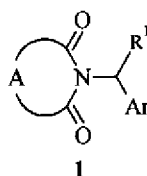


## Sposób wytwarzania *N*-(1-aryloalkilo)imidów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania *N*-(1-aryloalkilo)imidów o wzorze **1**



*N*-alkilimidy, w tym również *N*-(1-aryloalkilo)imidy, stanowią ważną klasę związków organicznych wykorzystywanych w syntezie organicznej, zwłaszcza w syntezie *N*-alkilamin (J. D. Roberts, M. C. Caserio *Chemia organiczna*. Warszawa: PWN, 1969, s. 569-570). Ponadto związki te, a w szczególności *N*-alkilofalimidy, ze względu na swoją wysoką aktywnością biologiczną są wykorzystywane w roli środków owado- i chwastobójczych (J. Fraga-Dubreuil, G. Comak, A. W. Taylor, M. Poliakoff *Green Chem.* **2007**, *9*, 1067-1072), a także jako środki przeciwzapalne (X. Collin, J. Robert, G. Wielgosz, G. Le Baut, C. Bobin-Dubigeon, N. Grimaud, J. Petit *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 639-649), a przede wszystkim antynowotworowe (G. W. Muller, L. G. Corral, M. G. Shire, H. Wang, A. Moreira, G. Kaplan, D. I. Stirling *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3238-3240). Do tej klasy związków można zaliczyć m.in. talidomid i jego analogi, w tym apremilast – szeroko opisywany w literaturze inhibitor PDE4, a także lek neutralizujący TNF- $\alpha$  (H.-W. Man, P. Schafer, L. M. Wong, R. T. Patterson, L. G. Corral, H. Raymon, K. Blease, J. Leisten, M. A. Shirley, Y. Tang, D. M. Babusis, R. Chen, D. Stirling, G. W. Muller *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1522-1524).

W literaturze chemicznej nie ma doniesień na temat syntezy *N*-(1-aryloalkilo)imidów z soli 1-imidoalkilofosfoniowych. Stosunkowo dużo informacji można znaleźć na temat syntezy *N*-(1-aryloalkilo)imidów innymi metodami. Do najważniejszych z nich należą: synteza z wykorzystaniem ftalimidu lub jego pochodnych (najczęściej ftalimidku potasowego, np. w reakcji typu Gabriela lub w wariancie Mitsunobu tej reakcji), transamidowanie imidów oraz reakcje bezwodników kwasowych z odpowiednimi aminami. Istnieją też mniej rozpowszechnione metody np. amidoalkilowanie układów aromatycznych

*N*-hydroksymetyloimidami w środowisku stężonego kwasu siarkowego (reakcja Tscherniac-Einhorna), aminokarbonylowanie *orto*-halogenobenzoesanów lub 1,2-dijodobenzenu, a także karbonylowanie pochodnych benzamidu za pomocą mrówczanu fenylu.

Reakcja Gabriela jest historycznie ważną metodą syntezy, która pozwala otrzymywać zróżnicowane strukturalnie aminy pierwszorzędowe niezanieczyszczone aminami drugo- i trzeciorzędowymi. W swojej klasycznej wersji, w pierwszym etapie w wyniku reakcji pierwszorzędowych halogenków alkilowych (głównie chlorków) z ftalimidkiem potasu otrzymuje się *N*-alkiloftalimidy, które w kolejnym etapie są przekształcane w aminy pierwszorzędowe na drodze hydrolizy lub hydrazynolizy (S. Gabriel *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2224–2236). Dotychczas opracowano i opisano liczne modyfikacje tej metody, ale większość z nich wciąż opiera się na konwersji ftalimidu lub jego pochodnych, przy czym w roli czynnika alkilującego wykorzystywano nie tylko halogenki alkilu lub aryłu, ale również tosylany, epoksydy, alkohole czy też estry (A. K. Yadav, L. D. S. Yadav *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 34764-34767; B. Mokhtari, R. Azadi, A. Azhdari *Chinese Chem. Lett.* **2010** *21* 171-174). Modyfikacje tej reakcji dotyczyły również sposobu jej prowadzenia i obejmowały wykorzystanie katalizy przeniesienia międzyfazowego (K. Soai, A. Ookawa, K. Kato *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1671-1672), zastosowanie cieczy jonowych (Z.-G. Le, Z.-C. Chen, Y. Hu, Q.-G. Zheng, *Synthesis* **2004**, 208-212) czy też promieniowania mikrofalowego (D. Bogdal, J. Pielichowski, A. Boron, *Synlett* (**1996**) 873-874; B. Martin, H. Sekljic, Ch. Chassaing *Org. Lett.* **2003**, *5* 1851-1853).

