

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie

Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej

Instytut Technologii Chemicznej Organicznej

Zakład Syntezy Organicznej i Technologii Leków

ROZPRAWA DOKTORSKA

Reduktywne aminowanie kwasów

2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich pochodnych.

Zastosowanie procesu w syntezie związków
heterocyklicznych.

mgr inż. Agata Melania Goszczyńska

Promotor: **dr hab. inż. Halina Kwiecień, prof. nadzw.**

*Praca doktorska wykonana w ramach Studium Doktoranckiego
Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie*

*Część badań prezentowanych w niniejszej pracy była współfinansowana ze środków
Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach dotacji podmiotowej
służącej rozwojowi młodych naukowców i uczestników studiów doktoranckich.*

*Pragnę serdecznie podziękować promotorowi **Pani dr hab. inż. Halinie Kwiecień, prof. nadzw.** za pomoc otrzymaną przy realizacji niniejszej pracy doktorskiej.*

*Dziękuję **pracownikom Zakładu Syntezy Organicznej i Technologii Leków** za okazaną życzliwość i miłą atmosferę pracy.*

*Dziękuję **wszystkim**, którzy wspierali mnie podczas przygotowania niniejszej rozprawy, w szczególności **Agacie Niemczyk i Łukaszowi Struk, Agnieszce Piegat, Aqueda Sonseca Olalla** oraz **Paulinie Rokosz**.*

*Dziękuję **Rodzicom i siostrze** oraz **mężowi** za nieustanne wsparcie, wyrozumiałość, cierpliwość i nigdy niegasnącą wiarę we mnie.*

Streszczenie

W pracy opisano badania, których głównym celem było opracowanie praktycznej metody syntezy 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów alkilowych jako związków potencjalnie aktywnych biologicznie oraz będących prekursorami heterocyklicznego układu 4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu. Badano proces reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych z aniliną i 4-metoksyaniliną poprzez odpowiednie zasady Schiffa. Przeprowadzono próby zastosowania otrzymanych aminoestrów w syntezie *N*-podstawionych 4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów. Badano syntezę 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów poprzez azyny, które otrzymano w wyniku reakcji 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych z hydrazyną.

Potrzebne do badań 2-(2-formylofenoksy)alkaniany alkilowe otrzymano w wyniku *O*-alkilowania 2-hydroksy-5-nitro- i 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehydu 2-bromobutanianem, -pentanianem i -heksanianem metylu oraz chlorooctanem etylu. Reakcje prowadziło w *N,N*-dimetyloformamidzie w obecności bezwodnego węgla potasu jako zasady. Otrzymano jedenaście formyloestrów z wydajnością 66–98%. Dodatkowo, w wyniku hydrolizy 2-(2-formylofenoksy)butanianu oraz 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu otrzymano odpowiednie kwasy z wydajnością 85 i 80%.

Badano jedno- i dwuetapowy proces reduktywnego aminowania formyloestrów stosując jako reduktory triacetoksyborowoderek sodu, wodór oraz pył cynkowy. Przeprowadzono optymalizację jednoetapowego reduktywnego aminowania modelowego układu 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu i aniliny z użyciem triacetoksyborowodorku sodu. Ustalono, że najwyższą wydajność produktu można osiągnąć, gdy proces prowadzony jest w temperaturze pokojowej w 1,2-dichloroetanie z dodatkiem kwasu octowego przez cztery godziny. W takich warunkach otrzymano 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}-butanian, -pentanian i -heksanian metylu, a także ich nitro i metoksy analogi (w sumie siedem aminoestrów) z wydajnością 71–86%. W wyniku badań ustalono też łagodne warunki jednoetapowego reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu i jego metoksy analogu z aniliną, stosując jako reduktor zarówno wodór, jak i pył cynkowy. W przypadku redukcji wodorem otrzymano odpowiednie aminoestry z wydajnością 92–96%. Zastosowanie cynku prowadziło do syntezy aminoestrów z wydajnością 70–73%.

Przeprowadzono porównawcze próby jednoetapowego reduktywnego aminowania kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego stosując jako reduktor triacetoksyborowoderek sodu oraz wodór. Reakcje prowadziło w temperaturze pokojowej, a produkt, kwas

2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowy otrzymano z wydajnością 80% w wyniku 24 godzinnego procesu z udziałem triacetoksyborowodoru sodu i 92% po 6 godzinnym procesie z zastosowaniem wodoru.

Dwustopniowy proces syntezy aminoestrów prowadzono wykorzystując zasady Schiffa otrzymane w reakcji 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu, -pentanianu, -heksanianu metylu i ich metoksy analogów, 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu i jego metoksy analogu oraz 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)octanu etylu z aniliną i 4-metoksyaniliną. Syntezę zasad Schiffa prowadzono w metanolu w temperaturze pokojowej przy zastosowaniu równomolowej ilości substratów z dodatkiem kwasu octowego. Otrzymano piętnaście nowych zasad Schiffa z wydajnością 71–95%.

Stosując triacetoksyborowodorek sodu jako reduktor opracowano następnie warunki selektywnej redukcji grupy azometinowej zasad Schiffa zawierających także grupę nitrową. Prowadząc reakcje w temperaturze pokojowej w 1,2-dichloroetanie z dodatkiem kwasu octowego i półtoramolowym nadmiarze reduktora po czterogodzinnym procesie otrzymano produkty, w których redukcji uległa jedynie grupa azometinowa. W ten sposób otrzymano 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian, -pentanian i -heksanian metylu, 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian, -pentanian, -heksanian metylu i -octan etylu, a także 2-{2-[(4-metoksyfenyloamino)metylo]-4-nitrofenoksy}butanian oraz -pentanian metylu wraz z jego 6-metoksy analogiem z wydajnością 55–99%. Redukcja wodorem w obecności katalizatora palladowego doprowadziła do otrzymania następujących pięciu diamin oraz dwóch amin: 2-{4-amino-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu i -heksanianu metylu oraz 2-{4-amino-2-metoksy-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu, -pentanianu i -heksanianu metylu oraz 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu i jego metoksy analogu, z wydajnością 71–87%. Redukcja zasad Schiffa formyloestrów niezawierających grup nitrowych pyłem cynkowym w środowisku kwasu octowego prowadziła do otrzymania 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu i jego metoksy analogu z wydajnością 63% i 68%.

Badano dwustopniowy proces syntezy pierwszorzędowych aminoestrów poprzez azyny. W wyniku reakcji 2-(2-formylofenoksy)butanianu, -pentanianu i -heksanianu oraz 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)butanianu metylu z hydrazyną otrzymano cztery azyny z wydajnością 83–90%. Redukcję azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych prowadzono w etanolu stosując jako reduktor amalgamat glinu w obecności wody amoniakalnej. Tworzące się w reakcji pośrednie pierwszorzędowe aminoestry

spontanicznie ulegały cyklizacji do układu 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu z wydajnością 40–47%.

W kolejnym etapie badań przeprowadzono próby syntezy 4,5-dihydrobenzo[f][1,4]-oksazepin-3(2*H*)-onów z wykorzystaniem aminoestrów jako prekursorów. W wyniku badań stwierdzono, że 2-[2-(aminometylo)fenoksy]butanian, -pentanian i -heksanian metylu zawierające pierwszorzędową grupę aminową łatwo ulegały wewnątrzcząsteczkowej aminolizie prowadząc do otrzymania odpowiednich 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]-oksazepin-3(2*H*)-onów. Cyklizacja drugorzędowego aminoestru, 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu była możliwa dopiero po zastosowaniu temperatury ok. 200°C. Natomiast 4-fenyl-4,5-dihydro-7-nitro-2-propylobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-on, jego 2-butyłowy homolog oraz 4-fenyl-4,5-dihydro-9-metoksy-7-nitro-2-propylobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-on otrzymano stosując w procesie cyklizacji wspomaganie mikrofalami. Otrzymano ponadto 2-etylo-4-fenyl-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-on oraz jego 2-butylo i 2-propylo homologi z wydajnością 58–66% w wyniku cyklizacji aminokwasów tworzących się podczas zasadowej hydrolizy odpowiednich aminoestrów.

W wyniku przeprowadzonych w ramach pracy badań otrzymano szereg nowych związków; ich struktury ustalono za pomocą metod spektroskopowych: ^1H i ^{13}C NMR, IR oraz MS.

Jedenaście zasad Schiffa, sześć aminoestrów oraz ich sole testowano wobec wyselekcjonowanych czterech szczepów bakterii Gram-dodatnich i trzech Gram-ujemnych. Stwierdzono, że zasady Schiffa takie jak: 2-{4-nitro-2-[(*E/Z*)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanian i -heksanian metylu oraz 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(*E/Z*)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanian, -pentanian i -heksanian metylu, a także chlorowodorki 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu, -pentanianu, -heksanianu metylu oraz 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanianu i -heksanianu metylu były aktywne wobec bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus* oraz *Streptococcus mutans*).

Testowane związki w zakresie działania grzybobójczego wykazywały słabe i średnie działanie wobec siedmiu patogenów roślinnych: *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium culmorum*, *Phytophthora cactorum*, *Rhizoctonia solani*, *Phoma betae* oraz *Blumeria graminis*. Działanie owadobójcze wobec muchy domowej (*Musca domestica* L.), karaczana wschodniego (*Blatta orientalis* L.) oraz przędziorka chmielowca (*Tetranychus urticae*) wykazał jedynie 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu.

Abstract

The dissertation was aimed at the development of a practical method for the synthesis of alkyl 2-{2-[(phenylamino)methyl]phenoxy}alkanoates as compounds that can be both potential biologically active and precursors of the heterocyclic 4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-3(2*H*)-one system. The reductive amination processes of alkyl 2-(2-formylphenoxy)alkanoates with aniline and 4-methoxyaniline *via* the corresponding Schiff bases, as well as attempts to apply the obtained amino esters in the synthesis of *N*-substituted 4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-3(2*H*)-ones were carried out. The study of the synthesis of 2-alkyl-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-3(2*H*)-ones involving the reaction of alkyl 2-(2-formylphenoxy)alkanoates with hydrazine *via* azines was performed.

The alkyl 2-(2-formylphenoxy)alkanoates required were synthesized by *O*-alkylation reaction of 2-hydroxyl-5-nitro- and 2-hydroxyl-3-methoxy-5-nitrobenzaldehyde with methyl 2-bromobutanoate, -pentanoate, -hexanoate, and ethyl chloroacetate. The syntheses were conducted in *N,N*-dimethylformamide in the presence of anhydrous potassium carbonate as a base. In that way, eleven formyl esters were obtained in 66–98% yield. Additionally, methyl 2-(2-formylphenoxy)butanoate and methyl 2-(2-formyl-4-nitrophenoxy)pentanoate were hydrolyzed to the corresponding acids in 85 and 80% yields.

A direct and indirect reductive amination of the formyl esters using sodium triacetoxyborohydride, hydrogen, and zinc dust as reducing agents were investigated. The optimization of direct reductive amination involving the model reaction of methyl 2-(2-formyl-4-nitrophenoxy)butanoate with aniline and sodium triacetoxyborohydride was performed. It was found that the highest product yield can be achieved when the process is carried out at room temperature for four hours in 1,2-dichloroethane with the addition of acetic acid. Under these conditions, methyl 2-{2-[(phenylamino)methyl]phenoxy}butanoate, -pentanoate, and -hexanoate as well as their nitro and methoxy analogs (a total of seven amino esters) were obtained in 71–86% yield. Mild reaction conditions for the direct reductive amination of methyl 2-(2-formylphenoxy)butanoate and its methoxy analog with aniline using both, hydrogen and zinc dust as reducing agents, were also developed. The hydrogen reduction led to the corresponding amino esters in 92–96% yield, while the use of zinc resulted in the synthesis of amino esters in 70–73% yield.

Comparative attempts of direct reductive amination of 2-(2-formylphenoxy)butanoic acid using sodium triacetoxyborohydride and hydrogen as reducing agents were carried out. The reactions were conducted at room temperature and 2-{2-[(phenylamino)methyl]-

phenoxy}butanoic acid was obtained in 80% yield, after 24 hours using sodium triacetoxyborohydride, and in 92% yield, after 6 hours using hydrogen.

The indirect (two-step) process of amino esters synthesis *via* Schiff bases was studied. The Schiff bases were synthesized by the reaction of methyl 2-(2-formyl-4-nitrophenoxy)butanoate, -pentanoate, -hexanoate and their methoxy analogs, methyl 2-(2-formylphenoxy)butanoate and its methoxy analog and ethyl 2-(2-formyl-6-methoxy-4-nitrophenoxy)acetate, with aniline and 4-methoxyaniline. Syntheses were carried out in methanol with the addition of acetic acid using an equimolar amount of reactants at room temperature. Fifteen new Schiff bases were obtained in 71–95% yield.

The optimal reaction conditions for the selective reduction of the nitro group containing Schiff bases using sodium triacetoxyborohydride as a reducing agent were developed. The products in which only the azomethine group was reduced, were obtained by conducting reactions at room temperature for four hours in 1,2-dichloroethane with the addition of acetic acid and sesquiamol excess of the reducing agent. In this way, methyl 2-{4-nitro-2-[(phenylamino)methyl]phenoxy}butanoate, -pentanoate and -hexanoate, methyl 2-{2-methoxy-4-nitro-6-[(phenylamino)methyl]phenoxy}butanoate, -pentanoate, -hexanoate and ethyl -acetate as well as methyl 2-{2-[(4-methoxyphenylamino)methyl]-4-nitrophenoxy}butanoate and -pentanoate together with their 6-methoxy analogues were obtained in 55–99% yield. The hydrogenation of Schiff bases in the presence of the palladium catalyst yielded the following five diamines and two amines: methyl 2-{4-amino-2-[(phenylamino)methyl]phenoxy}-butanoate, -hexanoate, methyl 2-{4-amino-2-methoxy-6-[(phenylamino)methyl]phenoxy}-butanoate, -pentanoate, -hexanoate, and methyl 2-{2-[(phenylamino)methyl]phenoxy}-butanoate and its methoxy analog in 71–87% yield. The reduction of Schiff bases of formyl esters without nitro groups with zinc dust in acetic acid led to methyl 2-{2-[(phenylamino)methyl]phenoxy}butanoate and its methoxy analog in 63% and 68% yields, respectively.

The stepwise procedure for the preparation of primary amino esters *via* azines was investigated. The reaction of methyl 2-(2-formylphenoxy)butanoate, -pentanoate, -hexanoate, and methyl 2-(2-formyl-6-methoxyphenoxy)butanoate with hydrazine resulted in four azines in 83–90% yield. The reduction of azines of methyl 2-(2-formylphenoxy)alkanoates was carried out in ethanol in the presence of ammonia-water mixture using aluminum amalgam as a reducing agent. The primary amino esters, generating as intermediates in the reaction,

spontaneously underwent cyclization reaction to form the 2-alkyl-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-3(2*H*)-ones in 40–47% yield.

The next step of the research was the synthesis of 4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-3(2*H*)-one using the amino esters as precursors. It was found that methyl 2-[2-(aminomethyl)phenoxy]butanoate, -pentanoate, and -hexanoate, having a primary amino group, easily underwent intramolecular ester aminolysis leading to the corresponding 2-alkyl-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-3(2*H*)-ones. The cyclisation of the secondary amino ester, methyl 2-{4-nitro-2-[(phenylamino)methyl]phenoxy}butanoate, can be achieved by conducting the reaction at 200°C. Whereas, 4,5-dihydro-7-nitro-4-phenyl-2-propylbenzo[f][1,4]oxazepin-3(2*H*)-one, its 2-butyl homologue and 4,5-dihydro-9-methoxy-7-nitro-4-phenyl-2-propylbenzo[f][1,4]oxazepin-3(2*H*)-one were synthesized by the cyclization process under microwaves irradiation. Furthermore, the following 2-ethyl-4,5-dihydro-7-nitro-4-phenylbenzo[f][1,4]oxazepin-3(2*H*)-one and its 2-butyl and 2-propyl homologues were obtained in 58-66% yield from the corresponding amino esters as a results of the hydrolysis and next cyclisation of the intermediately formed amino acids.

Several new compounds were synthesized within the research carried out in the framework of the present dissertation. Their structures were determined using spectroscopic methods such as ¹H and ¹³C NMR, IR and MS.

The eleven Schiff bases, the six amino esters and their hydrochloric salts were evaluated against selected four Gram-positive and three Gram-negative bacteria strains. It was found that Schiff bases such as: methyl 2-{4-nitro-2-[(*E/Z*)-(phenylimino)methyl]phenoxy}butanoate, -hexanoate, methyl 2-{2-methoxy-4-nitro-6-[(*E/Z*)-(phenylimino)methyl]phenoxy}butanoate, -pentanoate, -hexanoate, as well as hydrochloride salts of methyl 2-(4-nitro-2-[(phenylamino)methyl]phenoxy}butanoate, -pentanoate, -hexanoate, methyl 2-{2-methoxy-4-nitro-6-[(phenylamino)methyl]phenoxy}pentanoate and -hexanoate were active against Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans*).

The tested compounds showed weak and medium fungicidal activity against seven common plant pathogens: *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium culmorum*, *Phytophthora cactorum*, *Rhizoctonia solani*, *Phoma betae* and *Blumeria graminis*. Methyl 2-{2-methoxy-4-nitro-6-[(phenylamino)methyl]phenoxy}butanoate was the one from the tested compounds showing insecticidal activity against housefly (*Musca domestica* L.), eastern cockroach (*Blatta orientalis* L.) and hop-spider mite (*Tetranychus urticae*).

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń	13
Wprowadzenie.....	15
CZĘŚĆ LITERATUROWA.....	17
1. Reduktywne aminowanie związków karbonylowych	18
1.1. Reduktywne aminowanie związków karbonylowych z zastosowaniem wodoru.....	21
1.2. Reduktywne aminowanie związków karbonylowych z zastosowaniem borowodorków i boranowych reagentów	26
1.3. Reduktywne aminowanie związków karbonylowych z zastosowaniem metali rozpuszczalnych	32
1.4. Reduktywne aminowanie związków karbonylowych z zastosowaniem wodorosilanów	34
1.5. Biomimetyczne reduktywne aminowanie związków karbonylowych	36
2. Zastosowanie reduktywnego aminowania w syntezie związków heterocyklicznych	38
3. Znaczenie kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych w syntezie związków o aktywności biologicznej	46
3.1. Aktywność biologiczna kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich pochodnych	46
3.2. Zastosowanie kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych w syntezie skondensowanych układów heterocyklicznych o aktywności biologicznej.....	55
BADANIA WŁASNE	58
Cele i zakres badań.....	59
4. Omówienie wyników jednoetapowego reduktywnego aminowania kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich estrów	61
4.1. Synteza 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych i ich hydroliza do kwasów ..	61
4.2. Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu ..	64
4.3. Jednoetapowe reduktywne aminowanie kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych	76
5. Omówienie wyników dwuetapowego reduktywnego aminowania kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich estrów	80
5.1. Synteza zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych.....	80
5.2. Synteza zasad Schiffa kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych.....	89
5.3. Synteza azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu	92
5.4. Redukcja azometinowych pochodnych 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych	97
5.4.1. Redukcja zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych	98

5.4.2.	Redukcja azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu	108
6.	Cyklizacja aminoestrów do <i>N</i> -podstawionych 4,5-dihydrobenzo[<i>f</i>][1,4]- oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onów	118
7.	Określenie właściwości biologicznych wybranych pochodnych 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych	131
7.1.	Aktywność antybakteryjna wybranych zasad Schiffa, aminoestrów i ich chlorowodorków	131
7.2.	Działanie pestycydowe i biobójcze wybranych pochodnych otrzymanych z 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych	137
8.	Podsumowanie i wnioski	143
	CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	146
9.	Stosowana aparatura i metody analityczne	147
10.	Surowce i odczynniki	148
11.	Metody syntez oraz dane fizykochemiczne produktów	149
11.1.	Synteza 2-bromoalkanianów metylu	149
11.2.	Synteza 2-hydroksy-5-nitrobenzaldehydu	150
11.3.	Synteza 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehydu	151
11.4.	Synteza 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych	152
11.5.	Synteza kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych	155
11.6.	Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu. Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu z zastosowaniem triacetoksyborowodorku sodu	156
11.7.	Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu. Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)butanianów metylu z zastosowaniem wodoru	160
11.8.	Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu. Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)butanianów metylu z zastosowaniem pyłu cynkowego	161
11.9.	Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów alkilowych. Redukcja zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych triacetoksyborowodorkiem sodu	163
11.10.	Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu. Redukcja zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu wodorem	167
11.11.	Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu. Redukcja zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu pyłem cynkowym	170
11.12.	Synteza kwasu 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowego. Reduktywne aminowanie kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego z zastosowaniem wodoru ..	171

11.13. Synteza kwasu 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowego. Reduktywne aminowanie kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego z zastosowaniem triacetoksyborowodoru sodu	172
11.14. Synteza 2-{2-[(<i>E/Z</i>)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}alkanianów alkilowych	173
11.15. Synteza azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu	181
11.16. Synteza 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onów. Redukcja azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu	183
11.17. Synteza 2-alkilo-4-fenylo-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onów. Hydroliza 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu	185
11.18. Cyklizacja 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu do 2-alkilo-4-fenylo-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onów wspomagana promieniowaniem mikrofalowym	187
11.19. Synteza 4-acetylo-2-etylo-4,5-dihydrobenzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onu	188
12. Badania aktywności biologicznej	189
12.1. Badania aktywności przeciwbakteryjnej	189
12.2. Badania aktywności pestycydowej	191
12.3. Badania aktywności biobójczej	192
Spis literatury	193
Spis rysunków	211
Spis schematów	214
Spis tabel	216
Dorobek naukowy	218

Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

ACN	– acetonitryl
AcOH	– kwas octowy
Ar	– aryl
Arg	– arginina
ATR	– spektroskopia osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni
BHA	– butylowany hydroksyanizol
Bn	– benzyl
Boc	– t-butoksykarbonyl
bs	– szeroki singlet
d	– dublet
DABCO	– 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
dd	– dublet dubletów
DCC	– <i>N,N'</i> -dicykloheksylokarbodiimid
1,2-DCE	– 1,2-dichloroetan
DCM	– chlorek metylenu
DMAP	– 4-dimetylaminopirydyna
1,2-DME	– 1,2-dimetoksyetan
DMF	– <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	– dimetylosulfotlenek
DPPH	– 1,1-difenylo-2-pikrylohydrazyl
DRA	– bezpośrednie reduktywne aminowanie
Et	– etyl
Et₃N	– trietyloamina
EtOH	– etanol
2-FPA	– kwas 2-formylofenoksyoctowy
FT–IR	– spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera
eq.	– równoważnik
GC–MS	– chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas
HEH	– ester Hantzsha
His	– histydyna
IRA	– stopniowe (dwuetapowe) reduktywne aminowanie
[IrCl(cod)]₂	– dichlorek bis(1,5-cyklooktadien)diiridu(I)
[IrCl(cod)]₂BF₄	– tetrafluoroboran dichlorobis(1,5-cyklooktadien)diiridu(I)
<i>J</i>	– jądrowa stała sprzężenia spinowo-spinowego
lit.	– literatura
m	– multiplet
Me	– metyl
MeOH	– metanol
MP	– polistyren makroporowaty

MSA	– kwas metanosulfonowy
MW	– promieniowanie mikrofalowe
NADH	– dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy
NADPH	– fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego
NMR	– magnetyczny rezonans jądrowy
OMe	– metoksyl
o.n.	– całonocny (ang. overnight)
Pd/C	– pallad osadzony na węglu aktywnym
PLP	– fosforan pirydoksalu
Ph	– fenyl
PMHS	– polimetylohydrosiloksan
PPA	– kwas polifosforowy
PPAR-γ	– proliferator peroksysomów-gamma
Py	– pirydyna
Ru(Bipy)₂Cl₂	– dichlorobis(2,20–bipirydyno)ruten(II)
Ru(Dmbp)₂Cl₂	– dichlorobis(6,60-dimetylo-2,20-bipirydyno)ruten(II)
Ru(DMP)₂Cl₂	– dichlorobis(2,9-dimetylo-1,10-fenantrolino)ruten(II)
Ru(<i>p</i>-cymene)Cl₂]₂	– dimer dichloro(<i>p</i> -cymeno)rutenu(II)
Ru(Phen)₂Cl₂	– dichlorobis(1,10-fenantrolino)ruten(II)
dppb	– 1,4-bis(difenylofosfino)butan
dpoe	– 1,2-bis(difenylofosfinio)etan
s	– singlet
SET	– przeniesienie pojedynczego elektronu (ang. single elektron transfer)
S_N2	– substytucja nukleofilowa dwucząsteczkowa
STAB	– triacetoksyborowodorek sodu
t	– tryplet
td	– tryplet dubletów
TEA	– trietyloamina
TEG	– glikol trietylenowy
temp. pok.	– temperatura pokojowa
tert-BOK	– <i>tert</i> -butanolan potasu
TFA	– kwas trifluorooctowy
THF	– tetrahydrofuran
TMS	– tetrametylosilan
t.t.	– temperatura topnienia
t.w.	– temperatura wrzenia
W	– wydajność
v	– liczba falowa
δ	– przesunięcie chemiczne
τ	– czas retencji

Wprowadzenie

Badania związane z poszukiwaniem nowych, skutecznych środków przeciwbakteryjnych i selektywnych dróg ich otrzymywania jest aktywnym obszarem działań wielu ośrodków naukowych. Celowość tych działań jest oparta na problemie stałego obniżania się efektywności działania obecnie stosowanych środków leczniczych, który jest wynikiem zdolności mikroorganizmów do mutacji oraz ich oporności wobec stosowanych leków. Ważnym nurtem badań jest też poszukiwanie nowych, skutecznych i bezpiecznych środków ochrony roślin.

Pierwszym krokiem prowadzącym do określenia struktury związków o potencjalnej aktywności farmakologicznej jest identyfikacja miejsca działania aktywnego czynnika. Badania w tym obszarze mają za zadanie ustalić strukturę tzw. związku wiodącego, a punktem wyjścia jest przegląd literatury dotyczący danej grupy związków otrzymanych syntetycznie lub wydzielonych ze źródeł naturalnych. W ten sposób zwrócono uwagę na dwufunkcyjne kwasy 2-(2-formylofenoksy)alkanowe oraz ich pochodne, które stanowią cenną grupę związków ze względu na szerokie spektrum aktywności biologicznej, w tym przeciwbakteryjnej. Jak wynika z doniesień literaturowych aktywność przeciwbakteryjną wykazują nie tylko kwasy 2-(2-formylofenoksy)alkanowe, ale także ich azometinowe pochodne.

Kwasy 2-(2-formylofenoksy)alkanowe jako związki dwufunkcyjne stwarzają duże możliwości zastosowania w syntezie innych substancji, o bardziej załozonej budowie i interesujących właściwościach. Obecność reaktywnej grupy formylovej i karboksylowej w strukturze związków chemicznych pozwala na liczne transformacje. Reakcje grupy karboksylowej z aminową lub hydroksylową mogą prowadzić do otrzymania odpowiednio amidów i estrów. Grupa formylova może ulegać utlenianiu prowadząc do kwasów karboksylowych, redukcji do alkoholi oraz addycji różnych związków nukleofilowych. Addycja nukleofili takich jak np. amoniak lub aminy do grupy formylovej prowadzi do otrzymania szeregu związków azometinowych. Natomiast, w wyniku addycji związków Grignarda lub innych połączeń metaloorganicznych można otrzymać różne alkohole. Ponadto, znane jest praktyczne wykorzystanie grupy formylovej do syntezy amin w reakcji reduktywnego aminowania związków karbonylowych. Proces ten jest jedną z najpopularniejszych metod syntezy amin pierwszo-, drugo-, jak i trzeciorzędowych.

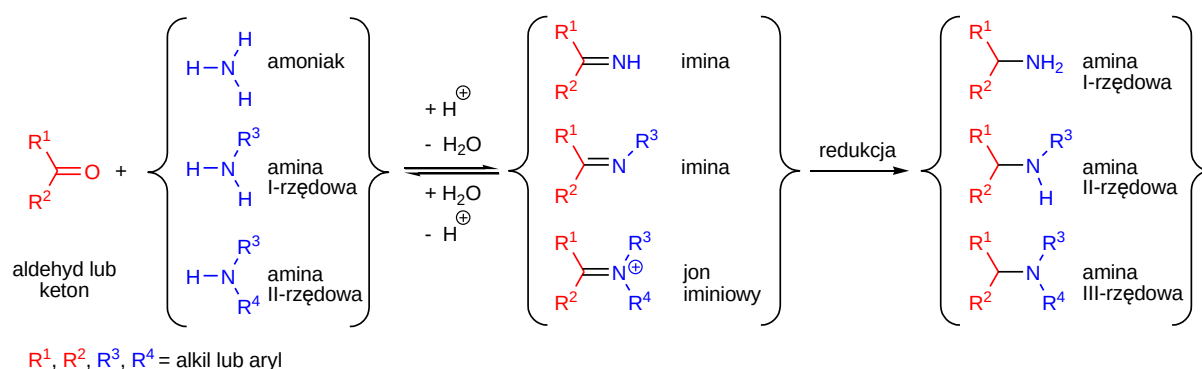
Możliwość prowadzenia reakcji w sposób jedno- lub dwustopniowy, za pomocą wybranych reduktorów pozwala otrzymać wiele amin, dla których inne metody syntez są nieskuteczne. Strategia badań przyjęta w niniejszej pracy zmierzała do wykorzystania kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych lub ich estrów jako surowców do syntezy zasad Schiffa oraz aminoestrów jako potencjalnych związków aktywnych biologicznie.

Dwufunkcyjne kwasy 2-(2-formylofenoksy)alkanowe i ich pochodne mogą być także prekursorami związków heterocyklicznych. W wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji grupy formylowej i karboksylowej otrzymuje się benzo[*b*]furany, natomiast reakcje grupy estrowej i aminowej (otrzymanej np. w reakcji reduktywnego aminowania formyloestrów) mogą prowadzić do związków heterocyklicznych zawierających układ benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu. Z literatury wiadomo, że benzo[*f*][1,4]oksazepiny i ich pochodne ketonowe wykazują aktywność przeciwnowotworową, działanie uspokajające, przeciwbólowe oraz hipotensyjne. W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie syntezą powyższych układów heterocyklicznych właśnie ze względu na szerokie spektrum aktywności biologicznej tych związków. Podjęta w pracy tematyka badań wpisuje się zatem w aktualny i ważny nurt poszukiwań nowych związków o potencjalnej aktywności farmakologicznej.

CZEŚĆ LITERATUROWA

1. Reduktywne aminowanie związków karbonylowych

Reduktywne aminowanie związków karbonylowych jest jednym z najważniejszych sposobów otrzymywania amin. Proces ten umożliwia syntezę zarówno pierwszo-, drugo-, jak i trzeciorzędowych amin na drodze reakcji aldehydów lub ketonów z amoniakiem lub pierwszo- lub drugorzędowymi aminami w obecności czynnika redukującego (Schemat 1). Kluczowym etapem procesu jest redukcja pośrednio tworzących się imin [1, 2].



Schemat 1. Ogólny schemat reduktywnego aminowania związków karbonylowych [2]

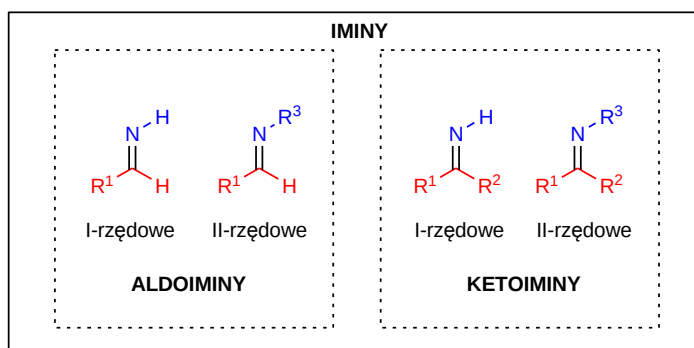
Obok reduktywnego aminowania znanych jest wiele metod otrzymywania amin. Wśród kluczowych strategii wyróżnia się reakcje redukcji pochodnych azotowych takich jak: nitrozwiązki, azydki, związki azometinowe, nitryle oraz amidy. W celu syntezy aromatycznych amin powszechnie stosuje się reakcje redukcji nitroarenów. Prowadząc reakcje redukcji nitryli, azydków i oksymów otrzymuje się pierwszorzędowe aminy. Natomiast w wyniku redukcji odpowiednich amidów możliwa jest synteza pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych amin. Kolejną popularną strategią jest reakcja podstawienia nukleofilowego do której należy *N*-alkilowanie amoniaku lub amin za pomocą halogenków alkilowych. Metoda ta najczęściej stosowana jest do syntezy amin alifatycznych, aczkolwiek występowanie ubocznych reakcji polialkilowania jest jej znaczącym ograniczaniem. Alternatywą jest synteza Gabriela, w której z chlorku alkilowego i ftalimidku potasu selektywnie otrzymuje się pierwszorzędowe aminy. Pierwszorzędowe aminy otrzymywane są także z kwasów hydroksamowych, pierwszorzędowych amidów i azydków acylowych odpowiednio w przegrupowaniach: Lossena, Hoffmana i Curtiusa. [3, 4]

Wymienione metody syntezy amin mają swoje zalety, ale także pewne ograniczenia, a wybór metody zależy między innymi od charakteru aminy, która ma być otrzymana. Przy projektowaniu dróg syntezy amin należy także pamiętać o uwzględnieniu aspektów

ekonomicznych i ekologicznych prowadzonego procesu [5]. Biorąc pod uwagę powyższe rozważania oraz efektywność syntezy kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich pochodnych, założono, że zastosowanie reduktywnego aminowania będzie skuteczną i odpowiednią metodą syntezy zaprojektowanych w pracy amin.

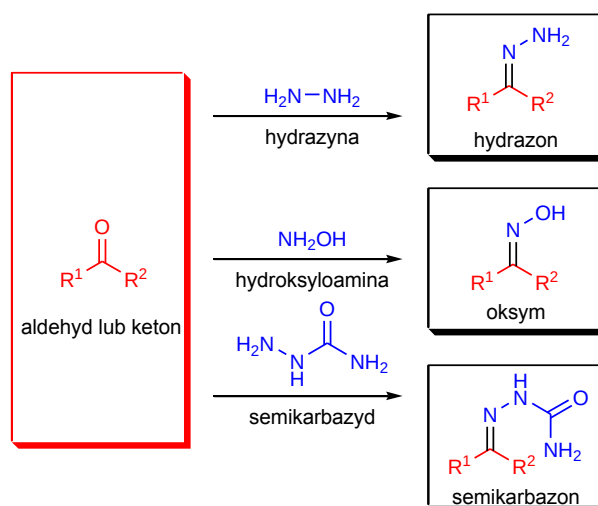
Reduktywne aminowanie związków karbonylowych, nazywane również reduktywnym alkiłowaniem amoniaku i amin jest wydajną i skuteczną strategią tworzenia wiązania węgiel–azot [6]. Proces ten może przebiegać w sposób bezpośredni — jednoetapowo lub w sposób pośredni — dwuetapowo. Reduktywne aminowanie jest opisywane jako bezpośrednie (ang. *direct reductive amination*, **DRA**), gdy związek karbonylowy i amina ulegają jednoczesnej reakcji z odpowiednim czynnikiem redukującym bez konieczności uprzedniego wydzielania pośrednio tworzącego się związku azometinowego [2]. Dzięki zdolności amoniaku i amin do tworzenia imin z aldehydami i ketonami oraz ze względu na fakt, że iminy mogą być relatywnie łatwo redukowane do odpowiednich amin, możliwa jest synteza amin na drodze bezpośredniego reduktywnego aminowania związków karbonylowych [7]. Bezpośrednie reduktywne aminowanie jest wartościową metodą syntezy amin, gdyż umożliwia eliminację etapu izolacji pośrednich imin, co nie zawsze jest możliwe lub łatwe ze względu na ich ograniczoną stabilność [8]. Analogicznie dwuetapowe reduktywne aminowanie (ang. *indirect (stepwise) reductive amination*, **IRA**) obejmuje syntezę związków azometinowych, a następnie w oddzielnym kroku ich redukcję [1].

Iminy stanowią jeden z możliwych produktów pośrednich otrzymywanych w procesie reduktywnego aminowania. Pierwszorzędowe aminy w reakcji z aldehydami tworzą aldoiminy, natomiast z ketonami ketoiminy, wśród których wyróżnia się pierwszo- i drugorzędowe struktury (Rysunek 1).



Rysunek 1. Klasyfikacja imin

Drugorzędowe aldoiminy z aromatycznymi lub sterycznie rozbudowanymi podstawnikami alkilowymi nazywane są także zasadami Schiffa. Pośród pozostałych pośrednich związków azometinowych wyróżnia się oksymy, hydrazony, semikarbazony utworzone w reakcji związków karbonylowych odpowiednio z hydroksyloaminą, hydrazyną i semikarbazydem (Rysunek 2).



