiza jonów potomnych drugiej generacji, powstających z nieparzystoelektronowego jonu $[M - CH_2O]^{+\bullet}$, pokazuje obecność kationu $[M - CH_2O - CH_3O]^+$, co na pierwszy rzut oka może sugerować mechanizm INC dla reakcji eliminacji formaldehydu. Innymi procesami fragmentacji jonu $[M - CH_2O]^{+\bullet}$ są: 1) eliminacja atomu wodoru, której towarzyszy następcza ekstruzja CH_2O , 2) eliminacja cząsteczki CH_2O , 3) odszczepienie cząsteczki CO i atomu H. Szczególnie intrygujące są dwie pierwsze reakcje, gdyż w ich przebiegu zaangażowane muszą być różne części pierścienia karbostyrylu: laktamowy

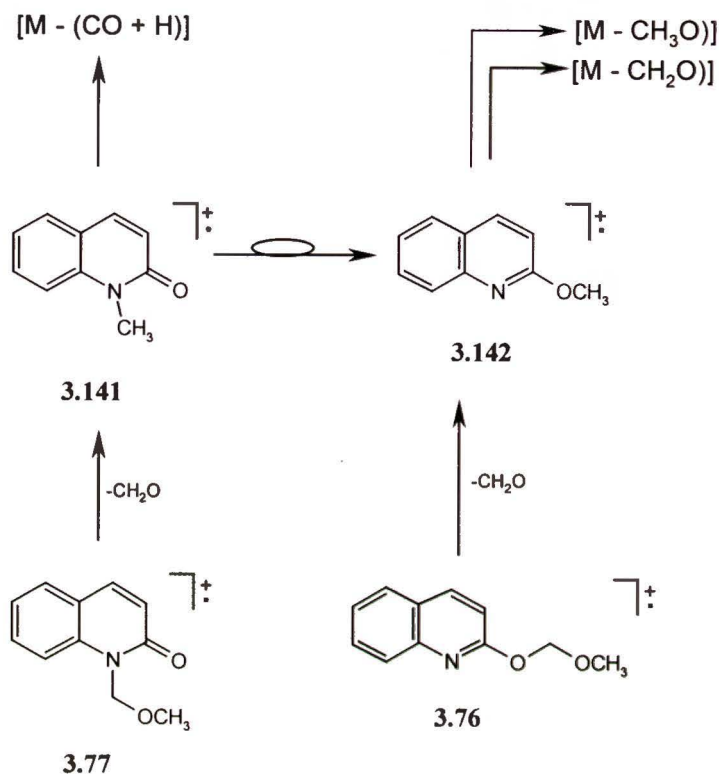
atom tlenu oraz grupa metylowa przyłączona na amidowego atomu azotu. Pierwszej cennej wskazówki, dotyczącej mechanizmu omawianej reakcji ekstruzji formaldehydu z jonu molekularnego związku **3.77** dostarczyło widmo masowe jego homologu: *N*-(etoksymetylo)karbostyrylu (**3.139**). W widmie tego związku nie obserwuje się piku, odpowiadającego jonowi $[M - CH_2O]^+$, lecz intensywny sygnał, odpowiadający utracie obojętnego fragmentu o masie 44 Da. Ostatni wynik, świadczący o przebiegu eliminacji aldehydu octowego, jest z punktu widzenia mechanizmu niezmiernie istotny. Dowodzi on mianowicie, iż reakcja ekstruzji formaldehydu z jonu molekularnego związku **3.77** przebiega z terminalnej części grupy *N*-metoksymetylowej. W tym świetle prawdziwe wydaje się więc stwierdzenie, że omawiany proces nie przebiega poprzez kompleks jon - cząstka obojętna.



Schemat 3.42. Podstawowe drogi rozpadu jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.77**). W analogiczny sposób fragmentują jony molekularne następujących pokrewnych związków: *O*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.76**), *N*-(etoksymetylo)karbostyrylu (**3.139**), *N*-(metoksymetylo)fenantryd-6-onu (**3.77**), *N*-(etoksymetylo)fenantryd-6-onu (**3.140**) oraz *O*-(metoksymetylo)fenantryd-6-onu (**3.79**).

Ponieważ nie jest możliwe zaproponowanie jednej struktury dla jonu $[M - CH_2O]^+$ o $m/z = 159$ Th, która wyjaśniałaby jego następcze procesy fragmentacji, należało przyjąć założenie, że w procesie eliminacji CH_2O z jonu molekularnego **3.77** powstają dwa różne jony

izobaryczne: **3.141** i **3.142**. Pierwszy z nich musi zawierać fragment $\text{CH}_3\text{-N-C=O}$, natomiast drugi - fragment N=O-CH_3 . Zgodny z tym mechanizm pokazany jest na Schemacie 3.43.



Schemat 3.43. Alternatywne mechanizmy przegrupowania kationorodnika **3.141** do **3.142**, wyjaśniające analogiczne drogi fragmentacji *N*- i *O*-metoksymetylo)karbostyrylu.

Reakcję rozpoczyna eliminacja cząsteczki formaldehydu z jonu molekularnego związku **3.77** z terminalnego fragmentu grupy metoksymetylowej. W jej wyniku tworzy się kationorodnik *N*-metylokarbostyrylu (**3.141**), który łatwo eliminuje cząsteczkę CO i atom wodoru. Jednocześnie w warunkach metastabilnych pewna część populacji jonów o strukturze **3.141** ulega reakcji przegrupowania, polegającej na migracji grupy metylowej z atomu azotu do atomu tlenu, w rezultacie czego powstaje nieparzystoelektronowy jon o strukturze *O*-metylokarbostyrylu (**3.142**). Produkt ten może z kolei ulegać fragmentacji na wymienionych wyżej drogach, tj. tracić: 1) rodnik metoksykowy i 2) cząsteczkę formaldehydu. Takiego typu czterocentrowe przegrupowanie jest znane w literaturze, a obszerny artykuł przeglądowy na ten temat opublikował Bentley i Johnstone.⁵⁷ Zauważono, że migracja "mobilnej" grupy zachodzi zawsze w kierunku atomu bardziej elektroujemnego (np. od atomu azotu do tlenu, jak w przypadku *N*-alkiloanilidów) lub bardziej polaryzowalnego (np. od atomu azotu do siarki). Podobne przegrupowanie wyjaśniało też eliminację fragmentu $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_2$, zachodząca dla jonów molekularnych *N*-(alkoksymetylo)acetanilidów. Opisałem to w poprzednim podrozdziale.

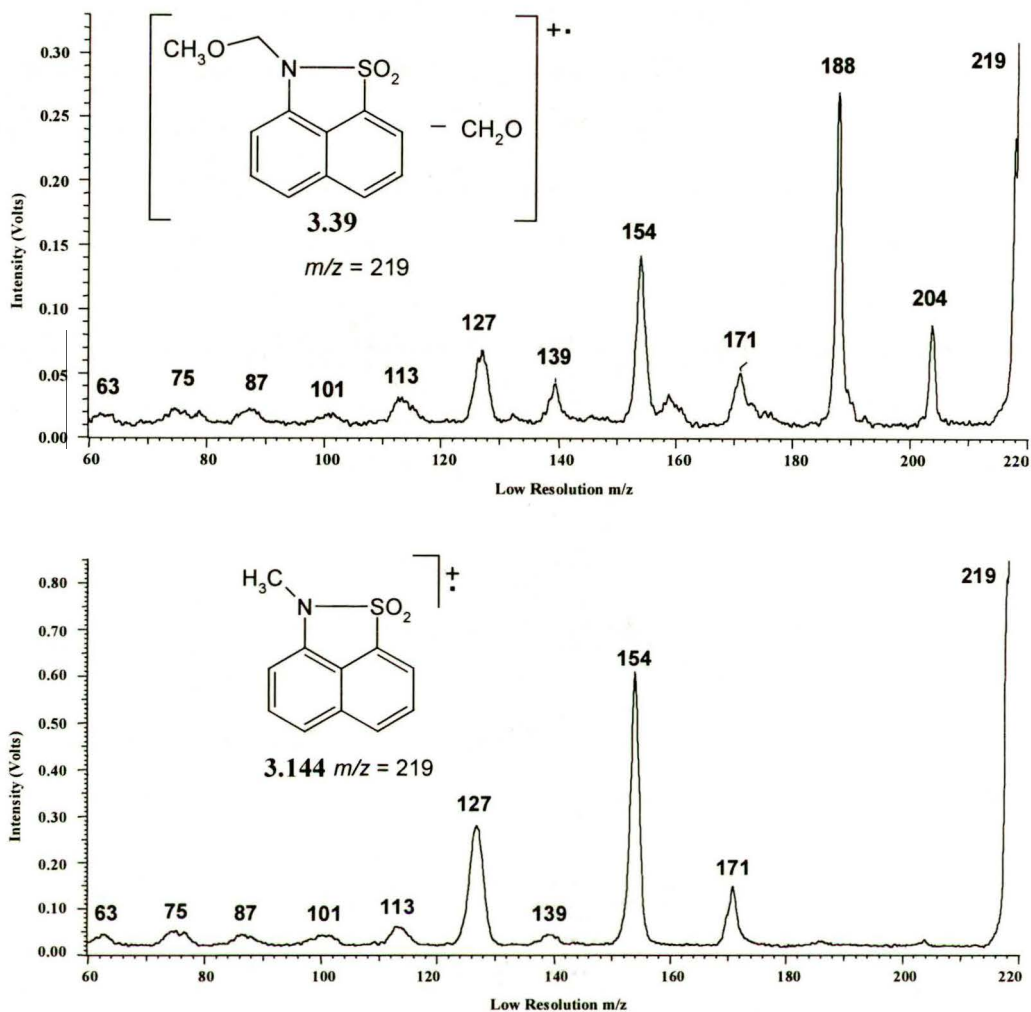
Pewnym dowodem, wspierającym wysuniętą hipotezę jest fragmentacja *O*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.76**). Szczególnie interesujące była reakcja eliminacji formaldehydu z jonu molekularnego tego związku, jak również następcze reakcje rozpadu powstającego jonu $[M - CH_2O]^{+\bullet}$. Okazuje się, że reakcje te są analogiczne do obserwowanych dla cząsteczki *N*-(metoksymetylo)karbostyrylu (**3.77**). Obserwacja ta pozwala wyprowadzić wniosek, o istnieniu równowagi pomiędzy produktami *N*- i *O*-metylowymi w fazie gazowej.

W tym miejscu należy jednakże stanowczo podkreślić, że przegrupowanie kationorodnika *N*-metylokarbostyrylu (**3.141**) do odpowiedniego produktu *O*-metylowego **3.142** może zachodzić również w myśl innych alternatywnych mechanizmów.

4. Typ 1,8-naftolaktamu i 1,8-naftosultamu. W odróżnieniu od omówionych dotychczas *N*-(metoksymetylo)laktamów reakcja eliminacji formaldehydu jest z jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)-1,8-naftolaktamu (**3.40**) jest reakcją główną i dominującą. W jej wyniku tworzy się nieparzystoelektronowy jon o strukturze *N*-metylo-1,8-naftolaktamu (**3.143**), czego potwierdzeniem jest podobieństwo widm CID-MIKE jonu fragmentacyjnego $[M - CH_2O]^{+\bullet}$ związku **3.40** oraz jonu molekularnego związku **3.143**. Dodatkowych informacji o tym procesie dostarczyła analiza fragmentacji innego analogu badanego związku: *N*-(etoksymetylo)-1,8-naftolaktamu (**3.50**). Główną drogą rozpadu tego homologu jest eliminacja obojętnego fragmentu o składzie C_2H_4O , czyli cząsteczki aldehydu octowego. Ten wynik pokazuje, że źródłem formaldehydu w przypadku *N*-(metoksymetylo)-1,8-naftolaktamu (**3.40**) jest terminalny fragment funkcji *N*-metoksymetylowej, tj. grupa $-OCH_3$.

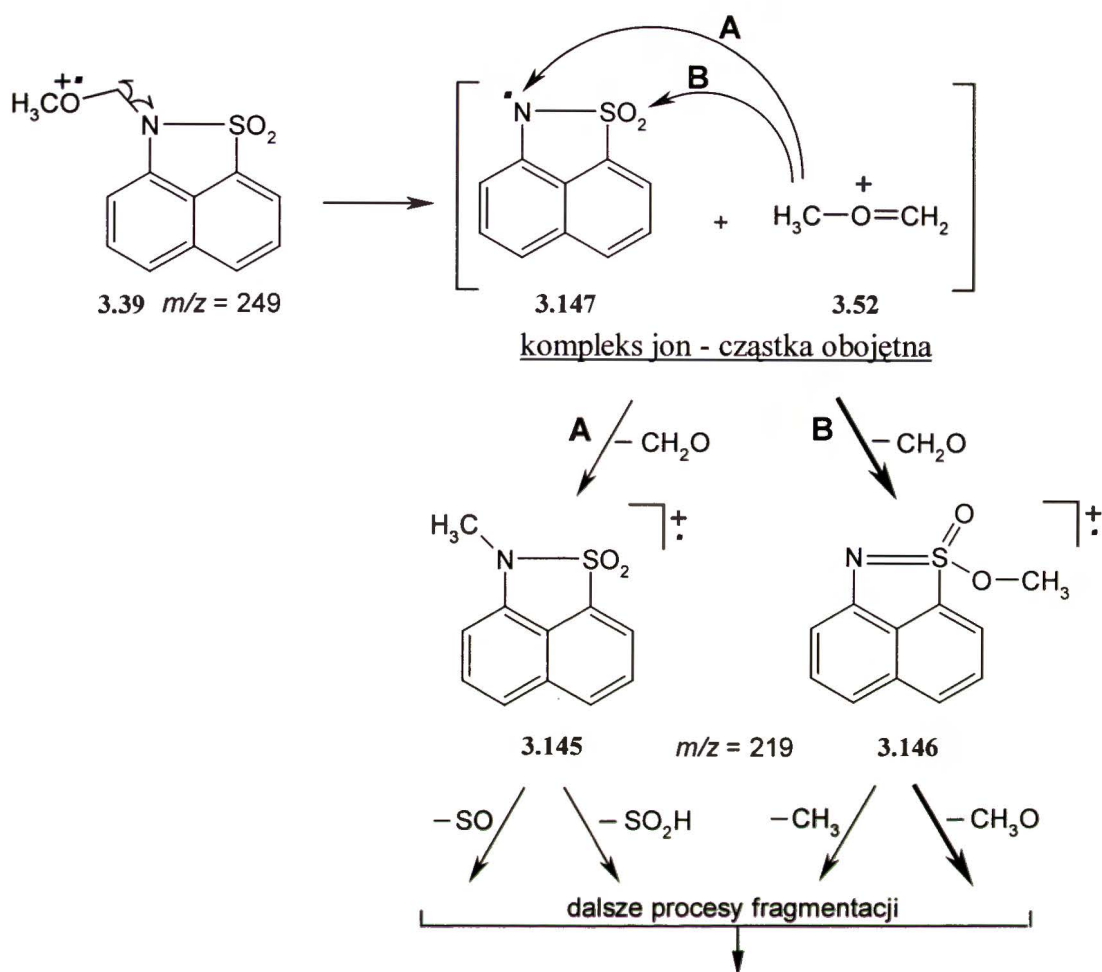
Ostatnim z badanych w tej części związków jest *N*-metoksymetylo-1,8-naftosultam (**3.39**). Jego fragmentację celowo omawiam dopiero teraz, gdyż rozpad jego jonu molekularnego będzie nieco inaczej w porównaniu do omówionych dotychczas pochodnych *N*-(alkoksymetylo)laktamów.

Główną reakcją jonu molekularnego tego związku, jak również jego homologu: *N*-(etoksymetylo)-1,8-naftosultamu (**3.49**) jest ekstruzja cząsteczki formaldehydu. Ta obserwacja nasuwa przypuszczenie, że badana molekula fragmentuje na podobnej drodze, jak *N*-(alkoksymetylo)benzosultam, opisany przez Danikiewicza i wsp.,² tj. na drodze angażującej kompleks jon - cząstka obojętna. Tezę tę silnie wspiera analiza porównawcza widm CID-MIKE jonu $[M - CH_2O]^{+\bullet}$ związku **3.39** z analogicznym widmem, zarejestrowanym dla jonu molekularnego *N*-metylo-1,8-naftosultamu (**3.144**) (Rysunek 3.10).



Rysunek 3.10. Widma CID-MIKE jonu $[M - CH_2O]^+$ *N*-(metoksymetylo)-1,8-naftosultamu (**3.39**) i jonu M^{+} *N*-metylo-1,8-naftosultamu (**3.144**). Sygnały o $m/z = 204$ Th oraz 188 Th, odpowiadające jonom: $[M - CH_2O - CH_3]^+$ oraz $[M - CH_2O - CH_3O]^+$, zostały potwierdzone dzięki zarejestrowanemu widmu CID-B/E dla jonu $[M - CH_2O]^+$ związku **3.39**.

Informacje zawarte w tych widmach pokazują, że jon fragmentacyjny $[M - CH_2O]^+$ związku **3.39** ulega czterem głównym rozpadom: 1) utracie cząsteczki SO_2 i atomu wodoru (pik o $m/z = 154$ Th), 2) eliminacji rodnika metoksyłowego (pik o $m/z = 188$ Th), 3) eliminacji rodnika metylowego (pik o $m/z = 204$ Th) i 4) ekstruzji cząsteczki SO (pik o $m/z = 171$ Th). Warto nadmienić, iż drugi z wymienionych rozpadów jest procesem dominującym w warunkach metastabilnych. Trzecia reakcja jest pewnym *novum*, gdyż nie była obserwowana w przypadku pochodnych benzosultamu. Ponieważ nie jest możliwe zaproponowanie jednej struktury jonu $[M - CH_2O]^+$, która wyjaśniałaby wszystkie opisane procesy fragmentacji, należało podobnie jak Danikiewicz i wsp.² przyjąć założenie, że w procesie eliminacji cząsteczki CH_2O powstają różne izobaryczne jony: **3.145** i **3.146**. Pierwszy z nich musi zawierać fragment $-SO_2-$, natomiast drugi - fragment $-OCH_3$. Zgodny z tym mechanizm reakcji pokazuje Schemat 3.44.

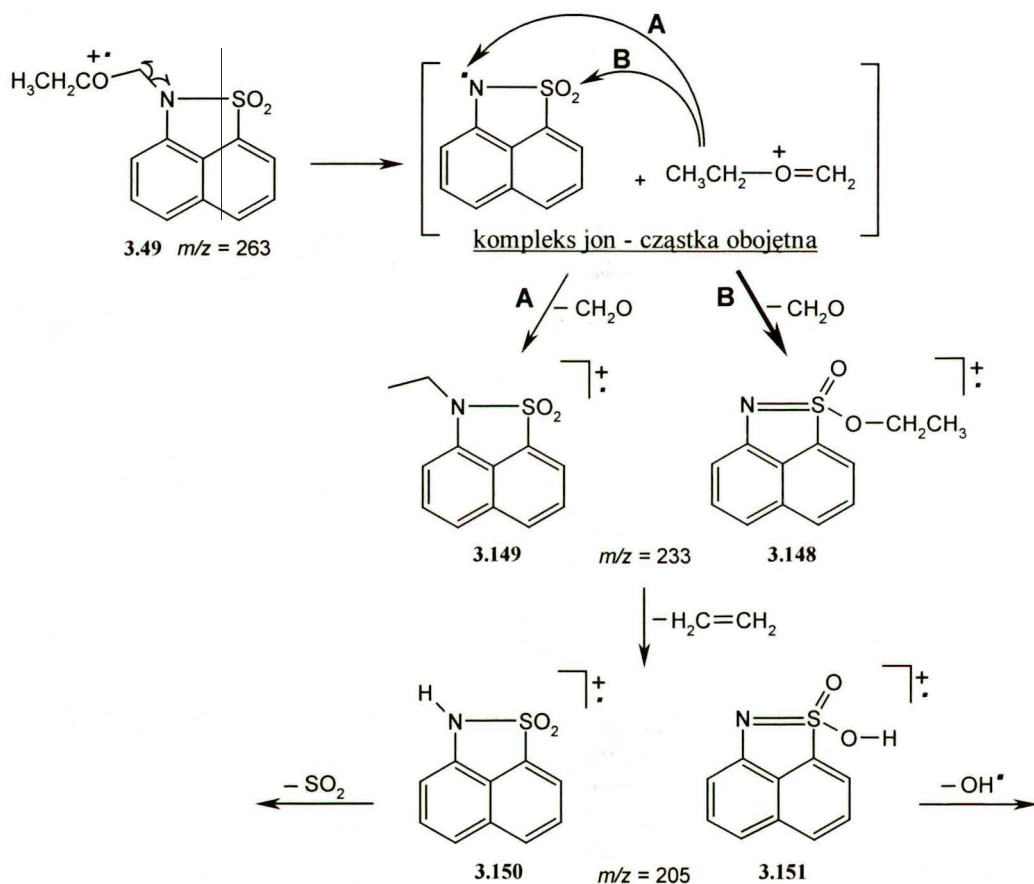


Schemat 3.44. Mechanizm eliminacji formaldehydu z jonu molekularnego *N*-(metoksymetylo)-1,8-naftosultamu (**3.39**), przebiegającej z udziałem kompleksu jon - cząstka obojętna.