Transamidowanie imidów, a w szczególności ftalimidu, za pomocą amin jest atrakcyjną metodą syntezy *N*-(1-aryloalkilo)imidów. Jednak, ze względu na stosunkowo małą reaktywność wiązania imidowego, transamidowanie wymaga stosowania ostrych warunków reakcji, w tym wysokiej temperatury, a także, często skomplikowanych, układów katalitycznych (R. Fu Y. Yang, Z. Chen, W. Lai, Y. Ma, Q. Wang, R. Yuan *Tetrahedron* **2014**, *70* 9492-9499). W literaturze można znaleźć wiele doniesień opisujących liczne modyfikacje tej metody dotyczących m.in. stosowanych katalizatorów np. kwasu borowego (T. B. Nguyen, J. Sorres,; M. Q. Tran, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3202-3205), L-proliny (S. N. Rao, D. C. Mohan, S. Adimurthy *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1496-1499), kwasu benzoowego (J.-W. Wu, Y.-D. Wu, J.-J. Dai, H.-J. Xua *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2429 – 2436) czy też H- $\beta$ -zeolitów (S. N. Rao, D. C. Mohan, S. Adimurthy *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95313–95317). Modyfikacje dotyczyły także sposobu prowadzenia reakcji np. przez wspomaganie reakcji promieniowaniem mikrofalowym (R. Fu Y. Yang, Z. Chen,

W. Lai, Y. Ma, Q. Wang, R. Yuan *Tetrahedron* **2014**, *70* 9492-9499) oraz prowadzenie reakcji w układach bezrozpuszczalnikowych (S. N. Rao, D. C. Mohan, S. Adimurthy *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95313-95317).

Do najprostszych metod syntezy *N*-alkiloimidów należą reakcje kondensacji amin z bezwodnikami kwasowymi (lub odpowiednimi kwasami dikarboksylowymi) na drodze ogrzewania ich pod chłodnicą zwrotną w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak kwas octowy, DMF czy dioksan (J. Fraga-Dubreuil, G. Comak, A. W. Taylor, M. Poliakoff *Green Chem.* **2007**, *9*, 1067–1072). Opisano również warianty bezrozpuszczalnikowe tej metody - wysokotemperaturową, z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego (T. Vidal, A. Petit, A. Loupy, R. N. Gedye *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5473-5478) lub z wykorzystaniem różnego rodzaju katalizatorów np. Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M. A. Ali, S. K. Moromi, A. S. Touchy, K. Shimizu *ChemCatChem* **2016**, *8*, 891–894).

Do specjalnych metod otrzymywania *N*-(1-aryloalkilo)imidów można zaliczyć amidoalkilowanie układów aromatycznych *N*-hydroksyalkiloimidami (reakcja Tscherniacca-Einhorna). Reakcja ta zachodzi w środowisku silnie kwaśnym np. stęż. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> lub CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H i jest często wykorzystywana w syntezie związków biologicznie aktywnych np. pochodnych chinazolin takich jak amodiachina (E. Paunescu, N. Matuszak, P. Melnyk *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12791-12810; V. K. Pandey, M. A. Kumar, N. Trivedi *Indian J. Chem.* **2008**, *47*, 1910-1914), a także pochodnych tetracykliny (J. Y. L. Chung, F. W. Hartner, R. J. Cvetovic *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6095-6100).

Inną metodą syntezy *N*-(1-aryloalkilo)imidów jest aminokarbonylowanie *orto*-halogenobenzoesanów (S. A. Worlikar, R. C. Larock *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7175-7180) lub 1,2-dijodobenzenu (S. Liu, Q. Deng, W. Fang, J.-F. Gong, M.-P. Song, M. Xua, T. Tu *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1261–1265). Reakcje te wymagają jednak obecności reagentów pomocniczych (katalizatory, aktywatory, rozpuszczalniki) i są prowadzone w atmosferze tlenku węgla w stosunkowo wysokiej temperaturze (95-110°C).