Rysunek 2. Addycja nukleofilowa pochodnych amoniaku do związków karbonylowych

Związki azometinowe tworzą się podczas odwracalnego procesu katalizowanego kwasami protonowymi. Tworzenie wiązania azometinowego następuje wolno, przy zarówno wysokim, jak i niskim pH, osiągając maksimum szybkości przy pH słabo kwasowym (4–5) [9]. Większość imin wykazuje dużo większą niestabilność w porównaniu do wyjściowych związków karbonylowych lub amin. Aldoiminy powstałe w reakcji aldehydu z amoniakiem są niestabilne, mogą ulegać natychmiastowej hydrolizie nawet w środowisku neutralnym. Iminy, które zawierają podstawnik aromatyczny przyłączony do atomu azotu lub węgla wiązania azometinowego, są stabilne i możliwe do wyizolowania [10, 11]. Oksymy, hydrazony i semikarbazony mające elektroujemny podstawnik przy atomie azotu grupy azometinowej są zazwyczaj stabilne. Ze względu na stabilność oraz postać krystaliczną związki te są często stosowane jako pochodne do identyfikacji oraz charakterystyki związków karbonylowych [10].

Drugim etapem reduktywnego aminowania jest redukcja pośredniego związku azometinowego do odpowiedniej aminy. Jest to kluczowy etap procesu. Mechanizm redukcji związków azometinowych różni się zależnie od stosowanych reduktorów [12].

Wybór odpowiedniego czynnika redukującego jest istotny i decyduje o skuteczności procesu reduktywnego aminowania. Spośród szeregu znanych metod można wyróżnić dwie

powszechnie stosowane. Pierwsza z nich wykorzystuje jako czynnik redukujący wodór, druga natomiast wodorki metali. Rzadziej stosowanymi, ale nadal w niektórych przypadkach niezastąpionymi metodami są reakcje redukcji za pomocą metali rozpuszczalnych. Do najnowszych strategii reduktywnego aminowania należy zastosowanie wodorosilanów oraz biomimetyczne reakcje wzorujące się na biologicznych procesach zachodzących w organizmach żywych, wykorzystujące ester Hantzsha jako czynnik redukujący.

Literatura dotycząca reduktywnego aminowania związków karbonylowych jest bardzo obszerna. Wiadomości dotyczące tematyki zawarte są zarówno w licznych rozdziałach podręczników, jak i również w wielu artykułach przeglądowych. Stąd przedstawiony poniżej przegląd strategii reduktywnego aminowania przeprowadzono w odniesieniu do stosowanych czynników redukujących. Ze względu na rozległość tematyki przegląd ograniczono do reakcji aldehydów z amoniakiem lub aminami. Szczególną uwagę poświęcono procesom przebiegającym w jednym naczyniu reakcyjnym, tzw. reakcjom „one pot”.

1.1. Reduktywne aminowanie związków karbonylowych z zastosowaniem wodoru

Reduktywne aminowanie z użyciem wodoru wyróżnia się spośród innych stosowanych metod szerokimi możliwościami zastosowania i prostotą warunków procesu. Aplikacja wodoru jako czynnika redukującego w obecności odpowiedniego katalizatora jest procesem o wysokiej wydajności atomowej, przyjaznym środowisku oraz możliwym do przeniesienia na dużą skalę [13, 14]. Przykładem jest synteza Evacetrapibu, leku przeciwmiażdżycowego, będącego obecnie w fazie badań klinicznych, w skali 288 kg z jednej szarży [15].

Na wydajność i selektywność reduktywnego aminowania związków karbonylowych z zastosowaniem wodoru wpływ ma wiele czynników, do najważniejszych zalicza się rodzaj stosowanych reagentów i katalizatorów.

a) Wpływ stosowanych reagentów na proces reduktywnego aminowania

Znaczący wpływ na wydajność i selektywność procesu reduktywnego aminowania ma budowa przestrzenna i efekty elektronowe występujące w stosowanych substratach [16–18]. Obserwuje się obniżenie selektywności reakcji wraz ze wzrostem zawad sterycznych występujących w związkach karbonylowych [19]. Przykładowo, reduktywne aminowanie aldehydów z bocznym liniowym łańcuchem alkilowym takim jak: łańcuch etylowy,

propionowy lub *n*-butanowy prowadzi do syntezy amin drugorzędowych. Natomiast reakcja aldehydów: izomasłowego i izowalerianowego z rozgałęzionym bocznym łańcuchem alifatycznym prowadzi do otrzymania mieszaniny amin pierwszo- i drugorzędowych [20]. Dodatkowo, obserwuje się, że wraz ze wzrostem wielkości grup sąsiadujących z grupami funkcyjnymi biorącymi udział w procesie reduktywnego aminowania, maleje szybkość reakcji, zarówno na etapie tworzenia iminy, jak i jej redukcji. Obecność grup wyciągających elektrony w związkach karbonylowych oraz grup elektronodonorowych w aminach negatywnie wpływa na omawiany proces ze względu na możliwość występowania dodatkowych reakcji ubocznych i obniżenia wydajności reakcji [19, 21, 22].

Ponadto, na przebieg reduktywnego aminowania mogą mieć także wpływ dodatkowe reagenty takie jak: kwasy, wodorotlenki, woda czy amoniak. Poniżej przedstawiono ich wpływ szczególnie na drugi etap omawianego procesu.

Zastosowanie nadmiaru amoniaku jest powszechną techniką zwiększającą selektywność reakcji w kierunku tworzenia się amin pierwszorzędowych [19, 23].

Kwasy takie jak: kwas solny, siarkowy(VI) czy octowy poprzez tworzenie soli amoniowych mogą zapobiegać występowaniu reakcji ubocznych utworzonej aminy [19]. Dodatkowa obecność soli amoniowych w mieszaninie reakcyjnej może zwiększyć wydajność powstawania amin poprzez tworzenie jonu alkiloamoniowego, w wyniku protonowania aminy pierwszorzędowej obecnym jonem amoniowym [19, 24].

Zastosowanie wodorotlenku sodu, potasu, litu czy węglanu sodu może wpływać na zahamowanie kwasowej strony katalizatora odpowiedzialnej za tworzenie się amin drugorzędowych [19].

W wielu badaniach obserwowano, że dodatek wody prowadzi do znacznego obniżenia tendencji tworzenia się niepożądanych produktów ubocznych oraz zwiększenia selektywności w kierunku tworzenia amin. Pozytywny wpływ wody może być związany z niespecyficznym wpływem na właściwości katalityczne metalu albo na solwatacje amin, które mogą „zatrwać” katalizator [19]. Solwatuująca woda obniża szybkość kondensacji powstałej iminy z aminą pierwszorzędową. Podobnie, jak w przypadku dodatku amoniaku, obniżenie stężenia iminy (ze względu na konkurencyjną reakcję z wodą) obniża szybkość formowania amin drugorzędowych [19]. Aczkolwiek, w literaturze prezentowane są także prace badawcze wskazujące, że woda nie ma żadnego wpływu na selektywność czy wydajność procesu reduktywnego aminowania [16, 25].

b) Wpływ stosowanego katalizatora na proces reduktywnego aminowania

Szybkość reakcji reduktywnego aminowania związków karbonylowych oraz skład mieszaniny poreakcyjnej w dużej mierze zależny jest od typu stosowanego katalizatora [19]. W literaturze spotykane są przykłady wykorzystania katalizatorów heterogenicznych i homogenicznych bazujących zarówno na metalach szlachetnych, jak i metalach przejściowych lub różnych kombinacji obydwóch metali. Aktywność i selektywność katalizatora w dużej mierze zależy od właściwości stosowanego metalu. Wydajność katalizatora zależy od metody jego przygotowania, w rezultacie od stopnia redukcji użytego metalu oraz jego dyspersji na powierzchni nośnika. Wybór nośnika katalizatora może wpływać na zmianę jego aktywności katalitycznej [26–28].

Katalizatory heterogeniczne uwodornienia stosowane w procesie reduktywnego aminowania

Najbardziej popularne wśród heterogenicznych katalizatorów stosowanych w reduktywnym aminowaniu są: nikiel i kobalt Raneya oraz katalizatory zawierające pallad, platynę, ruten i rod. Katalizatory oparte na niklu oraz kobaltie stosowane są głównie w reakcjach otrzymywania amin pierwszorzędowych. Natomiast, katalizatory na bazie metali szlachetnych są powszechnie używane w syntezie zarówno pierwszo-, drugo-, jak i trzeciorzędowych amin [19]. Metale szlachetne często osadzone są na nośnikach takich jak: węgiel aktywny, tlenek glinu(III) [19], polistyren [29], krzemionka oraz modyfikowane krzemionki [19, 30, 31]. Najczęściej jednak stosuje się nośniki węglowe ze względu na ich korzystną cenę, stabilność w środowisku kwaśnym lub silnie alkalicznym, wysoką porowatość oraz dużą powierzchnię właściwą [25].

Badania reakcji reduktywnego aminowania benzaldehydu i amoniaku w obecności różnych katalizatorów bazujących na metalach szlachetnych na nośniku węglowym wykazały, że aktywność katalizatorów maleje w szeregu: ruten, pallad, platyna [26–28]. W celu zwiększenia selektywności, aktywności oraz czasu życia katalizatora stosuje się modyfikacje oparte o kombinacje metalu z innymi metalami i/lub dodatkami różnych promotorów [30, 32, 33].

Wraz z rozwojem nanotechnologii obserwuje się również wzrost zainteresowania zastosowaniem katalizatorów heterogenicznych w postaci nanometrycznych struktur typu: nanocząstki, nanodruty, nanopręty czy sub-nanoklastry platyny lub palladu. Pośród licznych zalet powyższych katalizatorów wyróżnia się wysoką aktywność, stabilność na powietrzu, odporność na wilgoć i „zatrutowanie” oraz możliwość wielokrotnego użycia [34–36].

Obecność katalizatorów heterogenicznych w reakcjach reduktywnego aminowania nie odgrywa znaczącej roli w tworzeniu wiązania azometinowego. Aczkolwiek ma znaczący wpływ na przebieg drugiego etapu procesu, którym jest uwodornienie pośrednio utworzonego związku azometinowego [37].

Reakcje przebiegające w obecności katalizatorów heterogenicznych prowadzą do powstawania mniejszej ilości odpadów, co z ekologicznego i ekonomicznego punktu widzenia jest dużą zaletą takiego procesu.

Katalizatory homogeniczne uwodornienia stosowane w procesie reduktywnego aminowania

Wraz z rozwojem chemii metaloorganicznej zastosowanie kompleksów rutenu, irydu oraz rodu jako katalizatorów homogenicznych redukcji zaczęło odgrywać znaczącą rolę w procesach reduktywnego aminowania związków karbonylowych.

Zastosowanie kompleksów irydowych takich jak: dichlorobis(1,5-cyklooktadien)diiryd(I) ($[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$) i tetrafluoroboran dichlorobis(1,5-cyklooktadien)diiryd(I) ($[\text{IrCl}(\text{cod})]_2\text{BF}_4$) w reakcji bezpośredniego reduktywnego aminowania alifatycznych i aromatycznych aldehydów za pomocą aromatycznych amin pozwoliło otrzymać różne aminy z wydajnością 83–99%. Katalizator $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2\text{BF}_4$ wykazywał nieznacznie niższą aktywność katalityczną, ale w kontekście selektywności okazał się bardziej efektywny [17].

Kompleksy rutenu są skutecznymi katalizatorami homogenicznymi stosowanymi w reakcji bezpośredniego reduktywnego aminowania 5-hydroksymetylofurfuralu (otrzymywanego z przerobu biomasy) z różnymi aminami. Wśród przebadanych katalizatorów na bazie rutenu: dichlorobis(2,9-dimetylo-1,10-fenantrolino)ruten(II) ($\text{Ru}(\text{DMP})_2\text{Cl}_2$), dichlorobis(1,10-fenantrolino)ruten(II) ($\text{Ru}(\text{Phen})_2\text{Cl}_2$), dichlorobis(6,60-dimetylo-2,20-bipirydyno)ruten(II) ($\text{Ru}(\text{Dmbp})_2\text{Cl}_2$), dichlorobis-(2,20-bipirydyno)-ruten(II) ($\text{Ru}(\text{Bipy})_2\text{Cl}_2$), dimer dichloro(*p*-cymeno)ruten(II) ($[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2]_2$); jedynie ligandy dwukleszczowe odgrywają istotną rolę w kontroli selektywności reakcji. $\text{Ru}(\text{DMP})_2\text{Cl}_2$ oraz $\text{Ru}(\text{Dmbp})_2\text{Cl}_2$ zawierające zawady przestrzenne w stosowanym ligandzie, wykazały się najwyższą aktywnością katalityczną, podczas gdy $\text{Ru}(\text{Phen})_2\text{Cl}_2$ i $\text{Ru}(\text{Bipy})_2\text{Cl}_2$ nie prowadziły do otrzymania pożądanych amin, a jedynie produktów azometinowych [18].

W literaturze opisano również bezpośrednie reduktywne aminowanie aldehydów i ketonów z różnymi aminami w obecności homogenicznych katalizatorów rodowych ($\text{Rh}(\text{I})$), bazujących na chelatujących difosfinach i difosfinianach $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{cod})]\text{BF}_4$ (dppb = 1,4-bis(difenylofosfino)butan) oraz $[\text{Rh}(\text{dpoe})(\text{cod})]\text{BF}_4$ (dpoe = 1,2-bis(difenylofosfino)etan).

Kationowe kompleksy Rh(I) pozwalają otrzymać pożądane aminy z dobrymi wydajnościami w łagodnych warunkach ciśnienia i temperatury tj. przy 50 bar H_2 oraz w temperaturze pokojowej [21].

Chociaż stosowane kompleksy metali przejściowych są bardzo skuteczne, to są również stosunkowo drogie. Używane w katalitycznych ilościach nie generują wysokich kosztów, jednakże zdaje się, że katalizatory te używane są w ilościach stechiometrycznych, co zdecydowanie zwiększa koszty procesu. Homogeniczne katalizatory żelazowe są alternatywą dla kosztownych kompleksów irydu, rodu i rutenu. Rozpuszczalny w wodzie, wysoce selektywny kompleks żelaza(II) i kwasu wersenowego stosowany jest w reakcjach alifatycznych, aromatycznych oraz heterocyklicznych związków karbonylowych z aminami pierwszo- lub drugorzędowymi w układzie dwufazowym [38]. W ostatnich latach wskazano również na skuteczność, w reakcjach reduktywnego aminowania, katalizatorów dwufunkcyjnych, jakimi są np. kompleks żelaza Knölkera i jego modyfikacje [39, 40].

Reduktywne aminowanie z wykorzystaniem wodoru, jak każda metoda, ma pewne wady i ograniczenia. Nie jest ona odpowiednią strategią dla związków karbonylowych mających wiązania wielokrotne (np. węgiel–węgiel) oraz gdy w strukturze substratów obecne są grupy dające łatwo się redukować np. grupa nitrowa lub nitrylowa [2, 41, 42]. Kolejnym ograniczeniem są związki zawierające atomy siarki dwuwartościowej, które mogą „zatrwać” katalizator [2, 43].

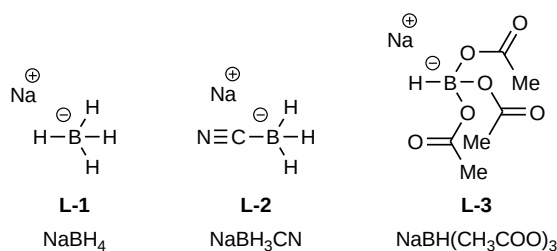
Ponadto wadą tej metody jest możliwość występowania reakcji ubocznych, takich jak tworzenie się alkoholi w wyniku konkurencyjnego uwodornienia nieprzereagowanego aldehydu [14, 44] lub możliwość występowania reakcji kondensacji aldolowej aldehydów [19, 45]. Powstające w reakcji aminy mogą zachowywać się jak czynnik aminujący wobec związku karbonylowego. W rezultacie kolejnych i równoległych reakcji w procesie otrzymuje się mieszaninę pierwszo-, drugo- oraz trzeciorzędowych amin [7, 45]. Ponadto pośrednio tworzące się hydroksyaminy, mogą reagować z innymi reagentami lub same z sobą, a powstałe iminy mogą być zaangażowane w kolejne reakcje, co często prowadzi do otrzymania złożonych mieszanin produktów reakcji [46].

Gdy reakcji reduktywnego aminowania ulegają aromatyczne aldehydy w obecności aromatycznych amin, powstają zasady Schiffa. Przeciwnie do alifatycznych imin, związki te nie ulegają ubocznym reakcjom omówionym powyżej [46]. Jednakże, w ich przypadku mogą zachodzić reakcje alkilowania pierścienia aminy aromatycznej lub dimeryzacji dwóch

pierścieni aromatycznych, prowadzące do powstania dimeru. Ponadto alkilowany i dialkilowany pierścień aromatyczny lub grupa aminowa alkilowanego pierścienia mogą ponownie ulegać monoalkilowaniu lub dialkilowaniu [37].

1.2. Reduktywne aminowanie związków karbonylowych z zastosowaniem borowodorków i boranowych reagentów

Szerokie zastosowanie wodorków metali w procesie reduktywnego aminowania związków karbonylowych związane jest z ich wysoką selektywnością w reakcji cząsteczek wielofunkcyjnych. Stosując wodorki metali możliwe jest prowadzenie syntez ze związkami karbonylowymi mającymi np. podwójne wiązania, które stanowiły ograniczenia procesu reduktywnego aminowania z zastosowaniem wodoru. Do najpopularniejszych wodorków metali zalicza się: borowodorek sodu (**L-1**), triacetoksyborowodorek sodu (**L-3**, STAB) oraz cyjanoborowodorek sodu (**L-2**) (Rysunek 3) [47].



Rysunek 3. Struktury najczęściej stosowanych borowodorków sodu w procesie reduktywnego aminowania związków karbonylowych

Redukcja pośrednio tworzących się związków azometinowych w reduktywnym aminowaniu z zastosowaniem wodorków metali zachodzi poprzez wstępne utworzenie anionu w wyniku przeniesienia jonu wodorowego z cząsteczki reduktora do elektrofilowego atomu węgla redukowanej grupy funkcyjnej, który następnie ulega protonowaniu z utworzeniem odpowiedniej aminy [48].

a) Borowodorek sodu

Borowodorek sodu jest niedrogim, łatwym w użyciu oraz przyjaznym środowisku czynnikiem redukującym, powszechnie stosowanym w reduktywnym aminowaniu związków karbonylowych. Jedną z podstawowych zalet tego reduktora jest mniejsza toksyczność w porównaniu do cyjanoborowodoru sodu. Borowodorek sodu dodaje się do układu reakcyjnego dopiero po zakończeniu etapu tworzenia się połączenia azometinowego ze

względem na możliwość występowania niepożądanego redukcji grupy karbonylowej aldehydów i ketonów.

W celu wzmocnienia reaktywności pośrednich imin w reakcjach reduktywnego aminowania z zastosowaniem borowodoru sodu, proces prowadzi się w obecności buforów kwasowych [49] albo silnych kwasów. Najczęściej stosowany jest kwas trifluorooctowy (TFA) w tetrahydrofuranie (THF) lub dichlorometanie (DCM) [50]. Użycie kwasów karboksylowych w kombinacji z borowodorkiem sodu prowadzi do generowania acyloksyborowodorów sodu [51]. Zastosowanie mieszaniny kwasu siarkowego(VI) w tetrahydrofuranie umożliwia przeprowadzenie reakcji reduktywnego aminowania słabo reaktywnych układów takich jak np. (*E*)-2-but-2-enal i *p*-nitroanilina [52] lub benzaldehyd i *N*-metyloanilina [53].

W literaturze znane są przykłady reakcji reduktywnego aminowania prowadzonych bezropuszczalnikowo z zastosowaniem stałych kwasów takich jak kwas borowy, kwas *p*-toluenosulfonowy czy kwas benzoowy [54] lub kwas fosfotungstowy ($H_3[P(W_3O_{10})_4]$) — heteropolikwas [55], jako aktywatorów borowodoru sodu. Podobne zastosowanie mają kwasy fosforowy(V) [56] i siarkowy(VI) [57] osadzone na nośnikach krzemionkowych lub celuloza funkcjonalizowana kwasem chlorosulfonowym [58, 59].

Kwasowe żywice jonowymienne jak Amberlyst 15 również wspomagają omawiany proces [60]. Zastosowanie kationowej żywicy jonowymiennej DOWEX®50WX4 pozwala otrzymać aminy drugorzędowe z bardzo wysoką wydajnością przy skróconym czasie reakcji [61].

Użycie nietoksycznych i przyjaznych środowisku reagentów jest jednym z celów zielonej chemii. Reakcje w wodzie są elementem tej koncepcji. Jeden z nielicznych przykładów reduktywnego aminowania w środowisku wodnym obejmuje reakcję różnych aldehydów z aromatycznymi aminami pierwszorzędowymi w obecności borowodoru sodu i chlorowodoru guanidyny [62].

Reduktywne aminowanie w medium micelnym prowadzi się w obecności borowodoru sodu oraz roztworu bromku cetylotrimetyloamoniowego. Oprócz takich zalet jak: łagodne warunki, chemoselektywność, szybkość oraz wysoka wydajność procesu to również brak zależności reakcji od wartości pH [63] sprawia, że proces ten może być stosowany wobec szerokiej gamy związków karbonylowych.

Reakcje na podłożach stałych umożliwiają prowadzenie syntez zarówno w rozpuszczalnikach organicznych, jak i w środowisku bez rozpuszczalnika, co jest wysoce

pożądane w kontekście układów przyjaznych środowisku. Jednym z przykładów zastosowania tego typu reakcji, jest użycie borowodorku sodu osadzonego na montmorylonicie. Jest on jednym z lepszych nośników, gdyż poza tym, że zachowuje się jak kwas, jest źródłem wody z międzywarstw (warstw pośrednich), która jest odpowiedzialna za przyspieszenie zdolności redukcyjnej borowodorku sodu. Przyspieszenie reakcji można również osiągnąć poprzez zastosowanie promieniowania mikrofalowego [64]. Innym przykładem jest borowoderek sodu immobilizowany na żywicy Amberlite® IRA-400, którego zaletą jest większa stabilność w środowisku lekko kwaśnym w porównaniu do samego borowodorku sodu [65].

b) Cyjanoborowoderek sodu

Cyjanoborowoderek sodu za sprawą obecności grupy wyciągającej elektrony — grupy nitrylowej jest łagodniejszym i bardziej selektywnym czynnikiem redukującym niż omawiany powyżej borowoderek sodu [66]. Szerokie zastosowanie cyjanoborowodorku sodu związane jest z jego dobrą stabilnością w stosunkowo silnie kwaśnym środowisku ($\text{pH} \sim 3$) oraz ze zmienną selektywnością zależnie od pH układu reakcyjnego [67]. W zakresie pH 3–4 cyjanoborowoderek sodu skutecznie redukuje grupę karbonylową aldehydów i ketonów, natomiast w zakresie pH 6–8 połączenia azometinowe są preferencyjnie protonowane i tym samym redukowane szybciej, niż związki karbonylowe [66, 67]. Reakcje z użyciem tego reduktora prowadzi się w alkoholach, chociaż dopuszcza się także użycie acetonitrylu i tetrahydrofuranu. Najczęściej pH reakcji kontrolowane jest poprzez dodawanie metanolego roztworu kwasu solnego albo używając chlorowodorków amin jako wyjściowych substratów [12].

Od momentu zastosowania po raz pierwszy cyjanoborowodorku sodu wprowadzono wiele jego modyfikacji w celu ulepszenia procesu reduktywnego aminowania z jego udziałem. Jednym z przykładów jest modyfikacja tego reduktora chlorkiem cynku [68]. Cyjanoborowoderek tetrabutylamonioowy (kombinacja cyjanoborowodorku sodu oraz Aliquat 336 (katalizatora Starksa)) został opracowany, aby umożliwić prowadzenie reduktywnego aminowania w niepolarnych rozpuszczalnikach, w których niemodyfikowany cyjanoborowoderek sodu jest słabo rozpuszczalny [69].

Zwiększenie szybkość reduktywnego aminowania w obecności cyjanoborowodorku sodu np. w reakcjach sprzęgania polimerów, możliwe jest dzięki zastosowaniu nietermicznego efektu promieniowania mikrofalowego [70].

Literatura jest bogata w publikacje dokumentujące skuteczne metody użycia cyjanoborowodoru sodu w reakcjach reduktywnego aminowania związków karbonylowych [1, 12, 71]. Chociaż, znane są również jego pewne wady i ograniczenia jak: konieczność użycia dużego nadmiaru aminy, najczęściej pięciokrotnego czy mała szybkość reakcji ze słabo zasadowymi aminami. Sam czynnik redukujący jest również wysoce toksyczny oraz prowadzi do powstawania w trakcie procesu toksycznych produktów ubocznych takich jak: cyjanowódor, czy cyjanek sodu [67]. Wyżej wymienione wady sprawiają, że jest on nieatrakcyjny dla przemysłowego zastosowania w syntezie związków o aktywności farmakologicznej.

c) **Triacetoksyborowodorek sodu**

Wśród stosowanych wodorków metali triacetoksyborowodorek sodu jest obecnie najszerzej używanym reduktorem w procesach reduktywnego aminowania związków karbonylowych. Wykazuje się brakiem toksyczności, nie tworzy produktów ubocznych oraz nie sprzyja redukcji grupy karbonylowej aldehydów i ketonów [72].

Efekt steryczny i wyciągający elektrony trzech grup acetoksylowych w strukturze triacetoksyborowodoru sodu stabilizuje wiązanie między atomem boru i wodoru [1, 73], dzięki czemu jest on łagodnym, selektywnym czynnikiem redukującym iminy i sole iminiowe w obecności różnych grup funkcyjnych [74] takich jak: grupa halogenowa, karbonylowa, estrowa, nitrylowa, nitrowa oraz wiązania wielokrotne węgiel-węgiel.

Triacetoksyborowodorek sodu w procesie reduktywnego aminowania związków karbonylowych używany jest w nadmiarze rzędu 1,4 do 4 eq. lub więcej [2]. Alternatywnie, triacetoksyborowodorek sodu może być generowany *in situ* w reakcji borowodoru sodu i kwasu octowego [75]. W procesie stosuje się niewielki nadmiar (5–10% mol) aminy, gdy reagentem limitującym przebieg reakcji jest związek karbonylowy. W przypadku nielotnych lub drogich amin używa się ich stechiometryczną ilość. Słabo zasadowe aminy należy traktować w tym przypadku jako reagenty limitujące reakcje [2].

Typowymi rozpuszczalnikami reduktywnego aminowania przy użyciu triacetoksyborowodoru sodu są: 1,2-dichloroetan, tetrahydrofuran, acetonitryl czy *N,N*-dimetyloformamid [2, 72], spośród których stosując 1,2-dichloroetan uzyskuje się zazwyczaj najwyższe wydajności przy relatywnie krótkim czasie reakcji. W procesie unika się stosowania wody jako rozpuszczalnika czy współrozpuszczalnika, gdyż może ona reagować z reduktorem [72]. Prowadząc reakcje w metanolu, obserwuje się występowanie

konkurencyjnej reakcji redukcji związków karbonylowych. Etanol lub izopropanol reagują wolniej z reduktorem niż woda czy metanol, dlatego także mogą być stosowane w procesie.

Reakcje z udziałem triacetoksyborowodorku sodu najczęściej prowadzi się w temperaturze pokojowej. W reakcjach na dużą skalę jest on dodawany porcjami, a mieszanina reakcyjna jest chłodzona, aby uniknąć nagłego wzrostu temperatury układu reakcyjnego. Dodatek jednego ekwiwalentu słabego kwasu (np. kwasu octowego) lub amin w postaci soli słabych kwasów zwiększa szybkość reakcji [2].

W standardowych warunkach reduktywnego aminowania z użyciem triacetoksyborowodorku sodu, aldehydy alifatyczne i aromatyczne są bardzo reaktywne i reagują prawie ze wszystkimi rodzajami amin pierwszo- i drugorzędowych, prowadząc do pożądaných produktów z bardzo dobrą wydajnością. Stąd w większości przypadków reakcji aldehydów z aminami pierwszorzędowymi nie jest wymagane użycie dodatku kwasu [2, 72].

W bezpośrednim reduktywnym aminowaniu aldehydów z aminami pierwszorzędowymi, dialkilowanie amin może występować jako reakcja uboczna. Rozwiązaniem tego problemu jest zastosowanie nadmiaru (około 5% mol) aminy. Gdy dodatek aminy jest niewystarczający, reakcję należy przeprowadzić dwuetapowo [2].

Rezultaty reduktywnego aminowania aldehydów z aminami drugorzędowymi ściśle zależą od struktury użytej aminy. Ze względu na wolny przebieg reakcji, możliwe jest występowanie niektórych reakcji ubocznych takich jak: redukcja aldehydu, *N*-acetylowanie lub *N*-etylowanie. Im wolniejszy przebieg reakcji, tym większe szanse na występowanie reakcji ubocznych [2].

Najlepszym przykładem demonstrującym wyjątkowe zalety stosowania triacetoksyborowodorku sodu jest możliwość osiągnięcia wysokich wydajności w reakcjach aldehydów ze słabo zasadowymi aminami, co w przypadku wielu innych reduktorów jest praktycznie niemożliwe do osiągnięcia [2].

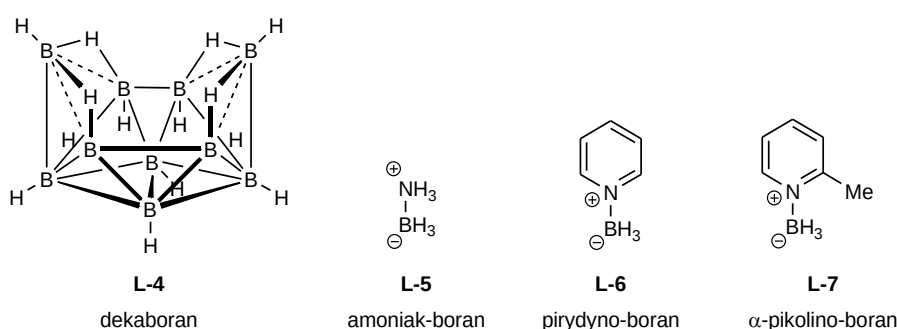
Ograniczenia reakcji w syntezie amin pierwszorzędowych związane są z faktem, że standardowe reagenty, jak amoniak lub octan amonu są słabo rozpuszczalne w aprotycznych rozpuszczalnikach, które są preferowane przy omawianym czynniku redukującym. Rozwiązaniem jest zastosowanie trifluorooctanu amonu, który jest dobrze rozpuszczalny w aprotycznych rozpuszczalnikach [12].

W literaturze można spotkać jedynie nieliczne prace dotyczące modyfikacji lub zastosowania dodatków w procesie reduktywnego aminowania związków karbonylowych z użyciem triacetoksyborowodorku sodu. Zastosowanie triizopropoksychlorotypanu [76] lub

kwasu trifluorooctowego [77] jest użyteczną kombinacją dla wspomagania reduktywnego aminowania aldehydów i amin z niedoborem elektronów (układami elektronodeficytowymi). Natomiast, zastosowanie reduktora na nośniku polimerowym (MP-triacetoksyborowoderek) pozwala na prowadzenie reakcji bez użycia kwasu octowego [78].

d) Inne boranowe czynniki redukujące

Równie skuteczne w reakcjach reduktywnego aminowania są inne czynniki redukujące bazujące na związkach boranu. Pośród najczęściej spotkanych związków wyróżnia się dekaboran (**L-4**) oraz kompleksy amino-boranowe (**L-5–L-7**) (Rysunek 4).



Rysunek 4. Borowodorowe czynniki redukcyjne stosowane w reduktywnym aminowaniu związków karbonylowych

Dekaboran ($\text{B}_{10}\text{H}_{14}$) z grupy borowodorów jest łagodnym i stabilnym czynnikiem redukującym. Wysoka efektywność i duża szybkość reakcji reduktywnego aminowania z jego udziałem pochodzą prawdopodobnie z jego podwójnego działania. Dekaboran ma zdolność katalizowania reakcji tworzenia imin, a wiadomym jest, że ten etap limituje szybkość procesu oraz pełni rolę łagodnego czynnika redukującego w etapie redukcji imin. Aczkolwiek, również ten reduktor ma pewne wady. W niektórych przypadkach, może tworzyć addukty dodekaborano-aminowe, szczególnie w reakcji z dobrymi nukleofilowymi aminami, lub w reakcji z reaktywnymi benzaldehydami prowadzi do reduktywnej eteryfikacji produktów końcowych [79].

Kompleksy amino-boranowe (**L-5–L-7**) są nietoksyczną alternatywą cyjano-borowodoru sodu. Zdolność redukująca kompleksów pochodzi z zasadowego i sterycznego charakteru aminowych ligandów. Przestrzennie rozbudowane, słabo zasadowe aminy jak *N,N*-dietyloanilina, zwiększają elektrofilowe właściwości boranu, podczas gdy małe silne aminy wzmacniają jego właściwości redukujące [12].

Aminoborany są bardzo efektywnymi reagentami w reakcjach reduktywnego aminowania ze względu na wysoką stabilność w środowisku kwaśnym oraz kompatybilność z wieloma grupami funkcyjnymi. Związki te redukują iminy natychmiastowo w obecności kwasów Brønsteda lub Lewisa, prowadząc do otrzymania amin drugorzędowych. Większość aminoboranów nie hydrolizuje w środowisku wodnym i jest stabilna aż do pH 5, co sprawia, że mogą być także stosowane w wodzie lub metanolu [74]. Pośród kompleksów aminoboranowych najczęściej stosowanych w reduktywnym aminowaniu można wyróżnić: pirydyno-boran (**L-6**) [80, 81], α -pikolino-boran (**L-7**) [82] oraz kompleks amoniaku i boranu (**L-5**) [83].

1.3. Reduktywne aminowanie związków karbonylowych z zastosowaniem metali rozpuszczalnych

Redukcja metalami rozpuszczalnymi jest jedną z najstarszych metod redukcji stosowanych w chemii organicznej. Najczęściej używanymi w tej metodzie metalami alkalicznymi są: lit, sód i potas oraz inne metale takie jak: wapń, cynk, magnez, cyna i żelazo [84]. Pomimo, iż ta strategia redukcji jest dobrze znana, w literaturze można znaleźć jedynie nieliczne przykłady zastosowania metali rozpuszczalnych jako reduktorów w reakcjach bezpośredniego reduktywnego aminowania. Należą do nich reakcje w obecności takich metali jak: cynk [85], magnez [86] i lit [87].

Metaliczny magnez został po raz pierwszy zastosowany jako czynnik redukujący w reakcji otrzymywania amin drugorzędowych. Proces prowadzono w metanolu z dodatkiem octanu trietyloamoniowego, otrzymywanego *in situ* z trietyloaminy (TEA) oraz kwasu octowego. Powyższa metoda jest niedroga, szybka i łatwa w przeprowadzeniu oraz możliwa do przeniesienia na skalę przemysłową. Chociaż, ogranicza ją zastosowanie aromatycznych aldehydów, które w procesie reduktywnego aminowania prowadzą do powstania mieszaniny wielu produktów. Dodatkowo, jak większość metod z zastosowaniem metali rozpuszczalnych, nie jest ona odpowiednia dla związków mających podwójne lub potrójne wiązania węgiel–węgiel, czy grupę nitrową w strukturze stosowanych substratów [86].

Niska toksyczność, względna stabilność na powietrzu i w wodzie oraz niskie koszty są głównymi powodami wyboru cynku jako reduktora w niektórych procesach reduktywnego aminowania związków karbonylowych. Przykładem jest jednoetapowy proces reduktywnego aminowania prowadzony z użyciem cynku w 5% wodnym roztworze wodorotlenku potasu, który prowadzi do otrzymania drugorzędowych amin z wydajnością 69–72% oraz niewielkiej

ilości diamin jako produktów ubocznych (0–8%) [85]. Forma i rozdrobnienie cynku miało istotne znaczenie w procesie. Reakcje prowadzone w obecności folii, drutu, bryłek lub granulek cynku prowadziły do niskich wydajności pożądanego produktu, podczas gdy zastosowanie pyłu cynkowego wpłynęło pozytywnie na wydajności reakcji. Minimalny nadmiar pyłu cynkowego wymaganego do reakcji wynosił 15 eq. Reakcje w obecności pyłu cynkowego były odpowiednie dla różnych aromatycznych i heterocyklicznych aldehydów i amin. Natomiast reakcje z alifatycznymi aminami prowadziły do niskich wydajności. Syntezy amin można prowadzić w obecności podwójnego wiązania węgiel–węgiel. Niemniej jednak, autorzy pracy wskazują na ograniczenia związane z zastosowaniem niektórych substratów. Użycie amin drugorzędowych nie prowadziło do otrzymania amin trzeciorzędowych, aminy z dużymi zawadami sterycznymi (*tert*-butyloamina, 1-aminoamantadyna), czy aminoestry prowadzą do otrzymania pochodnych kwasów karboksylowych z niską wydajnością [85].