Ponownie reakcję rozpoczyna homolityczny rozpad wiązania C–N, w wyniku czego powstaje kation $\text{CH}_3\text{-O}^+=\text{CH}_2$ (**3.52**) i rodnik o strukturze 1,8-naftosultamu (**3.147**). Obie cząstki mogą przebywać w pobliżu siebie wystarczająco długo, tworząc korzystny energetycznie kompleks, w ramach którego zachodzi proces metylowania atomu tlenu (powstaje produkt o strukturze **3.146**) lub alternatywnie, choć z mniejszym prawdopodobieństwem, atomu azotu (powstaje produkt **3.145**). Spoglądając uważnie na widmo CID-MIKE wzorcowego *N*-metylo-1,8-naftosultamu (**3.144**), zasadne wydaje się stwierdzenie, iż jedynie pierwszy z tych produktów jest odpowiedzialny za proces eliminacji rodnika metylowego i metoksykowego (w widmie związku **3.144** nie pojawiają się sygnały o $m/z = 204$ Th i 188 Th).

Inną ciekawą informację przyniosła analiza fragmentacji *N*-(etoksymetylo)-1,8-naftosultamu (**3.49**), w szczególności jednego z następczych produktów rozpadu jonu $[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ o $m/z = 233$ Th. Jeśli przyjąć, że jon ten, o składzie $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$, opisuje dwa izobaryczne jony, zawierające autonomicznie: 1) fragment $-\text{SO}_2-$, 2) fragment $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, to przez analogię do rozumowania przedstawionego wyżej należało się spodziewać, iż drugi kationorodnik powinien

odszczepiać w dalszych etapach reakcji fragmentacji rodnik etoksyłowy. Tymczasem, uważna analiza otrzymanych danych nie pokazuje takiego procesu. W zamian pojawia się dwuetapowa reakcja, polegająca na eliminacji etenu z jonu $[M - \text{CH}_2\text{O}]^{+\bullet}$ o $m/z = 233$ Th, po której zachodzi oderwanie rodnika OH. Wyjaśnienie tego zjawiska opiera się na założeniu, iż pierwotna ekstruzja formaldehydu, przebiegająca z wewnętrznej części grupy *N*-etoksymetylowej, dostarcza dwóch izobarycznych jonów (produkty *O*- **3.148** i *N*-etylowania **3.149** w ramach kompleksu INC) Schemat 3.45.



Schemat 3.45. Mechanizm eliminacji formaldehydu z jonu molekularnego *N*-(etoksymetylo)-1,8-naftosultamu (**3.49**), przebiegającej z udziałem kompleksu jon - cząstka obojętna. Uwagę zwraca nie obserwowana wcześniej następcza reakcja eliminacji cząsteczki etylenu.

Oba produkty nie ulegają reakcjom, opisanym w przypadku związku **3.39**, lecz wstępują w konkurencyjny proces ekstruzji etenu, który w warunkach pomiaru musi cechować się niską energią aktywacji. W wyniku tej przemiany powstają dwa nowe jony izobaryczne **3.150** i **3.151** o składzie $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$ przy $m/z = 205$ Th. Pierwszy z nich może ulegać dalszej fragmentacji, odszczepiając cząsteczkę SO_2 , natomiast drugi - rodnik hydroksyłowy.

Opisane powyżej podstawowe reakcje rozpadu *N*-(alkoksymetylo)-1,8-naftosultamu, są kolejnym przykładem interesującej fragmentacji z udziałem mechanizmu jon - cząstka obojętna,

opisywanego w ramach niniejszej rozprawy. Ponownie na uwagę zasługuje fakt, że niewielka zmiana strukturalna, polegająca na zastąpieniu grupy $-\text{SO}_2-$ w szkielecie pochodnej naftalenowej na grupę CO, ma tak ogromny wpływ na obserwowane różnice w ścieżkach jednocząsteczkowych reakcji fragmentacji.

W celu podsumowania niniejszego podrozdziału oraz całościowego spojrzenia na badane procesy jednocząsteczkowych reakcji fragmentacji *N*-alkoksymetylowych pochodnych wybranych laktamów i sultamów, uzyskane wyniki zestawię w formie tabeli. Taka forma prezentacji wyników ułatwi poruszanie się po zgromadzonym licznych materiale doświadczalnym i pozwoli na wyciągnięcie ogólnych wniosków.

Tabela 3.8. Zestawienie głównych dróg fragmentacji dla wszystkich zbadanych *N*-alkoksymetylowych pochodnych laktamów i sultamów.


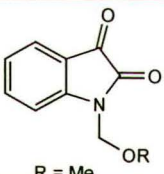

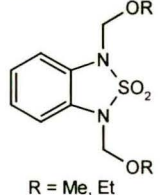

Wzory	Ścieżki fragmentacji			
	$[\text{M} - \text{R}]^+$	$[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^{++}$ z funkcji $-\text{NCH}_2\text{O}-$	$[\text{M} - \text{RCHO}]^{++}$ z funkcji $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{R}$	Inne
 R = Me, Et	+++ *	-	+++	+++ $[\text{M} - \text{OR}]^+$ +++ ROCH_2^+
 R = Me	-	-	++	+++ $[\text{M} - \text{CO}]^{++}$ ++ $[\text{M} - \text{ROCH}_2]^+$ + ROCH_2^+
 R = Me, Et	-	+++	-	+++ ROCH_2^+ ++ $[\text{M} - \text{OR}]^+$
 R = Me, Et	-	+ (prawdopodobnie)	-	+++ złoż. rozpad: $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2]^{++}$ + $[\text{M} - \text{OR}]^+$
 R = Me, Et	+	+++	-	++ $[\text{M} - \text{CO}_2]^{++}$ ++ ROCH_2^+ + $[\text{M} - \text{OR}]^+$

Tabela 3.8. Zestawienie głównych dróg fragmentacji dla wszystkich zbadanych *N*-alkoksymetylowych pochodnych laktamów i sultamów - ciąg dalszy.

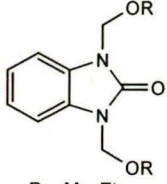

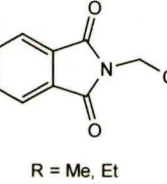
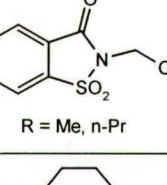
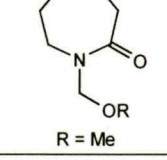
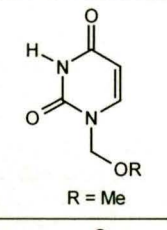
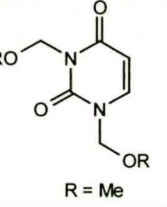
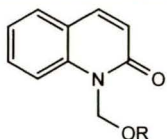
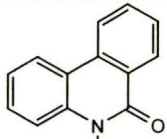
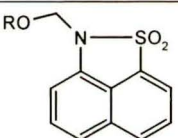

Wzory	Ścieżki fragmentacji			
	$[M - R]^+$	$[M - CH_2O]^+$ z funkcji $-NCH_2O-$	$[M - RCHO]^+$ z funkcji $-CH_2OCH_2R$	Inne
 <p>R = Me, Et</p>	+	+ (prawdopodobnie)	-	+++ złoż. rozpady $[M - C_3H_8O_2]^{++}$ $[M - C_2H_6O_2]^{++}$ +++ $[M - OR]^+$
 <p>R = Me, Et</p>	+	+	+++	+ $[M - OR]^+$
 <p>R = Me, Et</p>	+	-	+++	++ $[M - OR]^+$
 <p>R = Me, n-Pr</p>	+	-	+++	++ $[M - OR]^+$
 <p>R = Me</p>	+++	-	+	+ $ROCH_2^+$
 <p>R = Me</p>	+++	-	++	++ $ROCH_2^+$
 <p>R = Me</p>	+++	-	++ (prawdopodobnie)	++ $ROCH_2^+$

Tabela 3.8. Zestawienie głównych dróg fragmentacji dla wszystkich zbadanych *N*-alkoksymetylowych pochodnych laktamów i sultamów - ciąg dalszy.

Wzory	Ścieżki fragmentacji			
	$[M - R]^+$	$[M - CH_2O]^{++}$ z funkcji $-NCH_2O-$	$[M - RCHO]^{++}$ z funkcji $-CH_2OCH_2R$	Inne
 R = Me, Et	+++	-	++	++ $ROCH_2^+$
 R = Me, Et	+++	-	++	++ $ROCH_2^+$
 R = Me, Et	-	+++	-	++ $[M - OR]^+$ ++ $ROCH_2^+$
 R = Me, Et	++	-	+++	+ $[M - OR]^+$

* W celu obrazowego pokazania zachodzących procesów zastosowałem następujące oznaczenia:

- +++ - proces o charakterze dominującym;
- ++ - proces o mniejszym znaczeniu;
- + - proces o znaczeniu marginalnym;
- - brak danego procesu.

Podsumowując omówiony dotychczas materiał należy podkreślić, że rozpady jonów molekularnych *N*-alkoksymetylowych pochodnych badanych laktamów i sultamów wykazują wiele cech wspólnych, ale też i różnic. Głównymi reakcjami, zaobserwowanymi dla wszystkich badanych pochodnych są:

1. Utrata cząsteczki aldehydu, przebiegająca jedną z dwóch możliwych dróg, różniących się mechanizmem.
2. Eliminacja rodnika alkoksylowego, zachodząca w obrębie grupy *N*-alkoksymetylowej, prowadząca do odpowiedniego kationu imoniowego.
3. Tworzenie odpowiedniego kationu oksoniowego, $RO^+=CH_2$.

Stwierdzono, że jony molekularne wszystkich *N*-alkoksymetylowych pochodnych sultamów, jak również 2,2-ditlenku benzoksatazolu oraz 3*H*-benzoksazol-2-onu eliminują cząsteczkę formaldehydu niezależnie od podstawnika alkilowego w grupie alkoksymetylowej. Reakcja ta przebiega z fragmentu $-NCH_2O-$ tej grupy poprzez kompleks typu jon - cząstka obojętna (INC). W ramach tego kompleksu obserwuje się reakcję alkilowania atomów tlenu i azotu, co prowadzi do tworzenia w fazie gazowej zarówno *O*-, jak i *N*-alkilowanych produktów jonowych. Reakcja ta przebiega na drodze analogicznej do tej opisanej przez Danikiewicza i wsp.² dla kationorodnika *N*-(alkoksymetylo)benzosultamu.

Laktamy z grupą *N*-alkoksymetylową tracą cząsteczkę aldehydu z terminalnej części grupy alkoksymetylowej. Zauważono, że proces ten nie przebiega w myśl mechanizmu INC - właściwa reakcja eliminacji aldehydu poprzedzona jest przesunięciem [1,3] atomu wodoru w obrębie grupy *N*-alkoksymetylowej.

Dodatkowo, dla większości zbadanych *N*-alkoksymetylowych pochodnych laktamów, podstawowym procesem fragmentacji jest utrata rodnika alkilowego z grupy *N*-alkoksymetylowej, której towarzyszy niezwykle wysoka wartość uwolnionej energii. Właściwa reakcja utraty tego rodnika poprzedzona jest etapem przegrupowania jonu molekularnego.

4. Podsumowanie

W syntetycznej części niniejszej pracy zostały opisane wyniki badań wprowadzania ugrupowania *N*-alkoksymetylowego na amidowy atom azotu. Stwierdzono, że optymalnymi drogami *N*-alkoksymetylowania są:

1. Reakcja transestryfikacji odpowiednich pochodnych *N*-metoksymetylowych za pomocą alkoholu alifatycznego w obecności kwasu Brønsteda. Dobre wyniki uzyskuje się z różnymi pochodnymi anilidów oraz pochodnymi drugorzędowych amidów alifatycznych i sulfonamidów. W ten sposób można wprowadzać zarówno I-rzędowe, jak i II-, a nawet III-rzędowe grupy alkilowe.
2. Reakcja z udziałem dialkoksymetanu w obecności kwasu Lewisa. Metoda ta stanowi dobry i wygodny sposób wprowadzania funkcji *N*-alkoksymetylowej dla szerokiego kręgu różnych amidów drugorzędowych, w tym także sulfonamidów, fosfamidów, jak również laktamów i sultamów. W zdecydowanej większości zbadanych przypadków reakcja przebiega czysto, z wysoką wydajnością.
3. Główną zaletą obu tych procedur jest prowadzenia reakcji *N*-alkoksymetylowania bez udziału eterów alkilowo-chlorometylowych, których zastosowanie we współczesnej syntezie organicznej powinno być stopniowo eliminowane, ze względu na ich potwierdzone silne działanie kancerogenne.

Przedstawione wyżej wyniki zostały już opublikowane w formie dwóch artykułów:

- W. Danikiewicz, R. Szmigielski, *Synth. Commun.*, **31**, 3047-54 (2001)
- R. Szmigielski, W. Danikiewicz, *Synlett*, **3**, 372-76 (2003).

W części spektralnej niniejszej pracy zostały przedstawione wyniki badań w wyniku jonizacji elektronowej dwóch grup związków: *N*-(alkoksymetylo)anilidów oraz pochodnych *N*-alkoksymetylowych wybranych laktamów i sultamów. Szczególną uwagę zwracano na mechanizmy eliminacji cząsteczki formaldehydu.

Wykazano, iż główną reakcją fragmentacji wszystkich badanych *N*-(alkoksymetylo)-acetanilidów, formanilidów i benzanilidów jest utrata rodnika alkilowego z grupy *N*-alkoksymetylowej, prowadząca do odpowiednich protonowanych pochodnych *N*-acyloformanilidów. Reakcji tej towarzyszy niezwykle wysoka wartość uwolnionej energii. Innymi ważnymi reakcjami tej grupy związków były:

1. Utrata cząsteczki aldehydu, zachodząca w obrębie grupy alkoksylowej, która prowadzi do

tworzenia odpowiedniej *N*-acylo-*N*-metyloaniliny. Reakcja ta nie biegnie w myśl mechanizmu typu jon - cząstka obojętna (INC).

2. Eliminacja fragmentu $C_nH_{2n}O_2$, zachodząca na drodze przegrupowania. W przemianie tej zaangażowana jest część grupy *N*-alkoksymetylowej oraz atom tlenu grupy karbonylowej.

Z kolei pochodne *N*-alkoksymetylowe wybranych laktamów i sultamów ulegają reakcjom eliminacji cząsteczki aldehydu. Stwierdzono, że reakcje te przebiegają jedną z dwóch możliwych dróg, różniących się mechanizmem.

Jony molekularne wszystkich *N*-alkoksymetylowych pochodnych sultamów, jak również 2,2-ditlenku benzoksatazolu oraz 3*H*-benzoksazol-2-onu eliminują cząsteczkę formaldehydu niezależnie od podstawnika alkilowego w grupie alkoksymetylowej. Reakcja ta przebiega z fragmentu $-NCH_2O-$ tej grupy poprzez kompleks typu jon - cząstka obojętna (INC). W ramach tego kompleksu obserwuje się reakcję alkilowania atomów tlenu i azotu, co prowadzi do tworzenia w fazie gazowej zarówno *O*-, jak i *N*-alkilowanych. produktów jonowych.

Laktamy z grupą *N*-alkoksymetylową tracą cząsteczkę aldehydu z terminalnej części grupy alkoksymetylowej. Zauważono, że proces ten nie przebiega w myśl mechanizmu INC - właściwa reakcja eliminacji aldehydu poprzedzona jest przesunięciem [1,3] atomu wodoru w obrębie grupy *N*-alkoksymetylowej.

Dodatkowo, dla większości zbadanych *N*-alkoksymetylowych pochodnych laktamów, podstawowym procesem fragmentacji jest utrata rodnika alkilowego z grupy *N*-alkoksymetylowej, której towarzyszy niezwykle wysoka wartość uwolnionej energii. Właściwa reakcja utraty tego rodnika poprzedzona jest etapem przegrupowania jonu molekularnego.

Wspólnymi procesami fragmentacji obu zbadanych grup związków są również:

1. Eliminacja rodnika alkoksylowego, zachodząca w obrębie grupy *N*-alkoksymetylowej, prowadząca do odpowiedniego kationu imoniowego.
2. Tworzenie odpowiedniego kationu oksoniowego, $RO^+=CH_2$.

Otrzymane wyniki, które zostały już częściowo opisane w następującym artykule: W. Danikiewicz, R. Szmigielski, M. Olejnik, *J. Mass Spectrom.*, **38**, 58-67 (2003), pozwolą lepiej zrozumieć czynniki, wpływające na przebieg fragmentacji pochodnych *N*-alkoksymetylowych amidów i sulfonamidów, zarówno łańcuchowych, jak i cyklicznych. Stanowi to podstawę do opracowania metod oznaczania ilościowego związków, zawierających takie ugrupowanie (np. pestycydów z grupy Alachloru), a także określania budowy cząsteczek związków tego typu.

5. Część doświadczalna

5.1. Uwagi ogólne

Wszystkie widma masowe zostały zmierzone na spektrometrze *AMD-604* (AMD Intectra GmbH, Germany) o podwójnym ogniskowaniu i odwróconej geometrii BE. Standardowe widma EI zmierzono w następujących warunkach: energia wiązki elektronowej 70 eV, napięcie przyspieszające 8 kV, temperatura źródła jonów 200 °C. Próbkę wprowadzano do aparatu z zastosowaniem próbki, ogrzewanej od 30 do 100 °C. Widma LSIMS zmierzono z użyciem działka cezowego o energii jonów Cs^+ 10 keV. Jako matrycę stosowano alkohol *m*-nitrobenzylowy.

Dokładne pomiary masy dla wszystkich ważnych jonów wykonano techniką skanowania wysokim napięciem w wąskim zakresie (*Narrow Range High Voltage Scanning Technique*) przy rozdzielczości 10 000 (wg definicji 10%-ej doliny) z użyciem perfluorokerosenu (PFK) jako związku odniesienia.

Drogi fragmentacji potwierdzono za pomocą widm jonów potomnych (*Daughter Ion Spectra*) MIKE i $B/E = \text{const.}$ zarejestrowanych dla rozpadów metastabilnych, jak również rozpadów metastabilnych indukowanych zderzeniami CID (*Collisionally Induced Dissociation*). Każde z widm MIKE jak i $B/E = \text{const.}$ rejestrowano w ten sposób, aby czas pojedynczego skanowania wynosił 30 sekund. Osiem kolejnych widm było uśrednianych w celu uzyskania lepszego stosunku sygnału do szumu (S/N). W eksperymentach dysocjacji indukowanej zderzeniami (CID) użyto helu jako gazu kolizyjnego (*Collision Gas*). Ciśnienie w komorze zderzeń ustawiono w ten sposób, aby obniżyć intensywność jonów macierzystych (*Parent Ion Abundance*) o 50%.

Wartości uwolnionej energii kinetycznej $\text{KER}(T_{0.5})$ wyznaczano w oparciu o szerokość piku w połowie jego wysokości, a następnie wprowadzono poprawkę na szerokość wiązki jonów macierzystych. W obliczeniach korzystano ze wzoru podanego w literaturze.^{7, 76}

Widma masowe (ESI) kilku związków zarejestrowano na spektrometrze *Mariner* (PerSeptive Biosystem).