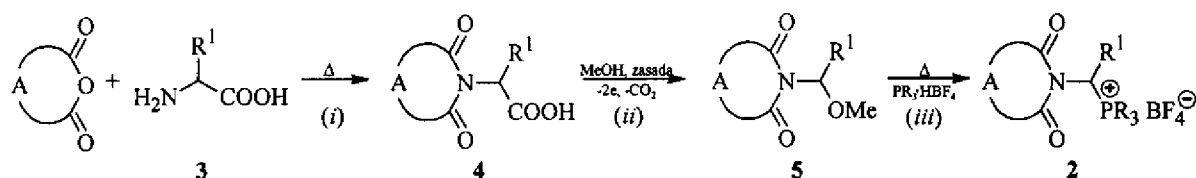
Znana jest również reakcja karbonylowania pochodnych benzamidu za pomocą mrówczanu fenylu, prowadzona w temperaturze 80°C w obecności trietyloaminy i skomplikowanego układu katalitycznego, opartego na związkach palladu np. PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> z dodatkiem *N,N,N',N'*-tetrametylo-1,2-etylenodiaminy (S. P. Chavan, B. M. Bhanage *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2405-2410).

Większość opisanych powyżej metod syntezy *N*-(1-aryloalkilo)imidów to metody nie w pełni zadowalające ze względu na długie czasy reakcji, zastosowanie toksycznych

rozpuszczalników organicznych lub innych odczynników pomocniczych, a przede wszystkim ograniczoną dostępność substratów o odpowiedniej strukturze (halogenków alkilowych w metodzie Gabriela, amin w reakcji transamidowania lub w reakcjach z bezwodnikami kwasowymi). W wielu przypadkach metody te wymagają zastosowania ostrych warunków reakcji, m.in. wysokiej, często przekraczającej 140°C temperatury czy też silnie kwaśnego środowiska. Wszystkie te niedogodności sprawiają, że różnorodność strukturalna możliwych do otrzymania opisanymi metodami *N*-(1-aryloalkilo)imidów jest ograniczona.

Sposób wytwarzania *N*-(1-aryloalkilo)imidów o wzorze 1, według wynalazku polega na tym, że sole 1-imidoalkilofosfoniowe o wzorze 2, w których  $R^1 = \text{CH}_3, i\text{-Bu, Ph}$ ;  $R = \text{Ph}, m\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}, p\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ ;  $A = o\text{-C}_6\text{H}_4, (\text{CH}_2)_2$  ogrzewa się w temperaturze 70-195°C ze związkami aromatycznymi, takimi jak np. toluen, anizol lub 1,3-dimetoksybenzen, bez dodatkowych rozpuszczalników lub w obecności rozpuszczalników organicznych, korzystnie nitrobenzenu, w czasie 0,25-4 godzin.

Sole 1-imidoalkilofosfoniowe o wzorze 2, będące substratem w metodzie według wynalazku, są łatwe do otrzymania, między innymi, z odpowiednich  $\alpha$ -aminokwasów o wzorze 3. Synteza soli 1-imidolakilofosfoniowych o wzorze 2 została opisana w zgłoszeniu patentowym P.415061 z dnia 01.12.2015. Obejmuje ona zabezpieczenie grupy  $\text{NH}_2$   $\alpha$ -aminokwasów na drodze ich stapiania z bezwodnikiem kwasu (np. ftalowego lub bursztynowego) a następnie elektrochemiczne dekarboksylatywne  $\alpha$ -metoksylowanie kwasów 1-(*N*-imido)alkanokarboksylowych 4 i przekształcenie powstałych *N*-(1-alkoksyalkilo)imidów o wzorze 5 w sole fosfoniowe o wzorze 2, co zostało przedstawiono na schemacie poniżej:



Metoda według wynalazku charakteryzuje się dobrymi lub bardzo dobrymi wydajnościami, krótkim czasem i stosunkowo łagodnymi warunkami reakcji. Jest to metoda bezkatalityczna, w której jeden z substratów (związek aromatyczny) pełni również rolę rozpuszczalnika, co wpływa na obniżenie kosztów syntezy. Ponadto sposób otrzymywania *N*-(1-aryloalkilo)imidów według wynalazku opiera się na odmiennej strategii syntetycznej w porównaniu z większością znanych metod syntezy *N*-alkiloimidów. Większość tych metod polega bowiem na tworzeniu nowego wiązania  $\text{C}_\alpha\text{-N}$ , podczas gdy metoda według wynalazku

polega na tworzeniu wiązania C<sub>α</sub>-C<sub>Ar</sub>. Metoda według wynalazku opiera się również na zupełnie innej bazie surowcowej, jaką stanowią łatwo dostępne i zróżnicowane strukturalnie α-aminokwasy, co umożliwia znaczne rozszerzenie biblioteki potencjalnie możliwych do uzyskania struktur.