Układ redukujący powstały z połączenia litu i arenów (4,4'-di-*tert*-butylobifenylu, naftalenu lub naftalenu osadzonego na nośniku polimerowym) w środowisku aprotycznym został po raz pierwszy zastosowany kilka lat temu w reduktywnym aminowaniu alifatycznych i aromatycznych aldehydów z użyciem amin pierwszorzędowych. Areny w tym układzie stosowane są w katalitycznych ilościach i poprzez generowanie anionorodnika pełnią rolę nośnika elektronów. Dla większości reakcji produktem głównym syntezy są aminy drugorzędowe oraz nieznaczne ilości alkoholi (produkt bezpośredniej redukcji wyjściowego związku karbonylowego). Alifatyczne aldehydy w bezpośrednim reduktywnym aminowaniu wymagają dłuższego czasu reakcji niż aromatyczne aldehydy oraz prowadzą do średnich wydajności. Podstawniki dostarczające elektrony w pierścieniu aromatycznym aldehydów są bardziej aktywne i prowadzą do wyższych wydajności niż ich odpowiedniki bez dodatkowych grup funkcyjnych. Głównym produktem reakcji w przypadku benzaldehydów lub anilin z podstawioną grupą wyciągającą elektrony są iminy [87].

Ze względu na większą selektywność redukcji stosowanie metali rozpuszczalnych w reakcjach reduktywnego aminowania znajduje nadal zastosowanie pośród współcześnie znanych metod. Chociaż, stopniowo jest ono wypierane przez inne metody, takie jak reduktywne aminowanie z zastosowaniem wodoru, czy wodorków metali [47]. Metale rozpuszczalne jako reduktory mają szersze zastosowanie w reakcjach stopniowego reduktywnego aminowania niż w bezpośrednim reduktywnym aminowaniu.

1.4. Reduktywne aminowanie związków karbonylowych z zastosowaniem wodorosilanów

W reakcji bezpośredniego reduktywnego aminowania związków karbonylowych stosowanych jest wiele rodzajów wodorosilanów (hydrosilanów) jako reduktorów. Pośród najpopularniejszych wyróżnia się: trietylosilan, difenylosilan, fenylosilan oraz trametylodisiloksan. Bezpośrednie reduktywne aminowanie z zastosowaniem wodorosilanów umożliwia syntezę zarówno drugo- jak i trzeciorzędowych amin.

Natura wiązania krzem–wodór występującego w omawianych wodorosilanach sprawia, że są one łagodnymi i wysoce selektywnymi reduktorami wielu grup funkcyjnych. Wzrastającą popularność mogą zawdzięczać również szerokiej dostępności, niskiej cenie oraz odpowiednim właściwościom fizycznym. Polisiloksany oprócz wymienionych zalet wykazują ponadto wysoką stabilność na powietrzu oraz brak wrażliwości na wilgoć. Z ekonomicznego punktu widzenia polisiloksany wydają się być najlepszą grupą reduktorów pośród stosowanych wodorosilanów [88].

Wodorosilany bez obecności aktywatorów mają minimalną lub nie mają zdolności redukujących. Wybór katalizatora ściśle związany jest z rodzajem stosowanego reduktora. Najczęściej wykorzystywane są katalizatory zawierające metale grup przejściowych, w tym kwasy Lewisa takie jak: trifluorometanosulfonian cynku [89], ditlenochlorek molibdenu(VI) [90], chlorek irydu(II) [91], ftalocyjanina kobaltu(II) [92], tlenek renu(VII) [93] oraz różne kompleksy: żelaza [94], renu [95], irydu [91] i *in situ* tworzonego kompleksu niklu [96]. Pallad osadzony na węglu aktywnym [97] czy heterodimer tlenku palladu(II) oraz tlenku żelaza(III) [98] są kolejnymi alternatywami aktywatorami. Najszerzej rozpowszechnione są natomiast katalizatory cynoorganiczne [99–102]. Chociaż stosowane są również niektóre metale grupy *p* jak bizmut, czy ind w postaci chlorku bizmutu(III) [103] i chlorku indu(III) [104]. Trifluorometanosulfonian germanu(III) jest jednym z nielicznych katalizatorów bazujących na półmetalach, który również znalazł zastosowanie w powyższych reakcjach [105]. Spośród aktywatorów niemetalicznych stosowany jest jedynie kwas trifluorooctowy [106, 107].

Bezpośrednie reduktywne aminowanie związków karbonylowych z zastosowaniem wodorosilanów aktywowanych kwasami Lewisa (np. trifluorometanosulfonian cynku lub germanu(III)) przebiega przez pośrednią formę metal–wodorek [108]. Natomiast w układach wolnych od metalu tj. polimetylohydrosiloksanu i kwasu trifluorooctowego zakłada się, że kwas pełni podwójną rolę: wspomaga tworzenie połączenia azometinowego oraz aktywuje

reduktor (poprzez interakcję z poliwalencyjnym krzemem) do redukcji *in situ* utworzonego połączenia azometinowego [107, 109].

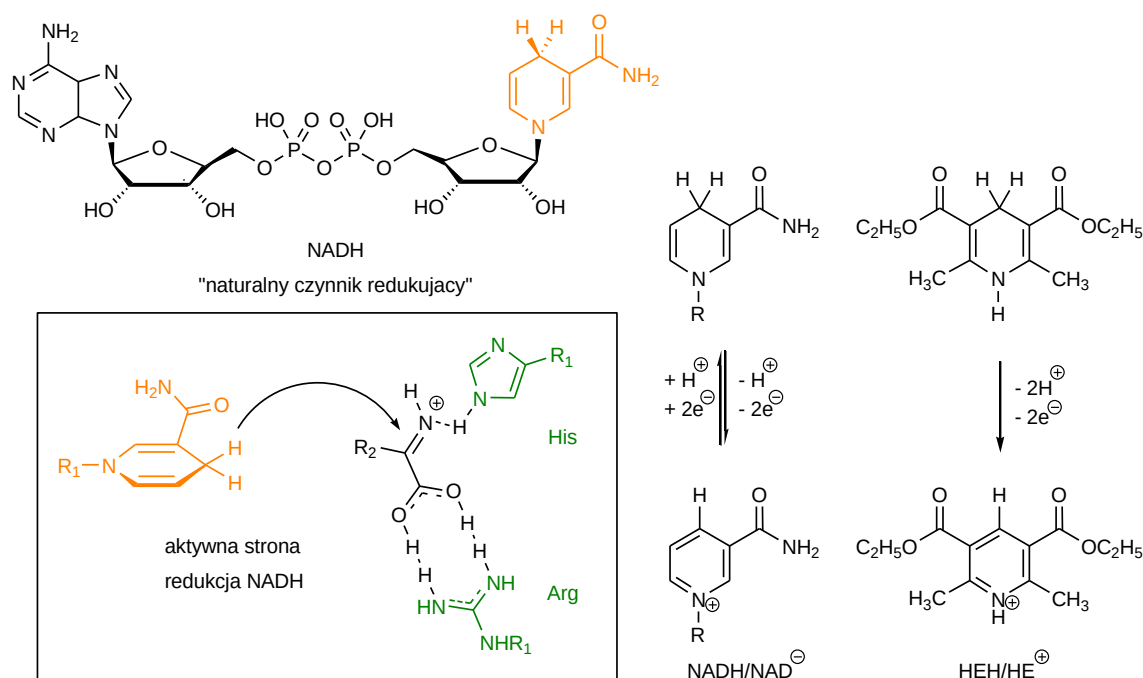
Zależnie od stosowanego reduktora i katalizatorów reakcje prowadzi się w temperaturze pokojowej lub podwyższonej. Wśród większości prac wskazuje się na istotny wpływ rozpuszczalnika na wydajność reduktywnego aminowania w obecności hydrosilanów, a w niektórych przypadkach nawet na selektywność. Zastosowanie metanolu prowadzi zazwyczaj do uzyskania najwyższych wydajności reakcji. Średnie i niskie wydajności otrzymuje się dla reakcji prowadzonych w dimetylosulfotlenku, *N,N*-dimetyloformamidzie, tetrahydrofuranie lub toluenie [92, 102, 104]. Różną chemoselektywność wobec grupy nitrowej i estrowej obserwuje się dla układu fenylosilan i ditlenochlorek molibdenu(VI). Gdy reakcja prowadzona jest w metanolu wymienione grupy funkcyjne pozostają nienaruszone [90], podczas gdy w toluenie następuje redukcja grup odpowiednio do grupy aminowej i hydroksylowej [110].

Reakcje bezpośredniego reduktywnego aminowania z użyciem wodorosilanów są wysoce chemoselektywne wobec grup funkcyjnych, które są wrażliwe na warunki redukcji. W trakcie procesu nienaruszone pozostają takie grupy jak: grupa nitrowa, estrowa, epoksydowa [89, 90, 94, 105], grupa halogenowa [90, 94, 102], trifluorometylowa, metoksyłowa, tiometyłowa, amidowa [90]. Natomiast proces ten nie jest odpowiedni dla związków zawierających grupę alkenylową i alkinyłową [89, 92, 102], chociaż znane są prace wykazujące tolerancje podwójnego wiązania węgiel–węgiel [95, 101]. Metoda z użyciem wodorosilanów jest skuteczna w reduktywnym aminowaniu aromatycznych aldehydów, w niektórych przypadkach alifatycznych aldehydów [93, 98, 103] czy też heteroaromatycznych aldehydów [101, 102, 105]. W większości przypadków nie obserwuje się znaczącego wpływu grup wyciągających lub dostarczających elektrony w strukturze aldehydów [90, 98, 102]. Aczkolwiek znane są przypadki, gdy obecność grupy metoksyłowej w pozycji *para* prowadzi do uzyskania niskich wydajności [89] lub nawet braku reakcji w obecności grupy hydroksylowej w pozycji *para* [94]. W reakcjach możliwe jest zastosowanie przestrzennie rozbudowanych aldehydów [98, 102], chociaż w procesie najczęściej uzyskuje się niskie wydajności [94]. Aminy aromatyczne zawierające grupy wyciągające elektrony jak grupa nitrowa, nitrylowa, czy metylosulfonowa ulegają łatwo reakcji [89, 100]. W większości przypadków reakcja nie zachodzi, gdy stosuje się pochodne pirydyny [103].

1.5. Biomimetyczne reduktywne aminowanie związków karbonylowych

Biomimetyczne reakcje należą do nowoczesnych metod inspirowanych procesami biologicznymi zachodzącymi w organizmach żywych. Strategie te aplikują prawa natury do tworzenia syntetycznych związków zbliżonych aktywnością do związków naturalnych. Biomimetyczne reduktywne aminowanie fluorowanych związków karbonylowych jest praktyczną metodą otrzymywania amin o aktywności biologicznej. Proces ten bazuje na wewnątrzcząsteczkowym procesie oksydacyjno–redukcyjnym poprzez katalizowaną zasadami reakcję przeniesienia protonu typu 1–3 w układzie aza–allilowym odpowiednich imin [111–113].

Reduktywne aminowanie przy użyciu estru Hantzsha (HEH) jest kolejnym przykładem wcielenia strategii biomimetycznych w praktyczne zastosowanie. Ester Hantzsha jest analogiem dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH) (Rysunek 5), który wraz z fosforanem dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH) pełni rolę koenzymu oksydoreduktazy odpowiedzialnej za katalizowanie reakcji utleniania i redukcji w organizmach żywych. NADH i NADPH wykorzystywane są do biochemicznych enancjoselektywnych reakcji redukcji [114].



Rysunek 5. Strategia biomimetyczna NADH i estru Hantzsha [114]

Ester Hantzsch jest selektywnym reduktorem w reakcji reduktywnego aminowania aldehydów i ketonów [115, 116]. W jednoetapowym procesie z bardzo dużą wydajnością można otrzymać zarówno drugo- [115–117], jak i trzeciorzędowe aminy [117–119].

Reakcje syntezy drugorzędowych amin najczęściej przebiegają w temperaturze pokojowej przy zastosowaniu stechiometrycznej ilości reagentów [115, 116]. W przypadku otrzymywania amin trzeciorzędowych, jak i nieaktywnych heterocyklicznych amin, stosuje się nadmiar aldehydu i reduktora oraz podwyższoną temperaturę reakcji [118, 120].

Reakcje reduktywnego aminowania z zastosowaniem estru Hantzsch katalizowane są kwasami Lewisa lub/i organokatalizatorami. Spośród kwasów Lewisa skuteczne są triflasy skandu(II) i skandu(III) [115, 116] oraz chlorek cyrkonu(IV) [120]. Chociaż znane są również prace w których stosuje się chlorek trimetylosililowy [121] lub monohydrat kwasu *p*-toluenosulfonowego [122]. Dodatkowo reakcje bezpośredniego reduktywnego aminowania mogą być katalizowane także organokatalizatorami takimi jak tiomocznik [118] i jego pochodne [123, 124].

Dobrymi rozpuszczalnikami stosowanymi w procesie są dichlorometan [123–126], tetrahydrofuran [115, 116] oraz toluen [118, 121]. Z literatury znane są również nieliczne przykłady użycia wody [122] jako środowiska reakcji lub prowadzenie reakcji bez rozpuszczalnika [117].

Zaletą estru Hantzsch jako reduktora w procesie bezpośredniego reduktywnego aminowania jest duża tolerancja wielu grup funkcyjnych takich jak nitrowa, nitrylowa, karbonylowa, czy metoksyłowa [115, 116, 121]. Ponadto, w większości przeprowadzonych badań, stwierdzono, że obecność grup wyciągających lub dostarczających elektrony w strukturze aromatycznych amin i aldehydów nie ma znaczącego wpływu na przebieg procesu reduktywnego aminowania — w reakcji uzyskuje się pożądane produkty z wysoką wydajnością [115, 116, 120–124]. Aromatyczne aminy z podstawnikami w pozycji *orto*, niezależnie od rodzaju grupy funkcyjnej, wykazują nieznacznie niższą aktywność [125]. Jedynie średnie wydajności uzyskuje się dla sterycznie zatłoczonych amin takich jak 2,4,6-trimetyloanilina [121].

2. Zastosowanie reduktywnego aminowania w syntezie związków heterocyklicznych

Związki heterocykliczne od wielu lat znajdują się w centrum zainteresowań naukowców na całym świecie. Pełnią one istotną rolę w projektowaniu nowych biologicznie i farmakologicznie aktywnych molekuł. Wprowadzenie odpowiednich farmakoforów do układu heterocyklicznego pełniącego rolę szkieletu (bloku budulcowego), pozwala otrzymać silne i zarazem selektywne leki. Heterocykle znalazły szczególne miejsce w branży rolniczej i farmaceutycznej. W strukturze ponad 70% agrochemikaliów oraz farmaceutyków znajduje się co najmniej jeden heterocykliczny pierścień. Leki zawierające układ heterocykliczny stosuje się prawie we wszystkich obszarach terapeutycznych wliczając: choroby układu sercowo-naczyniowego, metabolicznego, centralnego układu nerwowego oraz choroby nowotworowe. Stosuje się je jako leki przeciwrzodowe, przeciwwirusowe, przeciwinfekcyjne oraz wiele innych [127, 128].

Reduktywne aminowanie dwufunkcyjnych związków karbonylowych zajmuje specjalnie miejsce wśród metod wykorzystywanych w syntezie układów azaheterocyklicznych oraz oksoazaheterocyklicznych.

Zastosowanie dikarbonylowych związków w reakcji reduktywnego aminowania umożliwia syntezę nasyconych pięcio- lub sześcioczłonowych azaheterocykli takich jak: analogi pirolidyn i pirolin oraz pochodne pirydyny oraz piperydyny [129].

Wykorzystanie wielofunkcyjnych molekuł stwarza dodatkowe możliwości syntezy związków heterocyklicznych w układzie pierścieni skondensowanych, dzięki wykorzystaniu następującej po etapie reduktywnego aminowania, wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji wybranych grup funkcyjnych otrzymanych amin.

W przypadku reakcji wielofunkcyjnych związków, chemoselektywność reakcji odgrywa kluczową rolę. Dobór odpowiednich warunków reduktywnego aminowania, a w szczególności czynnika redukującego decyduje o sukcesie procesu. W oparciu o przeprowadzony przegląd literaturowy stwierdzono, że w omawianym procesie jako reduktory najczęściej stosowane są: borowodorek sodu, triacetoksyborowodorek sodu oraz cyjanoborowodorek sodu ze względu na ich wysoką selektywność. Nieliczne publikacje wskazują na zastosowanie wodoru, wodorosilanów lub metali rozpuszczalnych w syntezach, gdzie produktem finalnym są aza- lub oksazaheterocykle.

Aminy, otrzymane na drodze reduktywnego aminowania mogą ulegać w kolejnym etapie wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji prowadząc do powstania odpowiednich heterocykli. Zależnie od obecnych w strukturze grup funkcyjnych, najczęściej zamknięcie pierścienia heterocyklicznego następuje w wyniku:

- reakcji grupy aminowej z grupą enonową (addycja aza-Michaela),
- reakcji grupy aminowej z grupą halogenową,
- reakcji grupy aminowej z grupą karboksylową lub estrową

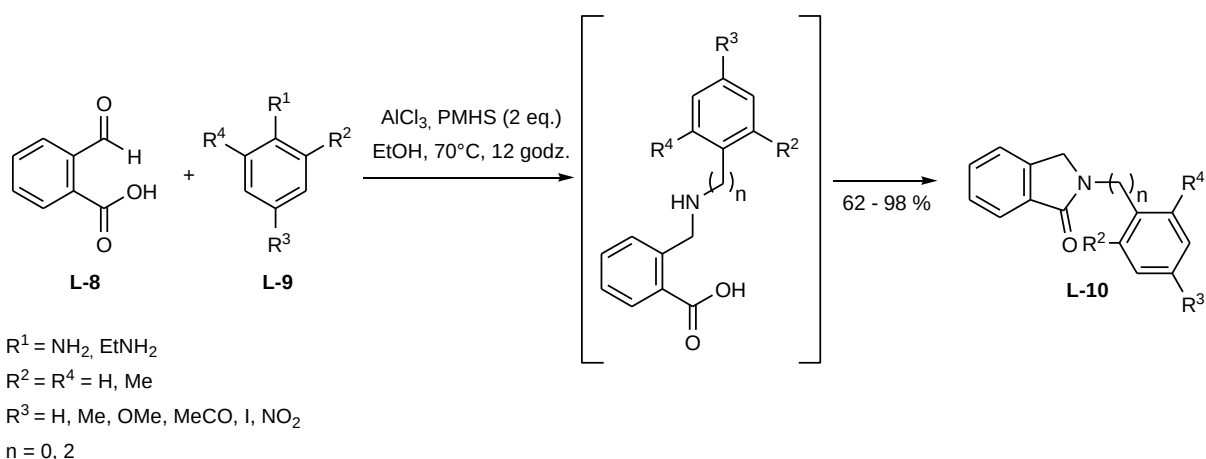
Omówienie powyższych metod zostało zawężone do syntezy układów heterocyklicznych z skondensowanym pierścieniem benzenu.

Reduktywne aminowanie połączone z wewnątrzcząsteczkową addycją aza-Michaela umożliwia otrzymanie pięcio- lub sześcioczłonowych azaheterocykli, takich jak pochodne izoindolu czy izochinolin. W literaturze prezentowane są procesy obejmujące zarówno jedno- jak i dwuetapowe reakcje [130, 131].

W przypadku reduktywnego aminowania połączonego z wewnątrzcząsteczkowym cykloaminowaniem Buchwalda–Hartwiga, możliwe jest otrzymanie skondensowanych trójpierścieniowych układów dibenzoksazocyny [132].

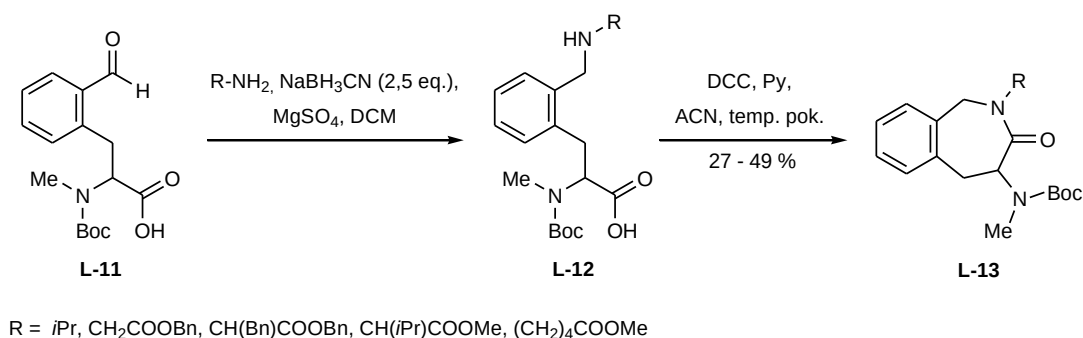
Spośród wymienionych metod najczęściej stosowane jest reduktywne aminowanie połączone z zamknięciem pierścienia heterocyklicznego na drodze wewnątrzcząsteczkowej aminolizy. W literaturze znane są przykłady syntezy zarówno aminokwasów, jak i aminoestrów na drodze reduktywnego aminowania i następnie ich cyklizacji do odpowiednich produktów heterocyklicznych. Zależnie od charakteru otrzymanych produktów reduktywnego aminowania, następująca kolejno reakcja cyklizacji może przebiegać w warunkach procesu albo wymagać wprowadzenia substancji pomocniczych (sprzęgających) takich jak np. *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid (DCC). Stąd powyższe sekwencje reakcji mogą następować w jednoetapowym procesie, bądź wymagać dwuetapowej reakcji.

Syntezę *N*-podstawionych izoindolinonów (**L-10**) z zastosowaniem jednoetapowego reduktywnego aminowania 2-karboksybenzaldehydu (**L-8**) oraz amin aromatycznych (**L-9**) połączonego z wewnątrzcząsteczkową cyklizacją przedstawiono na Schemacie 2 [133]. Reakcję prowadzono stosując polimetylowodorosiloksan jako reduktor oraz chlorek glinu (2% mol), który był wysoce selektywnym katalizatorem reduktywnego aminowania. Proces prowadzono w alkoholu etylowym w temperaturze 70°C. Powstające drugorzędowe aminy, w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji z grupą karboksylową w warunkach reakcji, ulegały cyklizacji do pochodnych izoindolinonów **L-10** z wydajnością 62–98% [133].



Schemat 2. Synteza *N*-podstawionych izoindolinonów [133]

Podobną strategię reduktywnego aminowania połączonego z cyklizacją wykorzystano w syntezie *N*-podstawionych 4-amino-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzo[*c*]azepin-3-onów (Schemat 3). Jednakże zamiast polimetylowodorosiloksanu jako reduktor został użyty cyjanoborowodorek sodu (2,5 eq.), a proces przebiegał dwuetapowo. [134]



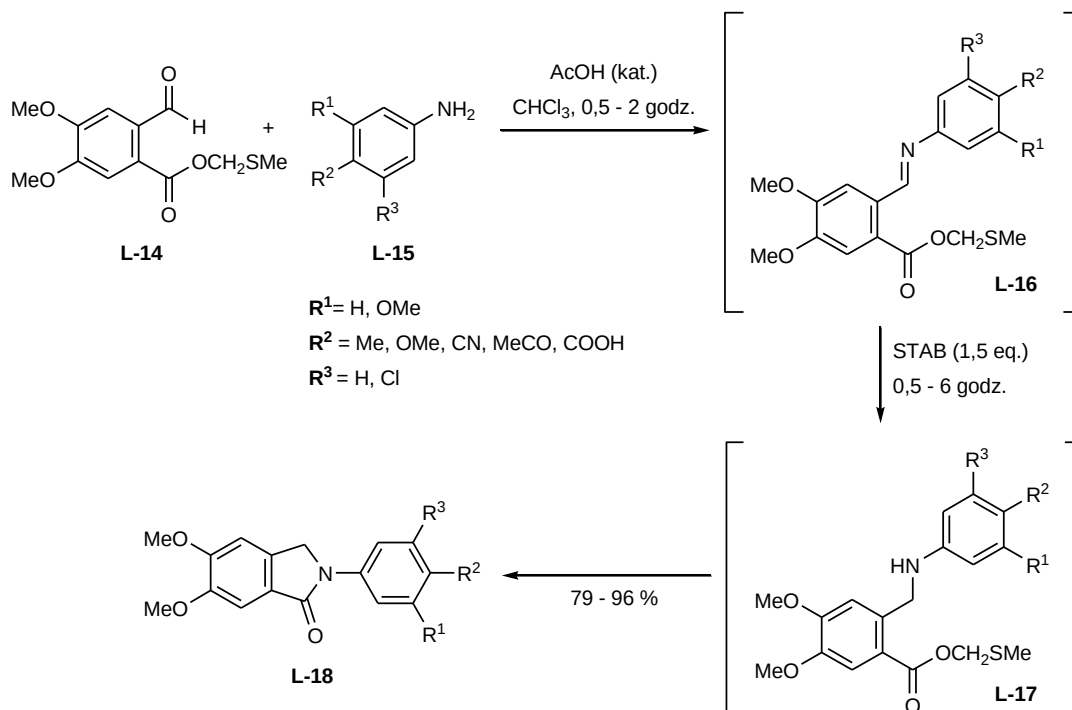
Schemat 3. Synteza *N*-podstawionych 4-amino-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzo[*c*]azepin-3-onów [134]

W pierwszym etapie procesu otrzymano aminokwasy **L-12**, które ze względu na częściową rozpuszczalność w wodzie oraz trudności z ich wydzieleniem, poddano bezpośrednio kolejnemu etapowi. Cyklizację aminokwasów **L-12** prowadzono w obecności *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) i pirydyny (Py) w temperaturze pokojowej, a czas reakcji wynosił od 2 do około 12 godzin. Produkty **L-13** otrzymano z wydajnością 27–49% [134].

Kolejne przykłady reakcji obejmują proces reduktywnego aminowania połączony z wewnątrzcząsteczkową cyklizacją pośrednich aminoestrów.

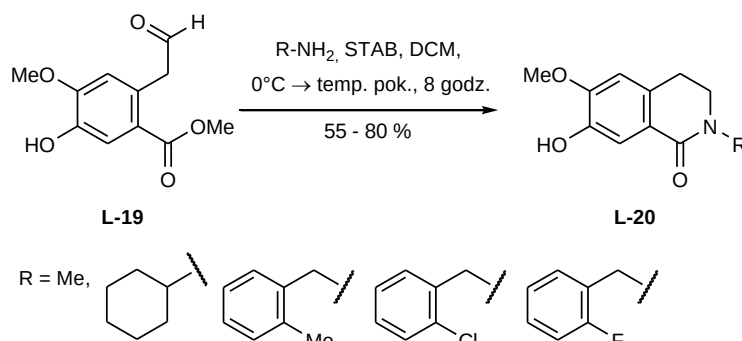
Na Schemacie 4 przedstawiono reakcję typu „one-pot” reduktywnego aminowania estru metylotiometylowego (MTM) kwasu 2-formylobenzoesowego (**L-14**) z aminami

aromatycznymi **L-15**, poprzez odpowiednie zasady Schiffa **L-16**, połączoną z wewnątrzcząsteczkową cyklizacją utworzonych amin **L-17**. W wyniku procesu otrzymano szereg izoindolinonów **L-18** z wydajnością od 79% do 96% [135].



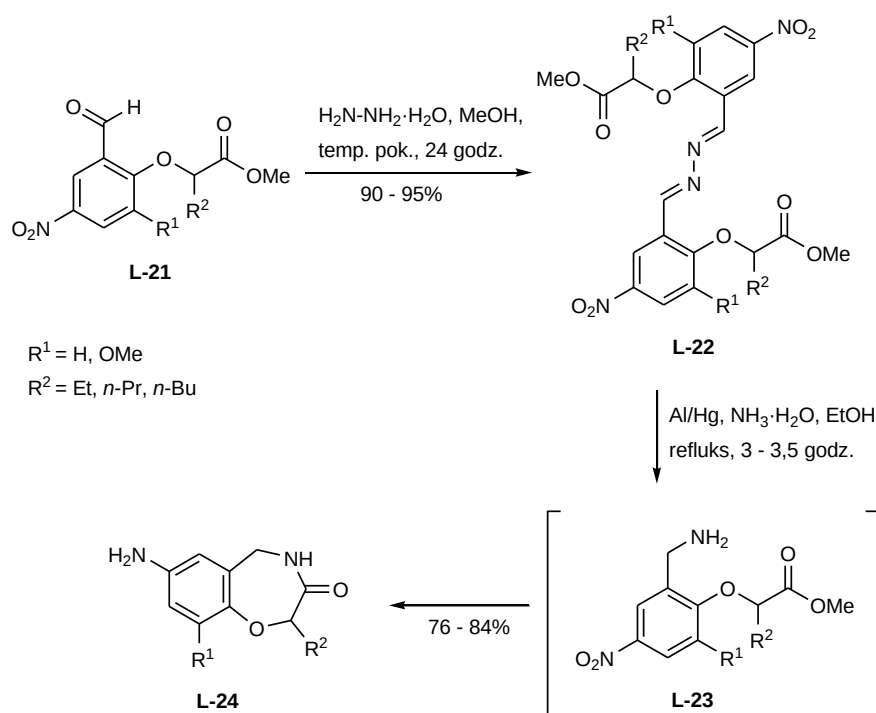
Schemat 4. Synteza pochodnych izoindolinonów [135]

Pochodne izochinolinonów **L-20** otrzymano w wyniku wewnątrzcząsteczkowej aminolizy estrów utworzonych w procesie reduktywnego aminowania 2-(formylometylo)-5-hydroksy-4-metoksybenzoesu metylu (**L-19**) (Schemat 5). Trzy następujące po sobie etapy: tworzenie imin, ich redukcję oraz wewnątrzcząsteczkową cyklizację prowadzono w jednym reaktorze. W wyniku reakcji otrzymano produkty **L-20** z wydajnością 55–80%. [136]



Schemat 5. Synteza izochinolinonów i ich analogów [136]

W celu syntezy 7-członowych układów 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów (**L-24**) wykorzystano strategię, polegającą na cyklizacji pośrednich pierwszorzędowych amin powstających w procesie redukcji połączonej z jednoczesną hydrogenolizą wiązania N–N (Schemat 6). Substraty wyjściowe — 2-(2-formylo-5-nitrofenoksy)alkaniany metylu **L-21** otrzymano w reakcji *O*-alkilowania 5-nitro-2-hydroksybenzaldehydów za pomocą 2-bromoalkanianów metylu. [137]

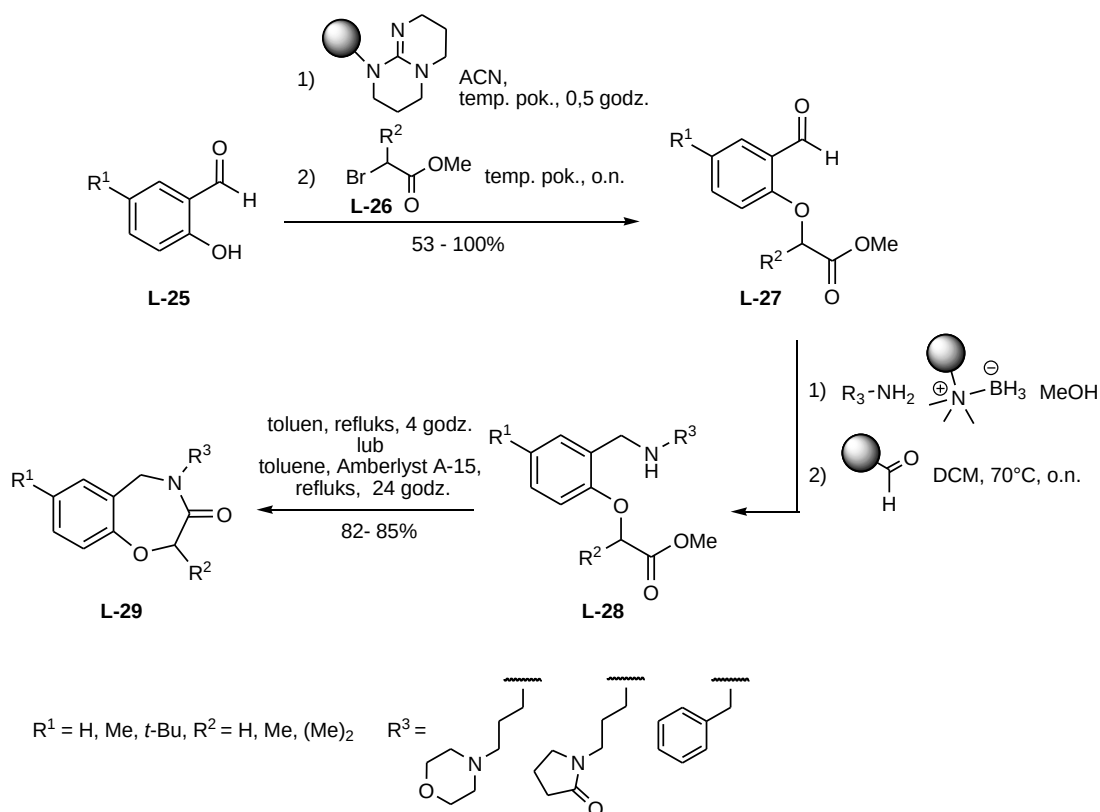


Schemat 6. Synteza 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów [137]

Pośrednie azyny **L-22** otrzymano w wyniku kondensacji wodzianu hydrazyny z odpowiednim formyloestrem **L-21**. Następnie, półprodukt **L-22** w obecności amalgamatu glinu ulegał redukcji połączonej z hydrogenolizą wiązania N–N prowadząc do otrzymania pośrednich amin pierwszorzędowych **L-23**, które w warunkach reakcji ulegały natychmiastowej wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji prowadząc do heterocyklicznego układu **L-24** z wydajnością 76–84%. [137]

Reduktywne aminowanie z wykorzystaniem stałych nośników polimerowych jest jednym z kluczowych etapów syntezy *N*-podstawionych pochodnych 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów **L-29** przedstawionych na Schemacie 7. Pierwszym etapem procesu było *O*-alkilowanie podstawionych w pierścieniu benzenowym 2-hydroksybenzoaldehydów **L-25** za pomocą 2-bromoestrów **L-26** w obecności silnej zasady — 1,5,7-triazabicyklo(4.4.0)dek-5-enu naszczepionej na żywicę metylopolistyrenową.

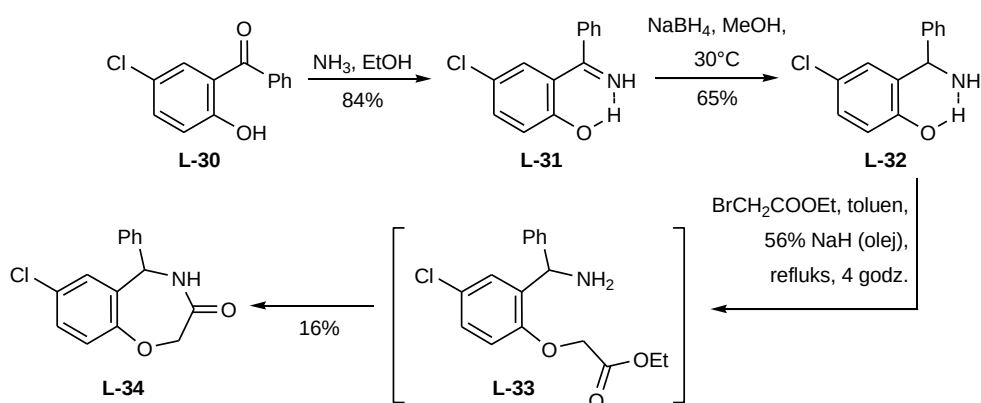
Kluczowym etapem procesu przedstawionego na Schemacie 7 było bezpośrednie reduktywne aminowanie otrzymanych estrów **L-27** z użyciem borowodorku przyłączonego do żywicy Amberlite IRA-400. W reakcji użyto nadmiar aminy, który po zakończeniu reakcji usuwano za pomocą polimeru związanego z benzaldehydem. Produktem reakcji były liniowe aminy drugorzędowe **L-28**, chociaż w niektórych przypadkach obserwowano tworzenie się również cyklicznego produktu **L-29**. Zastosowanie dodatkowego, 4 godzinnego grzania w toluenie lub użycie kwasów Brønsteda lub Lewisa naszczepionych na żywicę Amberlyst A-15 skutkowało zwiększeniem wydajności produktu cyklicznego **L-29** [138].