Czystość badanych związków, jak również stopień konwersji badanych reakcji w fazie skondensowanej sprawdzano za pomocą analizy GC/MS. Eksperymenty te wykonano na chromatografie gazowym *Hewlett – Packard HP 5890 Seria II*, wyposażonym w kolumnę kapilarną HP-5 (długość 30 m, średnica wewnętrzna 0.25 mm) połączoną bezpośrednio z kwadrupolowym detektorem masy *HP 5972*.

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H NMR i ^{13}C NMR zarejestrowano na aparatach: *Varian Gemini AC-200*, *Varian Gemini AC-400* i *Bruker AVANCE 500*. Przesunięcia chemiczne sygnałów wyrażono w częściach na milion (ppm) w skali δ w stosunku do tetrametylosilanu (TMS), użytego jako wzorca wewnętrznego. Stałe sprzężenia podano w Hz. Wielkości stałych sprzężeń podano, zaniebując ich znak. Do opisu krotności sygnałów widm NMR użyto następujących skrótów: s – singlet, d – dublet, dd – dublet dubletów, t – triplet, q – kwartet, sep – septet, bs – poszerzony singlet.

Zmierzone temperatury topnienia nie były korygowane.

Pomiary absorpcji w zakresie IR wykonano na spektrometrze *Perkin Elmer FT-IR 1600* lub *Perkin Elmer FT-IR Spectrum 2000*. Przy ich opisie uwzględniono jedynie najważniejsze częstości, charakterystyczne dla kluczowych fragmentów cząsteczek.

Analizę elementarną wykonano w skali „mikro” w Laboratorium Mikroanalitycznym Instytutu Chemii Organicznej PAN.

Postęp reakcji kontrolowano chromatograficznie. Do chromatografii cienkowarstwowej (TLC) stosowano płytki chromatograficzne Kieselgel 60/F₂₅₄ firmy Merck na podłożu aluminiowym. Chromatogramy obserwowano w świetle UV (254 nm), bądź wywoływano w komorze jodowej. Preparatywną chromatografię wykonano na kolumnach otwartych metodą grawitacyjną lub metodą „flash” wg Stilla,¹¹² wypełnionych żelem krzemionkowym Kieselgel 60, 230 – 400 mesh firmy Merck.

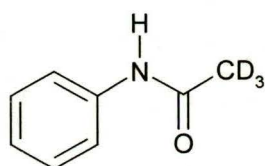
Rozpuszczalniki i reagenty handlowe oczyszczano lub suszono według ogólnie przyjętych metod opisanych w literaturze.¹¹³

Dla związków, których nie wydzielano podano jedynie, zarejestrowane dzięki analizie GC/MS, ich widma masowe.

5.2. Substraty i inne związki wzorcowe.

Część wyjściowych N-H związków, jak również innych substancji, stosowanych w badaniach spektralnych, otrzymano wg procedur podanych w literaturze.

***N*-(trideuteroacetylo)anilina (3.4)**. Otrzymana na drodze acetylowania aniliny za pomocą kwasu trideuterooctowego w obecności chlorku oksalilu i trietyloaminy.

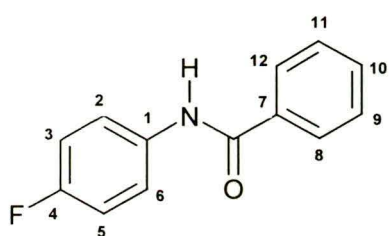


Ciało stałe. 81% ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.02-7.58 (m, 5H, Ph). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 23.9 (sep, 1C, $^1J_{\text{C-D}} = 19.5\text{Hz}$, COCD_3); 119.8 (Ph); 124.3 (Ph); 128.9 (Ph); 137.8 (C-1 Ph); 168.3 (CO).

MS m/z (%): 138 (M^+ , 58); 94 (100); 77 (2); 66 (5); 46 (10). t. top.: 108-109 °C (EtOH) (lit.¹¹⁴ 110-112 °C).

Anilidy, zawierające atomy fluoru, jak również inne amidy, otrzymano na drodze acylowania pochodnych aniliny (lub innych amin) za pomocą odpowiedniego chlorku kwasowego wg klasycznej procedury. Alternatywnie, w kilku przypadkach odpowiednie pochodne *N*-acetylowe uzyskano w reakcji acetylowania wyjściowych amin za pomocą bezwodnika octowego w obecności trietyloaminy w temperaturze pokojowej.

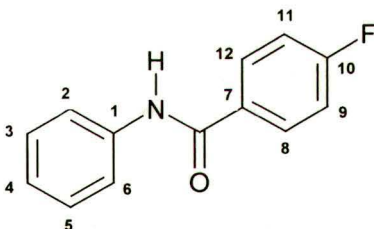
***N*-(4-fluorofenyl)benzamid.** Ciało stałe. 36%. ^1H NMR (400 MHz, aceton- d_6), δ : 7.07-8.10



(m, 9H, Ph); 9.59 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (400 MHz, aceton- d_6), δ : 115.9 (d, 2C, $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$ Hz, C-3,5 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 122.8 (d, 2C, $^3J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz, C-2,6 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 128.3 (Ph); 129.2 (Ph); 132.3 (Ph); 136.1 (Ph); 136.6 (d, 1C, $^4J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz, C-1 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 159.8 (d, 1C, $^1J_{\text{C-F}} = 239$ Hz, C-4 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 166.2 (CO). MS m/z

(%): 215 (M^+ , 34); 105 (100); 77 (46); 51 (10); 39 (5); 38 (6). t. top. 179-181 °C (EtOH) (lit.¹¹⁵ 183-184 °C).

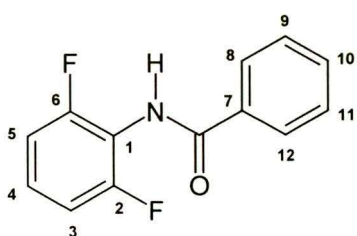
***N*-fenylo-4-fluorobenzamid.** Ciało stałe. 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.13-7.93 (m,



9H, Ph i $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 7.76 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 115.9 (d, 2C, $^2J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz, C-9,11 $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 120.2 (Ph); 124.7 (Ph); 129.1 (Ph); 129.4 (d, 2C, $^3J_{\text{C-F}} = 9.4$ Hz, C-8,12 $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 131.1 (d, 1C, $^4J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz, C-7 $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 137.7 (C-1 Ph); 164.9 (d, 1C, $^1J_{\text{C-F}} = 251$ Hz, C-10 $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 164.6 (CO). MS

m/z (%): 215 (M^+ , 30); 123 (100); 95 (60); 75 (30); 65 (35); 49 (10); 50 (15); 39 (30). t. top. 181-182 °C (EtOH) (lit.¹¹⁵ 184-185 °C).

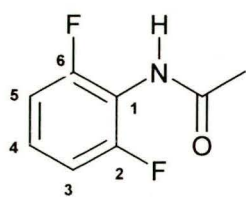
***N*-(2,6-difluorofenyl)benzamid.** Ciało stałe. 95%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.04-8.55



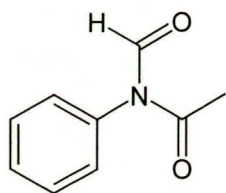
(m, 8H, Ph i $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 8.42 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 112.7 (dd, 2C, $^2J_{\text{C-F}} = 19.3$ Hz, $^4J_{\text{C-F}} = 4.6$ Hz, C-3,5 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 115.5 (t, 1C, $^2J_{\text{C-F}} = 16.8$ Hz, C-1 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 128.6 (Ph); 129.4 (t, 1C, $^3J_{\text{C-F}} = 9.8$ Hz, C-4 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 129.7 (Ph); 133.0 (Ph); 134.4 (Ph); 159.5 (dd, 2C, $^1J_{\text{C-F}} = 247.6$ Hz, $^3J_{\text{C-F}} = 9.8$ Hz, C-2,6

$\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 166.9 (CO). IR (KBr), ν : 3270, 1660, 1623, 1601, 1524, 1463, 1312, 1243, 1014, 778, 713, 690 cm^{-1} . MS m/z (%): 233 (M^+ , 20); 128 (10); 105 (95); 101 (32); 77 (100); 51 (70). t. top. 131-132 °C (EtOH).

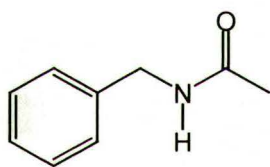
***N*-(2,6-difluorofenyl)acetamid.** Ciało stałe. 61%. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4), δ : 1.92 (s, 3H, COCH_3); 6.90-7.35 (m, 3H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$). ^{13}C NMR (400 MHz, metanol- d_4), δ : 22.5 (COCH_3); 112.6 (dd, 2C, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 18.5$ Hz, $^4\text{J}_{\text{C-F}} = 5.2$ Hz, C-3,5 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 129.3 (t, 1C, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C-4 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 159.6 (d, 2C, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 250.2$ Hz, C-2,6 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 172.4 (CO). MS m/z (%): 171 (M^+ , 8); 129 (100); 109 (5); 101 (4); 43 (5). t. top. 134-135 °C (CHCl_3) (lit.¹¹⁶ 141-142 °C).



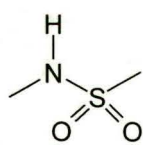
***N*-formylacetanilid (3.89).** Otrzymany na drodze acetylowania formanilidu za pomocą Ac_2O w obecności Et_3N w temperaturze pokojowej. Ciało stałe. 71%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 2.13 (s, 3H, COCH_3); 7.02-7.59 (m, 5H, Ph); 8.41 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 23.9 (COCH_3); 120.1 (Ph); 124.1 (Ph); 128.6 (Ph); 138 (C-1 Ph); 166.4 (CHO); 169.4 (COCH_3). MS m/z (%): 163 (M^+ , 5); 135 (7); 121 (98); 94 (10); 93 (100); 86 (4); 77 (12); 66 (23); 65 (12); 51 (11); 43 (41); 39 (11). t. top. 53-54 °C (EtOH).



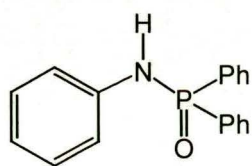
***N*-benzylacetamid.** Ciało stałe. 54%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.99 (s, 3H, COCH_3); 4.40 (d, 2H, $^3\text{J} = 6$ Hz, CH_2); 6.04 (br, 1H, NH); 7.29-7.39 (m, 5H, Ph). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 23.1 (COCH_3); 43.6 (CH_2); 127.4 (Ph); 127.8 (Ph); 128.6 (Ph); 138.2 (Ph); 169.9 (CO). MS m/z (%): 149 (M^+ , 55); 108 (15); 106 (100); 91 (28); 79 (17); 78 (8); 77 (17); 65 (11); 51 (13); 43 (38); 39 (9). t. top. 54.5-55 °C (MeOH) (lit.¹¹⁷ 60-62 °C).



***N*-metylometanosulfonamid.** Otrzymany wg procedury podanej przez Baxtera i wsp.¹¹⁸ Olej. 75%. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 2.81 (d, 3H, $^3\text{J} = 5.30$ Hz, CH_3NH); 2.97 (s, 3H, CH_3SO_2); 5.05 (bs, 1H, CH_3NH). ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 29.9 (CH_3NH); 38.9 (CH_3SO_2). MS m/z (%): 109 (M^+ , 40); 108 (33); 96 (7); 94 (100); 89 (7); 81 (21); 80 (60); 79 (76); 77 (6); 65 (44); 63 (14).

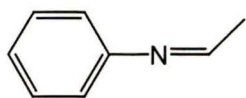


***N,P,P*-trifenylfosfinoamid.** Otrzymano w reakcji utleniania *N*-difenylfosfinoaniliny, którą uzyskano wg procedury podanej przez Hudsona i wsp.¹¹⁹, za pomocą wodoronadtlenku kumenu. Ciało stałe. 61%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 3.34 (bs, 1H, NH); 6.77-8.28 (m, 15H, Ph). ^{13}C NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 95.4 (Ph); 118.1 (Ph); 118.2 (Ph); 128.5 (9Ph); 128.6 (Ph); 128.7 (Ph); 131.5 (Ph); 131.6 (Ph); 131.7 (Ph); 131.8 (Ph); 132.3 (Ph); 133.6 (Ph); 142.0 (Ph). MS m/z (%): 293 (M^+ , 93), 276 (2); 275 (2); 214 (15); 202 (10); 201 (72); 199 (8); 173 (5);

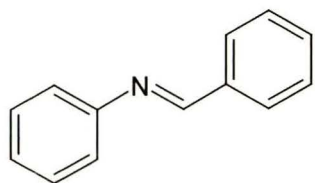


169 (8); 168 (8); 167 (9); 153 (6); 152 (6); 89 (5); 77 (31); 65 (5); 51 (13); 47 (7); 45 (7). t. top. 233 °C (heksan/octan etylu) (lit. 232-235 °C).

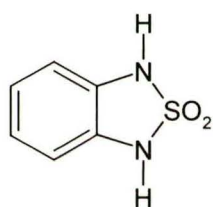
N-etylidenoanilina (3.93). MS m/z (%) [GC/MS]: 119 (M^+ , 40); 118 (5); 104 (45); 77 (85); 51 (43); 50 (15); 44 (35); 40 (100); 34 (6).



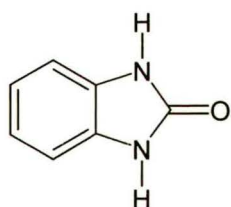
Benzylidenofenyloamina (3.98). Ciało stałe. 56%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ : 6.96-7.94 (m, 10H, Ph); 8.46 (s, 1H, -N=CH-). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ : 120.8 (Ph); 125.9 (Ph); 128.75 (Ph); 128.78 (Ph); 129.1 (Ph); 131.4 (Ph); 136.2 (Ph); 152.1 (Ph); 160.4 (-N=CH-). MS m/z (%): 182 (M^+ + 1, 13); 181 (M^+ , 98); 180 (100); 152 (3); 104 (11); 77 (48); 63 (3); 51 (18). t. top. 52-53 °C (lit.¹²⁰ 53.5-54 °C).



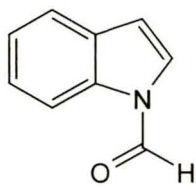
2,2-ditlenek-1,3-dihydrobenzo[1,2,5]tiadiazolu (3.115). Otrzymany metodą podaną przez Forstera i wsp.¹²¹ Ciało stałe. 81%. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4), δ : 6.53-6.71 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR (400 MHz, metanol- d_4), δ : 110.1 (Ar); 119.7 (Ar); 137.2 (Ar). MS m/z (%): 170 (M^+ , 27); 106 (33); 105 (21); 89 (9); 80 (10); 79 (100); 78 (19); 77 (4); 64 (31); 59 (40); 58 (17); 53 (15); 52 (92); 51 (5); 45 (11); 44 (5). t. top. 178-179 °C (heksan/octan etylu) (lit.¹²¹ 175-177 °C).



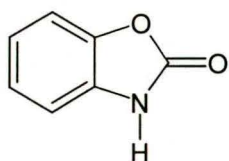
1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (3.124). Otrzymany wg metody podanej przez Claramunta i wsp.⁷⁹ Ciało stałe. 75%. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4), δ : 6.81-7.24 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR (400 MHz, metanol- d_4), δ : 110.2 (Ar); 122.4 (Ar); 130.7 (Ar); 157.9 (Ar). MS m/z (%): 134 (M^+ , 100); 106 (42); 105 (16); 79 (27); 78 (8); 67 (4); 63 (4); 53 (5); 52 (12); 51 (9); 40 (9). t. top. 303-304 °C (heksan/octan etylu) (lit.⁷⁹ 304-305 °C).



N-formyloindol (3.136). Otrzymany wg metody podanej przez Putochina.¹²² Olej. 63%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ : 6.62 (d, 1H, $^3J = 6.10$ Hz, -CH=); 7.67-8.27 (m, 5H, Ar + -CH=); 10.9 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ : 106.6 (-CH=); 113.4 (-CH=); 121.4 (Ar); 121.8 (Ar); 126.0 (Ar); 127.6 (Ar); 130.5 (Ar); 136.4 (Ar); 157.1 (CHO). MS m/z (%): 145 (M^+ , 79); 118 (11); 117 (100); 116 (9); 90 (58); 89 (33); 70 (6); 63 (12); 61 (14); 59 (9); 43 (53).



3*H*-benzoksazol-2-on. Otrzymany wg metody opisanej przez Nachmana.¹²³ Ciało stałe. 77%.

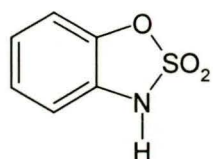


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.05-7.30 (m, 4H, ArH); 9.81 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 110.7 (Ar); 123.3 (Ar); 124.7 (Ar); 129.0 (Ar); 144.4 (Ar); 156.8 (CO). MS *m/z* (%): 135 (M⁺, 100); 106 (3); 91 (20); 80 (3); 79 (48); 78 (6); 64 (12); 63 (9); 52 (29); 51 (11). t. top. 137-138 °C

(EtOH) (lit.¹²³ 141.5 °C).

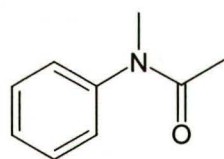
2,2-ditlenek 3*H*-1,2,3-benzoksatiazolu. Otrzymany wg procedury opisanej przez Andersena i wsp.⁷² Ciało stałe. 65%. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 6.95 (m, 4H, ArH).



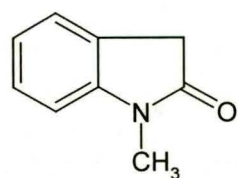
¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 111.9 (Ar); 113.9 (Ar); 124.7 (Ar); 125.4 (Ar). MS *m/z* (%): 171 (M⁺, 48); 155 (3); 110 (8); 109 (97); 108 (15); 107 (10); 106 (3); 81 (9); 80 (51); 79 (100); 78 (11); 64 (67); 54 (5); 53 (18); 52 (74); 51 (25); 50 (15); 48 (28); 39 (10); 38 (6). t. top. 73-74 °C (heksan/octan etylu) (lit.⁷² 76-79 °C).

Pochodne *N*-metylowe otrzymano na drodze alkilowania wyjściowego N-H substratu za pomocą siarcznanu dimetylu w układzie NaH-THF lub K₂CO₃-CH₃CN.

***N*-metyloacetanilid (3.94).** Ciało stałe. 78%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 1.87 (s, 3H, COCH₃); 3.27 (s, 3H, NCH₃); 7.15-7.50 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 22.3 (COCH₃); 36.9 (NCH₃); 126.9 (Ph); 127.6 (Ph); 129.5 (Ph); 144.5 (C-1 Ph); 170.4 (CO). MS *m/z* (%): 149 (M⁺, 37); 121 (3); 108 (8); 107 (98); 106 (100); 104 (7); 93 (6); 79 (9); 78 (9); 77 (37); 65 (8); 56 (9); 51 (19); 43 (33); 39(12). t. top. 94-95 °C (EtOH) (lit.¹²⁴ 93-96 °C).



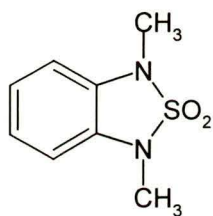
1-metylo-1,3-dihydro-indol-2-on, [*N*-metylooksyndol] (3.104). Ciało stałe. 77%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 3.20 (s, 3H, CH₃); 3.51 (s, 2H, ArCH₂CO); 6.78-7.32 (m, 4H, ArH). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 26.1 (CH₃); 35.7 (ArCH₂CO); 108.0 (Ar); 122.3 (Ar); 124.3 (Ar); 124.5 (Ar); 127.8 (Ar); 145.2 (Ar); 175.0 (CO). MS *m/z* (%): 147 (M⁺, 100); 134 (7); 119(8); 118 (60); 117 (4); 91 (13); 89 (6); 78 (11); 77 (14); 59 (10); 51 (14); 40 (7); 39 (9). HR MS obliczono dla C₉H₉NO: 147.0684, znaleziono: 147.0699. t. top. 78-79 °C (heksan/octan etylu) (lit.¹²⁵ 88-90 °C).