Wynalazek objaśniono przykładami 1-9; produkty przeprowadzonych przykładowych syntez przedstawiono wzorami **1a-i**:

#### Przykład 1

Do szklanej probówki o pojemności 10 cm<sup>3</sup> wprowadzono 146,5 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-ftalimido)etylotrifenylofosfoniowego oraz 2,5 cm<sup>3</sup> anizolu. Probówkę szczelnie zamknięto gwintowaną nakrętką, a następnie umieszczono w łaźni olejowej wyposażonej w mieszadło magnetyczne. Reakcję prowadzono w temperaturze 180°C przez 2 godziny. Po tym czasie odprowadzono nadmiar anizolu. Otrzymany surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (toluen/octan etylu, 20:1 [v/v]). Uzyskano 56,7 mg oczekiwanego produktu, z wydajnością 72% w postaci mieszaniny izomerów **1a** i **1b** w stosunku molowym 1,2:1. Mieszaninę rozdzielono na poszczególne izomery na drodze krystalizacji z toluenu uzyskując *N*-[(1-*para*-metoksyfenylo)etylo]ftalimid **1a** o t.t. 66,5-68,5°C oraz *N*-[(1-*orto*-metoksyfenylo)etylo]ftalimid **1b** o t.t. 120-121°C.

#### Przykład 2

Postępując jak w przykładzie 1 ze 175,4 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-ftalimido)-etylotris(*meta*-chlorofenylo)fosfoniowego po 3,5 godzinach ogrzewania w temperaturze 100°C uzyskano 60,6 mg oczekiwanego produktu z wydajnością 77% w postaci mieszaniny izomerów **1a** i **1b** w stosunku molowym 1,23:1. Mieszaninę rozdzielono na poszczególne izomery na drodze krystalizacji z toluenu uzyskując *N*-[(1-*para*-metoksyfenylo)etylo]ftalimid **1a** o t.t. 66,5-68,5°C oraz *N*-[(1-*orto*-metoksyfenylo)etylo]ftalimid **1b** o t.t. 120-121°C.

#### Przykład 3

Postępując jak w przykładzie 1 z 203,6 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-ftalimido)-etylotris(*para*-trifluorometylofenylo)fosfoniowego po 2 godzinach ogrzewania w temperaturze 90°C uzyskano 71,7 mg oczekiwanego produktu z wydajnością 91% w postaci mieszaniny izomerów **1a** i **1b** w stosunku molowym 1,14:1. Mieszaninę rozdzielono na poszczególne izomery na drodze krystalizacji z toluenu uzyskując *N*-[(1-*para*-metoksyfenylo)etylo]ftalimid **1a** o t.t. 66,5-68,5°C oraz *N*-[(1-*orto*-metoksyfenylo)-etylo]ftalimid **1b** o t.t. 120-121°C.

#### Przykład 4

Postępując jak w przykładzie 1 z 203,6 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-ftalimido)-etylotris(*para*-trifluorometylofenylo)fosfoniowego oraz 5 cm<sup>3</sup> toluenu w obecności 38,1 μl HBF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O po 15 minutach ogrzewania w temperaturze 150°C uzyskano 37,1 mg oczekiwanego produktu z wydajnością 50% w postaci mieszaniny izomerów **1c** i **1d**. Próby rozdzielenia izomerów na drodze krystalizacji i chromatografii kolumnowej nie powiodły się.