Schemat 7. Synteza *N*-podstawionych pochodnych 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów **L-29** z zastosowaniem reakcji na stałym podłożu polimerowym [138]

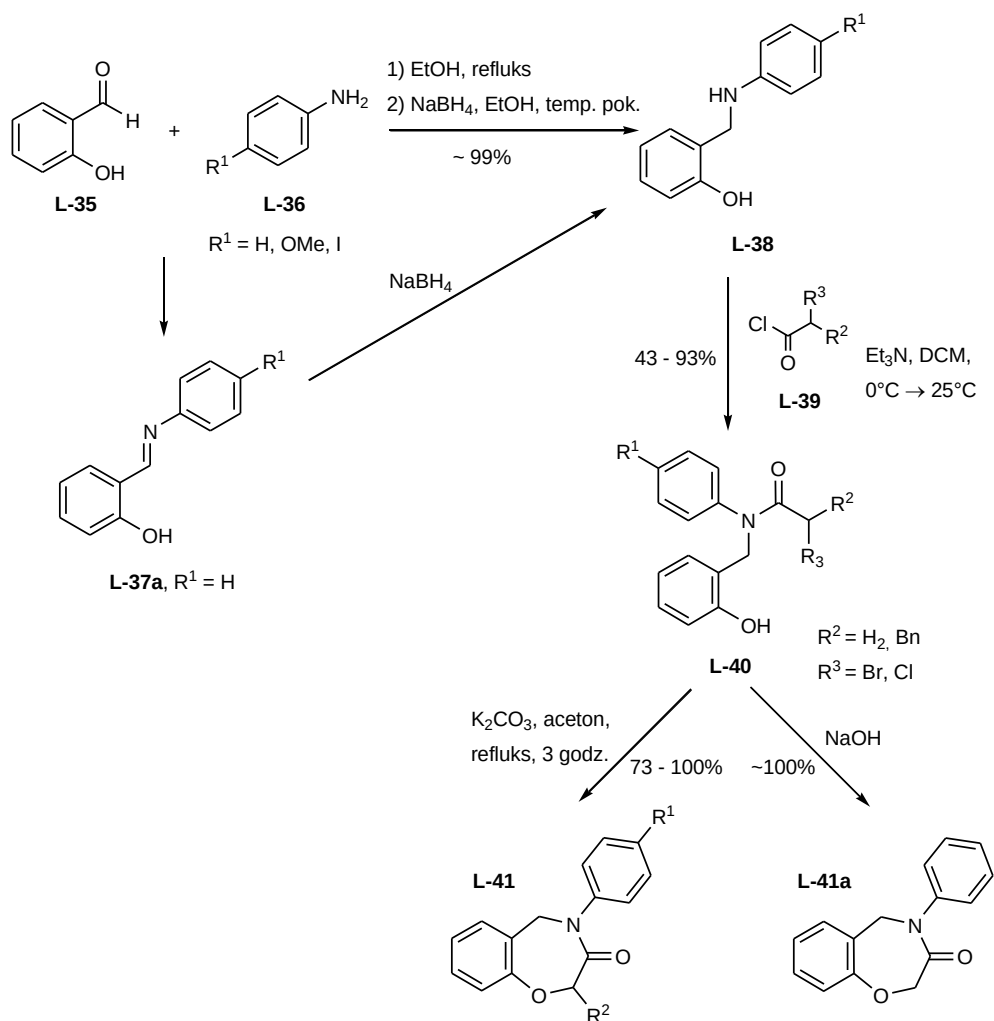
W literaturze znane są także przykłady strategii syntezy układów 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów, w których reduktywne aminowanie 2-hydroksybenzaldehydów jest jednym z pierwszych etapów procesu, po którym następuje *O*-alkilowanie lub *N*-acylowanie utworzonych aminalkoholi, odpowiednio za pomocą bromoestrów lub chlorków kwasowych. Otrzymane w ten sposób produkty pośrednie mogą ulegać cyklizacji do układu heterocyklicznego poprzez utworzenie wiązania między atomami 1–2.

Reduktywne aminowanie 2-hydroksybenzofenonu **L-30** stanowi pierwszy etap syntezy 7-chloro-5-fenilo-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu (**L-34**) (Schemat 8). W reakcji ketonu **L-30** i bezwodnego amoniaku użytego w nadmiarze otrzymano stabilny związek chelatowy — iminę *o*-hydroksybenzofenonu **L-31**, którą redukowano za pomocą borowodorku sodu. W następnym etapie otrzymaną aminę **L-32** poddawano *O*-alkilowaniu bromooctanem etylu w obecności 56% roztworu wodoroku sodu w oleju mineralnym. Reakcję prowadzono we wrzącym toluenie przez 4 godziny. Wewnątrzcząsteczkowe zamknięcie pierścienia nastąpiło poprzez utworzenie wiązania między atomami 3–4, prowadząc do cyklicznego układu **L-34** z wydajnością 16% [139].



Schemat 8. Wykorzystanie reduktywnego aminowania w syntezie 7-chloro-5-fenilo-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu [139]

Na Schemacie 9 przedstawiono podobną strategię syntezy *N*-podstawionych 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów **L-41**. Jak w powyższym przykładzie pierwszy etap tej strategii obejmował jedno- lub dwuetapowe reduktywne aminowanie 2-hydroksybenzaldehydu **L-35** z aminami aromatycznymi **L-36** w obecności także borowodorku sodu. *N*-acylowanie otrzymanych amin drugorzędowych **L-38** prowadzono w środowisku zasadowym za pomocą chlorków kwasowych **L-39**. W ostatnim etapie amidy **L-40** poddano cyklizacji w obecności węgla potasu lub wodorotlenku sodu. Związki **L-41** i **L-41a** otrzymano z wydajnością od 73 do prawie 100% [140, 141].

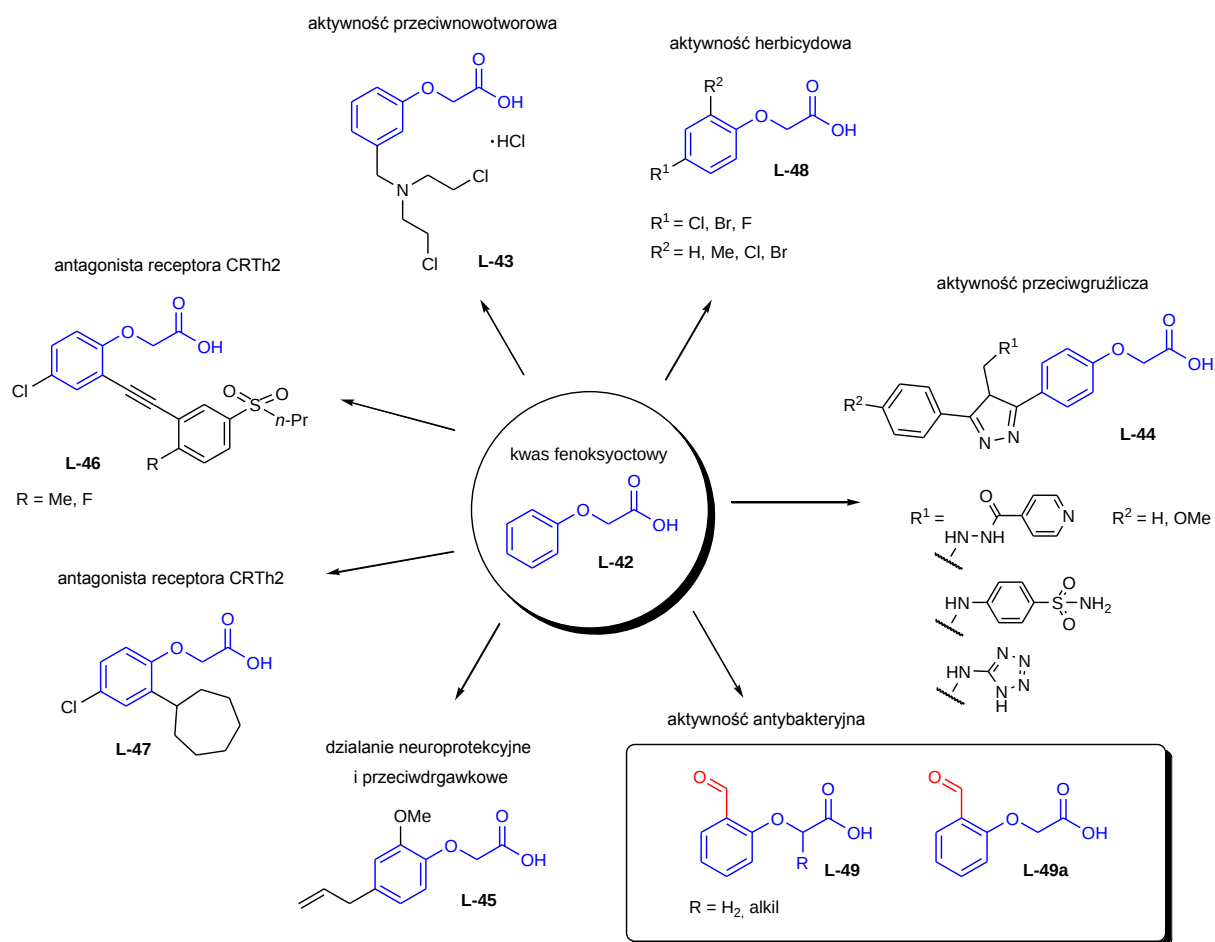


Schemat 9. Wykorzystanie reduktywnego aminowania 2-hydroksybenzaldehydu w syntezie *N*-podstawionych 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów [140,141]

3. Znaczenie kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych w syntezie związków o aktywności biologicznej

3.1. Aktywność biologiczna kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich pochodnych

Kwasy fenoksyalkanowe i ich pochodne stanowią ważną grupę związków chemicznych ze względu na ich szerokie spektrum aktywności biologicznej oraz farmakologicznej. Fragment kwasu fenoksyoctowego (**L-42**, Rysunek 6) można odnaleźć w strukturze związków charakteryzujących się zróżnicowaną aktywnością biologiczną, taką jak działanie: przeciwnowotworowe (**L-43**) [142], przeciwgruźlicze (**L-44**) [143] oraz neuroprotektoryjne i przeciwdrgawkowe (**L-45**) [144].



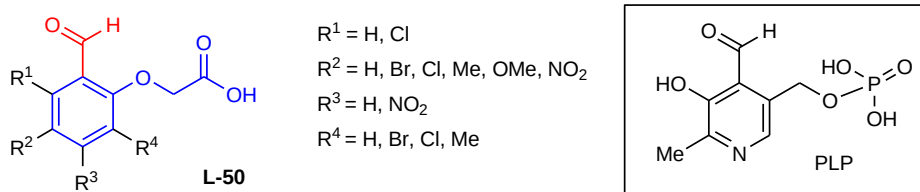
Rysunek 6. Przykłady wybranych pochodnych kwasu fenoksyoctowego o aktywności biologicznej

Pochodne alkinyłowe **L-46** oraz 2-cykloalkilowe kwasu fenoksyoctowego **L-47** mogą pełnić rolę antagonisty receptora CRTh2, który odgrywa istotną rolę w leczeniu chorób alergicznych. Na szczególną uwagę zasługują halogenowe pochodne tych kwasów **L-48** [145], które wraz z kwasami aryloksyfenoksyalkanowymi stanowią jedną z ważniejszych grup herbicydów — herbicydów fenoksyowych. Szacuje się, że jest to jedna z najbardziej rozpowszechnionych grup herbicydów stosowanych na świecie od roku 1945 [146].

Spośród pochodnych kwasów fenoksyalkanowych liczną grupę związków o aktywności biologicznej stanowią kwasy 2-(2-formylofenoksy)alkanowe i ich pochodne, z czego najwięcej doniesień literaturowych dotyczy kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego (2-FPA) (**L-49a**) i jego analogów (**L-49**).

Kwas 2-(2-formylofenoksy)octowy charakteryzuje się dobrymi właściwościami hamującymi wzrost bakterii z grupy Gram-ujemnych (*Escherichia coli* ATTK-2006) [147]. W badaniach nad zdolnością hamowania enzymu penicylinazy, który rozkłada antybiotyki z grupy penicylin, kwas 2-formylofenoksyoctowy wykazał 10% zdolność jego hamowania [148].

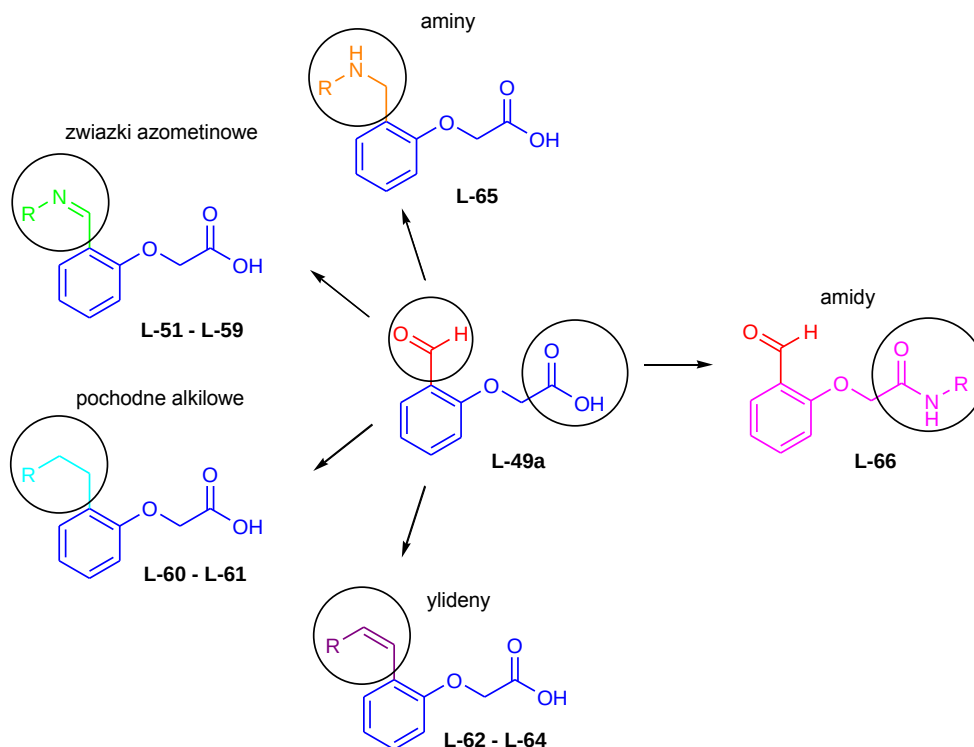
Pochodne kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego **L-50** przedstawione na Rysunku 7 stanowią potencjalne antymetabolity fosforanu pirydoksalu (PLP) [149]. Enzymy PLP–zależne uczestniczą w procesach życiowych zachodzących w komórkach roślin, zwierząt oraz mikroorganizmów. Selektywne zahamowanie aktywności wybranych enzymów PLP–zależnych może pozwolić na skuteczniejszą walkę z różnymi patogenami [150].



Rysunek 7. Pochodne kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego **L-50** o działaniu hamującym enzym fosforan pirydoksalu [149]

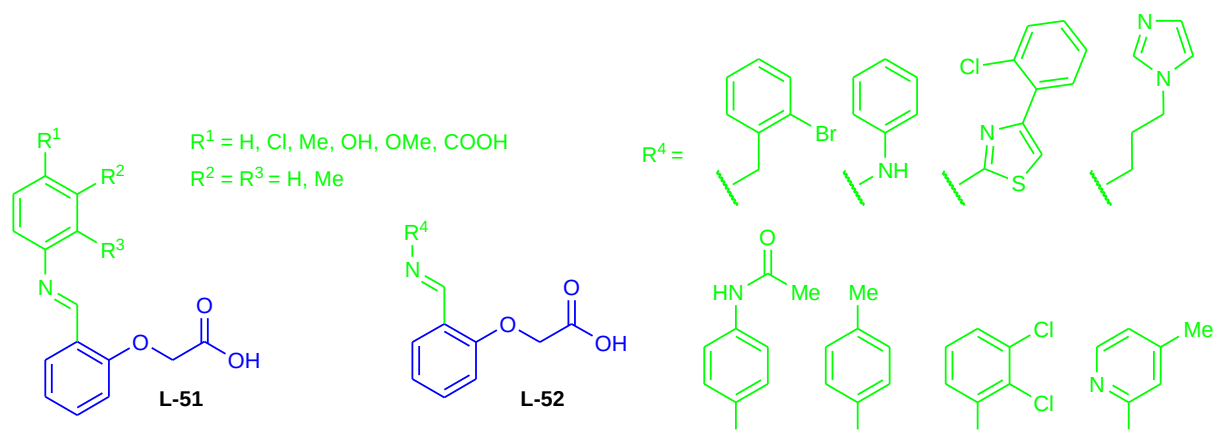
Obecność dwóch reaktywnych grup funkcyjnych (grupy karboksylowej oraz grupy karbonylowej) w strukturze kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego umożliwia otrzymanie szeregu pochodnych mających zróżnicowane właściwości biologiczne oraz farmakologiczne. Funkcjonalizowane pochodne tego kwasu można podzielić na związki otrzymane na drodze reakcji grupy karbonylowej, grupy karboksylowej lub reakcji obu wymienionych grup funkcyjnych (Rysunek 8).

Najliczniejszą grupę pochodnych kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego stanowią związki otrzymane na drodze reakcji grupy karbonylowej. Wśród pochodnych tej grupy znajdują się związki azometinowe takie jak: zasady Schiffa i hydrazony, otrzymane w reakcji addycji nukleofilowej oraz produkty kondensacji Knoevenagela. Nieliczne doniesienia dotyczą aktywnych biologicznie amin.



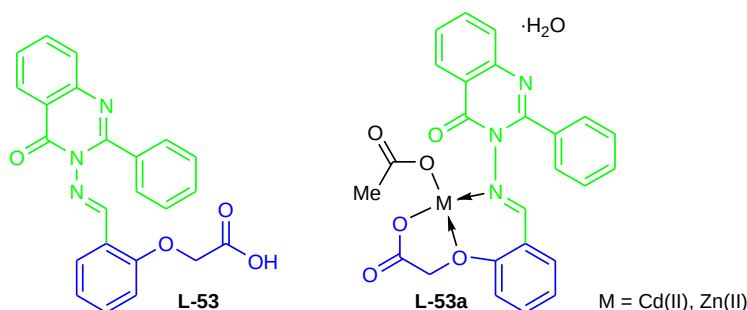
Rysunek 8. Funkcjonalizowane kwasy fenoksyoctowe otrzymane z kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego

Zasady Schiffa pochodne kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego **L-51** oraz **L-52** (Rysunek 9) wykazują aktywność antybakteryjną [151, 152]. W badaniach przeprowadzonych przez Iqbal i in. oraz Bala i współpracowników mierzono stopień zahamowania wzrostu dwóch szczepów bakterii: *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*. Spośród pochodnych **L-51**, związki o podstawniku $R^2 = R^3 = H$ oraz podstawniku $R^1 = H, OH, OMe$ lub $COOH$ wykazywały największą aktywność antybakteryjną, porównywalną do aktywności ampicyliny, która użyta była jako związek referencyjny [151]. W przypadku pochodnych **L-52**, wszystkie badane związki charakteryzowały się dobrą aktywnością antybakteryjną, porównywalną z związkiem referencyjnym (cyprofloksacyną) [152].



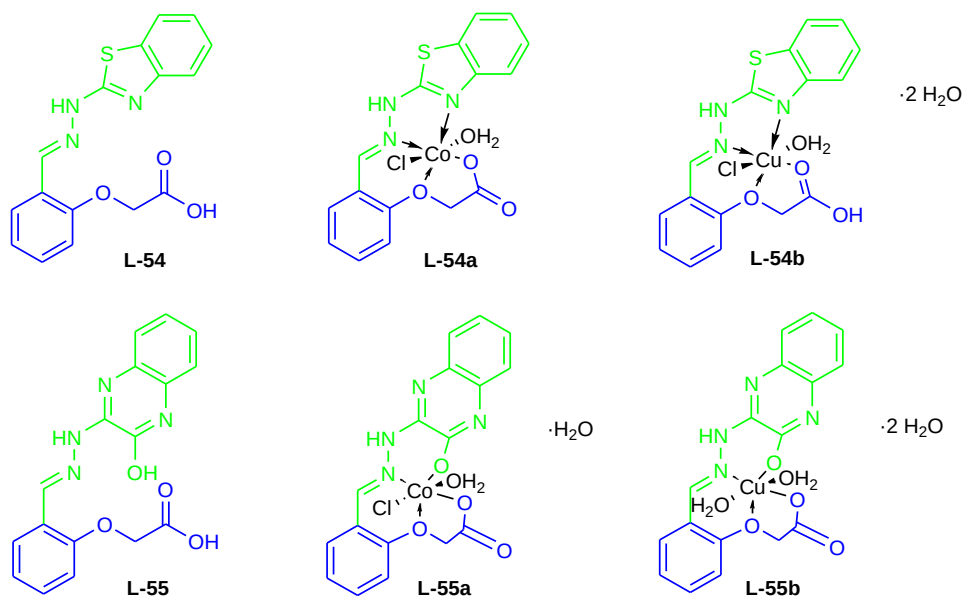
Rysunek 9. Struktury zasad Schiffa pochodnych kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego o działaniu antybakteryjnym [151, 152]

W literaturze znane są przykłady kompleksów zasad Schiffa pochodnych kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego z metalami przejściowymi o dobrej aktywności antybakteryjnej (Rysunek 10). Kompleks zasady Schiffa pochodnej omawianego kwasu i 3-amino-2-fenylchinazolin-4(3*H*)-onu z kadm(II) **L-53a** wykazał aktywność antybakteryjną wobec bakterii *Escherichia coli*, podczas gdy kompleks tego samego ligandu **L-53** z cynkiem Zn(II) nie wykazał takiej aktywności [153].



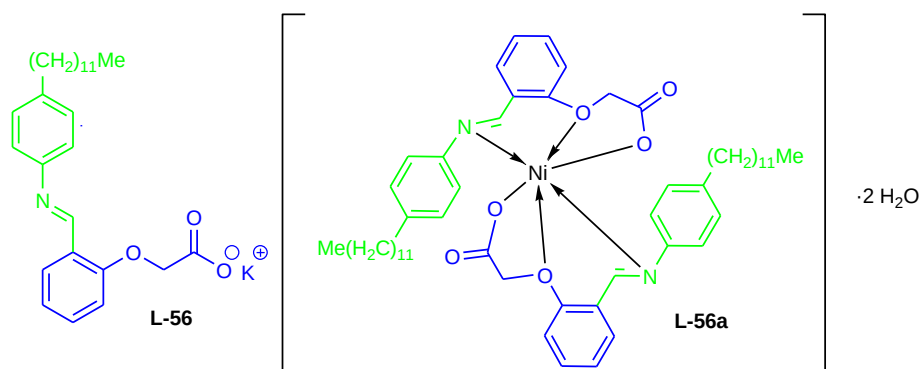
Rysunek 10. Struktura ligandu **L-53** oraz prawdopodobna struktura kompleksu ligandu z metalami przejściowymi Cd(II) oraz Zn(II) [153]

Badania aktywności antybakteryjnej przeciw bakterii *E. coli* ligandów **L-54** oraz **L-55** (zasad Schiffa, otrzymanych na drodze kondensacji kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego z pochodnymi benzotiazolu lub benzopirazyny) oraz ich kompleksów (Rysunek 11) z takimi metalami jak: kobalt(II), miedź(II), cynk(II) oraz nikiel(II) wykazały, że badane ligandy nie działają przeciwdrobnoustrojowo, ale ich kompleksy z metalami, szczególnie z kobaltem i kadm(II) charakteryzują się znaczącą aktywnością przeciw *E. coli* [154].



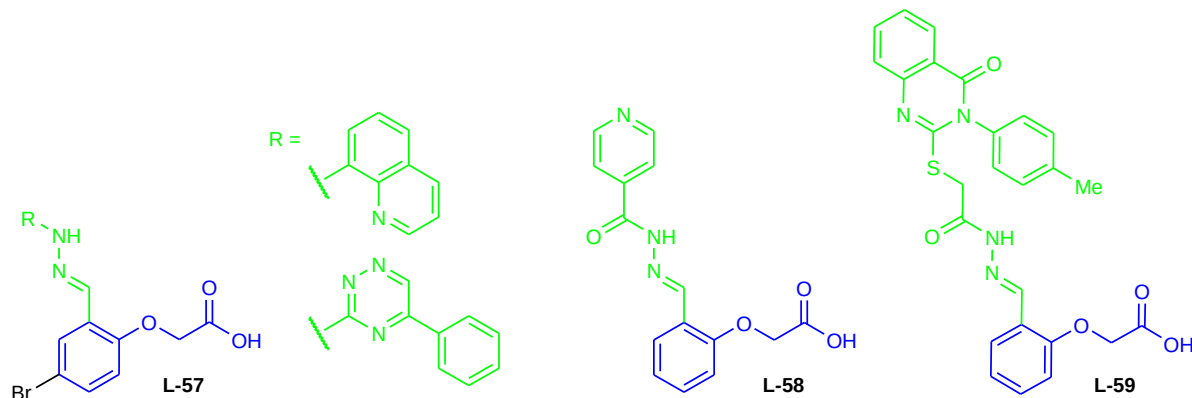
Rysunek 11. Struktury zasad Schiffa oraz ich kompleksów z metalami grup przejściowych [154]

Podobne wnioski sformułował Abdel-Salam w badaniach nad aktywnością antybakteryjną anionowych zasad Schiffa **L-56** oraz ich kompleksów z niklem(II) **L-56a** (Rysunek 12). Ligand wraz z kompleksem poddano testom z zastosowaniem bakterii Gram-dodatnich: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) i *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615) oraz Gram-ujemnych: *Pseudomonas phaseolicola* (GSPB 2828) i *Pseudomonas fluorescens* (S97). W badaniach zaobserwowano, że ligand **L-56** oraz jego kompleks **L-56a** wykazują właściwości hamujące wzrost bakterii obu szczepów bakterii. Jednakże, w porównaniu do wolnego ligandu **L-56** kompleks **L-56a** wykazuje zdecydowanie lepszą aktywność [155].



Rysunek 12. Struktura anionowej zasady Schiffa **L-56** oraz jej kompleksu z Ni(II) **L-56a** [155]

Hydrazony **L-57–L-59** (Rysunek 13) należą do azometinowych pochodnych kwasu 2-formylofenoksyoctowego. Związki o strukturze **L-57** są potencjalnymi antagonistami receptora CRTh2, który pełni istotną rolę w leczeniu chorób alergicznych i astmatycznych [156].



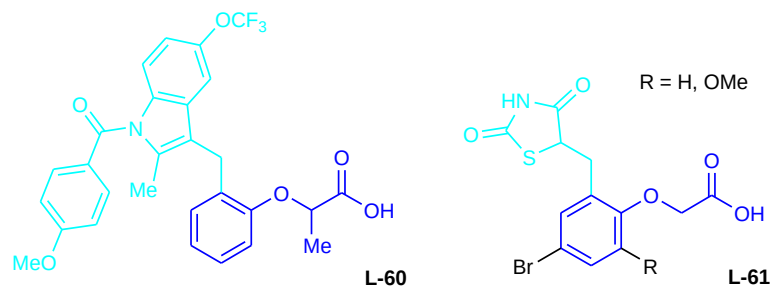
Rysunek 13. Pochodne hydrazonowe kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego o aktywności biologicznej [156, 158, 159]

Hydrazon izonikotynowy kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego **L-58** (Rysunek 13) znany również pod nazwą akoniazyd, jest pochodną izoniazydu, znanego leku przeciw gruźlicy. Akoniazyd jest prolekiem który, w organizmie ludzkim ulega hydrolizie do izoniazydu i kwasu formylofenoksyoctowego [157]. Po raz pierwszy związek **L-58** został przebadany w roku 1955 przez Zubrysa i Siebenmanna. W badaniach **L-58** wykazywał dobrą aktywność przeciwgruźliczą przy zachowaniu niskiej toksyczności [158].

Struktura **L-59** zaliczana jest do małych cząsteczek (Rysunek 13), które mogą naśladować epitopy IFN- α , które oddziałują z powierzchnią komórki receptora, wywołując odpowiedź immunologiczną przeciwvirusowego receptora. Związek **L-59** ma duży potencjał terapeutyczny wynikający także z braku toksyczności komórkowej [159].

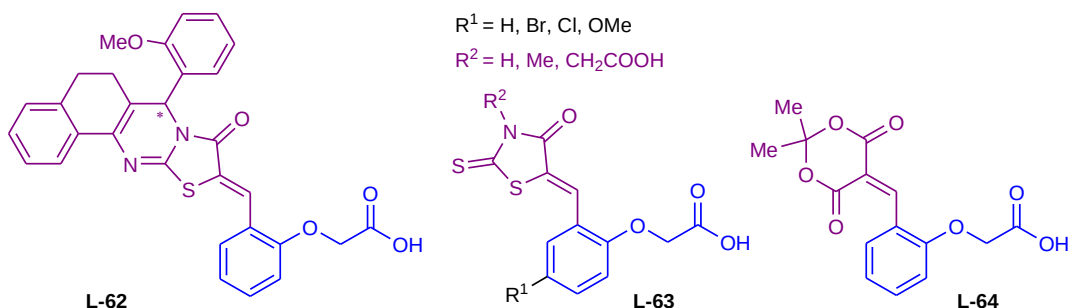
Selektywnymi modulatorami receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów-gamma (PPAR- γ) są związki o strukturach przedstawionych na Rysunku 14 [160, 161]. PPAR- γ uznawane są za jeden z głównych regulatorów gospodarki energetycznej organizmu, kontrolują przede wszystkim metabolizm glukozy oraz mają znaczący wpływ na regulację metabolizmu tłuszczów. Agoniści tego receptora zwiększają insulinowrażliwość adipocytów oraz włókien mięśniowych, ponadto zwiększają wychwyt glukozy i jej syntezę w komórkach [162]. Dodatkowo, koniugaty kwasów fenoksyalkanowych oraz tiazolidinedionu lub 3-benzyloindoli, odpowiednio **L-61** i **L-60** wykazują zwiększone

działanie obniżające stężenie glukozy we krwi w stosunku do stosowanych związków referencyjnych — rozyglitazonu lub pioglitazonu [160, 161].



Rysunek 14. Selektywne modulatory receptora PPAR- γ jako potencjalne leki na cukrzycę [160, 161]

Zróżnicowaną aktywnością farmakologiczną odznaczają się pochodne **L-62–L-64** (Rysunek 15) otrzymane w wyniku kondensacji Knoevenagela. Związek **L-62** jest nowym, potencjalnym inhibitorem Bcl-x_L, Bcl-2 i Mcl-1. Wymienione białka należą do rodziny przeciwapoptotycznych białek Bcl-2 mających duże znaczenie w chemioterapiach nowotworowych [163].



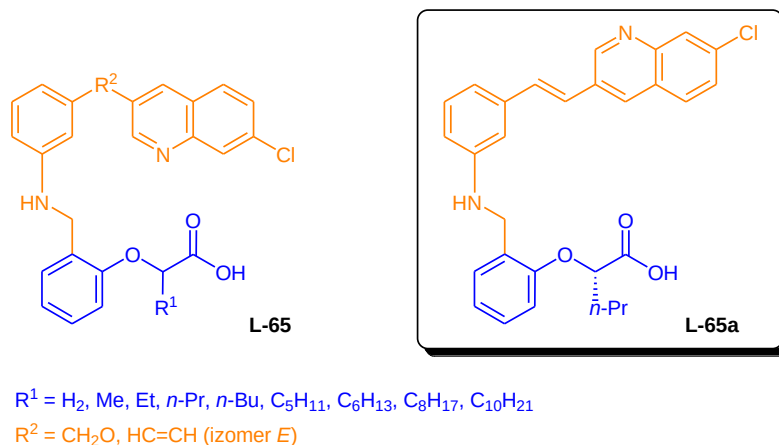
Rysunek 15. Pochodne 2-FPA otrzymane w wyniku kondensacji Knoevenagela [163–165]

Pochodne 5-(2-karboksymetoksybenzylideno)tiazolidynu **L-63** zostały otrzymane na drodze kondensacji 4-podstawionych kwasów 2-(2-formylofenoksy)octowych z rodaniną, *N*-metylorodaniną lub kwasem rodanino-3-octowym (Rysunek 15). Związki te są potencjalnymi inhibitorami reduktazy aldozowej. Inhibitory te zmniejszają napływ glukozy do szlaku poliolowego, hamując gromadzenie sorbitolu i fruktozy w tkankach, tym samym zapobiegają zmniejszeniu się potencjału oksydacyjno–redukcyjnego. Związki o wzorze **L-63**, gdzie $R^1 = \text{Br}$, a $R^2 = \text{H}$, Me lub CH_2COOH okazały się dwa razy silniejsze niż referencyjny inhibitor — Zenarestat [164].

Yliden o wzorze **L-64** (Rysunek 15) charakteryzuje się dobrą aktywnością antyoksydacyjną; w badaniach wykazał większą zdolność do eliminowania wolnych

rodników 1,1-difenylo-2-pikrylohydrazyl (DPPH) niż popularny przeciwutleniacz — butylowany hydroksyanizol (BHA) [165].

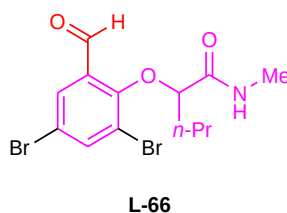
Seria nowych chinolin **L-65** zawierająca fragment kwasu 2-fenoksyoctowego lub jego alkilowych analogów stanowi grupę potencjalnych antagonistów receptora cys-LT₁ (receptor LTD₄) (Rysunek 16).



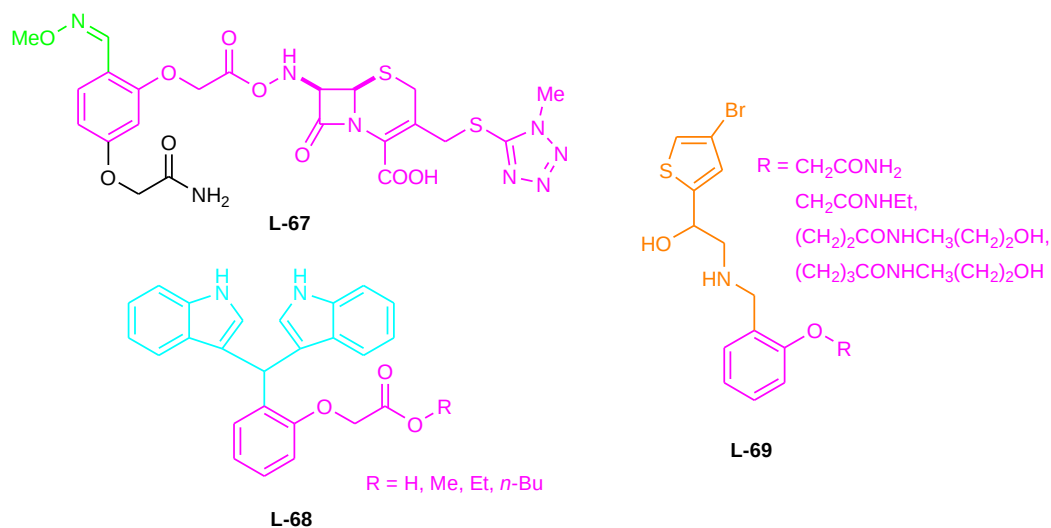
Rysunek 16. Aminy jako potencjalni antagoniści receptora cys-LT₁ [166]

Leki przeciwleukotrienowe z grupy antagonistów receptora leukotrienowego (np. LTD₄) często stosowane są w leczeniu astmy. Związek **L-65a** w testach *in vitro* okazał się silnym i selektywnym inhibitorem wiązania [³H]LTD₄ do błon płucnych świnki morskiej oraz w testach *in vivo* silnym doustnym antagonistą LTD₄ wywołującym skurcze oskrzeli u świnek morskich. Dodatkowo, związek ten nie wykazał ubocznych efektów jak np. proliferacja peroksysomów u gryzoni [166]. Praca zespołu Tvaermose-Nielsen jest jedną z nielicznych publikacji dotyczących aktywnych farmakologicznie amin pochodnych kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych.

N-Metyloamid kwasu 2-(4,6-dibromo-2-formylofenoksy)pentanowego (Rysunek 17) jest także jednym z nielicznych przedstawicieli amidowych pochodnych 2-FPA o aktywności biologicznej. Związek **L-66** wykazuje działanie insektycydowe wobec szkodników upraw ryżu [167]



Rysunek 17. *N*-Metyloamid **L-66** o działaniu insektycydowym [167]



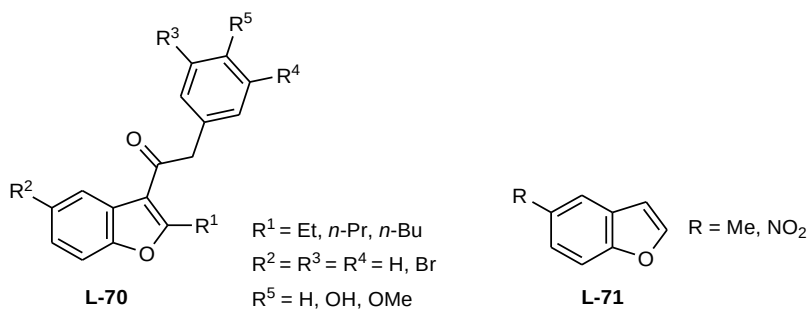
(Rysunek 18). Zsyntezowane pochodne **L-69** są selektywnymi inhibitorami bakteryjnej syntetazy fenyloalanylo-tRNA, izolowanej z szczepu bakterii *Staphylococcus aureus*. Etanoloamina **L-69** zawierająca w strukturze wolną grupę karboksylową również wykazywała aktywność antybakteryjną, ale było ona zdecydowanie słabsza w porównaniu do funkcjonalizowanych pochodnych [170].

Przedstawione przykłady pochodnych kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego świadczą o szerokim spektrum aktywności biologicznej i farmakologicznej tych związków. Stąd poszukiwanie nowych, aktywnych związków z tej grupy wydaje się być jak najbardziej uzasadnionym celem.