2,2-ditlenek 3-metylo-1,2,3-benzoksataiazolu (3.111). Ciało stałe. 49%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 3.30 (s, 3H, CH_3); 6.78-7.18 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 29.8 (CH_3); 109.3 (Ar); 111.0 (Ar); 122.2 (Ar); 124.9 (Ar); 132.4 (Ar); 141.5 (Ar). MS m/z (%): 185 (M^+ , 67); 121 (12); 120 (100); 106 (4); 96 (4); 95 (7); 94 (5); 93 (62); 92 (21); 66 (50); 65 (13); 63 (5); 52 (30); 51 (21); 43 (18); 39 (11). t. top. 71-72 °C (EtOH) (lit.⁷² 75-77 °C).



2,2-ditlenek 1,3-dimetylobenzo[1,2,5]tiadiazolu (3.118). Ciało stałe. 65%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 3.27 (s, 6H, CH_3); 6.68-7.04 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 27.8 (CH_3); 107.7 (Ar); 121.7 (Ar); 130.2 (Ar). MS m/z (%): 198 (M^+ , 31); 183 (3); 134(10); 133 (100); 119 (17); 118 (4); 93 (4); 92 (26); 91 (3); 78 (6); 77 (5); 66 (7); 65 (12); 52 (4); 51 (8); 42 (5); 39 (5). t. top. 80 °C (EtOH) (lit.¹²¹ 81-82 °C).



3-metylo-3H-benzoksazol-2-on (3.120). Ciało stałe. 96%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 3.39 (s, 3H, CH_3); 6.93-7.22 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 27.9 (CH_3); 107.9 (Ar); 109.8 (Ar); 122.4 (Ar); 123.7 (Ar); 131.6 (Ar); 142.6 (Ar); 154.7 (CO). MS m/z (%): 149 (M^+ , 100); 134 (4); 120(51); 106 (10); 105 (8); 104 (6); 93 (26); 92 (12); 90 (7); 78 (17); 77 (12); 67 (9); 66 (21); 65 (8); 64 (6); 63 (10); 52 (13); 51 (18); 50 (8); 39 (9); 38 (5). HR MS obliczono dla $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$: 149.0477, znaleziono: 149.0493. t. top. 79-80 °C (EtOH) (lit.¹²⁶ 83-84 °C).



1-metylo-1H-chinolin-2-on, [N-metylokarbostyryl] (3.141). Ciało stałe. 66%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 3.68 (s, 3H, CH_3); 6.68 (d, 1H, $^3\text{J} = 9.5$ Hz, $-\text{CH}=\text{}$); 7.16-7.60 (m, 4H, ArH); 7.64 (d, 1H, $^3\text{J} = 9.5$ Hz, $-\text{CH}=\text{}$). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 29.1 (CH_3); 113.9 (Ar); 120.4 (Ar); 121.3 ($-\text{CH}=\text{}$); 121.9 (Ar); 128.5 (Ar); 130.4 (Ar); 138.7 ($-\text{CH}=\text{}$); 139.7 (Ar); 162.0 (CO). MS m/z (%): 159 (M^+ , 100); 158 (15); 131 (36); 130 (50); 129 (7); 128 (10); 116 (5); 103 (9); 77 (11); 65 (4); 63 (6); 51 (10); 43 (5); 39 (7). t. top. 56-57 °C (heksan/octan etylu) (lit.¹²⁷ 64 °C)

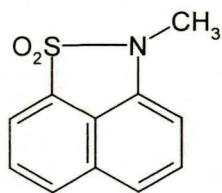


1-metylo-1H-benzo[cd]indol-2-on, [N-metylo-1,8-naftolaktam] (3.143). Ciało stałe. 70%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 3.39 (s, 3H, CH_3); 6.88-8.53 (m, 6H, ArH). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 26.1 (CH_3); 104.5 (Ar); 120.1 (Ar); 123.9 (Ar); 124.9 (Ar); 126.5 (Ar); 128.3 (Ar); 128.4 (Ar); 128.8 (Ar); 130.5 (Ar); 139.8 (Ar); 168.0 (CO). MS m/z (%): 183 (M^+ , 100); 182 (45); 166 (7); 155



(12); 154 (56); 128 (7); 127 (43) 126 (12); 113 (6); 105 (8); 101 (5); 77 (16); 76 (9); 75 (5); 63 (12); 43 (23); 41 (7); 39 (4). t. top. 74-76 °C (heksan/octan etylu) (lit.¹²⁸ 76.5-78 °C).

1,1-ditlenek 2-metylo-2H-nafto[1,8-cd]izotiazolu, [N-metylo-1,8-naftosultam] (3.144). Ciało



stałe. 67%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 3.36 (s, 3H, CH₃); 6.66-8.04 (m, 6H, ArH). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 26.6 (CH₃); 102.8 (Ar); 118.1 (Ar); 119.1 (Ar); 119.6 (Ar); 127.8 (Ar); 129.2 (Ar); 130.1 (Ar); 130.3 (Ar); 130.9 (Ar); 136.9 (Ar). MS *m/z* (%): 219 (M⁺, 74); 171 (10); 170 (10); 155

(13); 154 (100); 128 (21); 127 (46); 126 (10); 115 (5); 113 (5); 102 (4); 101 (4); 77 (13); 63 (9); 43 (7); 39 (3). t. top. 122-123 °C (heksan/octan etylu) (lit.¹²⁹ 125 °C).

5.3. Modelowe związki *N*-alkoksymetylowe.

Reakcja *N*-metoksymetylowanie amidów w układzie PTC (Metoda ogólna).

Do zawiesiny amidu (30 mmol), sproszkowanego KOH (alternatywnie, *tert*-BuOK lub NaH) (90 mmol) i wodorosiarczanu tetrabutylamonowego* (0.3 mmol) w DMSO (lub THF) (50 ml) dodano kroplami eter chlorometylowo-metylowy (80 mmol). Po 1h mieszania w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną wylano na wodę i ekstrahowano octanem etylu (3 x 15 ml). Warstwę organiczną suszono nad Na₂SO₄ a następnie odpędzono rozpuszczalnik *in vacuo*, uzyskując surowy produkt, który oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej na silica żelu z użyciem mieszaniny heksan-octan etylu jako eluentu.

* w przypadku układów podanych w nawiasie wodorosiarczan tetrabutylamonowy nie był stosowany.

Reakcja transestryfikacji *N*-(metoksymetylowych pochodnych amidów (Metoda ogólna).

Roztwór *N*-(metoksymetylowanego amidu (20 mmol) i kwasu *p*-toluenosulfonowego (0.2 mmol) w odpowiednim alkoholu alifatycznym (50 ml) ogrzewano w ciągu 1-10 h (alternatywnie, w kilku przypadkach reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej).* Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną wylano na wodny roztwór NaHCO₃ i ekstrahowano octanem etylu (3 x 10 ml). Warstwę organiczną suszono nad Na₂SO₄ a następnie usunięto rozpuszczalnik *in vacuo*, otrzymując oleiste produkty które, w razie potrzeby, oczyszczano chromatograficznie na silica żelu.

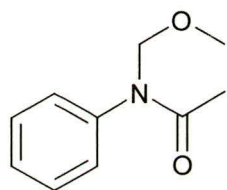
* dokładne dane zostały wyszczególnione w tabelach 3.1, 3.2 i 3.3 w rozdziale 3.1.

Reakcja *N*-alkoksymetylowania amidów (sulfonamidów lub fosfamidów) za pomocą dialkoksymetanu w obecności kwasu Lewisa (Metoda ogólna).

Do roztworu amidu (5 mmol) w dialkoksymetanie (24 ml, 0.27 mol) dodano odpowiedni kwas Lewisa i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia dialkoksymetanu w atmosferze argonu.* Ochłodzoną mieszaninę potraktowano 3 ml nasyconym wodnym roztworem K_2CO_3 a otrzymany roztwór ekstrahowano octanem etylu (3 x 10 ml). Warstwę organiczną suszono nad Na_2SO_4 a następnie usunięto rozpuszczalnik *in vacuo*, otrzymując surowe produkty. Produkty te oczyszczano metodą chromatograficzną lub też za pomocą krystalizacji.

* dokładne dane zostały wyszczególnione w tabelach 3.4 i 3.5 w rozdziale 3.1.

***N*-(metoksymetylo)acetanilid (3.6).** Olej. 85%. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 1.90 (s, 3H, CH_3CO); 3.42 (s, 3H, OCH_3); 5.04 (s, 2H, NCH_2O); 7.18-7.48 (m, 5H, Ph).



^{13}C NMR (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 22.7 ($\underline{C}H_3CO$); 56.3 (OCH_3); 78.6 (NCH_2O); 128.0 (Ph); 129.5 (Ph); 142.1 (C-1 Ph); 171.5 ($CH_3\underline{C}O$). MS m/z (%): 179 (M^{+} , 48); 164 (50); 137 (15); 122 (19); 107 (11); 106 (100); 105 (58); 104 (23); 77 (35); 45 (44); 43 (32). IR (film), ν : 3062, 2940, 1675,

1597, 1544, 1495, 1380, 1293, 1072, 734, 700 cm^{-1} . HR MS obliczono dla $C_{10}H_{13}NO_2$: 179.0946, znaleziono: 179.0952.

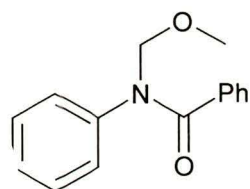
***N*-(metoksymetylo)formanilid (3.7).** Olej. 90%. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 3.42 (s, 3H, OCH_3); 5.13 (s, 2H, NCH_2O); 7.23-7.50 (m, 5H, Ph); 8.56 (s, 1H, CHO).



^{13}C NMR (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 57.2 (OCH_3); 76.3 (NCH_2O); 124.4 (Ph); 127.8 (Ph); 129.7 (Ph); 142.0 (C-1 Ph); 163.7 (CHO). IR (film), ν : 3065, 2939, 2892, 1691, 1597, 1497, 1359, 1276, 1252, 1194, 1105, 1077, 766,

699 cm^{-1} . MS m/z (%): 165 (M^{+} , 29); 150 (24); 134 (10); 106 (46); 105 (30); 104 (29); 77 (42); 51 (13); 45 (100). HR MS obliczono dla $C_9H_{11}NO_2$: 165.0790, znaleziono: 165.0793.

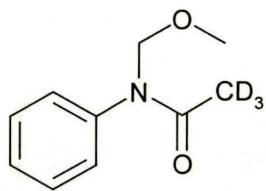
***N*-(metoksymetylo)benzanilid (3.8).** Olej. 73%. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 3.42 (s, 3H, OCH_3); 5.19 (s, 2H, NCH_2O); 7.02-7.34 (m, 10H, Ph). ^{13}C NMR



(200 MHz, $CDCl_3$), δ : 57.2 (OCH_3); 80.7 (NCH_2O); 127.4 (Ph); 127.8 (Ph); 128.3 (Ph); 129.3 (Ph); 129.6 (Ph); 130.6 (Ph); 135.6 (C-1' Ph); 143.5 (C-1 Ph); 171.9 (CO). IR (film), ν : 3039, 3062, 2976, 2882, 1660, 1651, 1597, 1494, 1447, 1374, 1299, 1158, 1086, 1027, 793, 735, 698, 639

cm⁻¹. MS *m/z* (%): 241 (M⁺, 31); 226 (30); 181 (10); 180 (12); 106 (16); 105 (100); 104 (17); 77 (71); 45 (30). HR MS obliczono dla C₁₅H₁₅NO₂: 241.1102, znaleziono: 241.1099.

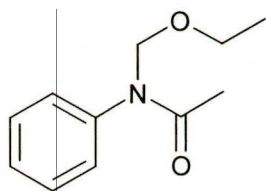
***N*-(metoksymetylo)-*N*-(trideuteroacetylo)anilina (3.9).** Olej. 82%. ¹H NMR (200 MHz,



CDCl₃), δ: 3.42 (s, 3H, OCH₃), 5.04 (s, 2H, NCH₂O), 7.02-7.60 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 56.2 (OCH₃); 78.5 (NCH₂O); 128.0 (Ph); 128.6 (Ph); 129.5 (Ph); 141.9 (C-1 Ph); 171.7 (CO). IR (film), ν:

3062, 2938, 1672, 1596, 1544, 1496, 1403, 1377, 1298, 1196, 1134, 1082, 914, 721, 699 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 182 (M⁺, 20); 151 (8); 138 (20); 123 (32); 122 (12); 121 (5); 108 (12); 107 (100); 106 (8); 105 (60); 104 (24); 94 (4); 77 (14); 46 (16); 45 (32). HR MS obliczono dla C₁₀H₁₀D₃NO₂: 182.1135, znaleziono: 182.1138.

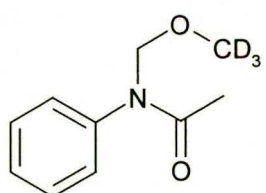
***N*-(etoksymetylo)acetanilid (3.12).** Olej. 92%. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 1.22 (t, 3H,



J = 7 Hz, OCH₂CH₃); 1.88 (s, 3H, COCH₃); 3.65 (q, 2H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃); 5.08 (s, 2H, NCH₂O); 7.18-7.47 (5H, Ph). ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 14.9 (CH₃CH₂O); 22.7 (CH₃CO); 64.0 (OCH₂CH₃); 76.9 (NCH₂O); 127.9 (Ph); 129.5 (Ph); 142 (C-1 Ph); 171.3 (CO). IR (film), ν: 3063, 2976, 1675, 1597, 1496, 1380, 1290, 1074,

733, 700 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 193 (M⁺, 3); 164 (73); 122 (40); 107 (13); 106 (100); 105 (57); 104 (31); 93 (51); 77 (52); 59 (25); 43 (35). HR MS obliczono dla C₁₁H₁₅NO₂: 193.1102, znaleziono: 193.1100.

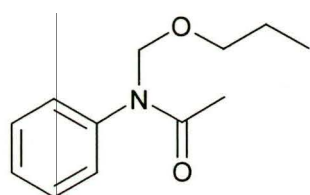
***N*-(trideuterometoksymetylo)acetanilid (3.13).** Olej. 91%. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ:



1.91 (s, 3H, COCH₃); 5.04 (s, 2H, NCH₂O); 7.18-7.49 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 23.5 (COCH₃); 78.2 (NCH₂O); 128.6 (Ph); 128.7 (Ph); 130.4 (Ph); 142.8 (C-1 Ph); 172.0 (CO). IR (film), ν:

3063, 2944, 2247, 2209, 2064, 1673, 1596, 1495, 1402, 1382, 1291, 1098, 1074, 858, 732, 700, 577 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 182 (M⁺, 11); 164 (51); 148 (3); 140 (17); 139 (5); 122 (27); 119 (9); 118 (4); 107 (8); 106 (100); 105 (65); 104 (27); 93 (6); 48 (65); 43 (27). HR MS obliczono dla C₁₀H₁₀D₃NO₂: 182.1135, znaleziono: 182.1141.

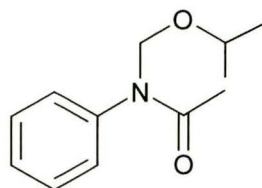
***N*-(*n*-propoksymetylo)acetanilid (3.14).** Olej. 90%. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 0.93 (t, 3H,



J = 7.5 Hz, OCH₂CH₂CH₃); 1.51-1.70 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₃); 1.89 (s, 3H, CH₃CO); 3.55 (t, 3H, J = 6.8 Hz, OCH₂CH₂CH₃); 5.09 (s, 2H, NCH₂O); 7.20-7.50 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ:

11.3 (OCH₂CH₂CH₃); 23.5 (CH₃CO); 25.9 (OCH₂CH₂CH₃); 71.2 (OCH₂CH₂CH₃); 77.8 (NCH₂O); 128.6 (Ph); 130.1 (Ph); 130.1 (Ph); 142.8 (C-1 Ph); 172.0 (CO). IR (film), ν : 3068, 2963, 2877, 1675, 1597, 1496, 1377, 1293, 1071, 733, 700 cm⁻¹. MS m/z (%): 207 (M⁺, 6); 164 (79); 149 (10); 122 (58); 107 (13); 106 (100); 105 (45); 104 (20); 94 (11); 93 (93); 77 (31); 43 (61). HR MS obliczono dla C₁₂H₁₇NO₂: 207.1259, znaleziono: 207.1250.

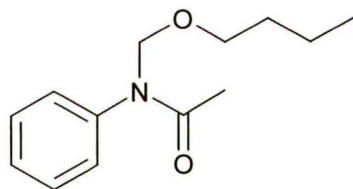
***N*-(izo-propoksymetylo)acetanilid (3.15).** Olej. 83%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 1.19 (d,



6H, $J = 6.5$ Hz, OCH(CH₃)₂); 1.88 (s, 3H, CH₃CO); 3.80-3.94 (m, 1H, OCH(CH₃)₂); 5.10 (s, 2H, NCH₂O); 7.20-7.44 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 22.3 (OCH(CH₃)₂); 22.9 (CH₃CO); 69.5 (OCH(CH₃)₂); 75.1 (NCH₂O); 128.0 (Ph); 128.2 (Ph); 129.5 (Ph); 142.4 (C-1 Ph); 171.4 (CO). IR (film), ν : 3040, 2971, 2934, 1674, 1597, 1496,

1453, 1382, 1290, 1262, 1057, 797, 733, 700 cm⁻¹. MS m/z (%): 207 (M⁺, 10); 164 (55); 135 (16); 122 (24); 106 (45); 105 (14); 104 (12); 93 (100); 77 (19); 43 (24). HR MS obliczono dla C₁₂H₁₇NO₂: 207.1259, znaleziono: 207.1257.

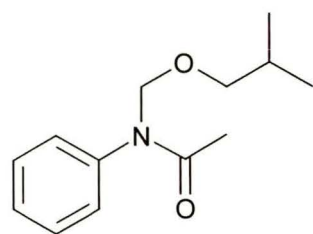
***N*-(*n*-butoksymetylo)acetanilid (3.16).** Olej. 70%. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ : 0.91 (t, 3H,



$J = 7.3$ Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.21-1.78 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.89 (s, 3H, COCH₃); 3.58 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₃); 5.08 (s, 2H, NCH₂O); 7.12-7.60 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 13.9 (OCH₂CH₂CH₂CH₃); 19.3

(OCH₂CH₂CH₂CH₃); 22.9 (COCH₃); 31.7 (OCH₂CH₂CH₂CH₃); 68.7 (OCH₂CH₂CH₂CH₃); 77.3 (NCH₂O); 128.1 (Ph); 128.9 (Ph); 129.5 (Ph); 142.2 (C-1 Ph); 171.5 (CO). IR (film), ν : 3065, 2958, 2934, 2873, 1674, 1597, 1496, 1376, 1290, 1075, 733, 699 cm⁻¹. MS m/z (%): 221 (M⁺, 8); 164 (100); 149 (16); 148 (17); 135 (16); 122 (65); 106 (75); 105 (30); 93 (82); 77 (15); 57 (20); 43 (14). HR MS obliczono dla C₁₃H₁₉NO₂: 221.1416, znaleziono: 221.1414.

***N*-(izo-butoksymetylo)acetanilid (3.17).** Olej. 74%. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ : 0.90 (d,

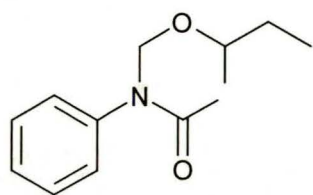


6H, $J = 6.7$ Hz, OCH₂CH(CH₃)₂); 1.72-1.99 (m, 1H, OCH₂CH(CH₃)₂); 1.89 (s, 3H, COCH₃); 3.36 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, OCH₂CH(CH₃)₂); 5.09 (s, 2H, NCH₂O); 7.15-7.59 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ : 19.4 (OCH₂CH(CH₃)₂); 22.9 (COCH₃); 28.5 (OCH₂CH(CH₃)₂); 75.7 (OCH₂CH(CH₃)₂); 77.4

(NCH₂O); 128.1 (Ph); 128.8 (Ph); 129.5 (Ph); 142.2 (C-1 Ph); 171.5 (CO). IR (film), ν : 3063, 2957, 2873, 1674, 1597, 1545, 1496, 1443, 1381, 1289, 1067, 733, 699 cm⁻¹. MS m/z (%): 221

(M^+ , 17); 164 (58); 149 (12); 148 (17); 135 (15); 122 (63); 106 (74); 105 (32); 93 (100); 77 (15); 57 (20); 43 (14). HR MS obliczono dla $C_{13}H_{19}NO_2$: 221.1416, znaleziono: 221.1411.