#### Przykład 5

Postępując jak w przykładzie 1 ze 175,4 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-ftalimido)-etylotris(*meta*-chlorofenylo)fosfoniowego i 0,25 cm<sup>3</sup> 1,3-dimetoksybenzenu po 2 godzinach ogrzewania w temperaturze 100°C uzyskano 38,4 mg oczekiwanego produktu **1e** z wydajnością 44% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 129,5-131,5°C

#### Przykład 6

Postępując jak w przykładzie 1 ze 175,4 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-ftalimido)-etylotris(*meta*-chlorofenylo)fosfoniowego i 0,25 cm<sup>3</sup> 1,3-dimetoksybenzenu, dodając do układu reakcyjnego 0,25 cm<sup>3</sup> nitrobenzenu po 4 godzinach ogrzewania w temperaturze 100°C uzyskano 63,6 mg oczekiwanego produktu **1e** z wydajnością 73% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 129,5-131,5°C

#### Przykład 7

Postępując jak w przykładzie 1 ze 163,9 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-ftalimido)-fenylometylotrifenylfosfoniowego i 0,25 cm<sup>3</sup> 1,3-dimetoksybenzenu, dodając do układu reakcyjnego 0,25 cm<sup>3</sup> nitrobenzenu po 0,5 godzinach ogrzewania w temperaturze 150°C uzyskano 62,7 mg oczekiwanego produktu **1f** z wydajnością 60% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 134,5-136,5°C.

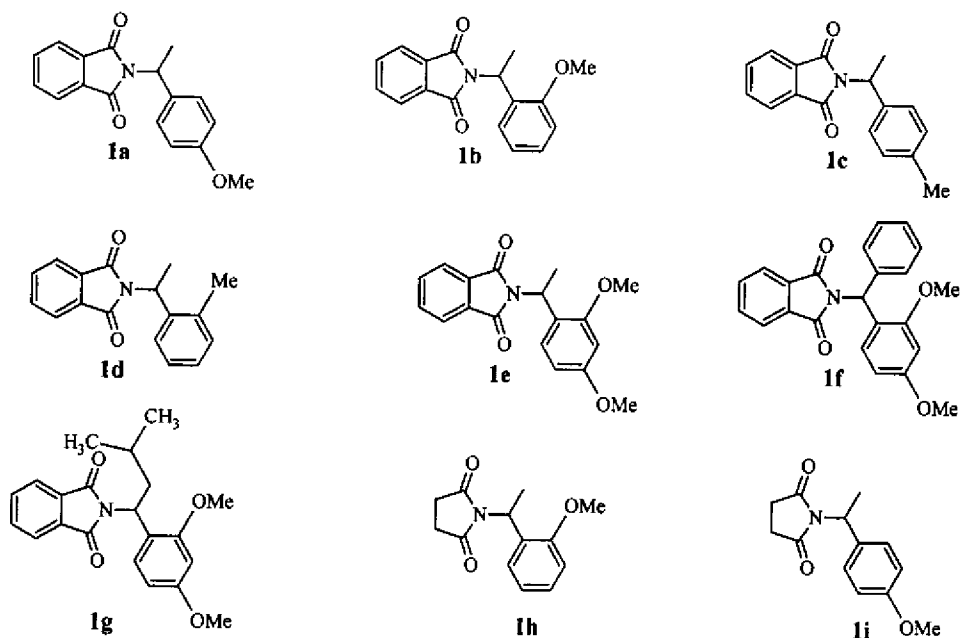
#### Przykład 8

Postępując jak w przykładzie 1 ze 158,3 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-ftalimido)-3-metylobutylotrifenylfosfoniowego i 0,25 cm<sup>3</sup> 1,3-dimetoksybenzenu po 2 godzinach ogrzewania w temperaturze 170°C uzyskano 75,2 mg oczekiwanego produktu **1g** z wydajnością 76% w postaci białego krystalicznego ciała stałego o t.t. 85,5-87,5°C.

#### Przykład 9

Postępując jak w przykładzie 1 ze 190,2 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-sukcynimido)-etylotris(*para*-trifluorometylofenylo)fosfoniowego oraz 0,5 cm<sup>3</sup> anizolu po 2 godzinach ogrzewania w temperaturze 140°C uzyskano 36,6 mg oczekiwanego produktu z wydajnością 56% w postaci mieszaniny izomerów **1h** i **1i** w stosunku molowym 1:3,76. Mieszaninę

rozdzielono na poszczególne izomery na drodze chromatografii kolumnowej (toluen/octan etylu, 1:1 [v/v]) uzyskując *N*-[(1-*orto*-metoksyfenylo)etylo]sukcynimid **1h** w postaci oleju oraz *N*-[(1-*para*-metoksyfenylo)etylo]sukcynimid **1i** w postaci oleju.



Wzory 1a-i

Rzeczniczka  
mgr inż. Katarzyna Borkowa