3.2. Zastosowanie kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych w syntezie skondensowanych układów heterocyklicznych o aktywności biologicznej

Dwufunkcyjne kwasy 2-(2-formylofenoksy)alkanowe i ich pochodne znalazły zastosowanie jako prekursorzy oksa heterocyklicznych układów takich jak benzo[*b*]furany, benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-ony, benzo[*f*][1,4]oksazepin-3,5(2*H*, 4*H*)-diony oraz 2*H*-benzo[*b*][1,4]oksazyn-3(4*H*)-ony. Związki mające w strukturze wymienione układy wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej i farmakologicznej, w tym między innymi: działanie antybakteryjne, przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, przeciwnowotworowe, przeciw wirusowi HIV, przeciw cukrzycowe, przeciwgruźlicze, przeciwutleniające [171, 172]. Poniżej zestawiono struktury wybranych heterocyklicznych związków o aktywności biologicznej, które otrzymano stosując jako substraty kwasy 2-(2-formylofenoksy)alkanowe.

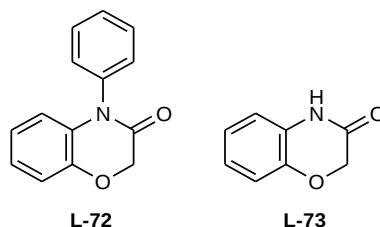
Do najbardziej rozpowszechnionego wykorzystania kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego należy synteza benzo[*b*]furanów. Szereg pochodnych (**L-70** i **L-71**) o aktywności biologicznej przedstawiono na Rysunku 19 [167, 173].



Rysunek 19. Benzo[*b*]furany otrzymane z kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego [167, 174]

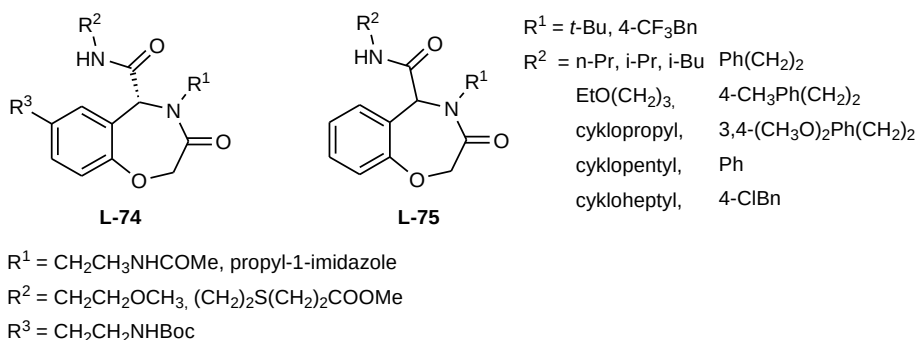
Związki **L-70** oraz ich pochodne wykazywały aktywność pestycydową przeciw np. rozwojowi chwastu stawnego *Lemna* lub *Setaria italica* oraz aktywność fungicydową przeciw *Phytophthora infestans* i *Botritis cinerea*. Ponadto, niektóre związki z grupy **L-70** wykazywały aktywność farmakologiczną w zakresie inhibicji PAI-1 (substancji obniżającej stężenie fibrynogenu) oraz hamowania fosfatazy tyrozynowej [167, 174].

W literaturze można odnaleźć przykłady syntezy 6-członowych układów benzo[*b*][1,4]oksazyn-3(4*H*)-onów. W wyniku pięcioetapowego procesu można otrzymać pochodną **L-72** (Rysunek 20) [175]. Właściwości biologiczne tego związku wprawdzie nie zostały jeszcze zbadane, ale wiele pochodnych zawierających ten szkielet heterocykliczny znanych jest z aktywności biologicznej. Na przykład związek **L-73** znany jest z właściwości redukujących fitotoksyczność herbicydów [176]. Stąd prawdopodobnie również pochodna **L-72** będzie aktywna biologicznie w podobnym zakresie.



Rysunek 20. Benzo[*b*][1,4]oksazyn-3(4*H*)-ony (**L-72** i **L-73**) otrzymany z kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego [175, 176]

Zastosowanie trójskładnikowej reakcji Ugi umożliwia syntezę pochodnych 7-członowego układu benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu (Rysunek 21).

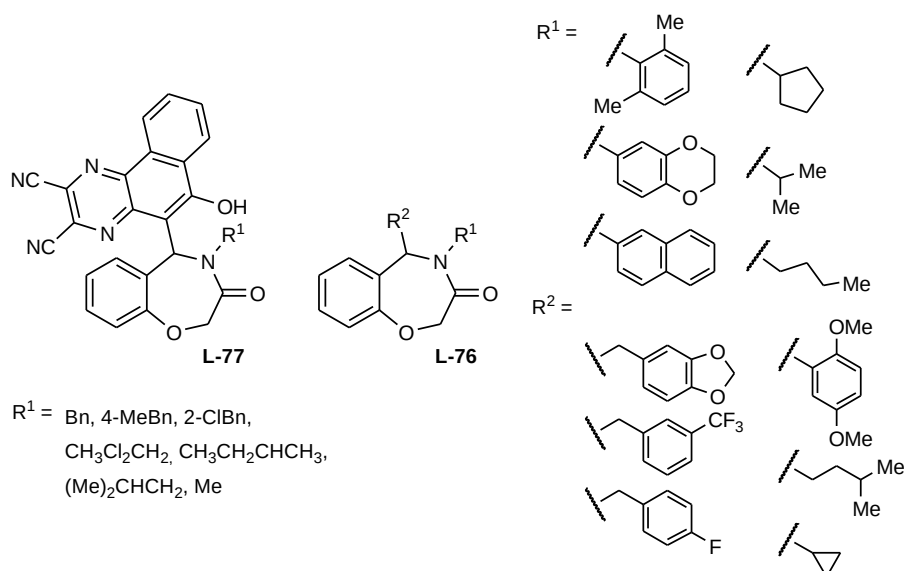


Rysunek 21. Pochodne benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu otrzymane w reakcji Ugi z zastosowaniem kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego [177, 178]

Jako materiał wyjściowy w ich syntezie stosuje się dwufunkcyjny kwas 2-(2-formylofenoksy)octowy. W wyniku reakcji tego kwasu z aminą i izonitrylem możliwe

jest otrzymanie różnych pochodnych o wzorach: **L-74** [177] oraz **L-75** [178]. Otrzymane związki stanowią interesujące farmakofory.

Podobnie, w kolejnych pracach wykorzystano reakcję kondensacji Ugi do syntezy pochodnych benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów, ale jako wyjściowy substrat użyto ester metylowy kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego. W badaniach otrzymano różne pochodne **L-76** przedstawione na Rysunku 22 [179].



Rysunek 22. Benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-ony otrzymane w reakcji Ugi z zastosowaniem kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego lub jego estru [179, 180]

Reakcję Ugi zastosowali również Hajishaabanha i Shaabani w pracy nad syntezą koniugatów układu benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu oraz 6-hydroksybenzo[*f*]chinoksaliny-2,3-dikarbonitrylu **L-77** (Rysunek 22) [180].

Powyższe przykłady obrazują bardzo szeroki wachlarz możliwości zastosowania dwufunkcyjnych kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych zarówno w syntezie aktywnych farmakologicznie związków, jak i otrzymywaniu heterocyklicznych układów zawierających atom tlenu lub tlenu i azotu o potencjalnej aktywności biologicznej.

BADANIA WŁASNE

Cele i zakres badań

Głównym celem niniejszej pracy było opracowanie praktycznej metody syntezy 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów alkilowych jako związków potencjalnie aktywnych biologicznie (środki przeciwbakteryjne) oraz będących prekursorami heterocyklicznego układu 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu. Przyjęta w realizacji tego celu strategia oparta została na reduktywnym aminowaniu tytułowych związków z wykorzystaniem zasad Schiffa oraz azyn jako produktów pośrednich. Zaplanowano badania aktywności biologicznej produktów finalnych, jak i pośrednio otrzymanych zasad Schiffa.

Potrzebne do badań 2-(2-formylofenoksy)alkaniany metylu i etylu (**3**) otrzymano w wyniku kondensacji 2-halogenoestrów (**1**) z aldehydami 2-hydroksybenzoesowymi (**2**) w sposób opracowany wcześniej dla syntezy 2-(2-formylofenoksy)heksanianu metylu w skali ćwierć technicznej. Hydroliza 2-formyloestrów (**3**) prowadziła do odpowiednich kwasów (**4**).

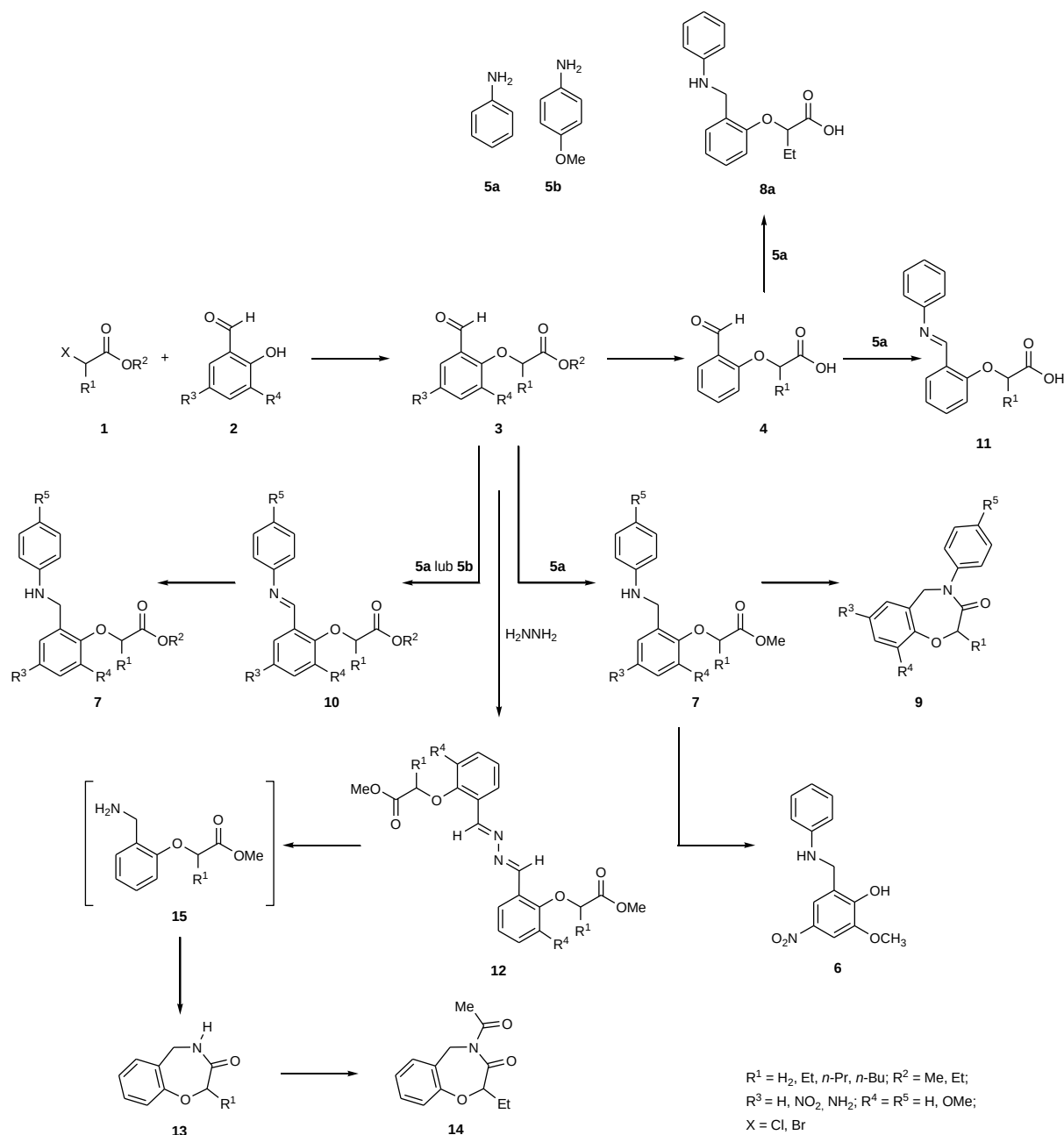
W ramach pracy badano zarówno jedno-, jak i dwuetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych (**3**) z aniliną (**5a**) lub 4-metoksyaniliną (**5b**), prowadzące do otrzymania odpowiednich aminoestrów (**7**) poprzez odpowiednie zasady Schiffa (**10**). W badaniach stosowano następujące czynniki redukujące: triacetoksyborowodorek sodu, wodor oraz pył cynkowy. Przeprowadzono także próby jednoetapowego reduktywnego aminowania kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego (**8a**) przez pośrednie zasady Schiffa (**11**). Azyny (**12**) otrzymano w reakcji 2-formyloestrów **3** z hydrazyną.

Badano cyklizację aminoestrów (**7**, **15**), otrzymanych w wyniku reduktywnego aminowania, do 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów (**9**, **13**) oraz aminokwasów otrzymanych w wyniku hydrolizy aminoestrów (**7**). Produktem ubocznym hydrolizy były aminofenole (**6**). 4,5-Dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-ony (**13**) otrzymano w wyniku reduktywnej cyklizacji azyn (**12**). Natomiast *N*-acylową pochodną 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu (**14**) otrzymano w reakcji heterocyklicznego związku (**9**) z bezwodnikiem octowym. Przeprowadzone w ramach pracy syntezy przedstawiono na Schemacie 10.

Biorąc pod uwagę doniesienia literaturowe dotyczące aktywności biologicznej zasad Schiffa oraz powstałych w wyniku ich redukcji odpowiednich aminoestrów zbadano właściwości przeciwbakteryjne syntetyzowanych w pracy produktów. Ponadto wybrane

zasady Schiffa, azyny, aminoestry oraz 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-ony poddano ocenie działania pestycydowego i biobójczego.

Strukturę otrzymanych nowych związków ustalono za pomoc metod spektroskopowych takich jak: magnetyczny rezonans jądrowy (NMR), spektroskopia w podczerwieni (IR) oraz chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrem mas (GC–MS). Ponadto w niektórych przypadkach wykorzystano spektroskopię Ramana.



Schemat 10. Schemat ogólny przeprowadzonych w pracy syntez

4. Omówienie wyników jednoetapowego reduktywnego aminowania kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich estrów

Synteza amin na drodze bezpośredniego reduktywnego aminowania związków karbonylowych ma zalety w porównaniu do metody dwuetapowej. Najważniejsze z nich to: zwiększona szybkość procesu dzięki zmniejszonej liczbie operacji jednostkowych oraz zminimalizowanie strat ponoszonych z tytułu izolacji i/lub oczyszczania produktu pośredniego.

W ramach pracy przeprowadzono badania jednoetapowego reduktywnego aminowania tytułowych związków z aniliną, stosując wodór w obecności katalizatora palladowego oraz triacetoksyborowoderek sodu. Ponadto, przeprowadzono próby reduktywnego aminowania wybranych 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu w obecności cynku jako reduktora.

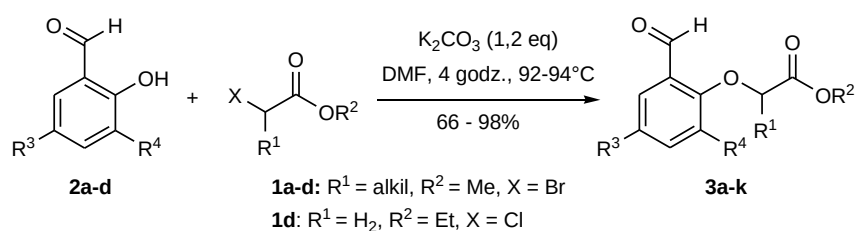
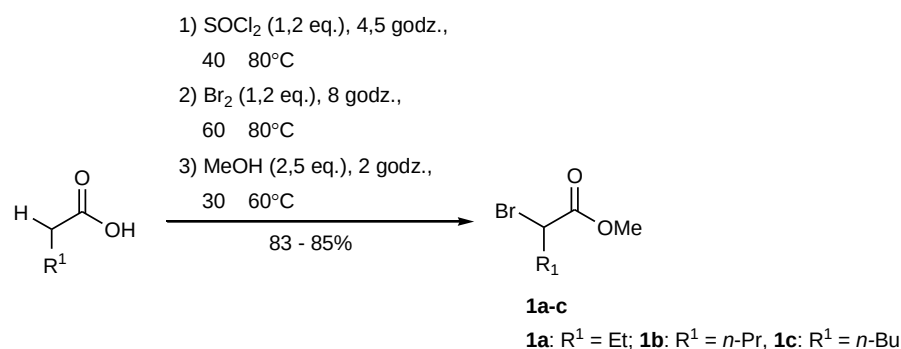
4.1. Synteza 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych i ich hydroliza do kwasów

Stosowane w pracy substraty — kwasy 2-(2-formylofenoksy)alkanowe oraz ich estry nie są związkami komercyjnie dostępnymi. Związki te syntetyzowano metodą opracowaną w Zakładzie Syntezy Organicznej i Technologii Leków Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie przez promotora niniejszej pracy. Metoda ta polegała na *O*-alkilowaniu 2-hydroksybenzaldehydów 2-bromoalkanianami metylu [167] lub chlorooctanem etylu. Otrzymane w wyniku reakcji 2-(2-formylofenoksy)alkaniany metylu i etylu hydrolizowano następnie do odpowiednich kwasów.

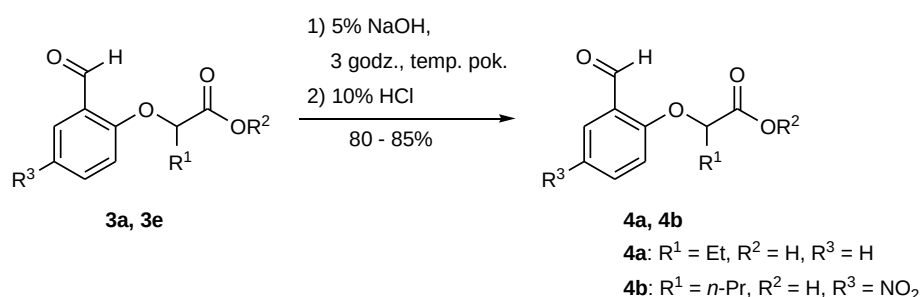
W ramach pracy przeprowadzono kondensację 2-hydroksybenzaldehydu (aldehydu salicylowego) (**2a**), 2-hydroksy-5-nitrobenzaldehydu (**2b**), 2-hydroksy-3-metoksybenzaldehydu (*o*-waniliny) (**2c**) oraz 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehydu (**2d**) z 2-bromobutanianem (**1a**), -pentanianem (**1b**), -heksanianem metylu (**1c**) oraz chlorooctanem etylu (**1d**) (Schemat 11).

Potrzebne do syntezy 2-bromoalkaniany metylu **1a–c** (związki niedostępne handlowo, gdy rozpoczynano niniejszą pracę) otrzymano w jednoreaktorowym procesie składającym się z trzech następujących po sobie etapów: chlorowania, bromowania oraz estryfikacji (Schemat 11) [167]. Reakcje prowadzono w sposób ciągły. Wyjściowe kwasy karboksylowe tj. kwas *n*-butanowy, *n*-pentanowy oraz *n*-heksanowy poddano chlorowaniu za

pomocą chlorku tionylu. Powstałe chlorki kwasowe bromowano bromem cząsteczkowym. Ostatni etap — estryfikację prowadzono alkoholem metylowym. Produkt oczyszczano na drodze destylacji próżniowej. Zastosowana metoda pozwala w sposób powtarzalny otrzymać 2-bromoalkaniany metylu **1a–c** z wydajnością powyżej 80%.



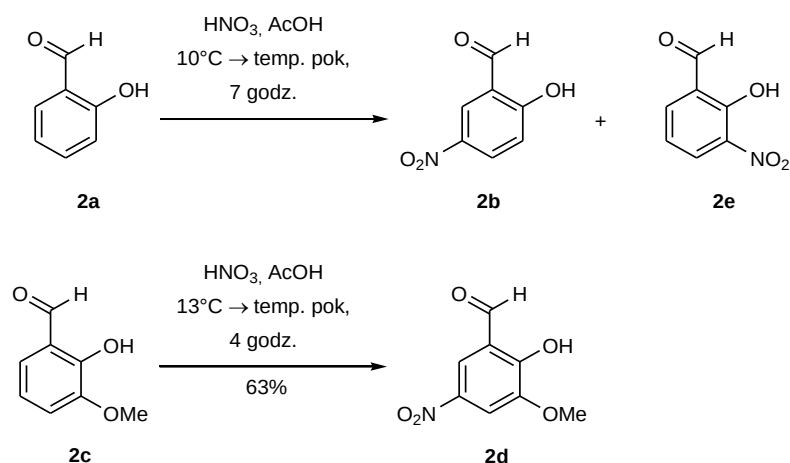
3	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R^1	Et	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Et	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Et	Et	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	H_2
R^2	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Et
R^3	H	H	H	NO_2	NO_2	NO_2	H	NO_2	NO_2	NO_2	NO_2
R^4	H	H	H	H	H	H	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe



Schemat 11. Synteza 2-bromoalkanianów metylu, 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych oraz kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych

2-Hydroksy-5-nitrobenzaldehyd (**2b**) oraz 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd (**2d**) są produktami dostępnymi handlowo, aczkolwiek ich ceny są stosunkowo wysokie, dlatego związki te otrzymano w procesie nitrowania znacznie tańszych aldehydów: aldehydu salicylowego (**2a**) oraz *o*-waniliny (**2c**) [181]. Nitrowanie zarówno **2a**, jak i **2c** prowadzono przy użyciu dymiącego kwasu azotowego(V) i lodowatego kwasu octowego.

W wyniku nitrowania aldehydu salicylowego uzyskano mieszaninę dwóch regioizomerów, podstawionych grupą nitrową w pozycji C-5 oraz C-3 (Schemat 12). Rozdział mieszaniny izomerów wykonano przeprowadzając regioizomery w sole sodowe, które następnie krystalizowano z wody. Wykorzystując różnicę rozpuszczalności soli sodowych otrzymanych izomerów, możliwe było wydzielenie pożądanego 2-hydroksy-5-nitrobenzaldehyd (**2b**) z wydajnością 46%.



Schemat 12. Nitrowanie 2-hydroksy- i 2-hydroksy-3-metoksybenzaldehydu

Surowy produkt nitrowania *o*-waniliny krystalizowano z 50% roztworu wodnego kwasu octowego. 2-Hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd (**2d**) otrzymano z wydajnością 63% (Schemat 12).

O-alkilowanie 2-hydroksybenzaldehydów **2a–d** za pomocą 2-bromoalkanianów metylu **1a–c** i chlorooctanu etylu (**1d**) prowadzono zmodyfikowaną metoda Wiliamsona (Schemat 11), stosując równomolowy udział reagentów oraz 1,2 molowy nadmiar bezwodnego węglanu potasu. Węglan potasu generował jon fenolanowy, pełnił funkcję środka wiążącego wodę oraz tworzył zasadowe środowisko reakcji. Zastosowanie *N,N*-dimetyloformamidu (DMF), polarnego rozpuszczalnika aprotowego miało na celu zwiększenie nukleofilowości jonu fenolanowego. W reakcji *O*-alkilowania otrzymano 2-(2-formylofenoksy)alkaniany metylu i etylu **3a–k** z wydajnością 66-98%.

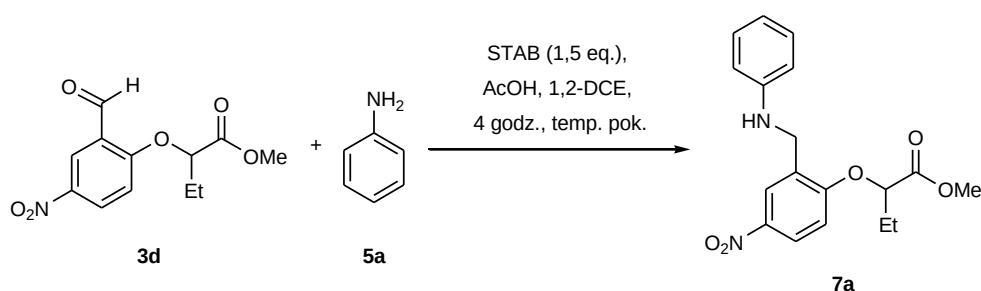
W wyniku hydrolizy zasadowej 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu **3a** i **3e** otrzymano kwas 2-(2-formylofenoksy)butanowy (**4a**) oraz kwas 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)pentanowy (**4b**) z wydajnością odpowiednio 85% i 80% (Schemat 11). Hydrolizę prowadzono przy użyciu 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodu przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Produktami zasadowej hydrolizy były sól sodowa

kwasu 2-(2-formylofenoksy)alkanowego oraz alkohol metylowy. Czysty kwas karboksylowy w postaci białego osadu otrzymano zakwaszając uzyskaną mieszaninę poreakcyjną 10% wodnym roztworem kwasu solnego.

4.2. Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu

Jednoetapowy proces reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu z użyciem aniliny prowadzono przez pośrednie zasady Schiffa. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu literaturowego do badań wybrano triacetoksyborowodork sodu, wodór oraz pył cynkowy jako czynniki redukujące.

W pierwszej kolejności badano proces reduktywnego aminowania modelowego układu 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3d**) i aniliny (**5a**) z zastosowaniem triacetoksyborowodoru sodu (Schemat13). Proces prowadzono w tetrahydrofuranie oraz 1,2-dichloroetanie (1,2-DCE). Zmieniano stosunek reagentów i czas reakcji. Wszystkie próby reakcji prowadzono w temperaturze pokojowej, gdyż podwyższenie temperatury reakcji powyżej 50°C skutkuje rozkładem triacetoksyborowodoru sodu [182]. Dodatkowo, w niektórych próbach zastosowano kwas octowy lub kwasową żywicę jonowymienną jako katalizator reakcji. Badano też wpływ sposobu wprowadzenia reduktora (na początku procesu, próby 1–5 i po określonym czasie, próby 6–10) na wydajność reakcji. W Tabeli 1 zestawiono wpływ poszczególnych parametrów na wydajność reakcji.



Schemat 13. Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3d**) z zastosowaniem triacetoksyborowodoru sodu

W oparciu o uzyskane wyniki, zaobserwowano zdecydowanie wyższy stopień przereagowania substratów w przypadku stosowania kwasowego katalizatora, przy czym lepszy efekt osiągnięto stosując kwas octowy niż kwasową żywicę jonowymienną Amberlyst 15 (próby 1–3, 9, 10). W reakcjach z kwasem octowym optymalny czas

przewodzenia procesu wynosił 4 godziny, podczas gdy reakcje prowadzone bez katalizatora wymagały wydłużenia czasu reakcji. Stwierdzono też, że spośród dwóch stosowanych rozpuszczalników, 1,2-dichloroetan wpływał korzystniej na wydajność produktu. Dodatek reduktora zarówno na początku procesu reduktywnego aminowania, jak i po zakończeniu etapu tworzenia zasady Schiffa (24 i 48 godzin) prowadzi do uzyskania podobnych wydajności produktu. Chociaż, dodatek reduktora na początku procesu umożliwia otrzymanie wysokich wydajności produktu już po czterogodzinnym procesie.

Tabela 1. *Optymalizacja reakcji reduktywnego aminowania 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (3d) z zastosowaniem triacetoksyborowodoru sodu*

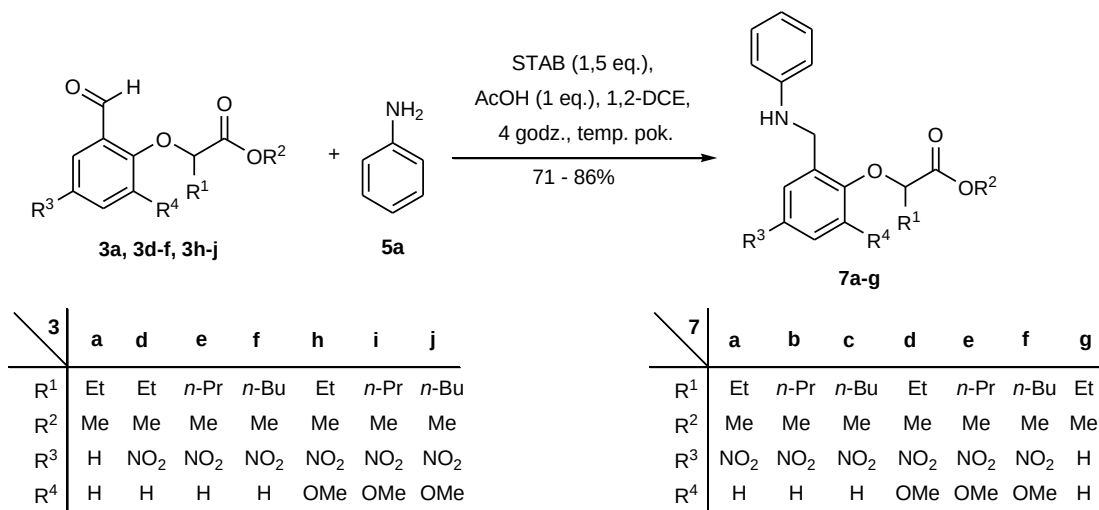
Lp.	Stosunek molowy 3d : 5a : STAB	Rozpuszczalnik	Czas reakcji [godz.]		Wydajność [%] ^a
			Generowanie zasady Schiffa	Redukcja zasady Schiffa	
1.	1 : 1 : 1,5	1,2-DCE ^b		24 ^d	98
2.	1 : 1 : 1,5	1,2-DCE ^b		4 ^d	98
3.	1 : 1 : 1,5	1,2-DCE ^c		4 ^d	89
4.	1 : 1 : 1,5	1,2-DCE		4 ^d	59
5.	1 : 1 : 1,5	1,2-DCE		24 ^d	86
6.	1 : 1 : 1	THF	24	3,5	42
7.	1 : 1 : 1,2	THF	24	3,5	61
8.	1 : 1,5 : 1,5	1,2-DCE	48	3,0	98
9.	1 : 1,5 : 1,5	1,2-DCE ^b	48	3,0	97
10.	1 : 1 : 1,5	1,2-DCE ^b	24	3,0	96

^a wydajność obliczona z chromatogramów GC; ^b reakcje prowadzono z 1 eq. kwasu octowego;

^c zastosowano Amberlyst 15 (48% wag.); ^d reduktor dodano na początku procesu

W rezultacie przeprowadzonych badań, stwierdzono, że najlepszą wydajność pożądaney aminy **7a** (98%) uzyskano, gdy stosowano równomolowy udział substratów: formyloestru **3d** i aniliny (**5a**) oraz 1,5 molowy nadmiar reduktora, a reakcję prowadzono przez 4 godziny w 1,2-dichloroetanie z kwasem octowym (1 eq.).

W ustalonych warunkach przeprowadzono następnie reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu **3a**, **3d-f** i **3h-j** (Schemat 14). Wydajność otrzymanych aminoestrów **7a-g** zamieszczono w Tabeli 2.



Schemat 14. Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)alkanianów metylu **3** z zastosowaniem triacetoksyborowodorku sodu

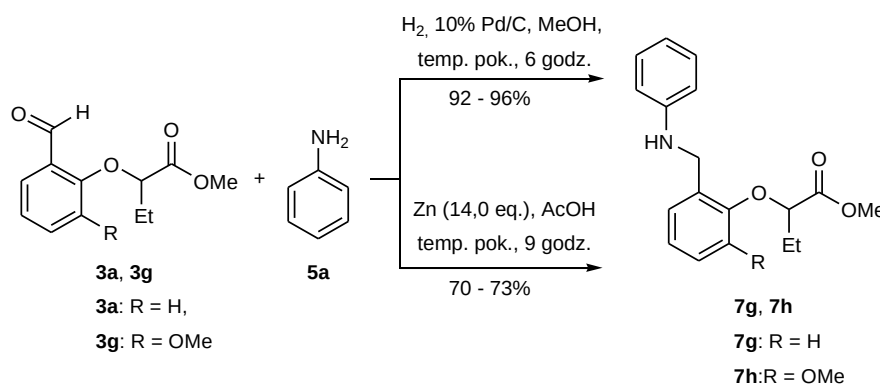
Tabela 2. Aminoestry **7a-g** otrzymane w wyniku reduktywnego aminowanie 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu **3a**, **3d-f** i **3h-j** z aniliną (**5a**)

7	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Wydajność [%] ^a
a	Et	Me	NO ₂	H	85
b	<i>n</i> -Pr	Me	NO ₂	H	82
c	<i>n</i> -Bu	Me	NO ₂	H	71
d	Et	Me	NO ₂	OMe	84
e	<i>n</i> -Pr	Me	NO ₂	OMe	78
f	<i>n</i> -Bu	Me	NO ₂	OMe	74
g	Et	Me	H	H	86

^a wydajność wydzielonych produktów

Dla wybranych 2-formyloestrów, 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) oraz jego pochodnej zawierającej grupę nitrową w pozycji C-4 (**3d**), grupę metoksyową w pozycji C-6 (**3g**) oraz obie te grupy (**3h**) przeprowadzono reduktywne aminowanie z wykorzystaniem dwóch innych czynników redukujących: wodoru i pyłu cynkowego. Warunki syntez dobrano w oparciu o przeprowadzone wstępne próby reakcji. Reduktywne aminowanie wodorem prowadzono w obecności 10% palladu osadzonego na węglu aktywnym w temperaturze pokojowej przez 6 godzin. Metanol lub mieszaninę metanolu i 1,2-dimetoksyetanu (1,2-DME) stosowano jako rozpuszczalnik. Mieszaninę rozpuszczalników stosowano w reakcji 2-formyloestrów **3d** i **3h**. Reakcje z udziałem pyłu cynkowego prowadzono w kwasie octowym przez 9 godzin w temperaturze pokojowej. Zastosowano 14-krotny nadmiar pyłu cynkowego. W obu przypadkach użyto równomolową ilość aniliny.

W przypadku reakcji reduktywnego aminowania związków **3a** i **3g** z zastosowaniem wodoru (Schemat 15) otrzymano aminoestry **7g** i **7h** z wysoką wydajnością 92–96%. Natomiast, gdy jako reduktor zastosowano pył cynkowy wydajności wynosiły odpowiednio 70 i 73% (Schemat 15). Niższa wydajność procesu reduktywnego aminowania w obecności pyłu cynkowego, w porównaniu do reakcji z zastosowaniem wodoru, wynika z różnych sposobów wydzielania produktu końcowego. W obu przypadkach analiza chromatogramów gazowych otrzymanych produktów wykazała obecność tylko jednego produktu.



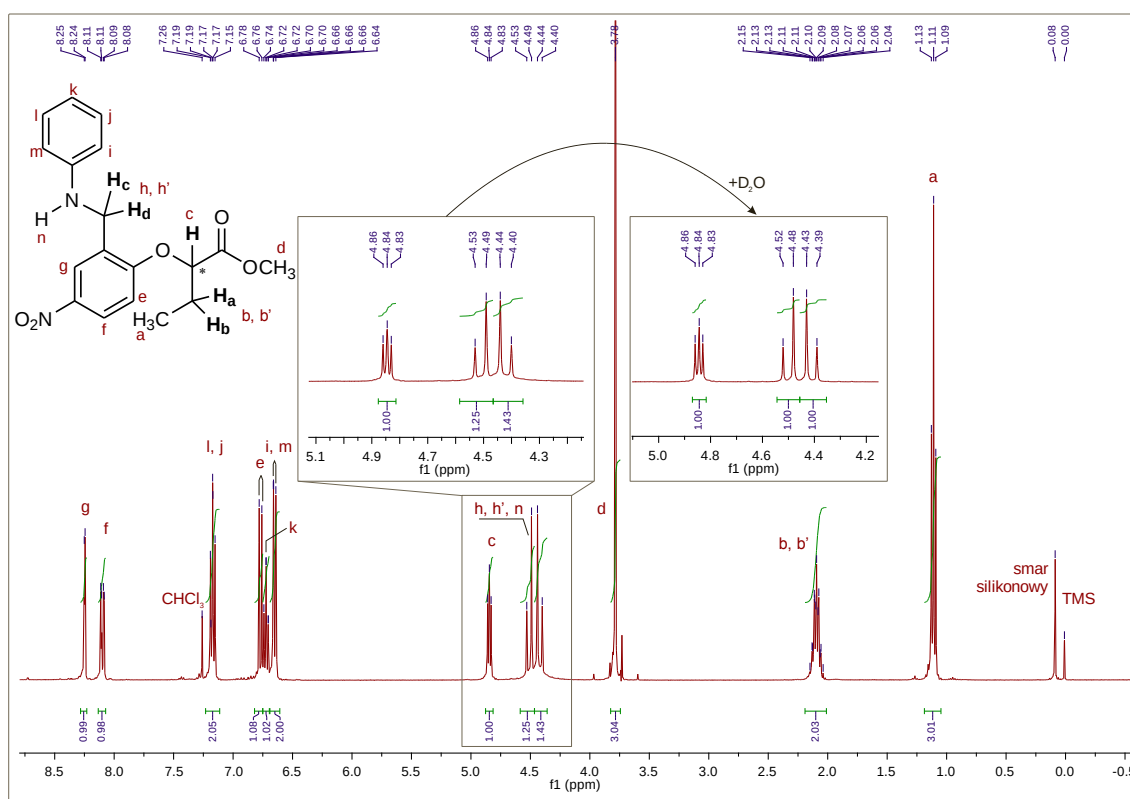
Schemat 15. Synteza aminoestrów **7g** i **7h** w wyniku jednoetapowego reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) i jego metoksy analogu (**3g**) z zastosowaniem wodoru i pyłu cynkowego

Reakcje w obecności substratów mających w strukturze grupę nitrową tj. **3d** i **3h** prowadziły do otrzymania mieszaniny wielu produktów trudnych do rozdziału i dokładnej identyfikacji. Najprawdopodobniej związane jest to z występowaniem konkurencyjnej reakcji redukcji grupy nitrowej do grupy aminowej, która może prowadzić do dalszych reakcji

ubocznych, sprzęgania i/lub alkirowania [183] lub acylowania w przypadku redukcji pyłem cynkowym.