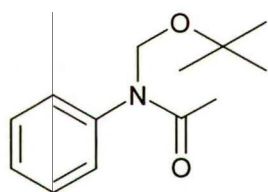
***N*-(*sec*-butoksymetylo)acetanilid (3.18).** Olej. 90%. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 0.89 (t,



3H, $J = 7.3$ Hz, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$); 1.17 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$); 1.32-1.70 (m, 2H, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$); 1.88 (s, 3H, $COCH_3$); 3.51-3.78 (m, 1H, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$); 5.09 (s, 2H, NCH_2O); 7.17-7.58 (m, 5H, Ph). ^{13}C NMR (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 9.8

($OCH(CH_3)CH_2CH_3$); 19.4 ($OCH(CH_3)CH_2CH_3$); 22.9 ($COCH_3$); 24.6 ($OCH(CH_3)CH_2CH_3$); 74.9 ($OCH(CH_3)CH_2CH_3$); 75.5 (NCH_2O); 128.1 (Ph); 129.0 (Ph); 129.5 (Ph); 141.1 (C-1 Ph); 170.9 (CO). IR (film z $CHCl_3$), ν : 3063, 2970, 1669, 1599, 1546, 1498, 1442, 1373, 1317, 1058, 756, 697 cm^{-1} . MS m/z (%): 221 (M^+ , 1); 164 (45); 148 (12); 135 (23); 122 (20); 106 (47); 93 (100); 77 (18); 57 (12); 43 (21). HR MS obliczono dla $C_{13}H_{19}NO_2$: 221.1416, znaleziono: 221.1415.

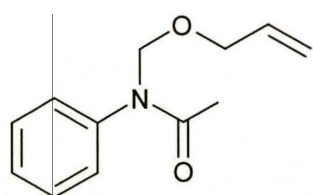
***N*-(*tert*-butoksymetylo)acetanilid (3.19).** Olej. 60%. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 1.20 (s,



9H, $OC(CH_3)_3$); 1.85 (s, 3H, CH_3CO); 5.07 (s, 2H, NCH_2O); 7.22-7.44 (m, 5H, Ph). ^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 23.1 (CH_3CO); 27.9 ($OC(CH_3)_3$); 71.3 ($OC(CH_3)_3$); 73.4 (NCH_2O); 127.9 (Ph); 128.5 (Ph); 129.2 (Ph); 142.5 (C-1 Ph); 170.6 (CO). IR (film), ν : 3064, 2976, 1681,

1597, 1496, 1365, 1294, 1251, 1193, 1057, 1020, 764, 700, 575 cm^{-1} . MS m/z (%): 221 (M^+ , 1); 164 (45); 148 (10); 135 (67); 122 (19); 106 (42); 105 (11); 104 (10); 93 (100); 77 (18); 57 (35); 43 (39); 41 (41). HR MS obliczono dla $C_{13}H_{19}NO_2$: 221.1416, znaleziono: 221.1420.

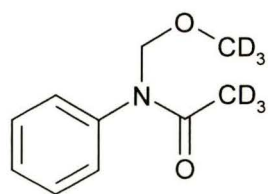
***N*-(*allil*oksymetylo)acetanilid (3.20).** Olej. 81%. 1H NMR (200 MHz, metanol- d_4), δ : 1.87 (s,



3H, CH_3CO); 4.08 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, $OCH_2CH=CH_2$); 5.06 (s, 2H, NCH_2O); 5.10-5.40 (m., 2H, $OCH_2CH=CH_2$); 5.78-6.02 (m., 1H, $OCH_2CH=CH_2$); 7.15-7.59 (m., 5H, Ph). ^{13}C NMR (200 MHz, metanol- d_4), δ : 22.9 (CH_3CO); 70.5 ($OCH_2CH=CH_2$); 77.9 (NCH_2O);

117.3 ($OCH_2CH=CH_2$); 129.3 (Ph); 129.4 (Ph); 130.7 (Ph); 135.4 ($OCH_2CH=CH_2$); 142.3 (C-1 Ph); 172.0 (CO). IR (film), ν : 3081, 2928, 2867, 1672, 1597, 1496, 1452, 1408, 1384, 1296, 1062, 734, 571 cm^{-1} . MS m/z (%): 205 (M^+ , 1); 164 (51); 149 (17); 148 (39); 135 (23); 133 (24); 132 (36); 127 (15); 122 (49); 106 (100); 105 (29); 104 (23); 93 (47); 77 (20); 43 (47); 41 (80). HR MS obliczono dla $C_{12}H_{15}NO_2$: 205.1103, znaleziono: 205.1102.

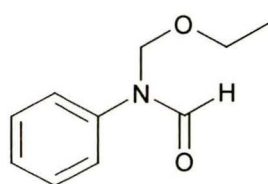
***N*-(trideuterometoksymetylo)-*N*-(trideuteroacetylo)anilina (3.21).** Olej. 88%. ^1H NMR



(500 MHz, CDCl_3), δ : 5.04 (s, 2H, NCH_2O); 7.15-7.50 (m, 5H, Ph). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 78.6 (NCH_2O); 128.1 (Ph); 129.6 (Ph); 142.3 (C-1 Ph); 171.6 (CO) IR (film), ν : 3063, 2947, 2246, 2209, 2065, 1668, 1596, 1496, 1453, 1402, 1379, 1297, 1099, 1039, 718, 699 cm^{-1} .

MS m/z (%): 185 (M^+ , 24); 167 (84); 151 (7); 141 (19); 124 (7); 123 (33); 122 (12); 121 (5); 109 (3); 108 (9); 107 (100); 106 (8); 105 (62); 104 (23); 95 (3); 77 (15); 48 (49); 46 (24). HR MS obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{D}_6\text{NO}_2$: 185.1323, znaleziono: 185.1333.

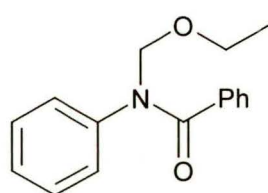
***N*-(etoksymetylo)formanilid (3.22).** Olej. 67%. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 1.22 (t, 3H,



$J = 7$ Hz, OCH_2CH_3); 3.64 (q, 2H, $J = 7$ Hz; OCH_2CH_3); 5.14 (s, 1H, NCH_2O); 6.82-7.60 (m, 5H, Ph); 8.56 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 15.0 (OCH_2CH_3); 64.5 (OCH_2CH_3); 75.7 (NCH_2O); 125.4 (Ph); 127.1 (Ph); 129.2 (Ph); 144.2 (C-1 Ph); 163.2

(CHO). IR (film), ν : 3029, 2895, 1682, 1612, 1514, 1439, 1411, 1312, 1275, 1101, 817, 764, 697 cm^{-1} . MS m/z (%): 179 (M^+ , 13); 150 (55); 135 (27); 122 (16); 106 (100); 105 (51); 104 (30); 93 (71); 77 (53); 66 (26); 65 (18); 59 (25); HR MS obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 179.0946, znaleziono: 179.0938.

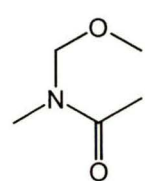
***N*-(etoksymetylo)benzanilid (3.23).** Olej. 93%. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 1.24 (t, 3H,



$J = 7.6$ Hz, OCH_2CH_3); 3.70 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz, OCH_2CH_3); 5.30 (s, 2H, NCH_2O); 7.05-7.40 (m, 10H, Ph). ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 15.8 (OCH_2CH_3); 65.1 (OCH_2CH_3); 79.3 (NCH_2O); 127.3 (Ph); 127.9 (Ph); 128.3 (Ph); 129.2 (Ph); 129.6 (Ph); 130.5 (Ph); 136.0 (C-1' Ph); 143.5

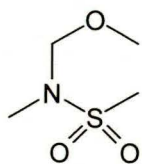
(C-1 Ph); 171.9 (CO). IR (film), ν : 3061, 2976, 2881, 1658, 1596, 1579, 1494, 1447, 1375, 1299, 1178, 1087, 1027, 793, 698 cm^{-1} . MS m/z (%): 255 (M^+ , 6); 226 (27); 105 (100); 77 (36); 59 (6). HR MS obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 255.1259, znaleziono: 255.1258.

***N*-(metoksymetylo)-*N*-metyloacetamid (3.26).** Olej. 30%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.09

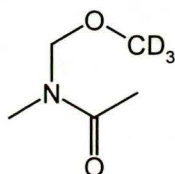


(s, 3H, CH_3CO); 2.90 (s, 3H, CH_3N); 3.18 (s, 3H, CH_3O); 4.72 (s, 2H, NCH_2O). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 21.1 (CH_3CO); 33.4 (CH_3N); 55.1 (CH_3O); 82.5 (NCH_2O); 171.6 (CO). MS m/z (%): 117 (M^+ , 2); 102 (43); 86 (14); 74 (11); 73 (37); 60 (39); 58 (16); 45 (35); 44 (100); 43 (78); 42 (21).

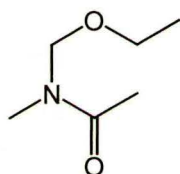
***N*-(metoksymetylo)-*N*-metylometanosulfonamid (3.27).** Olej. 93%. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 2.88 (s, 3H, CH_3N); 2.94 (s, 3H, CH_3SO_2); 3.29 (s, 3H, CH_3O); 4.55 (s, 2H, NCH_2O). ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 34.8 (CH_3NH); 39.4 (CH_3SO_2); 56.5 (CH_3O); 82.5 (NCH_2O). MS m/z (%): 153 (M^+ , 1); 152 (3); 138 (1); 124 (5); 123 (6); 122 (100); 79 (8); 74 (9); 45 (84); 44 (59); 43 (7); 42 (19).



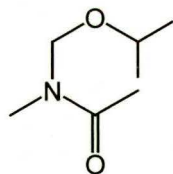
***N*-(trideuterometoksymetylo)-*N*-metyloacetamid (3.28).** Olej. 54%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.14 (s, 3H, CH_3CO); 3.03 (s, 3H, CH_3N); 4.79 (s, 2H, NCH_2O). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 21.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$); 33.5 (CH_3N); 82.0 (NCH_2O); 171.5 (CO). MS m/z (%): 120 (M^+ , 3); 102 (65); 86 (17); 73 (6); 63 (3); 60 (45); 58 (3); 48 (56); 45 (5); 44 (100); 43 (57); 42 (27). IR (film), ν : 2936, 2246, 2064, 1655, 1449, 1402, 1294, 1114, 1094, 1011, 856, 604 cm^{-1} . HR MS obliczono dla $\text{C}_5\text{H}_8\text{D}_3\text{NO}_2$: 120.0978, znaleziono: 120.0975.



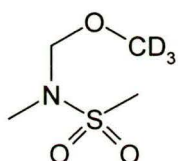
***N*-(etyloksymetylo)-*N*-metyloacetamid (3.29).** Olej. 33%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.12 (t, 3H, $^3\text{J} = 7.15$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.13 (s, 3H, CH_3CO); 2.99 (s, 3H, CH_3N); 3.50 (q, 2H, $^3\text{J} = 6.97$ Hz, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 4.72 (s, 2H, NCH_2O). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 14.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$); 21.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$); 33.4 (CH_3N); 63.5 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$); 80.6 (NCH_2O); 171.5 (CO). MS m/z (%): 132 ($[\text{M}^{++} + 1]$, 1); 102 (20); 87 (5); 86 (11); 74 (6); 73 (100); 60 (20); 59 (5); 58 (36); 44 (49); 43 (90); 42 (8). IR (film), ν : 2978, 2945, 1647, 1566, 1413, 1375, 1299, 1162, 1091, 1038, 1009, 685, 602 cm^{-1} . HR MS (ESI) obliczono dla $[\text{M}^{++} + \text{Na}]$: 154.0844, znaleziono: 154.0839.



***N*-(izo-propyloksymetylo)-*N*-metyloacetamid (3.30).** Olej. 25%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.17 (d, 6H, $^3\text{J} = 6.24$ Hz, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{CH}$); 2.16 (s, 3H, CH_3CO); 2.98 (s, 3H, CH_3N); 3.69 (sep, 1H, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{CH}$); 4.71 (s, 2H, NCH_2O). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 21.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$); 21.9 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{CH}$); 33.3 (CH_3N); 68.9 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{CH}$); 78.6 (NCH_2O); 171.5 (CO). MS m/z (%): 102 ($[\text{M}^{++} - 43]$, 13); 87 (4); 86 (8); 73 (100); 60 (13); 58 (38); 45 (8); 44 (25); 43 (83); 42 (9). IR (film), ν : 2945, 1657, 1565, 1413, 1373, 1299, 1162, 1038, 684, 600 cm^{-1} . HR MS (ESI) obliczono dla $[\text{M}^{++} + \text{Na}]$: 168.1000, znaleziono: 168.0995.

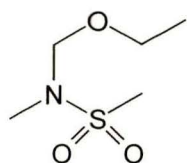


***N*-(trideuterometoksymetylo)-*N*-metylometanosulfonamid (3.31).** Olej. 77%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.93 (s, 3H, CH_3N); 2.99 (s, 3H, CH_3SO_2); 4.60 (s, 2H, NCH_2O). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 33.9 (CH_3N); 38.6 (CH_3SO_2); 4.60



(sep, 2H, $^1J_{C-D} = 26.8$ Hz, OCD_3); 81.7 (NCH₂O). MS m/z (%): 156 (M⁺, 1); 155 (4); 124 (5); 123 (5); 122 (100); 79 (7); 77 (11); 48 (74); 44 (46); 43 (4); 42 (18). IR (film), ν : 2937, 2839, 2209, 2067, 1333, 1153, 1114, 1089, 954, 785, 572, 548, 517 cm⁻¹. HR MS obliczono dla C₄H₈D₃NO₃S: 156.0648, znaleziono: 156.0641.

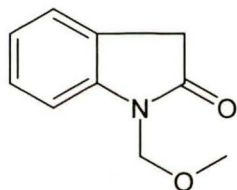
***N*-(etoksymetylo)-*N*-metylometasulfonamid (3.32).** Olej. 75%. 1H NMR (200 MHz,



CDCl₃), δ : 1.11 (t, 3H, $^3J = 8.92$ Hz, \underline{CH}_3CH_2O); 2.82 (s, 3H, CH₃N); 2.94 (s, 3H, CH₃SO₂); 3.50 (q, 2H, $3J = 7.06$ Hz, CH₃ \underline{CH}_2O); 4.62 (s, 2H, NCH₂O). ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ : 15.5 ($\underline{C}H_3CH_2O$); 34.7 (CH₃NH); 39.2 (CH₃SO₂); 64.4 (CH₃ $\underline{C}H_2O$); 80.8 (NCH₂O). MS m/z (%): 166 ([M⁺ - 1], 1);

138 (2); 124 (7); 123 (6); 122 (100); 109 (4); 108 (4); 94 (5); 80 (4); 60 (7); 59 (34); 44 (62); 43 (6); 42 (14). IR (film), ν : 2978, 2936, 2896, 1327, 1151, 1080, 946, 786, 519 cm⁻¹. HR MS obliczono dla [M⁺ + Na]: 190.0514 znaleziono: 190.0508.

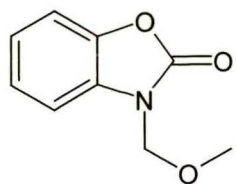
1-(metoksymetylo)-1,3-dihydro-indol-2-on, [1-(metoksymetylo)-2-oksindol] (3.33). Ciało



stałe. 6%. 1H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 3.35 (s, 3H, OCH₃); 3.61 (s, 2H, Ar \underline{CH}_2CO); 5.13 (s, 2H, NCH₂O); 6.95-7.35 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 35.9 (Ar $\underline{C}H_2CO$), 56.3 (OCH₃); 71.3 (NCH₂O); 109.5 (Ar); 122.9 (Ar); 123.9 (Ar); 124.4 (Ar); 128.0 (Ar); 143.4 (Ar);

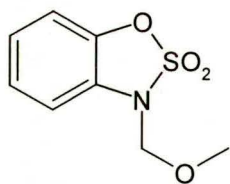
175.6 (CO). IR (KBr), ν : cm⁻¹. MS m/z (%): 177 (M⁺, 100), 162 (11); 147 (27); 146 (40); 134 (6); 132 (13); 119 (8); 118 (64); 117 (7); 104 (4); 91 (17); 90 (4); 89 (5); 77 (7); 65 (7); 59 (5); 45 (89); 39 (4). HR MS obliczono dla C₁₀H₁₁NO₂: 177.0789, znaleziono: 177.0780. t. top. 69-70 °C (EtOH) (lit.⁹⁹ 76-78 °C).

3-(metoksymetylo)-3*H*-benzoksazol-2-on (3.34). Ciało stałe. 94%. 1H NMR (500 MHz,

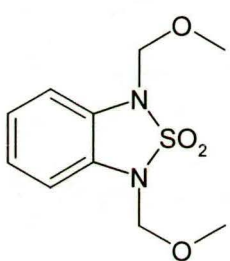


CDCl₃), δ : 3.40 (s, 3H, OCH₃); 5.24 (s, 2H, NCH₂O); 7.10-7.26 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 56.6 (OCH₃); 73.8 (NCH₂O); 109.3 (Ar); 109.9 (Ar); 123.0 (Ar); 130.0 (Ar); 142.5 (Ar); 154.4 (CO). IR (KBr), ν : 2937, 2830, 1763, 1485, 1354, 1254, 1120, 1095, 937, 753, 687 cm⁻¹.

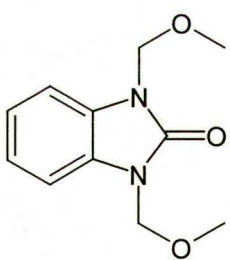
MS m/z (%): 179 (M⁺, 37); 164 (2); 149 (9); 148 (14); 134 (3); 120 (4); 77 (17); 65 (4); 51 (8); 45 (100). HR MS obliczono dla C₉H₉NO₃: 179.0582, znaleziono: 179.0600. t. top. 76-78 °C (EtOH).

2,2-ditlenek 3-(metoksymetylo)-1,2,3-benzoksatiazolu (3.35). Olej. 83%. ¹H NMR (500 MHz,

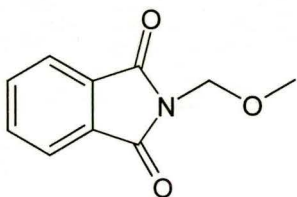
acetone-d₆), δ: 3.49 (s, 3H, OCH₃); 5.28 (s, 2H, NCH₂O); 7.13-7.34 (m, 4H, ArH). ¹³C NMR (500 MHz, acetone-d₆), δ: 57.0 (Ar); 78.1 (NCH₂O); 111.9 (Ar); 112.2 (Ar); 124.0 (Ar); 126.1 (Ar); 131.4 (Ar); 142.1 (Ar). IR (film), ν: 2937, 2850; 1485; 1374; 1266; 1215; 1179; 1107; 1077; 1034; 921; 859; 794; 744; 639; 545 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 215 (M⁺, 13); 185 (2); 184 (9); 148 (14); 174 (2); 120 (6); 106 (4); 93 (3); 78 (4); 45 (100); 43 (10). HR MS obliczono dla C₈H₉NO₄S: 215.02523, znaleziono: 215.02310.