Struktury otrzymanych aminoestrów **7a–7h** zostały potwierdzone w oparciu o analizy widm ^1H i ^{13}C NMR, ATR FT-IR oraz wyniki GC-MS. Poniżej zaprezentowano analizę wyników dla wybranego produktu reakcji — 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]-fenoksy}butanianu metylu (**7a**). Zestawienie wyników analiz pozostałych produktów **7** zestawione są w rozdziałach 11.6.–11.8.

Na widmie ^1H NMR produktu **7a** (Rysunek 23) obserwuje się dwa sygnały protonów grupy metylowej i metylenowej łańcucha alkirowego, w postaci trypletu ($J = 7,4\text{ Hz}$) i multipletu odpowiednio o przesunięciach chemicznych: $\delta = 1,11\text{ ppm}$ i $\delta = 2,10\text{ ppm}$.

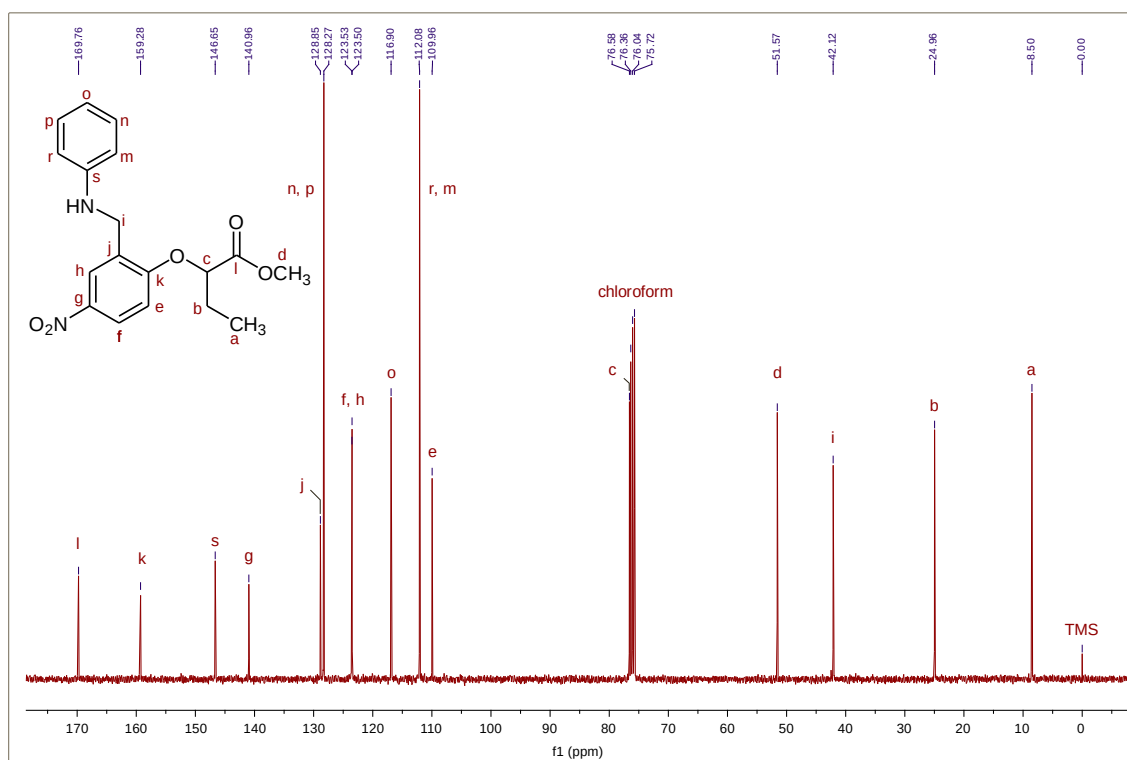


Rysunek 23. Widmo ^1H NMR 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu

Singlet przy $\delta = 3,78\text{ ppm}$ związany jest z oddziaływaniami trzech protonów grupy metoksyłowej ($-\text{OCH}_3$). Analizowany związek **7a** ma centrum stereogeniczne przy atomie węgla grupy $-\text{CH}-$, sygnał tej grupy ze względu na sąsiedztwo dwóch nierównocennych chemicznie diastereotopowych protonów grupy metylenowej łańcucha alkirowego powinien występować w postaci dubletu dubletów. Aczkolwiek, jest on obserwowany jako nierozdzielony dublet dubletów, który przypomina wyglądem „klasyczny tryplet”

(c, Rysunek 23). Sygnał protonów grupy metylenowej ($-\text{CH}_2-$) położonej przy atomie azotu obserwowany natomiast jest w postaci dwóch dubletów o stałych sprzężenia $J = 15,9$ Hz. Na widmie ^1H NMR produktu **7a** nie obserwuje się sprzężenia spinowo-spinowego połączenia $-\text{HN}-\text{CH}_2$ ze względu na szybką wymianę protonu grupy aminowej [184]. Sygnał protonu grupy aminowej jest poszerzony ze względu na oddziaływania spinu jądrowego z elektrycznym momentem kwadrupolowym azotu [185] i nachodzi on na sygnały grupy $-\text{CH}_2-$. W wyniku wytrząsania z ciężką wodą (D_2O) sygnał ten zanika w procesie wymiany protonu ($-\text{NH}-$) na deuter ($-\text{ND}-$), który nie jest rejestrowany na widmie protonowym. W zakresie $\delta = 6,5-8,5$ ppm widoczne są sygnały o łącznej liczbie protonów osiem odpowiadającej liczbie protonów aromatycznych w strukturze badanego związku **7a**.

Położenie sygnałów węgla na widmie ^{13}C NMR (Rysunek 24) potwierdziło otrzymaną strukturę związku **7a**. W zakresie wysokiego natężenia pola widoczne są sygnały węgla alkilowych. Sygnał węgla grupy metylenowej przy atomie azotu widoczny jest przy $\delta = 42,1$ ppm.

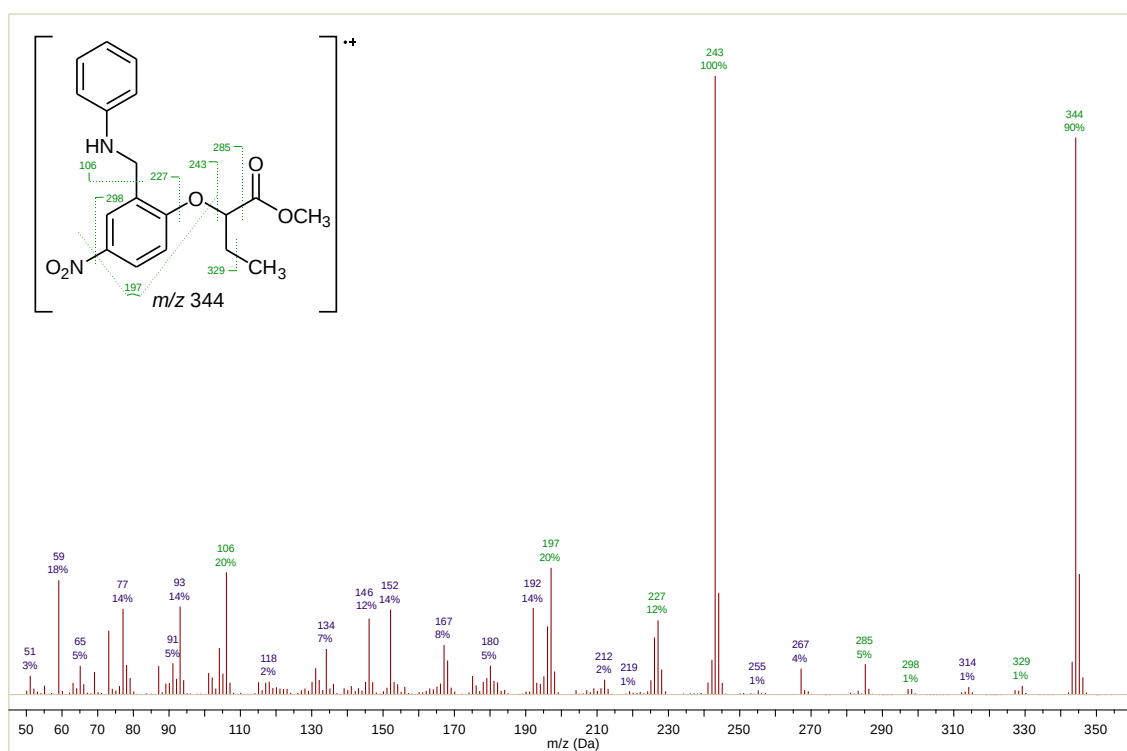


Rysunek 24. Widmo ^{13}C NMR 2-{4-nitro-2[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu

W zakresie niskiego natężenia pola obserwuje się występowanie węgla pierścieni aromatycznych, sygnały o małej intensywności przypisane są czwartorzędowym węglom. Dwie pary węgla pierścienia aromatycznego pochodzącego od aniliny są równocenne

chemiczne i rejestrowane są na widmie w postaci dwóch bardzo intensywnych sygnałów o przesunięciu chemicznym $\delta = 112,1$ ppm i $\delta = 128,3$ ppm. Najdalej wysunięty na lewo jest sygnał pochodzący od węgla karbonylowego grupy estrowej.

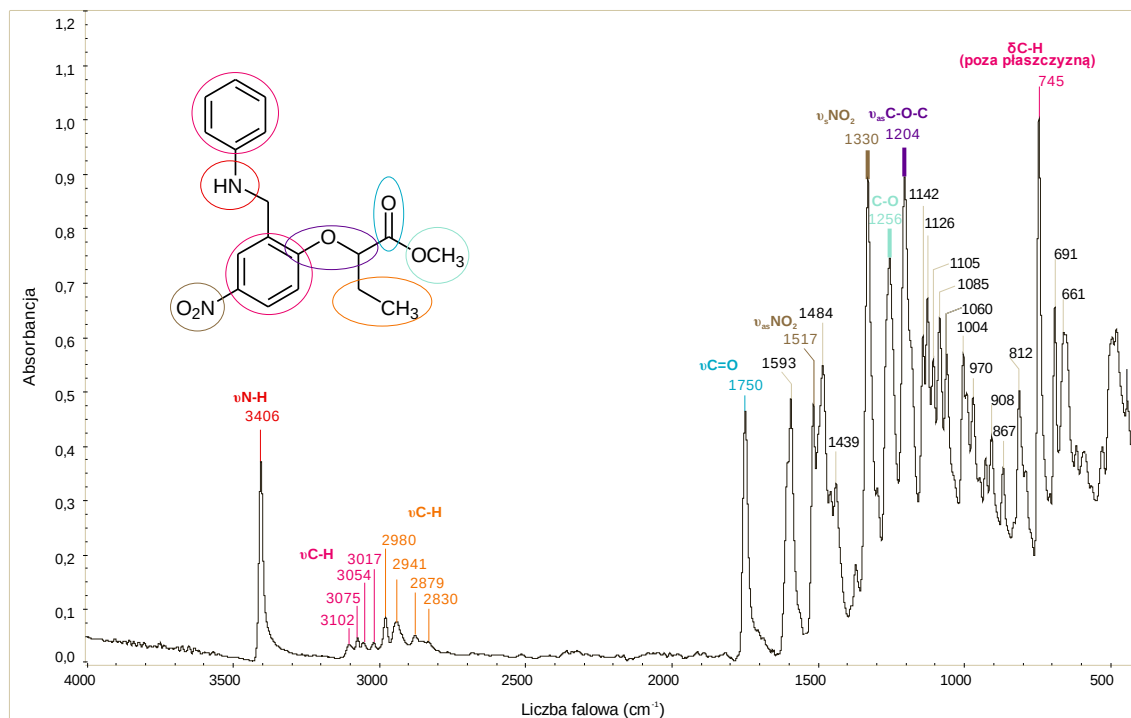
Na Rysunku 25 przedstawiono widmo masowe i strukturę 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**7a**). Zieloną przerywaną linią zaznaczono możliwe miejsca rozpadu jonu molekularnego wraz z wartościami m/z powstałych jonów fragmentacyjnych. Zarejestrowany pik jonu molekularnego o $m/z = 344$ zgodnym jest z wartością masy cząsteczkowej badanego związku. Jon podstawowy o $m/z = 243$ powstał w wyniku typowego dla eterów alkilo-arylowych rozerwaniu wiązania między atomem tlenu, a węglem łańcucha alkilowego. Pośród zidentyfikowanych jonów fragmentacyjnych można wyróżnić także jon $m/z = 298$, powstały w wyniku odszczepienia grupy nitrowej oraz jon $m/z = 106$ należący do fragmentu cząsteczki otrzymanego w wyniku typowego rozpadu α wiązania β łańcucha węglowego w aminach.



Rysunek 25. Widmo masowe 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu

Analiza widma absorpcyjnego w podczerwieni produktu **7a** (Rysunek 26) potwierdza występowanie charakterystycznych grup funkcyjnych badanego związku. Pojedyncze, intensywne pasmo absorpcji przy długości fali 3406 cm^{-1} związane jest z drganiami rozciągającymi $\nu(\text{N-H})$ aminy aromatycznej drugorzędowej. Szereg nakładających się pasm

o niskiej intensywności w obszarze $3102\text{--}3017\text{ cm}^{-1}$ i $2980\text{--}2830\text{ cm}^{-1}$ pochodzi od drgań rozciągających $\nu(\text{C-H})$ odpowiednio pierścienia aromatycznego i grup alkilowych. Pasma absorpcji $\nu(\text{C=O})$ grupy estrowej widoczne jest przy 1750 cm^{-1} . Symetryczne i asymetryczne drgania rozciągające $\nu(\text{N-O})$ związane z grupą nitrową dają pasma przy długościach fal: 1517 cm^{-1} i 1330 cm^{-1} . Charakterystyczna absorpcja eterów związana jest z drganiami rozciągającymi układu C-O-C i obserwowana jest w postaci bardzo intensywnego pasma przy 1204 cm^{-1} .



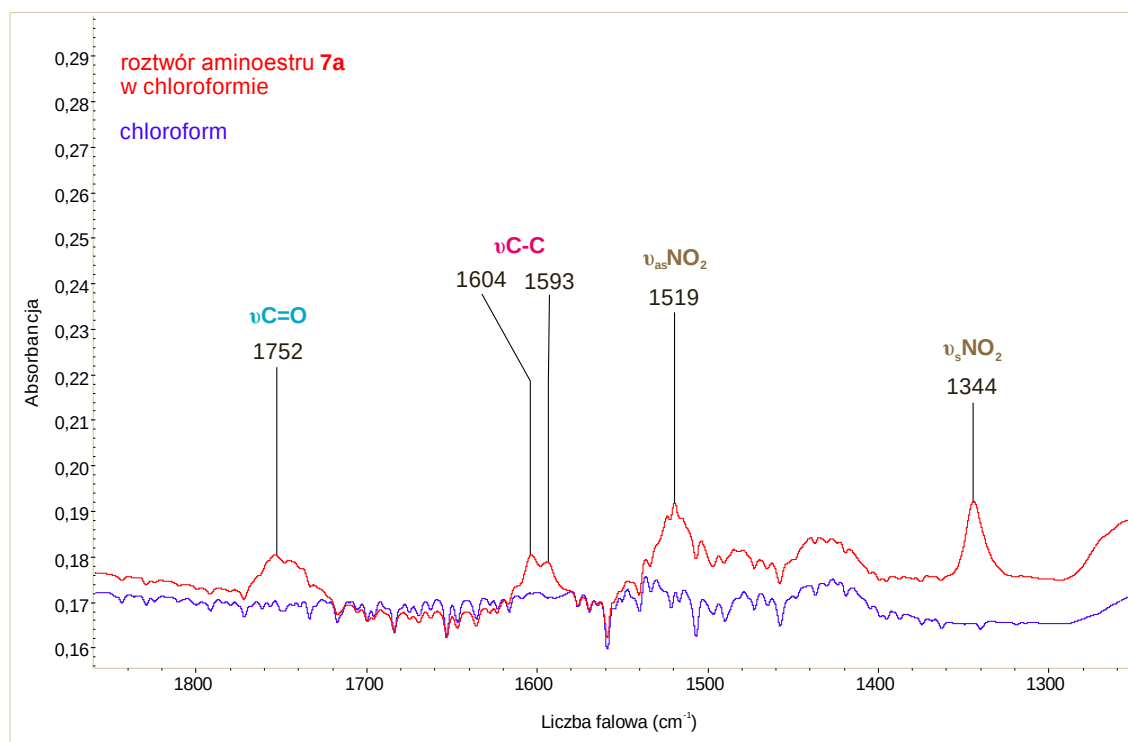
Rysunek 26. Widmo absorpcyjne w podczerwieni 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**7a**)

Wiadomym jest, że aminy łatwo ulegają utlenianiu, często wystarczy jedynie działanie powietrza by zainicjować ten proces [186]. Drugorzędowe aminy mogą utleniać się do aldehydów i pochodnych hydroksyloaminy [187], które natomiast bardzo łatwo utleniają się dalej w kierunku powstawania złożonych mieszanin produktów. W celu wyeliminowania lub zminimalizowania tego procesu powszechnym jest przeprowadzanie amin w bardziej stabilne sole [186] np. chlorowodorki. Otrzymane w pracy aminoestry **7** przeciwnie do większości amin wykazują się niezwykłą stabilnością. W oparciu o analizy widm ^1H NMR, GC-MS oraz IR stwierdzono brak jakichkolwiek zmian strukturalnych związków **7** nawet do roku czasu przechowywania w temperaturze pokojowej. Podobnie, działanie światła

słonecznego, jak również podwyższona temperatura nie wpływa w żaden sposób na strukturę otrzymanych związków. Przeciwnie do aminoestrów **7**, ich chlorowodorki w temperaturze pokojowej ulegają powolnej degradacji. Pozostawione na powietrzu po kilku dniach ciemnieją, dając kolorowe produkty utleniania (zmiana zabarwienia z żółtej na zieloną). Na widmie ^1H NMR produktu o barwie zielonej zaobserwowano pojawienie się nowego sygnału w postaci singletu o przesunięciu chemicznym $\delta = 10,5$ ppm. Sygnał ten wskazuje na obecność grupy aldehydowej. Najprawdopodobniej sole aminoestrów **7** w czasie przechowywania ulegają oksydacyjnej hydrolizie. W wyniku procesu następuje powolne utlenianie do iminy, a następnie jej hydroliza do aldehydu.

Aminoestry **7** mogą zawdzięczać tak dużą stabilność wewnątrzcząsteczkowym i/lub międzycząsteczkowym wiązaniom wodorowym, w które zaangażowana jest grupa aminowa. W celu weryfikacji występowania międzycząsteczkowych wiązań wodorowych występujących w cząsteczce 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**7a**) wykonano dodatkowe badania metodą spektroskopii w podczerwieni. Występowanie wiązań wodorowych obniża charakterystyczną liczbę falową danego pasma absorpcji oraz zmienia kształt i intensywność rozpatrywanego pasma na widmach w podczerwieni [188]. W celu określenia liczby falowej grupy funkcyjnej niezwiązanej międzycząsteczkowymi oddziaływaniami wykonano pomiary widm w podczerwieni bardzo rozcieńczonych roztworów [189] aminoestru **7a**. Na tworzenie międzycząsteczkowych wiązań wodorowych mają wpływ następujące czynniki: stężenie, temperatura oraz stosowany rozpuszczalnik. W rozcieńczonych roztworach wiązania te ulegają rozerwaniu w wyniku znaczącego wzrostu średniej odległości pomiędzy cząsteczkami [188].

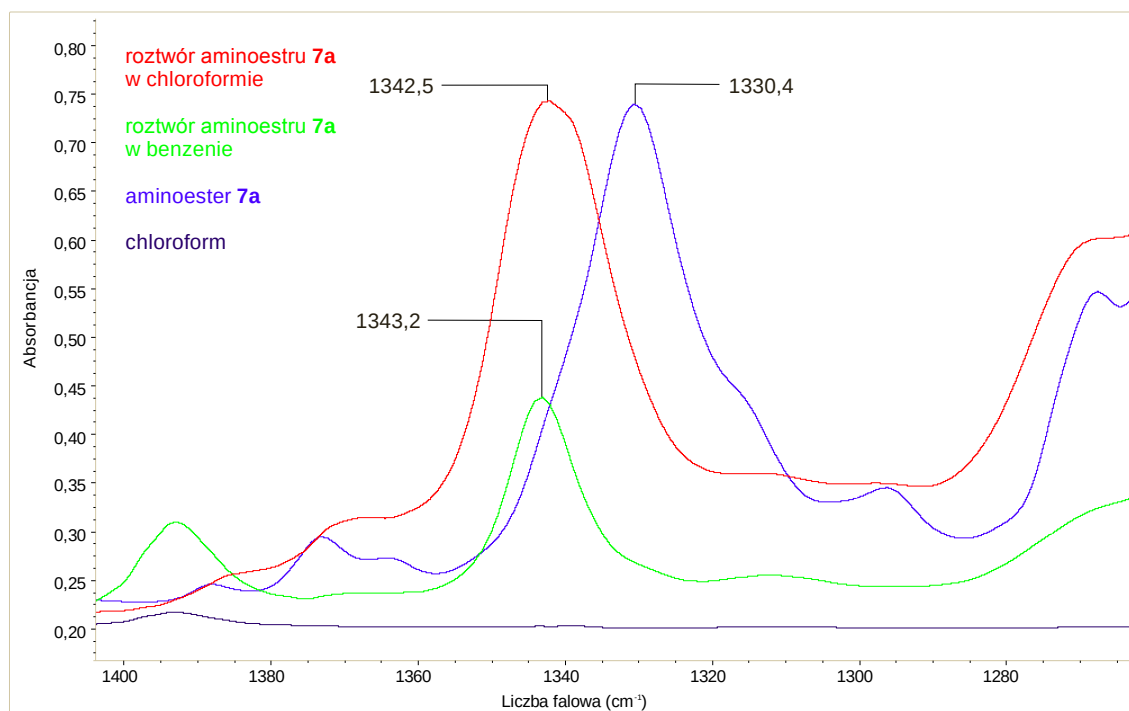
W badaniach zastosowano dwa apolarne rozpuszczalniki: chloroform i benzen. Założono, że oddziaływania obu rozpuszczalników z aminoestrem **7a** będą znikome. Do chloroformu i benzenu dodawano minimalną ilość związku **7a** i rejestrowano widmo absorpcji, aż do momentu zarejestrowania jakichkolwiek nowych pasm absorpcji. Jako pierwsze pojawiły się pasma o liczbie falowej około 1752 cm^{-1} odpowiadające drganiom rozciągającym wiązania $\text{C}=\text{O}$, pasma 1604 cm^{-1} i 1593 cm^{-1} związane z oddziaływaniami pierścieni aromatycznych oraz dwa pasma (1519 cm^{-1} i 1344 cm^{-1}) drgań rozciągających $\nu(\text{N}-\text{O})$ grupy nitrowej. Na Rysunku 27 zestawiono widma absorpcyjne w podczerwieni (w zakresie od 1800 do 1300 cm^{-1}) chloroformu i roztworu aminoestru **7a** w chloroformie o minimalnym stężeniu umożliwiającym rejestrację charakterystycznych pasm absorpcji.



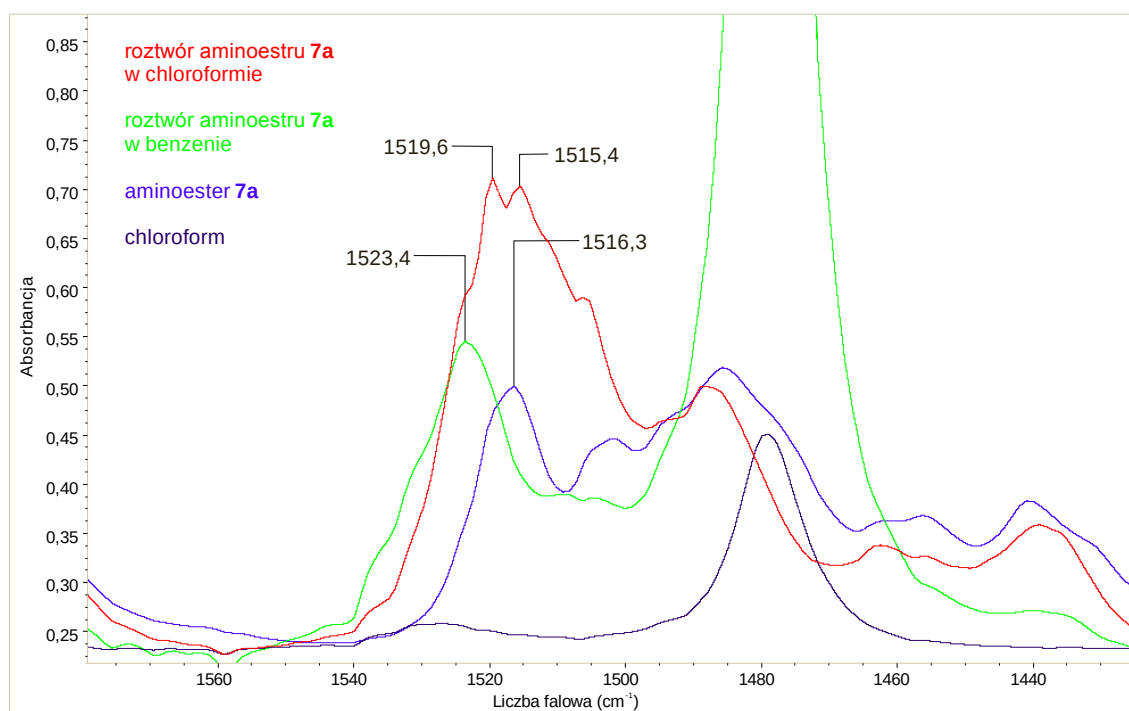
Rysunek 27. Zestawienie widm absorpcyjnych w podczerwieni w zakresie $1800\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ chloroformu i roztworu aminoestru **7a** w chloroformie w minimalnym stężeniu

W celu uzyskania lepszej jakości widm absorpcyjnych w podczerwieni z wszystkimi charakterystycznymi pasmami absorpcji zwiększano stężenie badanego roztworu. Rysunek 28 przedstawia region $1400\text{--}1260\text{ cm}^{-1}$ odpowiadający absorpcji grupy nitrowej. Z literatury wiadomo, że grupa ta może być akceptorem protonu pochodzącego od grupy aminowej i może brać udział w tworzeniu wiązań wodorowych [190]. Jak widać na Rysunku 28 wartość liczby falowej dla krystalicznego aminoestru **7a** wynosi $1330,4\text{ cm}^{-1}$, a dla roztworów tego związku w chloroformie i benzenie odpowiednio $1342,5\text{ cm}^{-1}$ i $1343,2\text{ cm}^{-1}$. Przesunięcie pasm w kierunku wyższych liczb falowych w rozcieńczonych roztworach potwierdza brak występowania międzycząsteczkowych wiązań wodorowych.

Podobne zmiany obserwuje się w regionie występowania symetrycznych drgań rozciągających grupy nitrowej tj. $1580\text{--}1420\text{ cm}^{-1}$ (Rysunek 29). Maksimum absorbancji grupy nitrowej związku **7a** rozpuszczonego w chloroformie obserwowane jest przy długości fali $1519,6\text{ cm}^{-1}$, a w benzenie przy $1523,4\text{ cm}^{-1}$. Natomiast dla krystalicznego związku widoczne jest przesunięcie w stronę niższej liczby falowej tj. $1516,3\text{ cm}^{-1}$. Potwierdzając te same obserwacje z regionu $1400\text{--}1260\text{ cm}^{-1}$ dotyczące wiązań wodorowych w krystalicznym aminoestrze **7a**.



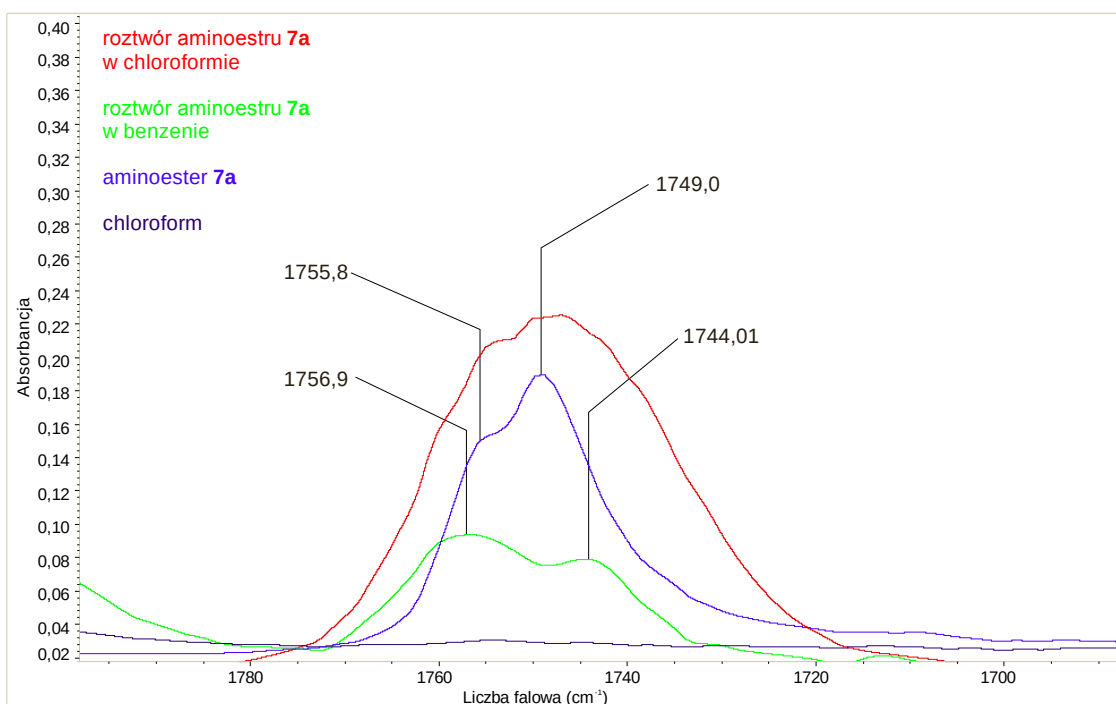
Rysunek 28. Zestawienie widm absorpcyjnych w podczerwieni w zakresie 1400–1260 cm⁻¹ aminoestru 7a rozpuszczonego w chloroformie i benzenie oraz w postaci krystalicznej



Rysunek 29. Zestawienie widm absorpcyjnych w podczerwieni w zakresie 1580–1420 cm⁻¹ aminoestru 7a rozpuszczonego w chloroformie i benzenie oraz w postaci krystalicznej

Na podstawie powyższej analizy, tj. ustalenia wartości długości fali pasma grupy nitrowej niezwiązanej oddziaływaniami fizycznymi można stwierdzić, iż szerokie pasmo absorpcji krystalicznego aminoestru **7a** przy 1330cm^{-1} i 1516cm^{-1} prawdopodobnie jest wynikiem nałożenia się pasm absorpcji pochodzących w głównej mierze od grup związanych międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi, i w pewnej części od grup niezwiązanych tymi oddziaływaniami.

Dodatkowo, na widmie w podczerwieni (Rysunek 30) rozcieńczonych roztworów oraz krystalicznego aminoestru **7a** obserwuje się szerokie, i co najmniej podwójne pasmo absorpcji wiązania karbonylowego ($\text{C}=\text{O}$) w regionie $1720\text{--}1780\text{ cm}^{-1}$. Stąd wysoce prawdopodobne jest, iż również część tych grup uczestniczy w tworzeniu wiązań między- i/lub wewnątrzcząsteczkowych. Położenie oraz charakter pasma absorpcji grup funkcyjnych uczestniczących w wewnątrzcząsteczkowych wiązaniami wodorowych przeciwnie do oddziaływań międzycząsteczkowych nie są zależne od stężenia i dlatego są trudne do określenia [188]. Występowanie bardzo szerokiego pasma $\text{C}=\text{O}$ może właśnie wskazywać na występowanie także oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych.



Rysunek 30. Zestawienie widm absorpcyjnych w podczerwieni w zakresie $1800\text{--}1740\text{ cm}^{-1}$ aminoestru **7a** rozpuszczonego w chloroformie i benzenie oraz w postaci krystalicznej

Przedstawione w rozdziale wyniki badań pozwalają stwierdzić, że jednoetapowy proces reduktywnego aminowania różnych 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu z zastosowaniem triacetoksyborowodoru sodu umożliwia syntezę w łagodnych warunkach, w temperaturze pokojowej odpowiednich aminoestrów zarówno bez, jak i z grupą nitrową z wysoką wydajnością (71–86%). W przypadku substratów zawierających w strukturze grupę nitrową, proces przebiega selektywnie z uwodornieniem jedynie połączenia azometinowego w tworzących się pośrednio zasadach Schiffa.

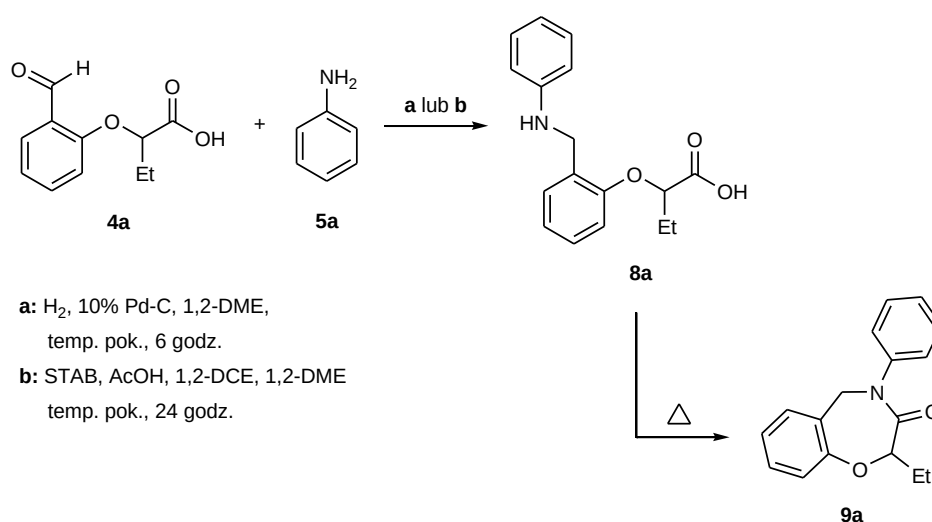
Zastosowanie wodoru lub pyłu cynkowego ogranicza zakres stosowanych 2-formyloestrów w procesie jednoetapowego reduktywnego aminowania. Reakcje 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu niezawierających w strukturze grup nitrowych prowadzone z zastosowaniem wodoru i palladu jako katalizatora, w ustalonych w pracy warunkach, umożliwia syntezę aminoestrów z wysoką wydajnością wynoszącą 92–96%. Natomiast zastosowanie w tym samym procesie pyłu cynkowego prowadzi do docelowych aminoestrów z niższą wydajnością tj. 70–73%.

4.3. Jednoetapowe reduktywne aminowanie kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych

Reakcję jednoetapowego reduktywnego aminowania kwasu 2-(2-formylofenoksy)-butanowego (**4a**) z aniliną (**5a**) badano z zastosowaniem wodoru oraz triacetoksyborowodoru sodu. W obydwu przypadkach stosowano równomolowe ilości formylokwasu **4a** oraz aniliny, a reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej. Reakcję z udziałem wodoru prowadzono przez 6 godzin, natomiast z triacetoksyborowodorkiem sodowym przez 24 godziny. Jako rozpuszczalniki użyto 1,2-dimetoksyetan lub jego mieszaninę z 1,2-dichloroetanem (3 : 2, obj. : obj.). W reakcjach zastosowano 1,5 molowy nadmiar reduktora borowodorowego, natomiast katalizator palladowy (10% pallad na węglu aktywnym) użyto w ilości 10% wag. Kwas octowego (1 eq.) stosowano w reakcji z triacetoksyborowodorkiem sodu. Surowy produkt krystalizowany z chloroformu i *n*-heksanu.

W reakcjach jednoetapowego reduktywnego aminowania formylokwasu **4a** za pomocą obu reduktorów (wodoru i triacetoksyborowodoru sodu) otrzymano ten sam produkt z wydajnością odpowiednio 92% i 80%. Spodziewanym produktem reakcji był aminokwas **8a** (Schemat 16). Strukturę otrzymanego produktu potwierdzono za pomocą metod spektroskopowych: ^1H i ^{13}C NMR i ATR FT–IR oraz w oparciu o wyniki GC–MS.