2,2-ditlenek 1,3-bis(metoksymetylo)benzo[1,2,5]tiadiazolu (3.36). Ciało stałe. 53%. ¹H NMR

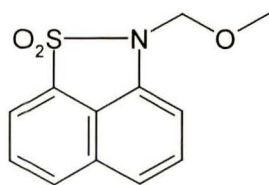
(500 MHz, acetone-d₆), δ: 3.44 (s, 3H, OCH₃); 5.20 (s, 2H, NCH₂O); 7.05-7.10 (m, 4H, ArH). ¹³C NMR (500 MHz, acetone-d₆), δ: 56.7 (OCH₃); 76.2 (NCH₂O); 110.4 (Ar); 123.3 (Ar); 129.4 (Ar). IR (KBr), ν: 3009, 2939, 2835, 1607, 1496, 1368, 1312, 1264, 1190, 1114, 1069, 1012, 883, 746, 588, 573, 505 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 258 (M⁺, 25); 228 (3); 227 (19); 182 (43); 133 (5); 131 (4); 119 (5); 118 (31); 77 (3); 45 (100). HR MS obliczono dla C₁₀H₁₄N₂O₄S: 258.0674, znaleziono: 258.0680. t. top. 80 °C (MeOH).

1,3-bis(metoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (3.37). Ciało stałe. 71%. ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃), δ: 3.36 (s, 6H, OCH₃); 5.23 (s, 4H, NCH₂O); 7.05-7.29 (m, 4H, ArH). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 56.2 (OCH₃); 72.4 (NCH₂O); 108.7 (Ar); 122.3 (Ar); 122.4 (Ar); 122.8 (Ar); 127.8 (Ar); 128.6 (Ar); 154.4 (CO). MS *m/z* (%): 222 (M⁺, 76); 192 (7); 191 (32); 175 (5); 162 (10); 161 (19); 160 (43); 147 (8); 146 (30); 119 (6); 118 (20); 90 (4); 45 (100). HR MS obliczono dla C₁₁H₁₄N₂O₃: 222.1004, znaleziono: 222.1042. t. top. 79-80 °C (heksan/octan etylu) (lit.¹³⁰ 109 °C).

2-(metoksymetylo)izoindol-1,3-dion, [N-(metoksymetylo)ftalimid] (3.38). Ciało stałe. 94%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 3.42 (s, 3H, OCH₃); 5.10 (s, 2H, NCH₂O); 7.71-8.01 (m, 4H, ArH). ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 57.9 (OCH₃); 69.3 (NCH₂O); 124.3 (Ar); 132.4 (Ar); 134.9 (Ar); 168.4 (CO). MS *m/z* (%): 191 (M⁺, 1); 176 (9); 161 (79); 160 (100); 148 (6); 133 (13); 132 (5); 130 (13); 105 (8); 104 (14); 77 (14); 76 (16); 66 (6); 52 (5); 51 (4); 50 (9); 45 (9). HR MS obliczono dla C₁₀H₉NO₃: 191.0582, znaleziono: 191.0596. t. top. 116-117 °C (EtOH) (lit.¹³¹ 113-115 °C).

1,1-ditlenek 2-(metoksymetylo)-2*H*-nafto[1,8-*cd*]izotiazolu, [*N*-(metoksymetylo)-1,8-nafto-

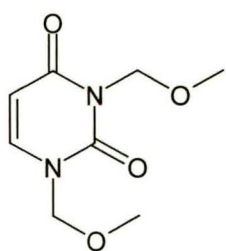
sultam] (3.39). Ciało stałe. 90%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 3.52 (s, 3H, OCH_3); 5.26 (s, 2H, NCH_2O); 6.96-8.14 (m, 6H, ArH). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 56.7 (OCH_3); 74.4 (NCH_2O); 104.6 (Ar); 119.0 (Ar); 119.1 (Ar); 119.9 (Ar); 128.1 (Ar); 129.4 (Ar); 130.1 (Ar); 130.6 (Ar); 131.3 (Ar); 135.5 (Ar). IR (KBr), ν : 2941, 2830, 1592, 1494, 1468,

1312, 1176, 1151, 1121, 983, 916, 812, 763, 578, 603, 529 cm^{-1} . MS m/z (%): 249 (M^{++} , 23); 219 (21); 218 (9); 188 (4); 154 (7); 127 (10); 77 (5); 75 (7); 74 (5); 61 (14); 45 (100); 33 (4). HR MS obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NSO}_3$: 249.0439, znaleziono: 249.0459. t. top. 90-91.5 $^\circ\text{C}$ (heksan/octan etylu).

1-(metoksymetylo)-1*H*-benzo[*cd*]indol-2-on, [*N*-(metoksymetylo)-1,8-naftolaktam] (3.40).

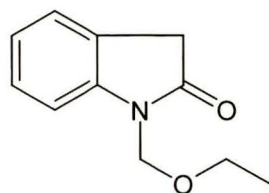
Ciało stałe. 79%. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 3.31 (s, 3H, OCH_3); 5.26 (s, 2H, NCH_2O); 6.85-8.18 (m, 6H, ArH). ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 56.9 (OCH_3); 72.0 (NCH_2O); 106.6 (Ar); 121.2 (Ar); 125.2 (Ar); 125.9 (Ar); 126.6 (Ar); 129.2 (Ar); 129.3 (Ar); 129.8 (Ar); 131.8

(Ar); 138.9 (Ar); 168.9 (CO). MS m/z (%): 213 (M^{++} , 63); 198 (9); 183 (52); 182 (100); 170 (8); 169 (4); 155 (5); 154 (20); 153 (4); 140 (5); 127 (23); 126 (7); 77 (8); 63 (7); 45 (23). t. top. 110-110.5 $^\circ\text{C}$ (heksan/octan etylu) (lit.⁷⁵ 107 $^\circ\text{C}$).

1,3-bis(metoksymetylo)-1*H*-pirymidyn-2,4-dion, [1,3-bis(metoksymetylo)uracyl] (3.41).

Ciało stałe. 59%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 3.28 (s, 3H, OCH_3); 3.29 (s, 3H, OCH_3); 5.08 (s, 2H, NCH_2O); 5.19 (s, 2H, NCH_2O); 5.76 (d, 1H, $^3\text{J} = 8$ Hz, $-\text{CH}=\text{}$); 7.76 (d, 1H, $^3\text{J} = 8$ Hz, $-\text{CH}=\text{}$). ^{13}C NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ : 56.1 (OCH_3); 56.8 (OCH_3); 71.2 (NCH_2O); 78.7 (NCH_2O); 100.7 ($-\text{CH}=\text{}$); 144.2 ($-\text{CH}=\text{}$); 151.3 (CO); 162.3 (CO). IR (KBr), ν : 3058,

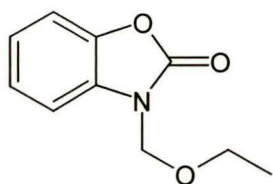
2942, 2828, 1728, 1682, 1457, 1370, 1278, 1086, 912, 832, 578, 553 cm^{-1} . MS m/z (%): 200 (M^{++} , 6); 185 (16); 170 (13); 169 (7); 157 (45); 155 (4); 127 (4); 125 (19); 112(8); 96 (30); 86 (10); 82 (22); 55 (4); 45 (100); 40 (6). t. top. 141-141.5 $^\circ\text{C}$ (EtOH).

1-(etoksymetylo)-1,3-dihydro-indol-2-on, [1-(etoksymetylo)-2-oksindol] (3.42). Ciało stałe.

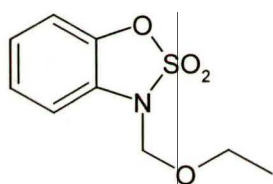
60%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.19 (t, 3H, $\text{J} = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3); 3.56 (q, 2H, $\text{J} = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3); 3.59 (s, 2H, Ar CH_2CO); 5.17 (s, 2H, NCH_2O); 7.02-7.30 (m, 4H, ArH). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 14.9 (OCH_2CH_3); 35.9 (Ar CH_2CO); 64.2

(OCH₂CH₃); 69.8 (NCH₂O); 109.6 (Ar); 122.8 (Ar); 123.9 (Ar); 124.4 (Ar); 127.9 (Ar); 143.6 (Ar); 175.5 (CO). IR (KBr), ν : 3064, 2971, 2898, 1717, 1616, 1491, 1468, 1340, 1253, 1090, 1009, 844, 745, 699 cm⁻¹. MS m/z (%): 191 (M⁺, 100); 162 (9); 148 (9); 147 (94); 146 (60); 134 (13); 133 (54); 132 (12); 105 (41); 104 (30); 91 (29); 90 (7); 89 (9); 78 (11); 77 (12); 65 (12); 59 (49); 51 (9); 41 (7). HR MS obliczono dla C₁₁H₁₃NO₂: 191.0946, znaleziono: 191.0919. t. top. 44-45 °C (EtOH).

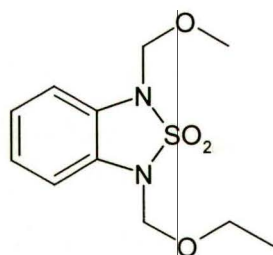
3-(etoksymetylo)-3H-benzoksazol-2-on (3.43). MS m/z (%) [GC/MS]: 193 (M⁺, 56); 164 (1); 163 (8); 149 (7); 148 (45); 135 (57); 106 (6); 91 (10); 77 (38); 65 (5); 59 (100).



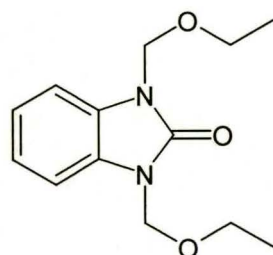
2,2-ditlenek 3-(etoksymetylo)-1,2,3-benzoksatiazolu (3.44). MS m/z (%) [GC/MS]: 229 (M⁺, 29); 199 (3); 184 (31); 171 (15); 120 (26); 105 (19); 106 (25); 92 (10); 79 (33); 78 (30); 65 (18); 59 (100).

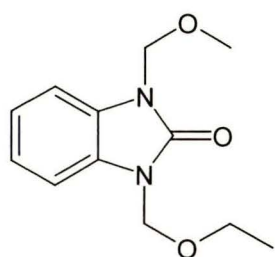


2,2-ditlenek 1-(etoksymetylo)-3-(metoksymetylo)benzo[1,2,5]tiadiazolu (3.45). MS m/z (%) [GC/MS]: 272 (M⁺, 25); 241 (8); 227 (12); 197 (3); 184 (4); 183 (3); 182 (42); 169 (5); 147 (8); 131(14); 129 (14); 119 (24); 118 (100); 105 (8); 104 (5); 92 (12); 91 (13); 78 (13); 77 (10); 65 (15); 64 (13); 59 (45); 51 (16); 45 (100).

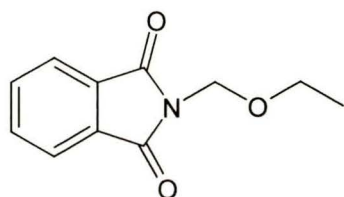


1,3-bis(etoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (3.46). MS m/z (%) [GC/MS]: 250 (M⁺, 95); 221 (2); 220 (2); 205 (46); 191 (4); 175 (15); 161 (26); 160 (100); 146 (70); 134 (52); 118 (25); 106 (23); 79 (11); 59 (50).



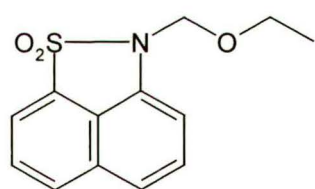
1-(etoksymetylo)-3-(metoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (3.47). MS *m/z* (%)

[GC/MS]: 236 (M^+ , 100); 206 (5); 205 (24); 191 (41); 175 (13); 161 (30); 160 (98); 146 (71); 134 (12); 118 (29); 106 (10); 90 (11); 59 (31); 45 (72).

2-(etoksymetylo)izoindol-1,3-dion, [*N*-(etoksymetylo)ftalimid] (3.48). Ciało stałe. 68%.

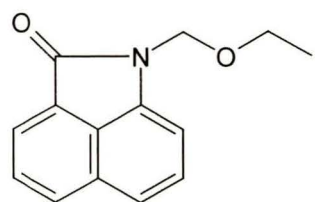
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.21 (t, 3H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.64 (q, 2H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 5.14 (s, 2H, NCH_2O); 7.74-7.93 (m, 4H, ArH). $^{13}\text{C NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 14.9 (OCH_2CH_3); 65.2 (OCH_2CH_3); 67.1 (NCH_2O); 123.5 (Ar);

131.8 (Ar); 134.2 (Ar); 167.8 (CO). MS *m/z* (%): 176 ($M^+ - 29$, 5); 161 (93); 160 (100); 148 (7); 133 (12); 132 (4); 130 (11); 105 (7); 104 (11); 77 (10); 76 (11); 59 (2); 50 (5). MS (ESI) *m/z*: 228 ($M^+ + \text{Na}^+$). t. top. 74-75 °C (EtOH) (lit.¹³¹ 83 °C).

1,1-ditlenek 2-(etoksymetylo)-2*H*-nafto[1,8-*cd*]izotiazolu, [*N*-(etoksymetylo)-1,8-naftosultam] (3.49). Ciało stałe. 89%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.24 (t, 3H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3); 3.75 (q, 2H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, OCH_2CH_3); 5.30 (s, 2H, NCH_2O); 7.07-8.14 (m, 6H, ArH). $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 14.7 (OCH_2CH_3); 64.6 (OCH_2CH_3); 72.8 (NCH_2O); 104.6

(Ar); 118.9 (Ar); 119.0 (Ar); 119.8 (Ar); 128.0 (Ar); 129.4 (Ar); 130.1 (Ar); 130.6 (Ar); 131.3 (Ar); 135.6 (Ar). IR (KBr), ν : 3064, 2979, 2927, 1627, 1592, 1493, 1463, 1375, 1315, 1274, 1178, 1098, 984, 914, 811, 750, 577 528 cm^{-1} . MS *m/z* (%): 263 (M^+ , 47); 233 (19); 219 (7); 218 (42); 205 (100); 172 (5); 141 (48); 140 (17); 128 (7); 127 (38); 115 (8); 114 (16); 113 (7); 77 (17); 63 (10); 59 (64); 43 (10). HR MS obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NSO}_3$: 263.0616, znaleziono: 263.0622. t. top. 130-131 °C (heksan/octan etylu).

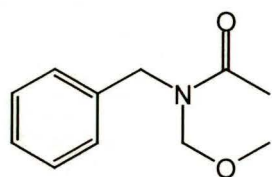
1-(etoksymetylo)-1*H*-benzo[*cd*]indol-2-on, [*N*-(etoksymetylo)-1,8-naftolaktam] (3.50). Ciało stałe. 61%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.18 (t, 3H, $^3\text{J} = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3); 3.61 (q, 2H, $^3\text{J} = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3); 5.38 (s, 2H, NCH_2O); 7.14-8.12 (m, 6H, ArH). $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 14.8 (OCH_2CH_3); 64.1 (OCH_2CH_3); 69.9 (NCH_2O); 106.1 (Ar);

120.5 (Ar); 124.4 (Ar); 125.3 (Ar); 125.9 (Ar); 128.6 (Ar); 129.1 (Ar); 131.1 (Ar); 138.3 (Ar); 168.1 (CO). MS *m/z* (%): 227 (M^+ , 32); 198 (6); 184 (11); 183 (100); 182 (82); 170 (13); 169

(40); 127 (29); 126 (10); 114 (11); 91 (10); 77 (16); 63 (11); 59 (12). t. top. 65-66 °C (heksan/octan etylu) (lit.⁷⁵ 69 °C).

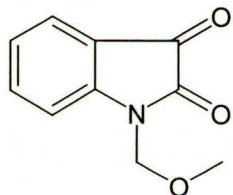
***N*-benzylo-*N*-(metoksymetylo)acetamid (3.58).** Olej. 56%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ:



2.24 (s, 3H, CH₃CO); 3.28 (s, 3H, CH₃O); 4.60 (s, 2H, PhCH₂); 4.67 (s, 2H, NCH₂O); 7.18-7.38 (s, 5H, Ph). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ:

21.3 (CH₃CO); 48.0 (PhCH₂); 55.3 (CH₃O); 79.5 (NCH₂O); 127.3 (Ph); 128.1 (Ph); 128.5 (Ph); 137.4 (Ph); 171.4 (CO). MS *m/z* (%): 193 (M⁺, 2); 178 (2); 162 (12); 161 (71); 148 (6); 120 (31); 119 (48); 118 (30); 106 (100); 102 (5); 92 (5); 91 (92); 79 (10); 65 (13); 60 (14); 45 (23); 43 (48). IR (KBr), ν: 3064, 3031, 2935, 2820, 1662, 1450, 1421, 1390, 1291, 1255, 1177, 1123, 1080, 1008, 735, 700 cm⁻¹. HR MS obliczono dla C₁₁H₁₅NO₂: 193.1091, znaleziono: 193.1102.

1-(metoksymetylo)indol-2,3-dion, [*N*-(metoksymetylo)izatyna] (3.61). Ciało stałe. 69%.



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 3.38 (s, 3H, OCH₃); 5.16 (s, 2H, NCH₂O); 7.05-7.79 (m, 4H, ArH). ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 57.3 (OCH₃); 72.3 (NCH₂O); 112.1 (Ar); 112.9 (Ar); 124.9 (Ar); 125.9 (Ar); 139.1 (Ar); 166.3 (CO); 182.0 (CO). IR (KBr), ν: 3095, 2945, 1727, 1605, 1467, 1346,

1287, 1183, 1110, 1094, 1077, 1032, 952, 910, 755, 634, 472 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 191 (M⁺, 26); 163 (9); 161 (5); 160 (2); 148 (9); 147 (13); 146 (100); 133 (3); 132 (18); 119 (7); 118 (8); 105 (6); 104 (4); 92 (6); 91 (4); 90 (19); 77 (19); 64 (5); 51 (11); 45 (37); 41 (19); 40 (10); 38 (5). t. top. 85-86 °C (heksan/octan etylu) (lit.¹³² 91 °C).

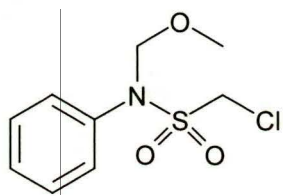
***N*-(metoksymetylo)-*N*-fenylometanosulfonamid (3.66).** Olej. 87%. ¹H NMR (400 MHz,



CDCl₃), δ: 2.99 (s, 3H, CH₃SO₂); 3.41 (s, 3H, CH₃O); 4.93 (s, 2H, NCH₂O); 7.30-7.46 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 40.3 (SO₂CH₂Cl); 55.8 (CH₃O); 83.0 (NCH₂O); 128.0 (Ph); 128.3 (Ph); 129.3 (Ph); 136.9 (Ph). MS *m/z* (%): 215 (M⁺, 23); 185 (23); 184 (17); 106 (9);

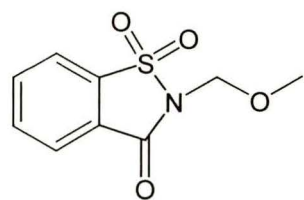
105 (20); 104 (9); 93 (5); 92 (7); 91 (7); 77 (14); 65 (4); 51 (6); 45 (100).

Chloro-*N*-(metoksymetylo)-*N*-fenylometanosulfonamid (3.68). 91%. ¹H NMR (400 MHz,



CDCl₃), δ: 3.44 (s, 3H, CH₃O); 4.53 (s, 2H, SO₂CH₂Cl); 5.09 (s, 2H, NCH₂O); 7.37-7.48 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 54.5 (CH₃O); 55.8 (SO₂CH₂Cl); 84.4 (NCH₂O); 128.8 (Ph); 128.9 (Ph); 129.7 (Ph); 137.9 (Ph). MS *m/z* (%): 249 (M⁺, 7); 219 (7); 218 (5); 105

(10); 104 (5); 92 (3); 77 (7); 45 (100). t. top. 66-67 °C (heksan/octan etylu) (lit.² 67-68 °C).

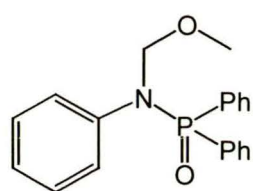
1,1-ditlenek-2-(metoksymetylo)-2,3-dihydro-1,2-benzizotiazol-3-on, [N-(metoksymetylo)-

sacharyna] (3.72). Ciało stałe. 68%. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃), δ:

3.51 (s, 3H, OCH₃); 5.25 (s, 2H, NCH₂O); 7.78-8.18 (m, 4H, ArH).

¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 58.2 (OCH₃); 71.7 (NCH₂O); 121.7 (Ar); 126.1 (Ar); 127.3 (Ar); 135.8 (Ar); 138.3 (Ar); 159.8 (CO). MS

m/z (%): 226 ([M⁺ - 1], 1); 197 (29); 196 (100); 184 (8); 169 (12); 162 (7); 148 (20); 133 (40); 132 (12); 130 (6); 105 (16); 104 (21); 77 (20); 76 (20); 51 (13); 45 (49). MS (ESI) *m/z*: 250 (M⁺ + Na⁺). t. top. 85-86 °C (EtOH) (lit.⁹² 84.5-85 °C).

***N*-(metoksymetylo)-*N*-(difenylfosfino)anilina (3.74).** Olej. 92%. ¹H NMR (400 MHz,

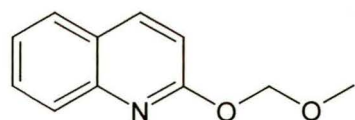
DMSO-*d*₆), δ: 3.09 (s, 3H, CH₃O); 4.62 (d, 2H, ³J = 13.2 Hz, NCH₂O);

6.94-7.90 (m, 15H, Ph). ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 54.7 (CH₃O);

82.4 (d, 1C, ²J = 6.4 Hz, NCH₂O); 124.9 (Ph); 125.6 (Ph); 125.7 (Ph);

128.4 (Ph); 128.5 (Ph); 128.7 (Ph); 130.8 (Ph); 131.8 (Ph); 131.9 (Ph);

132.2(Ph); 132.3 (Ph); 134.8 (Ph); 143.3 (Ph). MS *m/z* (%): 337 (M⁺, 1); 307 (1); 306 (3); 232 (37); 231 (100); 220 (16); 219 (37); 213 (4); 202 (15); 201 (14); 200 (8); 199 (52); 155 (19); 153 (6); 152 (13); 136 (10); 134 (13); 125 (5); 109 (9); 106 (7); 92 (12); 91 (11); 78 (9); 77 (54); 62 (12); 51 (24); 47 (8); 45 (25); 43 (24). IR (film), ν: 3056, 2925, 1594, 1492, 1439, 1243, 1198, 1118, 1043, 883, 755, 723, 697, 549 cm⁻¹. HR MS obliczono dla C₂₀H₂₀NO₂P: 337.1231, znaleziono: 337.1225.

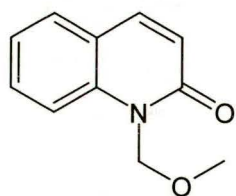
2-(metoksymetoksy)chinolina, [O-(metoksymetylo)karbostyryl] (3.76). Ciało stałe. 29%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 3.58 (s, 3H, OCH₃); 5.70 (s, 2H,

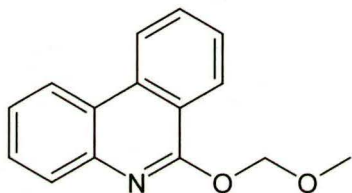
OCH₂O); 6.94 (d, ³J = 8.8 Hz, -CH=); 7.32-7.88 (m, 4H, ArH);

8.00 (d, 1H, ³J = 8.8 Hz, -CH=). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃), δ:

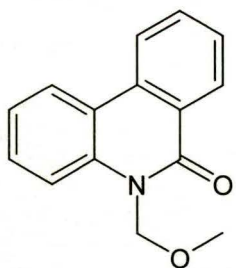
57.4 (OCH₃); 92.0 (OCH₂O); 112.9 (-CH=); 124.3 (Ar); 125.3 (Ar); 127.3 (Ar); 127.5 (Ar); 129.5 (-CH=); 139.1 (Ar); 146.3 (Ar); 160.9 (-N=C=). IR (KBr), ν: 3052, 2954, 2828, 1619, 1609, 1574, 1508, 1429, 1384, 1315, 1238, 1157, 1088, 981, 945, 823, 757 cm⁻¹. MS *m/z* (%): 189 (M⁺, 13); 174 (40); 159 (39); 158 (22); 147 (8); 146 (83); 145 (6); 131 (5); 130 (13); 129 (30); 128 (62); 117 (7); 116 (9); 102 (8); 101 (12); 89 (18); 77 (12); 76 (5); 63 (13); 62 (6); 51 (10); 50 (9); 45 (100); 39 (13). t. top. 62-63 °C (heksan/octan etylu) (lit.¹³³ 66-67 °C).

1-(metoksymetylo)-1*H*-chinolin-2-on, [*N*-(metoksymetylo)karbostyryl] (3.77). Ciało stałe.

71%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 3.41 (s, 3H, OCH_3); 5.71 (s, 2H, NCH_2O); 6.63 (d, 1H, $^3J = 9.5$ Hz, $-\text{CH}=\text{}$); 7.15-7.60 (m, 4H, ArH); 7.64 (d, 1H, $^3J = 9.5$ Hz, $-\text{CH}=\text{}$). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 56.2 (OCH_3); 72.8 (NCH_2O); 114.9 (Ar); 120.4 (Ar); 121.1 ($-\text{CH}=\text{}$); 122.4 (Ar); 128.3 (Ar); 130.4 (Ar); 138.8 (Ar); 139.9 ($-\text{CH}=\text{}$); 162.4 (CO). IR (KBr), ν : 3035, 2938, 2838, 1654 (br); 1593, 1455, 1308, 1252, 1113, 1072, 1040, 914, 860, 838, 756 cm^{-1} . MS m/z (%): 189 (M^+ , 58); 174 (63); 159 (36); 158 (28); 147 (10); 146 (100); 131 (7); 130 (22); 129 (34); 128 (86); 117 (6); 116 (8); 103 (11); 102 (11); 90 (7); 89 (15); 77 (22); 76 (6); 75 (8); 63 (11); 51 (16); 50 (7); 45 (63); 39 (7). HR MS obliczono dla $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 189.0767, znaleziono: 189.0789. t. top. 60-61 °C.

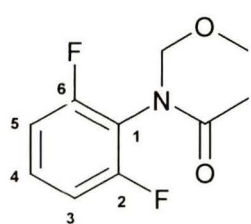
6-(metoksymetoksy)fenantrydyna, [*O*-(metoksymetylo)fenantryd-6-on] (3.79). Ciało stałe.

12%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 3.65 (s, 3H, OCH_3); 5.89 (s, 2H, OCH_2O); 7.44-8.55 (m, 8H, ArH). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 57.6 (OCH_3); 92.3 (OCH_2O); 119.8 (Ar); 121.8 (Ar); 122.0 (Ar); 122.6 (Ar); 124.6 (Ar); 124.9 (Ar); 127.2 (Ar); 128.1 (Ar); 128.7 (Ar); 130.9 (Ar); 135.0 (Ar); 142.9 (Ar); 157.6 ($-\text{N}=\text{C}=\text{}$). IR (KBr), ν : 3061, 2945, 2825, 1591, 1488, 1471, 1352, 1323, 1152, 1063, 953, 756, 726, 667 cm^{-1} . MS m/z (%): 239 (M^+ , 45); 224 (61); 209 (32); 208 (20); 197 (13); 196 (100); 195 (10); 181 (5); 180 (20); 179 (36); 177 (10); 167 (9); 166 (21); 152 (12); 151 (14); 140 (14); 139 (10); 75 (5); 45 (46). HR MS obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 239.0914, znaleziono: 239.0946. t. top. 52-53 °C.

5-(metoksymetylo)-5*H*-fenantrydyn-6-on, [*N*-(metoksymetylo)fenantryd-6-on] (3.80). Ciało stałe.

62%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 3.44 (s, 3H, OCH_3); 5.76 (s, 2H, NCH_2O); 7.20-8.54 (m, 8H, ArH). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 56.3 (OCH_3); 73.5 (NCH_2O); 115.9 (Ar); 118.9 (Ar); 121.4 (Ar); 122.7 (Ar); 122.8 (Ar); 124.9 (Ar); 127.7 (Ar); 128.9 (Ar); 129.3 (Ar); 132.6 (Ar); 133.8 (Ar); 136.7 (Ar); 162.1 (CO). MS m/z (%): 239 (M^+ , 85); 224 (85); 209 (26); 208 (22); 197 (13); 196 (100); 180 (13); 179 (31); 178 (66); 166 (17); 152 (16); 151 (9); 140 (8); 139 (9); 76 (6); 45 (37). t. top. 87-88 °C (heksan/octan etylu) (lit.¹³⁴ 93-94 °C).

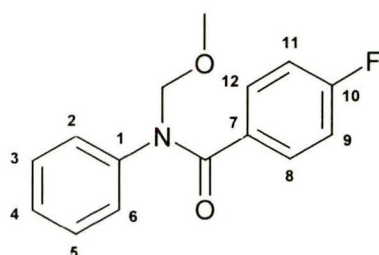
***N*-(2,6-difluorofenyl)-*N*-(metoksymetylo)acetamid (3.85).** Olej. 62%. ^1H NMR (200 MHz,



CDCl_3), δ : 1.93 (s, 3H, COCH_3); 3.44 (s, 3H, OCH_3); 5.07 (s, 2H, NCH_2O); 6.85-7.42 (m, 3H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$). ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3), δ : 21.7 (COCH_3); 56.7 (OCH_3); 77.7 (NCH_2O); 112.3 (dd, 2C, $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^4J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz, C-3,5 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 129.9 (t, 1C, $^3J_{\text{C-F}} = 9.9$ Hz, C-4 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 159.1 (d, 2C, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Hz, C-2,6 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 171.4 (CO). IR (film), ν :

3072, 2951, 2896, 2829, 1688, 1594, 1499, 1475, 1375, 1291, 1242, 1130, 1072, 1005, 919, 793, 572 cm^{-1} . MS m/z (%): 215 (M^+ , 4); 200 (11); 173 (22); 158 (10); 155 (4); 143 (7); 142 (52); 141 (43); 140 (20); 129 (7); 120 (5); 113 (5); 83 (10); 57 (10); 45 (100). HR MS obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2$: 215.0758, znaleziono: 215.0735.

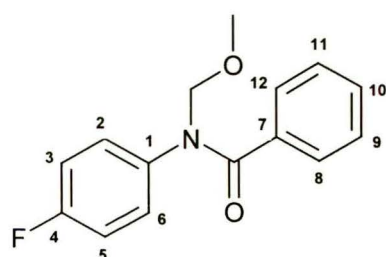
***N*-fenyl-*N*-(metoksymetylo)-4-fluorobenzamid (3.86).** Olej. 61%. ^1H NMR (200 MHz,



CDCl_3), δ : 3.48 (s, 3H, OCH_3); 5.24 (s, 2H, NCH_2O); 6.83-7.44 (m, 9H, Ph). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 56.7 (OCH_3); 80.3 (NCH_2O); 114.9 (d, 2C, $^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz, C-9,11 $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 127.0 (Ph); 127.2 (Ph); 129.2 (Ph); 131.1 (d, 2C, $^3J_{\text{C-F}} = 8.75$ Hz, C-8,12 $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 131.4 (d, 1C, $^4J_{\text{C-F}} = 3.25$ Hz, C-7 $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 142.9

(C-1 Ph); 163.5 (d, 1C, $^1J_{\text{C-F}} = 249$ Hz, C-10 $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 170.3 (CO). IR (film), ν : 3066, 2940, 2826, 1659, 1601, 1508, 1495, 1302, 1229, 1158, 1093, 1030, 913, 848, 760, 702, 597 cm^{-1} . MS m/z (%): 259 (M^+ , 16); 244 (13); 228 (2); 199 (5); 198 (5); 123 (100); 105 (54); 95 (29); 77 (8); 75 (6); 45 (26). HR MS obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$: 259.1008, znaleziono: 259.1056.

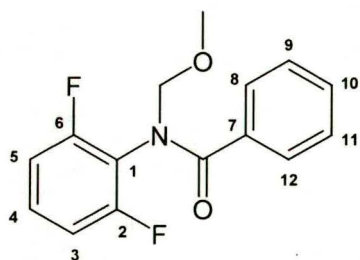
***N*-(4-fluorofenyl)-*N*-(metoksymetylo)benzamid (3.87).** Ciało stałe. 58%. ^1H NMR (500 MHz,



CDCl_3), δ : 3.47 (s, 3H, OCH_3); 5.20 (s, 2H, NCH_2O); 6.82-7.42 (m, 9H, Ph i $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 52.7 (OCH_3); 80.8 (NCH_2O); 116.5 (d, 2C, $^2J_{\text{C-F}} = 22.3$ Hz, C-3,5 $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 128.5 (Ph); 129.1 (Ph); 129.5 (Ph); 129.6 (Ph); 130.7 (Ph); 141.9 (C-1 $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 161.7 (d, 1C, $^1J_{\text{C-F}} = 246$ Hz, C-4

$\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$); 171.9 (CO). IR (KBr), ν : 3072, 2940, 2825, 1650, 1598, 1506, 1445, 1373, 1312, 1292, 1223, 1191, 1099, 1069, 906, 846, 792, 735, 703, 656, 607 cm^{-1} . MS m/z (%): 259 (M^+ , 16); 244 (5); 228 (2); 199 (4); 198 (4); 123 (55); 106 (8); 105 (100); 95 (5); 77 (40); 51 (9); 45 (21). HR MS obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$: 259.1008, znaleziono: 259.0978. t. top. 58-58.5 $^\circ\text{C}$ (H_2O).

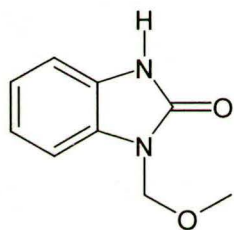
***N*-(2,6-difluorofenyl)-*N*-(metoksymetylo)benzamid (3.88).** Ciało stałe. 67%. ^1H NMR



(500 MHz, CDCl_3), δ : 3.55 (s, 3H, OCH_3); 5.25 (s, 2H, NCH_2O), 6.71-7.80 (m, 8H, Ph i $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 57.4 (OCH_3); 78.5 (NCH_2O); 111.9 (d, 2C, $^2J_{\text{C-F}} = 22.9$ Hz, C-3,5 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 127.8 (Ph); 129.4 (t, 1C, $^3J_{\text{C-F}} = 9.9$ Hz, C-4 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 135.0 (Ph); 158.7 (d, 2C, $^1J_{\text{C-F}} = 250.9$ Hz, C-2,6 $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 172.2 (CO). IR (KBr), ν : 3068, 3003, 2954, 2840, 1673, 1592, 1500,

1474, 1395, 1371, 1303, 1240, 1171, 1093, 993, 913, 798, 725, 699, 631, 595 cm^{-1} . MS m/z (%): 277 (M^+ , 12); 262 (10); 217 (5); 216 (3); 142 (9); 141 (87); 140 (13); 120 (4); 113 (3); 105 (100); 77 (58); 63 (4); 51 (16); 45 (26). HR MS obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$: 277.0914, znaleziono: 277.0937. t. top. 60 $^\circ\text{C}$ (EtOH).

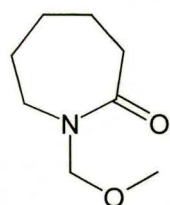
1-(metoksymetylo)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (3.126). Ciało stałe. 29%. ^1H NMR



(400 MHz, CDCl_3), δ : 3.34 (s, 3H, OCH_3); 5.30 (s, 2H, NCH_2O); 7.06-7.30 (m, 4H, ArH), 10.44 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 56.1 (OCH_3); 71.9 (NCH_2O); 108.8 (Ar); 121.5 (Ar); 122.2 (Ar); 122.4 (Ar); 127.9 (Ar), 129.4 (Ar); 155.7 (CO). IR (KBr), ν : 3357, 2942, 1701, 1492, 1420, 1388, 1371, 1197, 1087, 1050, 759, 680, 604 cm^{-1} . MS m/z (%):

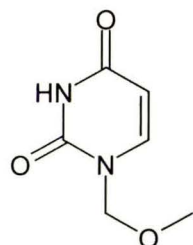
178 (M^+ , 76); 163 (7); 148 (69); 147 (100); 145 (8); 135 (4); 119 (32); 118 (8); 106 (7); 92 (11); 91 (5); 65 (7); 45 (83); 39 (4). HR MS obliczono dla $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: 178.0742, znaleziono: 178.0730. t. top. 110-112 $^\circ\text{C}$ (EtOH).

1-(metoksymetylo)azepan-2-on, [*N*-(metoksymetylo)kaprolaktam] (3.131). Olej. 68%.

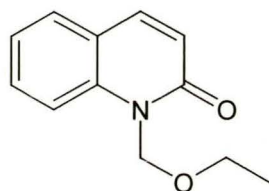


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.73 (m, 6H, CH_2); 2.56 (m, 2H, CH_2); 3.30 (s, 3H, OCH_3); 3.42 (m, 2H, CH_2); 4.79 (s, 2H, NCH_2O). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 23.5 (CH_2); 28.8 (CH_2); 29.9 (CH_2); 37.3 (CH_2); 47.9 (CH_2); 55.8 (OCH_3); 78.0 (NCH_2O); 177.1 (CO). MS m/z (%): 157 (M^+ , 5); 142 (100); 127

(7); 126 (33); 115 (7); 114 (63); 97 (6); 96 (17); 87 (5); 79 (5); 69 (19); 60 (6); 46 (9); 45 (71); 44 (21); 43 (19); 41 (29); 39 (11). HR MS obliczono dla $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 157.1103, znaleziono: 157.1087.

1-(metoksymetylo)-1*H*-pirymidyn-2,4-dion, [1,3-bis(metoksymetylo)uracyl] (3.132). Ciało

stałe. 22%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 3.27 (s, 3H, OCH₃); 5.02 (s, 2H, NCH₂O); 5.61 (d, 1H, $^3J = 8$ Hz, -CH=); 7.68 (d, 1H, $^3J = 8$ Hz, -CH=); 11.32 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 55.9 (OCH₃); 77.5 (NCH₂O); 101.5 (-CH=); 144.8 (-CH=); 150.8 (CO); 163 (CO). MS m/z (%): 156 (M^+ , 11); 141 (33); 126 (7); 125 (5); 82 (17); 45 (100); 41 (3); 40 (6). t. top. 152-153 °C (EtOH) (lit.¹³⁵ 153-156 °C).

1-(etoksymetylo)-1*H*-chinolin-2-on, [*N*-(etoksymetylo)karbostyryl] (3.139). Ciało stałe. 71%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 1.19 (t, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, OCH₂CH₃); 3.67 (q, 2H, $^3J = 6.8$ Hz, OCH₂CH₃); 5.78 (s, 2H, NCH₂O); 6.65 (d, 1H, $^3J = 9.6$ Hz, -CH=); 7.23-7.55 (m, 4H, ArH); 7.68 (d, 1H, $^3J = 9.2$ Hz, -CH=). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 15.1 (OCH₂CH₃); 64.4 (OCH₂CH₃); 71.7 (NCH₂O); 115.4 (Ar); 120.6 (Ar); 121.4 (-CH=);

122.6 (Ar); 128.5 (Ar); 130.6 (Ar); 139.1 (Ar); 140.1 (-CH=); 162.7 (CO). IR (KBr), ν : 2972, 1670, 1593, 1453, 1250, 1099, 1077, 832, 753 cm^{-1} . MS m/z (%): 203 (M^+ , 25); 174 (32); 159 (100); 158 (33); 146 (92); 145 (34); 129 (28); 128 (61); 117 (24); 103 (8); 91 (2); 90 (10); 79 (13); 77 (16); 63 (5); 59 (12); 51 (10). AE: obliczono dla C₁₂H₁₃NO₂: C 70.93%, H 6.40%, N 6.89%, znaleziono: C 71.11%, H 6.50%, N 6.81%. t. top. 34-35 °C (heksan/octan etylu).