Analiza GC–MS produktu reakcji wykazała obecność na chromatografie jednego piku o czasie retencji $\tau = 21,56$ min, którego widmo fragmentacji masowej wskazuje na związek o $m/z = 267$ g/mol. Spodziewany produkt reakcji — aminokwas **8a** ma masę molową o 18 jednostek większą ($M = 285,34$ g/mol) niż masa rejestrowanego jonu molekularnego (M^+). Wysoka temperatura stosowana w chromatografii gazowej może prowadzić do bezpośredniego usunięcia wody z cząsteczki aminokwasu **8a** skutkując otrzymaniem cyklicznego produktu 2-etylo-4-fenilo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu (**9a**) (Schemat 16) o masie molowej odpowiadającej masie jonu M^+ rejestrowanego na widmie fragmentacyjnym.

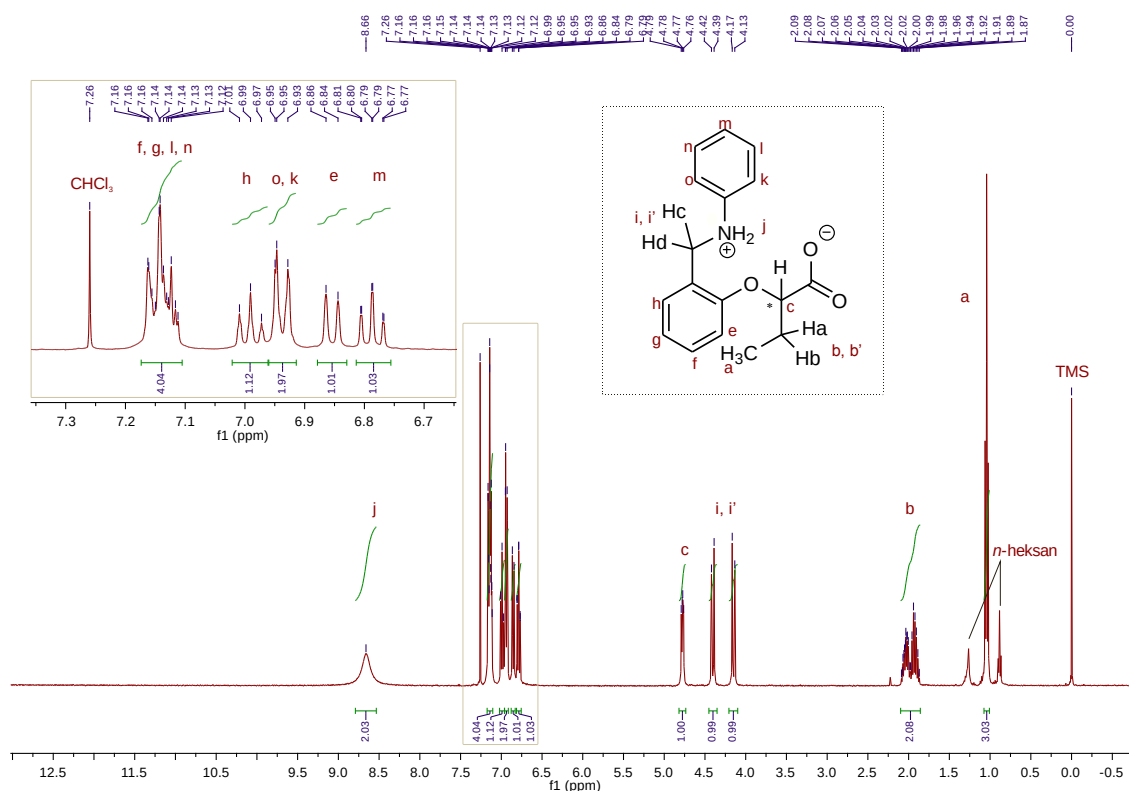


Schemat 16. Jednoetapowe reduktywne aminowanie kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego (**4a**) z aniliną (**5a**)

Analiza widma 1H NMR oraz ^{13}C NMR potwierdziła, że produktem reakcji jest kwas 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowy (**8a**). Na widmie 1H NMR (Rysunek 31) nie obserwuje się występowania sygnału grupy aminowej, który powinien znajdować się w zakresie 3,0 do 5,0 ppm oraz sygnału protonu grupy karboksylowej w zakresie powyżej 10 ppm (10,4 ppm $-OH$ dla wyjściowego substratu). Zsyntezowany aminokwas **8a** jest substancją amfiprotyczną, czyli zawierającą zarówno grupy kwasowe, jak i zasadowe. W roztworze substancje tego typu mogą przyłączać lub odłączać protony. Zależnie od pH mogą przyjąć trzy formy: kationu, anionu lub amfilionu (jonu obojnego). Występowanie tylko jednego szerokiego singletu przy $\delta = 8,66$ ppm o liczbie protonów równej dwa wskazuje na formę amfilionu $^+NH_2 RCOO^-$. Występowanie jednego sygnału na widmie protonowym

jest typowe w przypadku tworzenia się wewnątrzcząsteczkowej soli amonowej kwasu karboksylowego.

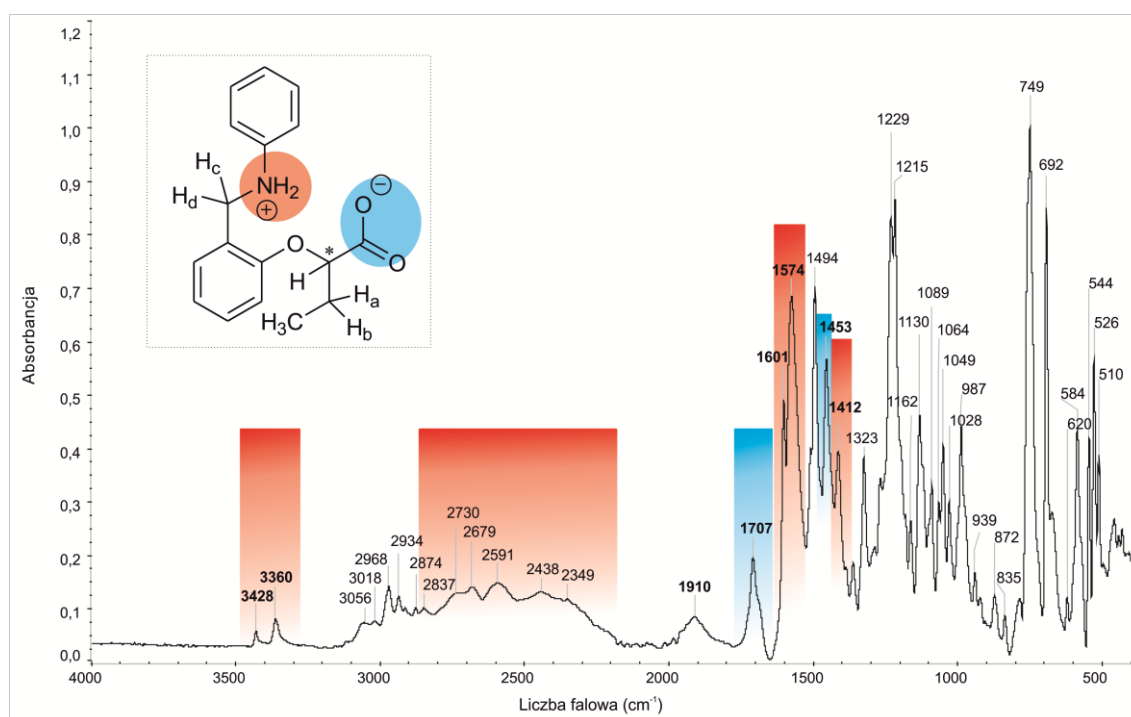
Badania nad niekatalizowaną, bezpośrednią reakcją kwasów karboksylowych i amin z wykorzystaniem techniki NMR, prowadzone przez Wilsona M.R. i współpracowników, wskazały na możliwość tworzenia się różnych oddziaływań między tymi cząsteczkami w trakcie procesu [191]. Autorzy obserwowali oprócz tworzenia się soli, możliwość występowania wiązań wodorowych między grupą aminową i kwasem karboksylowym lub między jonami karboksylowym i amoniowym. Gdy w procesie tworzą się wiązania wodorowe na widmie ^1H NMR obserwuje się przesunięcia sygnałów protonów grupy aminowej i grupy kwasu karboksylowego. W przypadku utworzonych soli rejestrowany jest tylko jeden sygnał z uwspólnioną liczbą protonów. Podobnie jak w analizowanym przypadku, gdzie na widmie protonowym aminokwasu **8a** obserwowany jest tylko jeden sygnał o przesunięciu chemicznym 8,66 ppm (Rysunek 31).



Rysunek 31. Widmo ^1H NMR kwasu 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowego (**8a**)

Charakterystyczną cechą protonowanych zasad organicznych jest szerokie pasmo absorpcji na widmie w podczerwieni w zakresie $3500\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$. Jego pozycja zależy od odległości wiązania wodorowego $^+\text{X} - \text{H} \cdots \cdots \text{Y}^-$ oraz od charakteru anionu Y^- kwasu, który

protonuje zasadę [192]. Na widmie absorpcyjnym w podczerwieni aminokwasu **8a** (Rysunek 32) w obszarze występowania drgań rozciągających N–H oraz O–H widoczne są dwa rozdzielone pasma o słabej intensywności (3428 cm^{-1} i 3360 cm^{-1}). Z literatury znane są przykłady soli amin drugorzędowych jak np. chlorowodorki *N*-fenyloglicyny lub *N*-metyloantranilowy, które wykazują w wspomnianym obszarze właśnie takie dwa pasma absorpcji [193]. Szerokie pasmo absorpcji w regionie $2800\text{--}2100\text{ cm}^{-1}$ prawdopodobnie jest związane z oddziaływaniami rozciągającymi grupy --NH_2^+ . Dla większości soli amin aromatycznych drugorzędowych są to jedne z najbardziej charakterystycznych pasm, które występują najczęściej w regionie od 2760 do 2690 cm^{-1} [193]. Drgania zginające (nożycowe) --NH_2^+ amin aromatycznych występują w zakresie $1620\text{--}1560\text{ cm}^{-1}$. Jest to również obszar oddziaływań pierścienia aromatycznego oraz jonu karboksylanowego, stąd pasma te nachodzą na siebie i są trudne do dokładnej identyfikacji [193]. Drgania wachlarzowe --NH_2^+ widoczne są w postaci pasma absorpcji o długości fali 1412 cm^{-1} . W pobliżu tego pasma pojawia się również pasmo 1453 cm^{-1} pochodzące od symetrycznych drgań rozciągających jonu karboksylanowego. Pasma absorpcji o długości fali 1707 cm^{-1} jest typowy dla wiązania C=O w grupie karboksylowej.



Rysunek 32. Widmo absorpcyjne w podczerwieni kwasu
2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowego (**8a**)

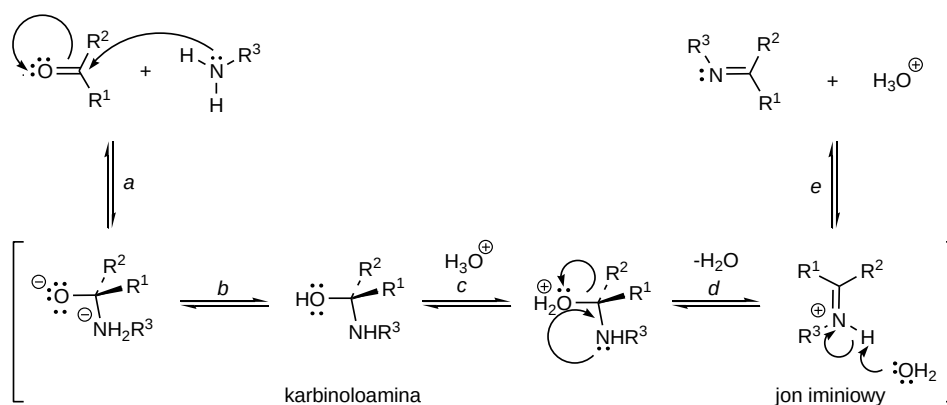
5. Omówienie wyników dwuetapowego reduktywnego aminowania kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich estrów

Dwustopniowa metoda reduktywnego aminowania umożliwia wyodrębnienie pośrednio tworzących się związków azometinowych, które znane są z szerokiego spectrum aktywności biologicznej i farmakologicznej. Ponadto, poprzez zastosowanie wydzielenia i oczyszczenia pośrednich związków azometinowych można w łatwy sposób otrzymać czyste produkty końcowe — aminy.

W pracy przeprowadzono badania nad syntezą związków azometinowych takich jak zasady Schiffa formylokwasów **11** i –estrów **10** oraz azyn formyloestrów **12**. Następnie, w drugim etapie otrzymane połączenia azometinowe redukowano za pomocą różnych czynników redukujących do odpowiednich związków aminowych. W pracy badano wpływ różnych czynników redukujących na proces redukcji otrzymanych związków azometinowych. Wybór odpowiednich reduktorów był kluczowy w przebiegu selektywnej redukcji wybranych grup funkcyjnych.

5.1. Synteza zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych

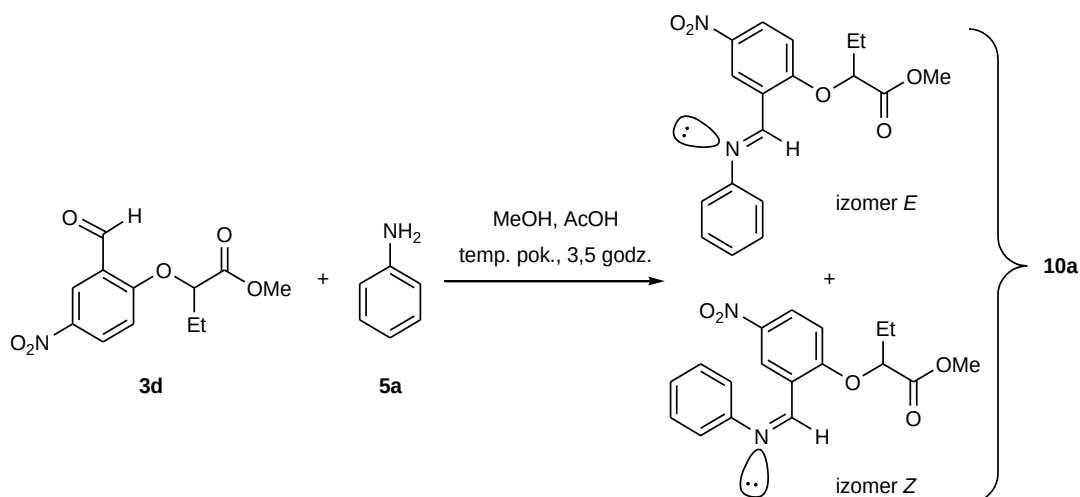
Zasady Schiffa otrzymywane są w wyniku kondensacji aldehydów lub ketonów z aminami podczas odwracalnego procesu katalizowanego kwasami protonowymi (Schemat 17). Reakcja przebiega poprzez atak nukleofilowy wolnej pary elektronowej aminy na karbonylowy atom węgla (droga *a*) w wyniku czego tworzy się tetraedryczny produkt pośredni. Kolejno obserwuje się przeniesienie protonu z atomu azotu na atom tlenu (droga *b*) tworząc obojętną karbinoloaminę. W wyniku protonowania grupy hydroksylowej następuje jej przekształcenie w dobrze odchodzącą grupę (droga *d*) i w konsekwencji utworzenie jonu iminiowego. Odszczepienie protonu prowadzi do otrzymania produktu końcowego i regeneracji katalizatora (droga *e*). Tworzenie wiązania azometinowego następuje wolno, przy zarówno wysokim, jak i niskim pH, osiągając maksimum szybkości przy pH słabo kwasowym (pH 4–5) [9]. Gdy pH reakcji jest za wysokie nie następuje protonowanie powstałej karbinoloaminy i przekształcenia grupy hydroksylowej w grupę odchodzącą, a gdy pH jest za niskie reakcja zostaje zatrzymana na etapie addycji nukleofilowej.



Schemat 17. Mechanizm tworzenia imin na przykładzie reakcji ketonu lub aldehydu z pierwszorzędową aminą [9]

W niniejszej pracy zaplanowano otrzymanie szeregu nowych zasad Schiffa (**10a–o**) wychodząc z 2-(2-formylofenoksy)octanu, –butanianu, –pentanianu i –heksanianu metylu i etylu oraz z ich analogów zawierających grupę elektronoakceptorową ($-\text{NO}_2$) i/lub elektronodonorową ($-\text{OMe}$) w pierścieniu aromatycznym (**3a–k**) z dwiema aminami aromatycznymi — aniliną (**5a**) i 4-metoksyaniliną (**5b**).

W celu opracowania optymalnych warunków reakcji przeprowadzono szereg prób z wykorzystaniem modelowego związku **3d** oraz aniliny (**5a**) (Schemat 18).



Schemat 18. Synteza modelowej zasady Schiffa —
2-{4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)-metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10a**)

Próby prowadzono stosując następujące rozpuszczalniki: tetrahydrofuran, 1,2-dichloroetan, metanol lub reakcje prowadzono bezroztworu. Zmieniało stosunek molowy substratów, czas reakcji oraz badano wpływ obecności kwasu octowego na przebieg reakcji (Tabela 3). Praktycznie wszystkie próby prowadzono w temperaturze

pokojuowej, jedynie próbę nr 12 przeprowadzono we wrzącym metanolu. W oparciu o przeprowadzone badania ustalono, że pożądaný produkt **10a** powstaje ilościowo już po 3,5 godzinie, gdy stosuje się równomolową ilość substratów oraz metanol z dodatkiem kwasu octowego (2% obj.). W ustalonych warunkach możliwe jest przeprowadzenie procesu chemoselektywnie. Z obecnych w cząsteczce dwóch reaktywnych grup funkcyjnych, reakcji ulegała jedynie grupa formylowa, nie następowała natomiast aminoliza grupy estrowej.

Tabela 3. Optymalizacja syntezy modelowej zasady Schiffa — 2-{4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10a**)

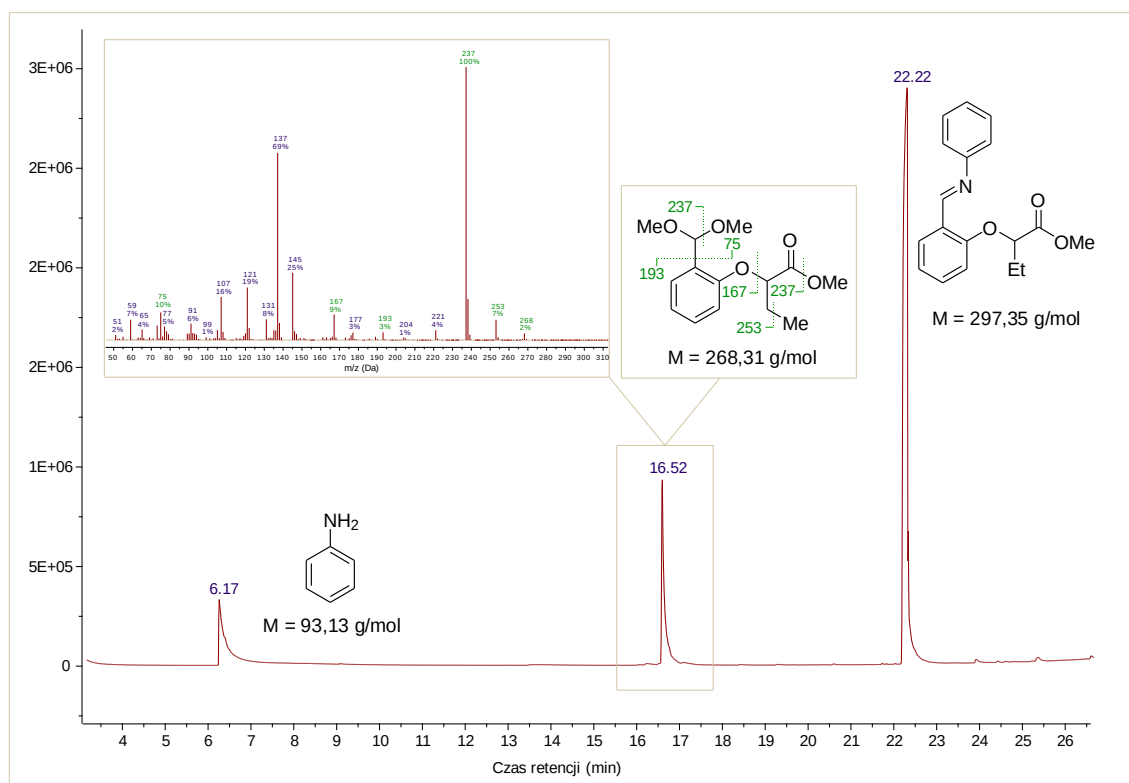
Lp.	Stosunek molowy 3d : 5a	Rozpuszczalnik	Kwas octowy [% obj.]	Czas reakcji [godz.]	Wydajność 10a [%] ^a
1.	1 : 1	THF	—	24	91
2.	1 : 1	THF/MeOH	—	5,5	93
3.	1 : 1	1,2-DCE	—	24	56
4.	1 : 1	1,2-DCE	2	24	92
5.	1 : 1,5	1,2-DCE	2	24	91
6.	1 : 1	1,2-DCE/MeOH	—	72	62
7.	1 : 1	MeOH	2	3,5	100
8.	1 : 1	MeOH	4	3,5	98
9.	1 : 1	MeOH	6	3,5	97
10.	1 : 1,25	MeOH	2	3,5	95
11.	1 : 1	MeOH	2	2	95
12.	1 : 1	MeOH ^b	2	2	86
13.	1 : 1	MeOH	2	5	98
14.	1 : 1	—	—	24	77

^a wydajność produktu określono z chromatogramów GC; ^b reakcję prowadzono we wrzącym metanolu

Warty podkreślenia jest fakt, że otrzymanie pożądaney zasady Schiffa **10a** z wysoką wydajnością okazało się możliwe także w aprotonowym 1,2-dichloroetanie, który jest preferowanym rozpuszczalnikiem w reakcji jednoetapowego reduktywnego aminowania

2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu **3** przy użyciu triacetoksyborowodoru sodu. Triacetoksyborowodorek sodu jest dobrze rozpuszczalny w aprotowych rozpuszczalnikach, przeciwnie do protonowych rozpuszczalników takich jak metanol, które wskazane są w syntezie zasad Schiffa.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że reakcja 2-(2-formylofenoksy)-butanianu metylu (**3a**) z aniliną (**5a**) w metanolu może prowadzić do powstawania 2-[2-(dimetoksymetylo)fenoksy]butanianu metylu (acetalu). Obecność tego związku stwierdzono w oparciu o analizę fragmentacji masowej produktów otrzymanej mieszaniny reakcyjnej (Rysunek 33). Użycie nadmiaru aminy oraz intensywne mieszanie, a także skrócenie czasu reakcji pozwoliło na całkowite wyeliminowanie niekorzystnego procesu ubocznego powstawania acetalu.



Rysunek 33. Chromatogram GC–MS zasady Schiffa **10o** zanieczyszczonej acetalem

Zgodnie z planem pracy, w ustalonych warunkach przeprowadzono następnie syntezę piętnastu zasad Schiffa formyloestrów **10a–o**, jako wynik reakcji 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych **3a**, **3d–k** z aniliną (**5a**) i z 4-metoksyaniliną (**5b**) (Tabela 4).

Tabela 4. Zasady Schiffa formyloestrów **10a–o** otrzymane w wyniku kondensacji 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych **3a**, **3d–k** z aniliną (**5a**) lub 4-metoksyaniliną (**5b**)

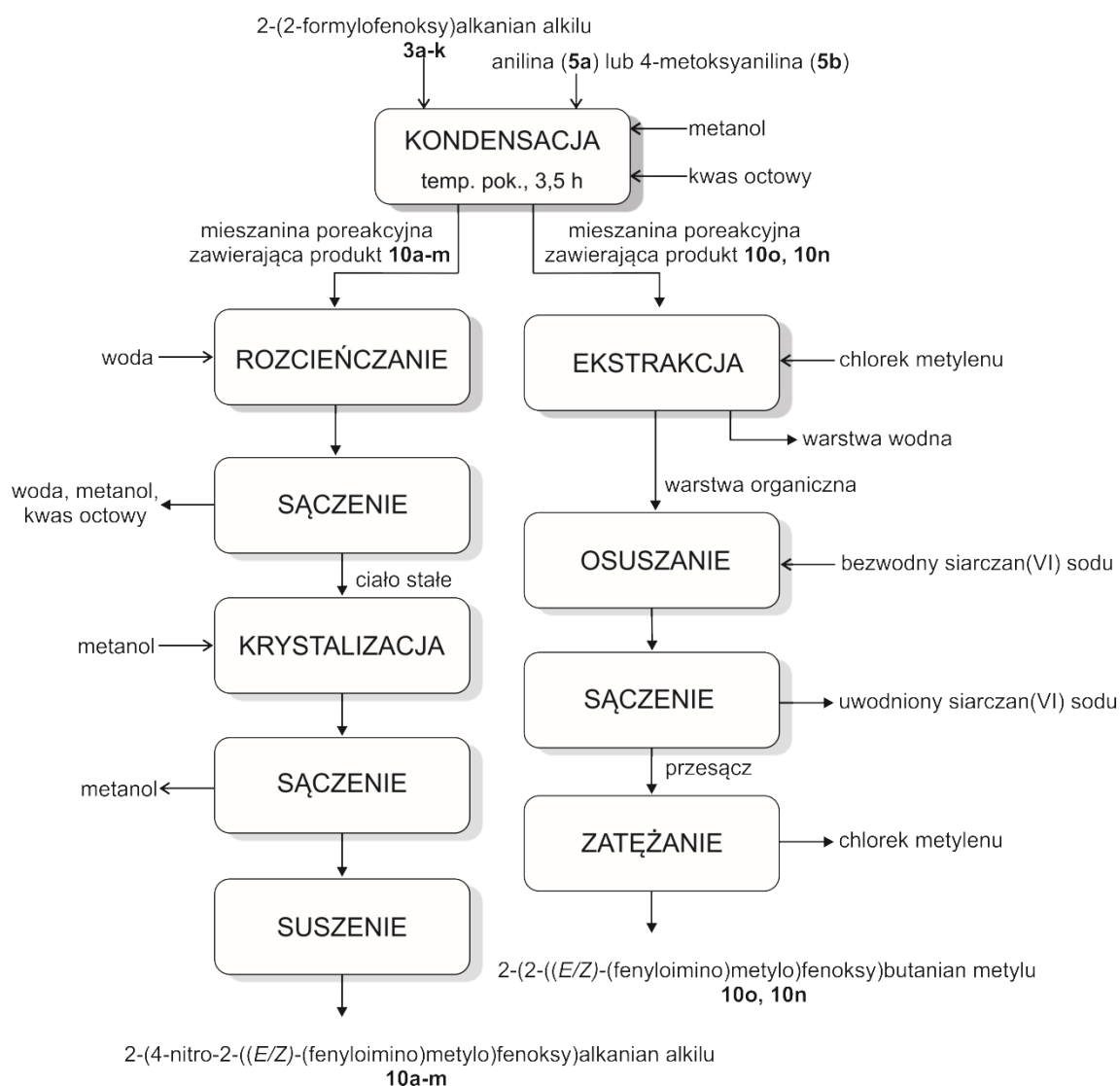
10	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	t.t. [°C]	Wydajność [%] ^a
a	Et	Me	NO ₂	H	H	111–117	95
b	<i>n</i> -Pr	Me	NO ₂	H	H	84–87	76
c	<i>n</i> -Bu	Me	NO ₂	H	H	68–71	89
d	Et	Me	NO ₂	OMe	H	124–129	85
e	<i>n</i> -Pr	Me	NO ₂	OMe	H	126–128	85
f	<i>n</i> -Bu	Me	NO ₂	OMe	H	82–91	78
g	Et	Me	NO ₂	H	OMe	108–110	83
h	<i>n</i> -Pr	Me	NO ₂	H	OMe	104–106	71
i	<i>n</i> -Bu	Me	NO ₂	H	OMe	102–104	72
j	Et	Me	NO ₂	OMe	OMe	116–117	89
k	<i>n</i> -Pr	Me	NO ₂	OMe	OMe	105–106	90
l	<i>n</i> -Bu	Me	NO ₂	OMe	OMe	116–119	77
m	H ₂	Et	NO ₂	OMe	H	98–101	90
n	Et	Me	H	OMe	H	olej	85, 100 ^b
o	Et	Me	H	H	H	olej	78, 98 ^b

^a wydajność wydzielonych produktów; ^b reakcję prowadzono bezrozpuszczalnikowo

Zasady Schiffa formyloestrów **10a–m** otrzymano w postaci ciała stałego. Z mieszaniny poreakcyjnej wydzielano je poprzez rozcieńczenie wodą. Mętny roztwór pozostawiano na dobę w lodówce, a następnie odsączano wytrącony produkt. Należy pamiętać, aby nie przekraczać czasu jednej doby, gdyż w przeciwnym wypadku następuje hydroliza wiązania azometinowego prowadząca do wyjściowego substratu **3**.

W celu oczyszczenia surowego produktu reakcji prowadzono krystalizację z metanolu. Zasady Schiffa **10n** i **10o** otrzymane w postaci oleju, były wydzielane metodą ekstrakcji za pomocą chlorku metylenu.

Operacje i procesy jednostkowe przeprowadzone podczas otrzymywania, wydzielania i oczyszczania zasad Schiffa **10a–o** przedstawia schemat ideowy zamieszczony na Rysunku 34.



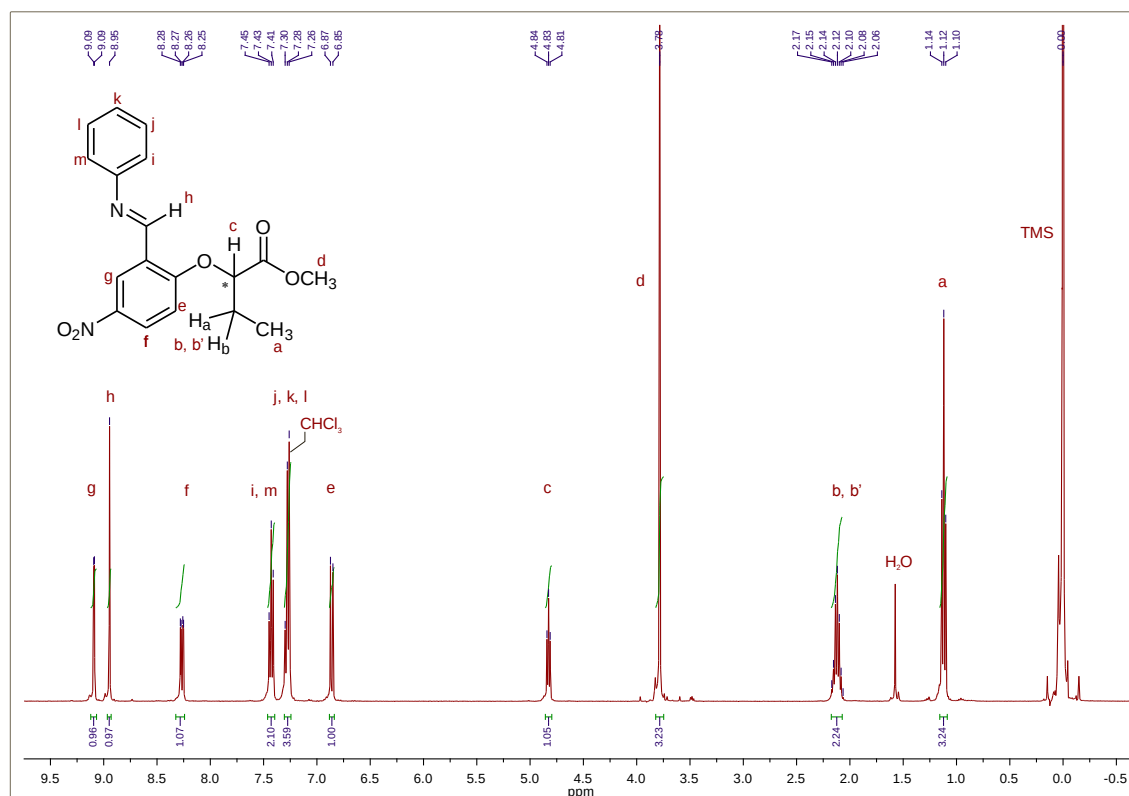
Rysunek 34. Schemat ideowy syntezy 2-{2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}alkanianów alkilowych (**10a–o**)

Reakcje kondensacji 2-(2-formylofenoksy)butanianów metylu będących olejami tj. **3a** i **3g** z aniliną (**5a**) możliwe są do przeprowadzenia bezrozpuszczalnikowo. W tym przypadku otrzymuje się wyższe wydajności w porównaniu do reakcji prowadzonych w metanolu.

Ze względu na obecność podwójnego wiązania węgiel–azot otrzymywane zasady Schiffa **10** mogą istnieć w dwóch formach izomerycznych: (*E*) i (*Z*) (Schemat 18). Z literatury wynika, iż bardziej zatłoczone sterycznie podstawniki są w położeniu *trans* (*E*) do podstawnika przy atomie azotu. Izomer *trans* (*E*) ze względów sterycznych jest bardziej stabilny. W większości badań nad aldiminami stwierdzono, że występują one w ponad 99% w formie *trans* (*E*) [194]. Wąski zakres temperatur topnienia zasad Schiffa formyloestrów **10g–l**, które otrzymano w reakcji z 4-metoksyaniliną może świadczyć o występowaniu tylko jednego izomeru w produkcie. Natomiast szeroki zakres temperatur topnienia w przypadku pozostałych zasad Schiffa **10** może sugerować występowanie obu izomerów w produkcie.

Struktury otrzymanych zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu i etylu **10a–o** potwierdzono w oparciu o analizy widm ^1H i ^{13}C NMR oraz typu DEPT–135, a także ATR FT–IR i chromatogramów GC–MS. Poniżej zaprezentowano charakterystykę modelowej zasady Schiffa **10a**.

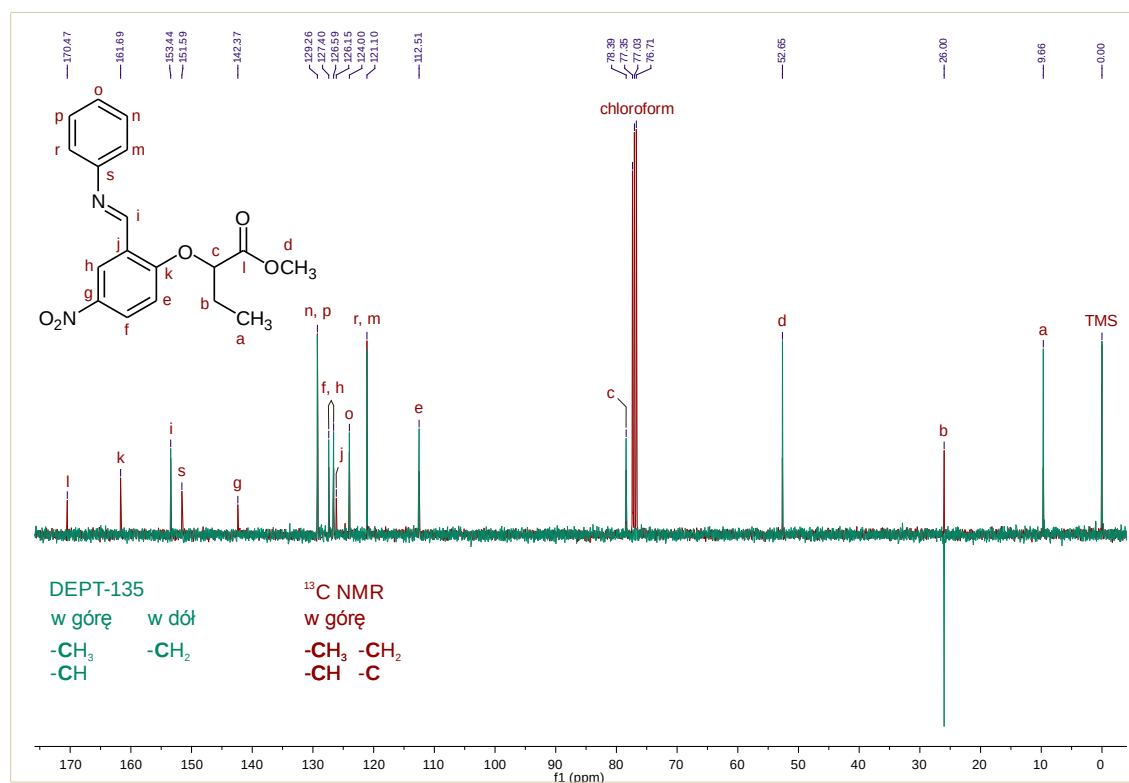
Widmo ^1H NMR modelowej zasady Schiffa 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**10a**) zostało przedstawione na Rysunku 35.



Rysunek 35. Widmo ^1H NMR 2-{4-nitro-2-[(*E/Z*)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10a**)

Pojawienie się sygnału protonu grupy azometinowej w postaci singletu o przesunięciu chemicznym $\delta = 8,95$ ppm potwierdza otrzymanie struktury **10a**. Obecność jednego sygnału tej grupy może świadczyć o występowaniu w produkcie jednego izomeru [195] lub jego znacznego nadmiaru. Pozostałe sygnały widoczne na widmie są analogiczne jak w przypadku omówionego wcześniej aminoestru **7a** (Rysunek 23).