6. Literatura

1. F. W. McLafferty, F. Turecek, *"Interpretation of mass spectra"* University Science Books, Mill Valley, California (1993).
2. W. Danikiewicz, K. Wojciechowski, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **10**, 36 (1996).
3. A. Blair, N. Kazerouni, *Cancer Causes & Control* **8**, 473 (1997).
4. J. L. Holmes, *Org. Mass Spectrom.* **20(3)**, 169 (1985).
5. E. de Hoffmann, J. Charette, V. Stroobant, *"Spektrometria mas"* WNT, Warszawa (1998).
6. R. A. W. Johnstone, M. R. Rose, *"Spektrometria mas. Podręcznik dla chemików i biochemików."* PWN, Warszawa (2001).
7. R. G. Cooks, J. H. Beynon, R. M. Caprioli, G. R. Lester, *"Metastable ions"* Elsevier, Amsterdam (1973).
8. J. L. Holmes, A. D. Osborne, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **23**, 189 (1977).
9. Z. Szilagyí, K. Vekey, *Eur. Mass Spectrom.* **1**, 507 (1995).
10. D. A. Laude, C. L. Johlman, R. S. Brown, D. A. Weil, *Mass Spectrom. Rev.* **5**, 107 (1986).
11. J. F. J. Todd, *Mass Spectrom. Rev.* **10**, 3 (1991).
12. A. Maccol, *Org. Mass Spectrom.* **17**, 1 (1982).
13. R. T. Sanderson, *J. Org. Chem.* **47**, 3835 (1982).
14. K. Pihlaja, K. Rossi, P. Vainiotalo, *J. Chem. Eng. Data* **30**, 387 (1985).
15. L. Radom, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **118/119**, 339 (1992).
16. B. J. Smith, L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 4885 (1993).
17. M. Alcamí, O. Mo, M. Yanez, *Mass Spectrom. Rev.* **20**, 195 (2001).
18. L. Radom, *Org. Mass Spectrom.* **26**, 359 (1991).
19. N. Goldberg, H. Schwarz, *Acc. Chem. Res.* **27**, 347 (1994).
20. M. Karni, A. Mandelbaum, *Org. Mass Spectrom.* **15**, 1980 (1980).
21. P. Longevialle, *Adv. Mass Spectrom.* **13**, 347 (1995).
22. P. Longevialle, *Mass Spectrom. Rev.* **11**, 157 (1992).
23. R. D. Bowen, *Acc. Chem. Res.* **24**, 364 (1991).
24. S. Hammerum, K. R. Jennings, *"Fundamentals of Gas Phase Ion Chemistry"* Kluwer Academic Publisher, the Netherlands, 379 (1991).
25. H. F. Grützmacher, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **118/119**, 825 (1992).
26. G. Bouchoux, *Trends Org. Chem.* **4**, 161 (1993).

27. S. Tajima, O. Sekiguchi, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.* **44(2)**, 133 (1996).
28. T. H. Morton, *Org. Mass Spectrom.* **27**, 353 (1992).
29. D. J. McAdoo, T. H. Morton, *Acc. Chem. Res.* **26(6)**, 295 (1993).
30. U. F. G. Thielking, H. F. Grützmacher, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **3**, 417 (1992).
31. E. P. Burrows, *Mass Spectrom. Rev.* **14**, 107 (1995).
32. M. A. Freitas, R. A. J. O'Hair, T. D. Williams, *J. Org. Chem.* **62(18)**, 6112 (1997).
33. R. A. J. O'Hair, M. Freitas, S. Gronert, J. A. R. Schmidt, T. D. Williams, *J. Org. Chem.* **60(7)**, 1990 (1995).
34. M. A. Freitas, R. A. J. O'Hair, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **175**, 107 (1998).
35. Ya-Ping Tu, J. L. Holmes, *J. Am. Chem. Soc. Mass Spectrom.* **10**, 386 (1999).
36. M. A. Freitas, R. A. J. O'Hair, S. Dua, J. H. Bowie, *Chem. Commun.* **15**, 1409 (1997).
37. E. J. Alvarez, J. S. Brodbelt, *J. Mass Spectrom.* **30**, 625 (1995).
38. H. E. Audier, T. B. McMahon, *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 8294 (1994).
39. G. van der Rest, G. Bouchoux, H. E. Audier, *Eur. Mass Spectrom.* **4(5)**, 339 (1998).
40. H. E. Audier, T. B. McMahon, *J. Mass Spectrom.* **32**, 201 (1997).
41. Z. Karpas, M. Meot-Ner (Mautner), *J. Phys. Chem.* **93(5)**, 1859 (1989).
42. J. E. Szulejko, J. J. Fisher, T. B. McMahon, J. Wronka, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **83**, 147 (1988).
43. D. A. Fairley, G. B. I. Scott, C. G. Freeman, R. G. A. R. Maclagan, M. J. McEwan, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **92(8)**, 1305 (1996).
44. P. F. Wilson, M. J. McEwan, M. Meot-Ner, *Int. J. Mass Spectrom.* **132**, 149 (1994).
45. O. Satoshi, Y. Abe, S. Tanigguchi, S. Yamabe, *J. Am. Chem. Soc.* **109(2)**, 295 (1987).
46. C. Sanchez-Brunete, L. Martinez, J. L. Tadeo, *J. Agric. Food Chem.* **42**, 2210 (1994).
47. T. L. Potter, T. L. Carpenter, *Environ. Sci. Technol.* **29**, 1557 (1995).
48. S. E. Stein, A. A. Levitsky, O. V. Fateer, W. G. Mallard, O. D. Sparkman, "NIST Mass Spectral Search Program for the NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library", USA (1995).
49. G. R. Eykholt, D. T. Davenport, *Environ. Sci. Technol.* **32**, 1482 (1998).
50. H. H. Zheng, C. M. Ye, *Environ. Sci. Technol.* **35**, 2889 (2001).
51. N. E. Jacobsen, M. Sanders, R. F. Toia, J. E. Casida, *J. Agric. Food Chem.* **39**, 1342 (1991).
52. P. D. Capel, L. Ma, B. R. Schroyer, S. J. Larson, T. A. Gilchrist, *Environ. Sci. Technol.* **29(6)**, 1702 (1995).
53. S. Chiron, J. Abian, M. Ferres, F. Sanches-Baeza, A. Messeguer, D. Barcelo, *Environ. Toxicol. Chem.* **14(8)**, 1287 (1995).

54. S. Mangiapan, E. Benfenati, P. Grasso, M. Terrenti, M. Pregiolato, G. Pagani, D. Barcelo, *Environ. Sci. Technol.* **31**, 3637 (1997).
55. A.G. Giumanini, G. Verardo, S. Cauci, *J. Prakt. Chem.* **329(3)**, 417 (1987).
56. R. A. W. Johnstone, D. W. Payling, *Chem. Commun.*, 826 (1967).
57. T. W. Bentley, R. A.W. Johnstone, *J. Chem. Soc. B*, 1804 (1971).
58. T. J. Broxton, J. E. Rowe, *Org. Mass. Spectrom.* **12**, 185 (1977).
59. Q. N. Porter, "Mass spectrometry of heterocyclic compounds", Second Edition John Wiley & Sons, Parkville Victoria (1985).
60. T. Hino, M. Nakagawa, K. Tsuneoka, S. Misawa, S. Akaboshi, *Chem. Pharm. Bull.* **17**, 1651 (1969).
61. R. F. C. Brown, M. Butcher, *Aust. J. Chem* **25**, 149 (1972).
62. J. A. Ballantine, R. G. Fenwick, M. Alam, *Org. Mass Spectrom.* **1**, 467 (1968).
63. M. Butcher, *Org. Mass Spectrom.* **5**, 759 (1971).
64. M. Tanabe, L. R. Dehn, R. R. Bramhall, *J. Agric. Food Chem.* **22**, 54 (1974).
65. C. M. Anderson, R. N. Warrenner, C. S. Barnes, *Chem. Commun.*, 166 (1968).
66. J. L. Cotter, R. A. Dine-Hart, *Org. Mass Spectrom.* **4**, 315 (1970).
67. W. Danikiewicz, K. Wojciechowski, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **7**, 763 (1993).
68. W. Danikiewicz, K. Wojciechowski, *Org. Mass Spectrom.* **28**, 853 (1993).
69. W. Danikiewicz, K. Wojciechowski, *Eur. Mass Spectrom.* **3**, 55 (1997).
70. W. Danikiewicz, "Reakcje eliminacji cząsteczek obojętnych w procesach fragmentacji wybranych związków aromatycznych w wyniku jonizacji elektronowej." (Rozprawa habilitacyjna) IChO PAN, Warszawa (1998).
71. K. C. C. Bancroft, L. H. M. Guiudi, A. F. Temple, B. J. Millard, *Org. Mass Spectrom.* **6**, 1313 (1972).
72. K. K. Andersen, D. D. Bray, S. Chumpradit, M. E. Clark, G. J. Habgood, C. D. Hubbad, K. M. Young, *J. Org. Chem.* **56(23)**, 6508 (1991).
73. H. Hettler, H. M. Schiebel, H. Budzikiewicz, *Org. Mass Spectrom.* **2**, 1117 (1969).
74. W. M. Abdou, H. A. Abd El, M. R. Mahran, *Z. Naturforsch. B* **45** (1990).
75. W. Wendelin, G. Guebitz, U. Pracher, *J. Heterocycl. Chem.* **24**, 1381 (1987).
76. M. A. Baldwin, G. J. Langley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 347 (1988).
77. T. Blumenthal, R. G. Gills, Q. N. Porter, L. L. Yeoh, *Org. Mass Spectrom.* **26**, 247 (1991).
78. S. Yamada, Y. Kamiyama, M. Ohashi, *Org. Mass Spectrom.* **15(1)**, 1 (1980).

79. R. M. Claramunt, J. Dotor, D. Sanz, C. Foces-Foces, A. Llama-Saiz, J. Elguero, R. Flammang, J. P. Morizur, E. Chapon, J. Tortajada, *Helv. Chim. Acta* **77**, 121 (1994).
80. J. Mitera, V. Kubelka, *Org. Mass Spectrom.* **5**, 651 (1971).
81. J. Kaminski, M. Pachulska, R. Stolarski, Z. Kazimierczuk, *Tetrahedron* **53(7)**, 2609 (1997).
82. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *"Protective groups in organic synthesis"* J. Wiley, New York (1991).
83. D. W. Kolpin, B. K. Nations, D. A. Goolsby, E. M. Thurman, *Environ. Sci. Technol.* **30**, 1459 (1996).
84. J. P. Chupp, J. F. Olin, H. K. Landwehr, *J. Org. Chem.* **34(5)**, 1192 (1968).
85. A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaoudon, *Synth. Commun.* **22(26)**, 2381 (1992).
86. G. A. Olah, K. K. Laali, Q. Wang, G. K. Surya Prakash, *"Onium Ions"* John Wiley & Sons, INC, New York (1998).
87. A. P. Venkov, M. M. Minkov, L. K. Lukanov, *Synth. Commun.* **19(11-12)**, 2133 (1989).
88. Houben-Weyl, *"Methoden der organischen Chemie. O/N-Acetale"* Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1991).
89. T. Shono, Y. Matsumura, K. Inoue, H. Ohmizu, S. Kashimura, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5753 (1982).
90. A. Zawadowska, *Acta Pol. Pharm.* **32**, 33 (1975).
91. M. B. Smith, B. T. Dembofsky, Y. C. Son, *J. Org. Chem.* **59**, 1719 (1994).
92. R. G. Petti, A. J. Settepani, *J. Org. Chem.* **27**, 1714 (1962).
93. Z. H. Boehme, *"Iminium salts in chemistry"* w *Adv. Org. Chem.* **9** (1976).
94. P. A. Orlova, A. G. Syrov, I. A. Savoctianova, U. I. Baykov, *Zh. Obshch. Khim.* **61(9)**, 2024 (1991).
95. R. Moreira, E. Mendes, T. Calheeiros, M. J. Bacelo, J. Iley, *Tetrahedron Lett.* **35(38)**, 7107 (1994).
96. J. Barluenga, A. M. Bayon, P. Campos, G. Asensio, E. Gonzalez-Nunez, Y. Morlina, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1631 (1988).
97. J. March, *"Advanced organic chemistry. Reactions, mechanism and structure"* John Wiley & Sons, USA, 5 th ed (1992).
98. B. G. Zupancic, M. Spocic, *Synthesis*, 942 (1982).
99. W. Jeh-Jeng, H. Wan-Ping, *J. Org. Chem.* **64(15)**, 5725 (1999).
100. H. Boehme, A. Ingendoh, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 381 (1978).
101. J. B. Bicking, S. F. Kwong, M. H. Fisher, W. H. Nicholson, *J. Med. Chem.* **8**, 95 (1965).

102. P. Cauliez, B. Rigo, D. Fasseur, D. Couturier, *J. Heterocycl. Chem.* **28**, 1143 (1991).
103. H. Boehme, G. Berg, *Chem. Ber.* **99**, 2127 (1966).
104. R. Erbea, S. Panossian, C. Giordano, *Synthesis*, 250 (1977).
105. T. J. N. Watson, Patent (Hoechst Marion Roussell, Inc., USA) **U.S. US 5,808,071** (Cl. 546-18; CO7D217/02), CA: 129: 245055g (1998).
106. O. O. Orfeo, A. C. Renee, B. Rodolfo, *J. Heterocycl. Chem.* **23**, 1701 (1986).
107. S. Ozaki, Y. Watanabe, T. Hoshiko, T. Nagase, T. Ogasawara, H. Furukawa, A. Uemura, K. Ishikawa, H. Mori, A. Hoshi, M. Iigo, R. Tokuzen, *Chem. Pharm. Bull.* **34(1)**, 150 (1986).
108. T. Kitagawa, J. Ito, Ch. Tsutsui, *Chem. Pharm. Bull.* **42(9)**, 1931 (1994).
109. K. G. Muzic, R. A. Lapina, *Zh. Obshch. Khim.* **23**, 1512 (1953).
110. Y. L. Jiang, Y. J. Ren, J. Pang, Y. C. Li, Y.Q. Hu, Y. C. Yuan, *J. Mass Spectrom.* **31**, 323 (1996).
111. D. Srzic, N. Cevizovic, Z. Meic, *Org. Mass Spectrom.* **22**, 400 (1987).
112. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).
113. B. S. Furniss, A.J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, "*Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*", Longman Scientific & Technical 5 th ed (1989).
114. D. Baty, *Biomed. Mass Spectrom.* **3**, 60 (1976).
115. A. Roe, W. P. Tucker, *J. Heterocycl. Chem.* **2**, 148 (1965).
116. P. W. Groundwater, R. Lewis, *J. Chem. Res. Miniprint* **6**, 1477 (1995).
117. E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **53(42)**, 14355 (1997).
118. J. N. Baxter, J. Cymerman-Craig, J. B. Willis, *J. Chem. Soc.*, 669 (1955).
119. R. F. Hudson, R. J. G. Searle, F. H. Devitt, *J. Chem. Soc. (C)*, 1001 (1966).
120. P. D. Groce, R. Ferracioli, C. L. Rosa, *Tetrahedron* **51(34)**, 9385 (1995).
121. D. L. Forster, T. L. Gilchrist, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. C*, 993 (1971).
122. N. Putochin, *Chem. Ber.* **59**, 1987 (1926).
123. R. J. Nachman, *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 1545 (1982).
124. P. N. Peet, S. Sunder, R. J. Barbuch, R. M. Whalon, W. E. Huber, C. J. Huffman, *J. Heterocycl. Chem.* **26**, 1611 (1989).
125. T. Hamada, Y. Okuno, M. Ohmori, t. Nishi, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **29(1)**, 128 (1981).
126. K. Giyasov, N. A. Aliev, Ch, SH. Kadyrov, *Uzb. Khim. Zh.* **3**, 32 (1978).
127. Y. Maeda, H. Mitsuaki, *Chem. Pharm. Bull.* **38(9)**, 2577 (1990).
128. G. E. Fricken, J. D. Kendall, *J. Chem. Soc.*, 1537 (1960).

129. H. Koenig, G. Koehler, *Chem. Ber.* **55**, 2146 (1922).
130. H. Zinner, K. Spangenberg, *Chem. Ber.* **91**, 1432 (1958).
131. J. Iley, T. Calheiros, R. Moreira, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8(8)**, 955 (1998).
132. H. Boehme, H. Schwartz, *Arch. Pharm.* **306**, 684 (1973).
133. G. Arbusow, W. Bastanowa, *Izv. Akkad. Nauk SSSR Ser. Khim.*, 831 (1952).
134. T. Harayama, H. Akamatsu, K. Okamura, T. Miyagoe, T. Akiyama, H. Abe, Y. Takeuchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **9**, 523 (2001).
135. T. Kimura, M. Miki, K. Watanabe, S. Kondo, K. I. Ho, I. Yamamoto, *Xenobiotica* **30(6)**, 643 (2000).



B Org. 264/03

Stosowane skróty i oznaczenia

I. Skróty stosowane w spektrometrii mas:

A – potencjał pojawienia się jonu

B - *Magnetic Sector*; sektor magnetyczny

CI - *Chemical Ionization* - jonizacja chemiczna

CID - *Collision Induced Dissociation* - dysocjacja indukowana przez zderzeniami

CNL - *Constant Neutral Loss (Scan)* - utrata cząsteczki obojętnej

E – *Electric Sector* – sektor elektryczny

EE - *Even Electron Ion* – jon parzystoelektronowy

EI – *Electron Ionization* – jonizacja wiązką elektronów

ESI – *Electrospray Ionization* – jonizacja przez elektrorozpraszanie

FFR - *Field Free Region* – obszar spektrometru wolny od pola

FT ICR - *Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance* - cyklotronowy rezonans jonowy z transformacją Fouriera

GC/MS - *Gas Chromatography/ Mass Spectrometer* - sprzężenie spektrometru mas z chromatografem gazowym

HPMS - *Pulsed Ionization High Pressure Mass Spectrometry* - wysokociśnieniowa spektrometria z jonizacją pulsacyjną

IE - *Ionization Energy* - energia jonizacji

INC - *Ion - Neutral Complex* - kompleks jonu z cząstką obojętną

KER - *Kinetic Energy Release* - energia uwolniona w trakcie rozpadu jonu

LSIMS - *Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry* - spektrometria masowa jonów wtórnych w ciekłej matrycy

M - *Molecular Ion* lub *Molecular Mass* - jon molekularny lub masa cząsteczkowa (jednostka: Da -dalton)

MIKE - *Mass Analysed Ion Kinetic Energy (Spectrometry)* - (spektrometria) energii kinetycznej jonów fragmentacyjnych, powstających z rozpadu danego jonu macierzystego

m/z - *mass to ratio* - stosunek masy do ładunku (jednostka: Th – tomson)

OE - *Odd Electron Ion* - jon nieparzystoelektronowy

QET - *Quasi Equilibrium Theory* - teoria równowagi pozornej

RRKM - (skrót od nazwisk: *Ramsberg, Rice, Kassel, Markus*) - kinetyczna teoria rozpadu jonów

SRM - *Selected Reaction Monitoring* - metoda śledzenia wybranych reakcji

II. Reagenty i związki chemiczne:

- AcCl - chlorek acetylu
- Ac₂O - bezwodnik octowy
- DMF - dimetyloformamid
- DMSO - dimetylosulfotlenek
- MOM-Cl - eter chlorometylowo-metylowy
- Py - pirydyna
- THF - tetrahydrofuran

III. Grupy funkcyjne:

- Ac - acetyl
- n*-Bu - *n*-butyl
- i*Bu - *izo*-butyl
- n*-Bu - *n*-butyl
- sec*-Bu - *sec*-butyl
- t*-Bu, *tert*-Bu - *tert*-butyl
- Et - etyl
- c*-Hx - cykloheksyl
- Me - metyl
- MOM - metoksymetyl
- Ph - fenyl
- Pr, *n*-Pr - *n*-propyl
- i*Pr - *izo*-propyl
- Ts - *p*-toluenosulfonyl = tosyl

IV. Inne oznaczenia:

- DFT - *Density Functional Theory* - teoria funkcjonałów gęstości elektronowej
- Δ - ogrzewanie
- PTC - *Phase Transfer Catalysis* - kataliza przeniesienia międzyfazowego
- rH - przegrupowanie atomu wodoru
- RT - temperatura pokojowa
- TLC - Thin Layer Chromatography - chromatografia cienkowarstwowa
- TS - *Transition State* – stan przejściowy

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.264/03



8000000002086