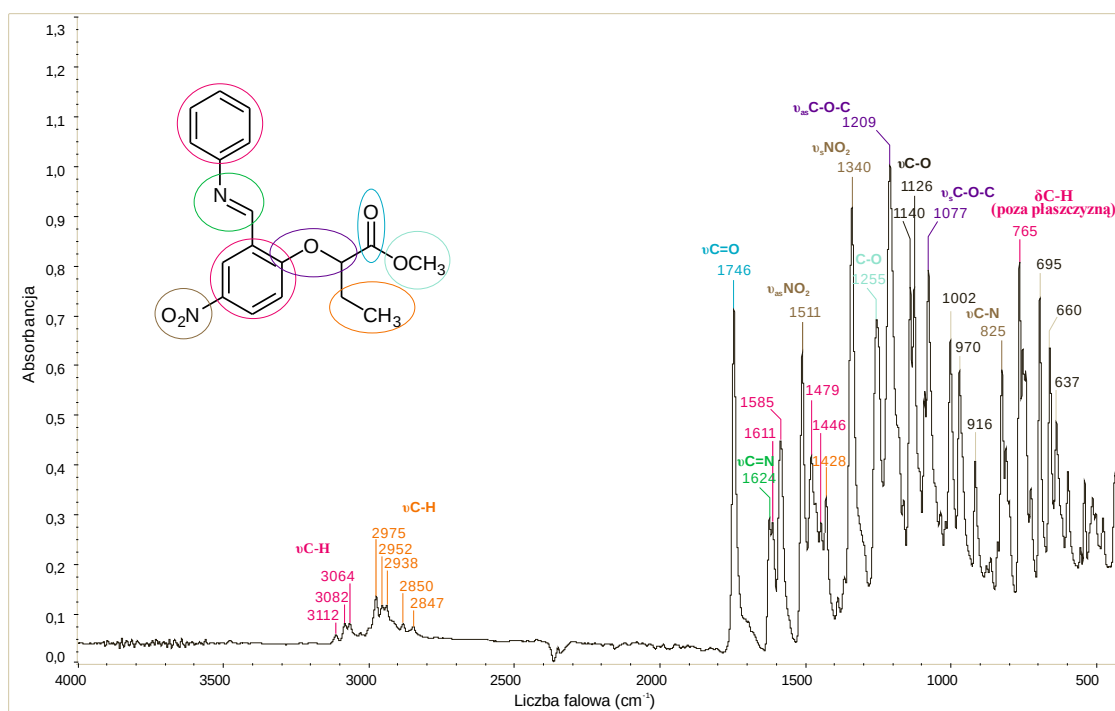
Na Rysunku 36 zestawiono widma ^{13}C NMR (kolor bordowy) oraz typu DEPT-135 (kolor zielony) zasady Schiffa **10a**. Technika DEPT-135 pozwala na określenie rzędowości poszczególnych atomów węgla: węgle metinowe ($-\text{CH}-$) i metylowe ($-\text{CH}_3$) widoczne są powyżej linii bazowej, a metylenowe ($-\text{CH}_2-$) poniżej, natomiast czwartorzędowe atomy węgla są nierejestrowane. Dzięki zastosowaniu obu technik pomiarowych możliwa była identyfikacja sygnału węgla grupy azometinowej pośród sygnałów węgli aromatycznych, który występuje przy $\delta = 153,4$ ppm.



Rysunek 36. Zestawienie widm ^{13}C NMR i typu DEPT-135 2-{4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)-metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10a**)

Badania GC-MS potwierdziły obecność jednego związku, którego zarejestrowany pik jonu molekularnego ($m/z = 342$) na widmie masowym zgodnym jest z wartością masy cząsteczkowej zasady Schiffa 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**10a**).

Analizując widmo w podczerwieni modelowej zasady Schiffa 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**10a**) obserwuje się występowanie charakterystycznych pasm absorpcyjnych grup funkcyjnych oraz typowych ugrupowań występujących w strukturze badanego związku (Rysunek 37). Pasma drgań rozciągających $\nu(\text{C}=\text{N})$ grupy azometinowej obserwowane jest przy długości fali 1624 cm^{-1} . Charakterystyczne silne pasmo absorpcji $\nu(\text{C}=\text{O})$ grupy estrowej widoczne jest przy 1746 cm^{-1} . Pasma odpowiadające drganiom $\text{C}-\text{O}$ grupy eterowej widoczne są przy 1255 cm^{-1} i $1140\text{--}1125\text{ cm}^{-1}$. Absorpcja eterów w podczerwieni jest związana z drganiami rozciągającymi układu $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, pasma asymetrycznych drgań rozciągających występują przy 1209 cm^{-1} i symetrycznych drgań rozciągających przy 1077 cm^{-1} . Obecność grupy nitrowej w pierścieniu aromatycznym potwierdzona jest obecnością pasm o długości fal 1340 cm^{-1} oraz 1511 cm^{-1} pochodzących odpowiednio od symetrycznych i asymetrycznych drgań rozciągających $\nu(\text{N}=\text{O})$. Ponadto na widmie obserwuje się pasmo przy 825 cm^{-1} będące wynikiem drgań rozciągających $\text{C}-\text{N}$.



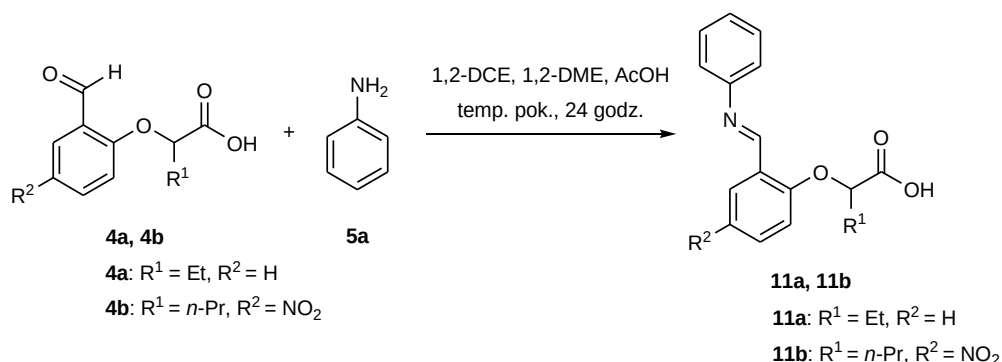
Rysunek 37. Widmo absorpcyjne w podczerwieni 2-{4-nitro-2-[(*E/Z*)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10a**)

Otrzymane zasady Schiffa **10** poddano w dalszych badaniach redukcji z zastosowaniem różnych czynników redukujących (rozdział 5.4.1.) w celu syntezy odpowiednich aminoestrów — prekursorów *N*-podstawionego heterocyklicznego układu 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu. Wybrane zasady Schiffa **10** oceniono pod

kątem działania przeciwbakteryjnego, pestycydowego oraz biobójczego. Wyniki tych badań przedstawiono w rozdziale 7.

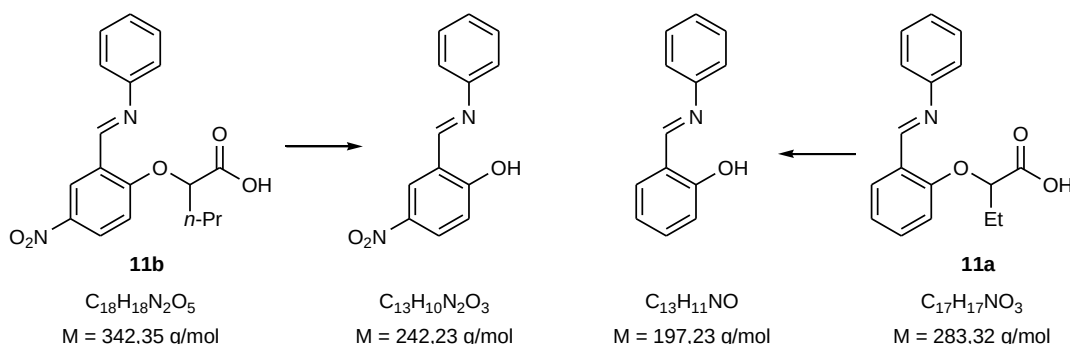
5.2. Synteza zasad Schiffa kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych

Wstępne badania związane z syntezą zasad Schiffa kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych **11** z aniliną (**5a**) wykonano stosując równomolowe ilości aniliny oraz kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego (**4a**) lub kwasu 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)pentanowego (**4b**) (Schemat 19). Reakcje prowadzono 24 godziny w temperaturze pokojowej, jako rozpuszczalnik użyto mieszaninę 1,2-dichloroetanu i 1,2-dimetoksyetanu (2 : 3, obj. : obj.) z dodatkiem kwasu octowego (1,0 eq).



Schemat 19. Synteza zasad Schiffa kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych **11**

Analizując produkty reakcji za pomocą GC–MS nie stwierdzono obecności jonów molekularnych odpowiadających oczekiwanemu produktowi. Na chromatogramach GC natomiast zarejestrowano piki o fragmentacji masowej i jonach molekularnych odpowiadających produktom rozpadu wiązania eterowego w utworzonych zasadach Schiffa **11a** i **11b** (Schemat 20).



Schemat 20. Produkty rozpadu wiązania eterowego w utworzonych zasadach Schiffa kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych **11a** i **11b**

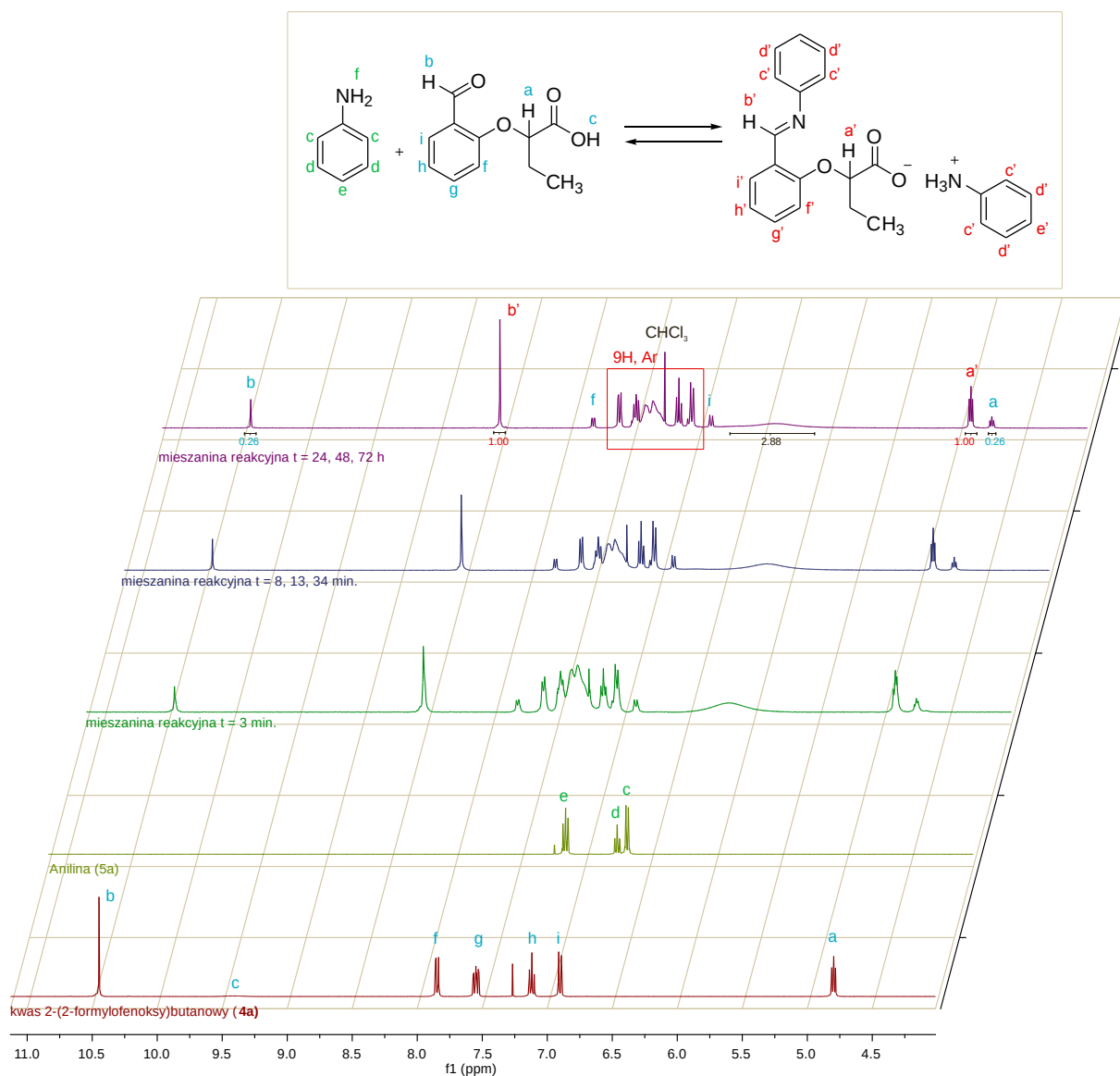
W celu potwierdzenia obecności zasady Schiffa **11** w mieszaninie poreakcyjnej, otrzymany produkt **11a** zadano 5% wodnym roztworem kwasu solnego. Następnie uzyskany produkt ponownie analizowano za pomocą GC–MS, co potwierdziło obecność związku wyjściowego **4a**, który powstał w wyniku hydrolizy wiązania azometinowego. Analizę GC–MS produktów przed i po hydrolizie wykonano w metanolu, aby możliwa była rejestracja związku wyjściowego tj. 2-formylokwasu.

Próby wydzielenia lub oczyszczania zasad Schiffa formylokwasów **11** prowadziły do ich rozpadu.

W celu potwierdzenia struktury tworzącej się zasady Schiffa kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego (**11a**) przeprowadzono również analizę ^1H NMR tworzącego się „*in situ*” produktu (Rysunek 38). Syntezę wykonano w chloroformie deuterowanym (ze względu na jego dostępność i relatywnie niską cenę w stosunku do deuterowanego 1,2-dichloroetanu). W reakcji nie stosowano dodatku kwasu octowego.

Na Rysunku 38 zestawiono widma ^1H NMR substratów **4a** oraz **5a** oraz mieszaniny reakcyjnej. Pierwsze pomiary widm wykonano po 3 minutach od zmieszania reagentów. Kolejno mieszaninę reakcyjną analizowano po 8, 13 i 34 minutach, uzyskane wyniki były identycznie, dlatego dla przejrzystości wyników, do zestawienia na Rysunku 38, wybrano tylko jedno z widm z omówionej serii. Pomiary mieszaniny reakcyjnej wykonano również po 24, 48, 72 godzinach, podobnie jak powyżej nie obserwowano różnic w uzyskanych wynikach. Niewielkie zmiany natomiast obserwuje się porównując widma między obiema seriami. Analizując uzyskane wyniki widać, że praktycznie natychmiastowo następuje tworzenie się zasady Schiffa kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego (**11a**) o czym świadczy pojawienie się sygnału protonu grupy iminowej $-\text{HC}=\text{N}-$ w postaci singeltu o przesunięciu chemicznym równym $\delta = 8,53$ ppm. Ponadto obserwuje się przesunięcie sygnałów protonów aromatycznych oraz grupy $-\text{CH}-$ łańcucha alkilowego wyjściowego substratu. Przesunięcie sygnałów protonów pierścienia aromatycznego aniliny oraz zanik sygnału grupy aminowej świadczy o całkowitym przereagowaniu tego reagenta. Na widmie obserwuje się sygnały od nieprzereagowanego 2-formylokwasu **4a**. Stosunek substratów: zasady Schiffa formylokwasu **11a** i formylokwasu **4a** w mieszaninie reakcyjnej po 3, 34 minutach i 72 godzinach wynosił odpowiednio 1 : 0,35, 1 : 0,30 i 1 : 0,26. Ze względu na fakt, że zastosowano równomolową ilość substratów, a w mieszaninie nadal obserwuje się nieprzereagowany substrat **4a**, można wnioskować, iż anilina najprawdopodobniej bierze także udział w interakcji z grupą karboksylową 2-formylokwasu **4a**. Obecność szerokiego, płaskiego pasma przy 6,43 ppm

o wartości integracji 2,88 najprawdopodobniej związana jest z tworzeniem się soli lub występowaniem wiązań wodorowych między grupą aminową aniliny oraz grupą karboksylową kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego.



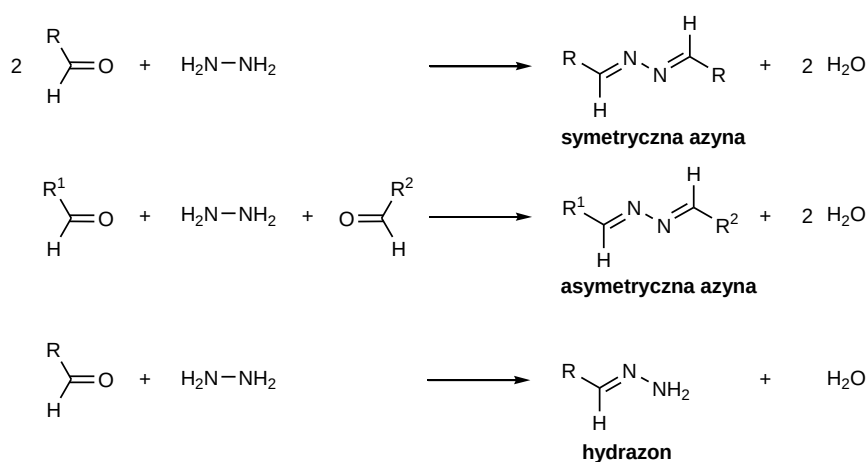
Rysunek 38. Analiza ^1H NMR tworzenia się „in situ” zasady Schiffa kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego (11a)

W przeciwieństwie do syntezy zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych **10**, reakcje otrzymywania zasad Schiffa kwasów 2-(2-formylofenoksy)-alkanowych **11** nie są tak selektywne i wydajne. W oparciu o analizy widm ^1H NMR potwierdzono tworzenie się połączenia azometinowego w reakcji kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego z aniliną. Stwierdzono również występowanie ubocznej

reakcji grupy karboksylowej i aminowej prowadzącej do powstania soli. Próby wydzielenia lub oczyszczania produktów reakcji prowadziły do ich rozpadu.

5.3. Synteza azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu

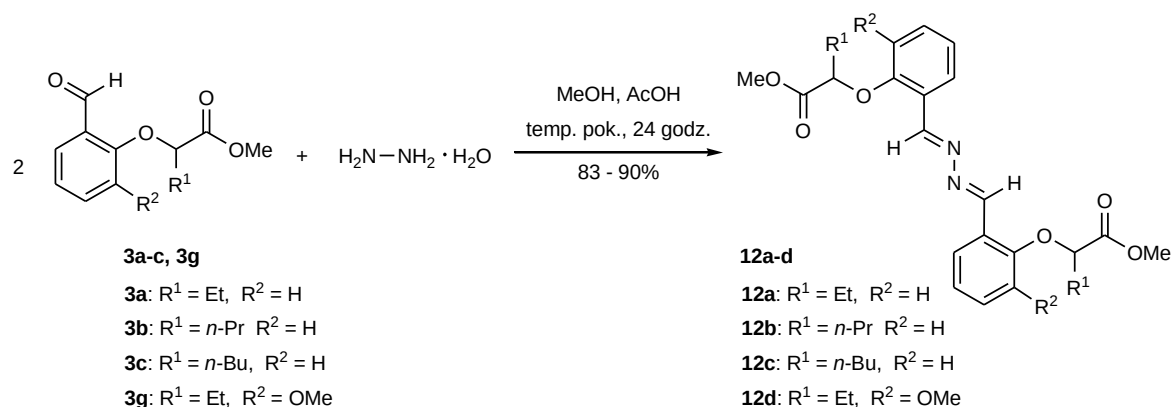
W chemii związków acyklicznych, azynami nazywane są produkty reakcji kondensacji dwóch identycznych cząsteczek związku karbonylowego (symetryczne azyny) lub dwóch różnych cząsteczek związków karbonylowych (asymetryczne azyny) z hydrazyną. Zastosowanie równomolowej ilości substratów (związku karbonylowego i hydrazyny) prowadzi do otrzymania hydrazonu (Schemat 21).



Schemat 21. Schemat syntezy symetrycznych i asymetrycznych azyn oraz hydrazonu

Azyny najczęściej otrzymuje się w reakcji związku karbonylowego z bezwodną hydrazyną w acetonitrylu lub chloroformie, lub z użyciem hydratu hydrazyny w etanolu, toluenie lub kwasie octowym. Alternatywnie, reakcje aromatycznych aldehydów mogą być prowadzone z zastosowaniem soli hydrazyny jak np. chlorowodorkiem hydrazyny. Reakcje w tym przypadku najczęściej prowadzone są bezrozpuszczalnikowo z dodatkiem kwasowego katalizatora jak np. kwasu 4-toluenosulfonowego lub sześciowodnego chlorku żelaza(III) i zazwyczaj zachodzą w temperaturze pokojowej. W literaturze opisane są też przykłady reakcji kondensacji związku karbonylowego z bezwodną hydrazyną w acetonitrylu wspomagane mikrofalami. Ponadto, znane są również inne metody syntezy azyn, takie jak reakcja hydrazonów z aldehydami lub utlenianie hydrazonów. [196, 197]

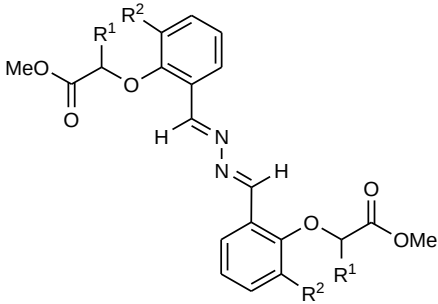
Reakcje kondensacji aldehydów z pochodnymi amoniaku typu H_2N-Y jak np. hydrazyna, gdzie $Y = NH_2$ lub hydroksyloamina, gdzie $Y = OH$ polegają na nukleofilowym przyłączeniu związku azotowego do karbonylowego atomu węgla, po którym następuje odłączenie cząsteczki wody i utworzenie podwójnego wiązania węgiel–azot. Katalizatorami tej reakcji są kwasy. Na szybkość reakcji decydujący wpływ ma etap tworzenia się wiązania węgiel–azot. Szybkość tego etapu jest proporcjonalna do stężenia protonowej formy związku karbonylowego oraz do stężenia wolnej zasady H_2N-Y w mieszaninie reakcyjnej. Optymalne pH reakcji zależy od zasadowości związku azotowego [9, 198]. Azyny 2-(2-formylofenoksy)butanianu, –pentanianu i –heksanianu metylu oraz azynę 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)butanianu metylu (**12a–d**) otrzymano działając monohydratem hydrazyny na 2-(2-formylofenoksy)alkaniany metylu (**3a–c**, **3g**) w obecności katalitycznych ilości kwasu octowego (Schemat 22) w sposób opisany przez H. Kwiecień [137].



Schemat 22. Synteza azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu (**12a–d**)

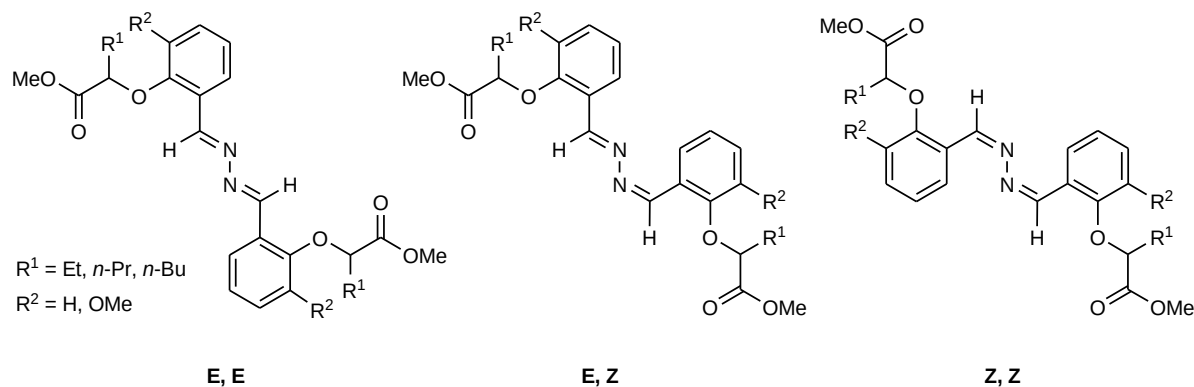
Azyny **12a–d** otrzymano w postaci krystalicznego ciała stałego. W Tabeli 5 zestawiono struktury otrzymanych produktów, wydajności reakcji oraz temperatury topnienia azyn.

Tabela 5. Produkty kondensacji monohydratu hydrazyny z 2-(2-formylofenoksy)alkaniami metylu (**3a–c**, **3g**)

				
	R ¹	R ²	t.t. [°C]	Wydajność [%] ^a
12a	Et	H	147–154	90
12b	<i>n</i> -Pr	H	135–140	84
12c	<i>n</i> -Bu	H	104–107	83
12d	Et	OMe	114–117	87

^a wydajność wydzielonych produktów

Azyny mogą występować jako trzy izomery konfiguracyjne: (*E*, *E*), (*E*, *Z*) oraz (*Z*, *Z*), z czego najbardziej stabilna termodynamicznie jest forma (*E*, *E*) (Rysunek 39).

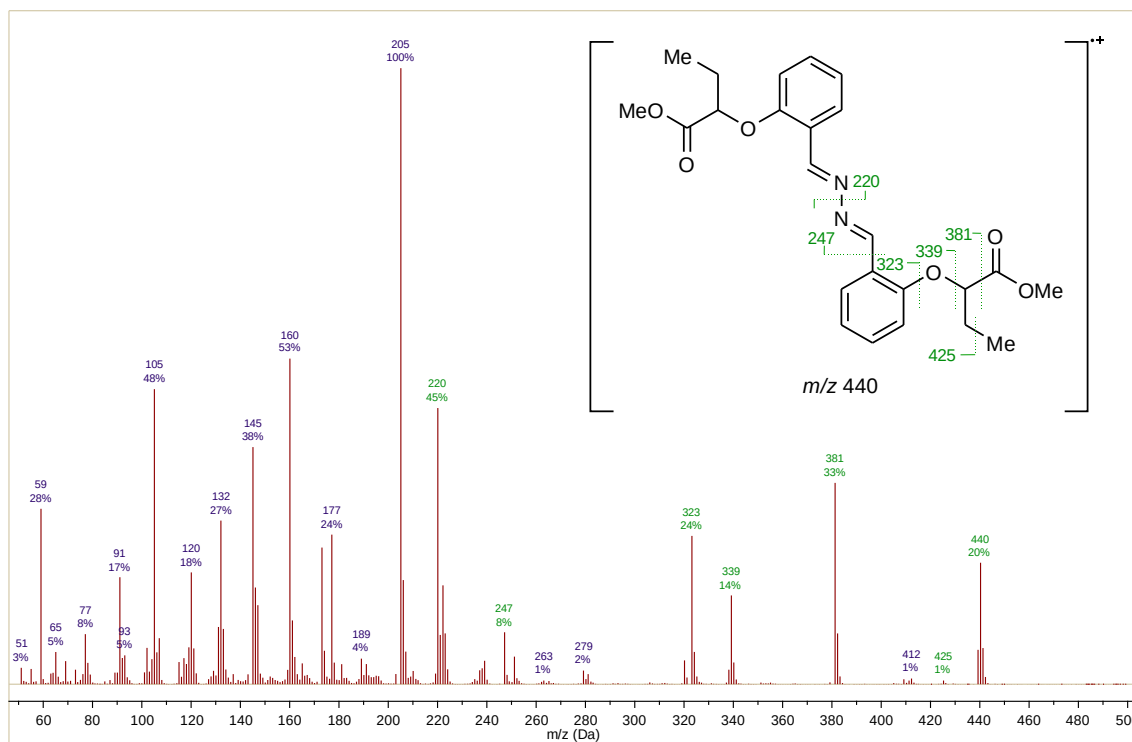


Rysunek 39. Możliwe konfiguracje aromatycznych azyn na przykładzie otrzymanych związków **12**

Praktycznie we wszystkich badaniach nad aromatycznymi azynami występują one w preferowanej konfiguracji (*E*, *E*) [197, 199], w której największa grupa połączona jest z wiązaniem podwójnym węgiel–azot w pozycji *E* do wiązania azot–azot [197, 200]. Aczkolwiek, szeroki zakres temperatur topnienia otrzymanych w pracy azyny **12** może świadczyć o występowaniu mieszaniny diastereoizomerów prawdopodobnie z przewagą izomeru (*E*, *E*). Struktury azyn **12** ustalono w oparciu o analizę widm ¹H i ¹³C NMR,

widm w podczerwieni, ramanowskich, a także chromatogramów GC–MS. Opis widm NMR umieszczono w części doświadczalnej niniejszej pracy (rozdział 11.15) ze względu na podobieństwo strukturalne otrzymanych azyn **12** do opisanych w literaturze azyn 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)alkanianów metylu [137].

Analizę struktur azyn **12** przedstawiono na przykładzie modelowej azyny 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**12a**). Na chromatogramie GC zarejestrowano jeden sygnał, którego widmo masowe wraz z przypisaną strukturą przedstawiono na Rysunku 40.

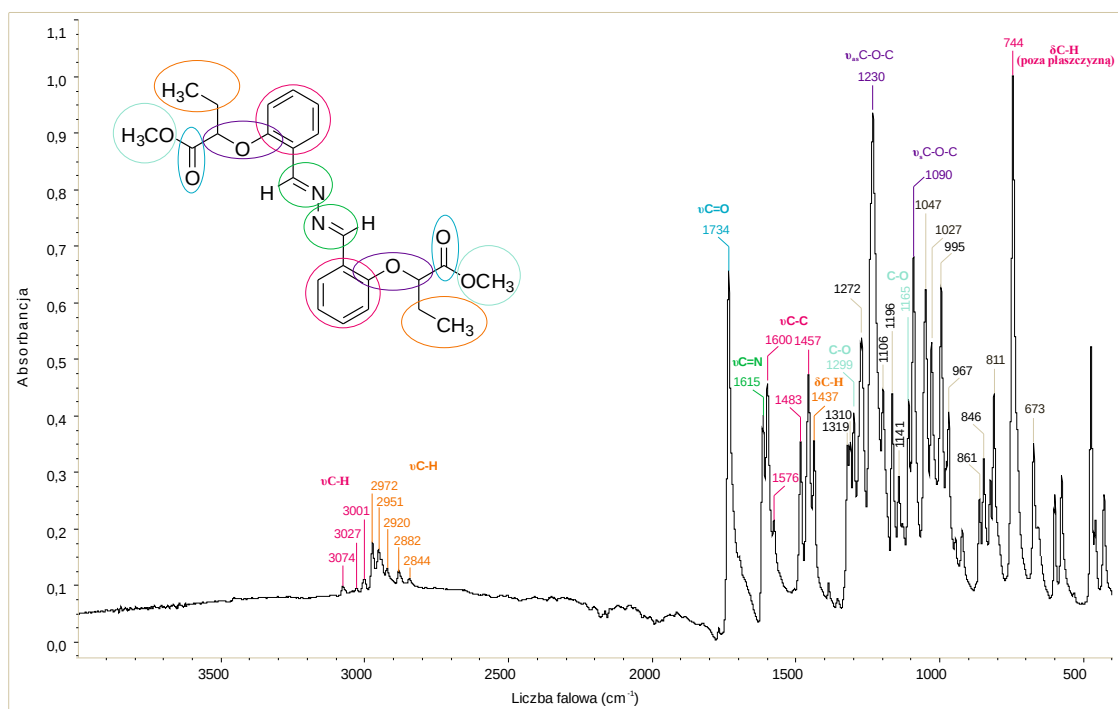


Rysunek 40. Widmo masowe azyny 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**12a**)

Zieloną przerywaną linią zaznaczono możliwe miejsca rozpadu jonu molekularnego wraz z wartościami m/z powstałych jonów fragmentacyjnych. Zarejestrowany pik jonu molekularnego o m/z = 440 zgodnym jest z wartością masy cząsteczkowej badanego związku. Charakterystyczny dla azyn rozpad wiązania N–N prowadzi do powstania jonu fragmentacyjnego o m/z = 220. Widoczny pik 220 wskazuje na obecność azyny o konfiguracji *E*, *E*. W azynach o konfiguracji *Z* następuje przeniesienie protonu z atomu węgla do α atomu azotu przed rozerwaniem wiązania N–N, co prowadziłoby do powstania pików o m/z = 221 [201].

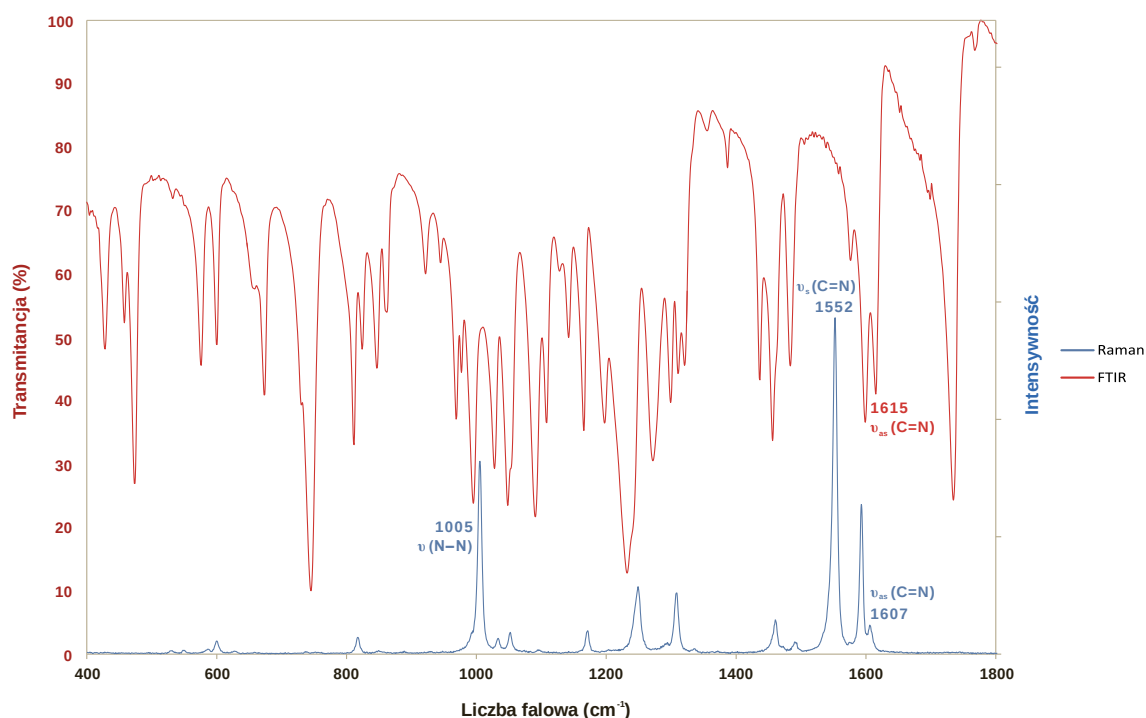
Azyny są typem związków mającymi prawie symetrię C_{2h} i dlatego tylko drgania asymetryczne $\nu_{as}(C=N)$ obserwowane są na widmie w podczerwieni, podczas gdy drgania

rozciągające $\nu(\text{N}-\text{N})$ i symetryczne drgania rozciągające $\nu_s(\text{C}=\text{N})$ widoczne są jedynie na widmie ramanowskim [202, 203]. Na widmie absorpcyjnym w podczerwieni (Rysunek 41) azyny 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**12a**) pasmo asymetrycznych drgań rozciągających $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$ grupy azometinowej obserwowane jest przy długości fali 1615 cm^{-1} .



Rysunek 41. Widmo absorpcyjne w podczerwieni azyny 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**12a**)

Z danych literaturowych wynika, iż na widmie ramanowskim, intensywne pasmo drgań rozciągających $\text{N}-\text{N}$ w azynach pochodnych benzaldehidów, których struktury są zbliżone do struktur azyn **12**, znajduje się w zakresie $1006\text{--}1063\text{ cm}^{-1}$, a pasma drgań symetrycznych i asymetrycznych $\text{C}=\text{N}$ widoczne są odpowiednio w zakresach $1535\text{--}1551\text{ cm}^{-1}$ oraz $1603\text{--}1623\text{ cm}^{-1}$ [202]. Podobnie na widmie ramanowskim (Rysunek 42) azyny 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**12a**) pasmo pochodzące od drgań rozciągających $\nu(\text{N}-\text{N})$ widoczne jest przy długości fali 1005 cm^{-1} , a pasmo związane z drganiami symetrycznymi $\nu_s(\text{C}=\text{N})$ grupy azometinowej znajduje się przy długości fali 1552 cm^{-1} . Natomiast pasmo drgań asymetrycznych $\nu_s(\text{C}=\text{N})$ jest przy 1607 cm^{-1} .



Rysunek 42. Zestawienie widm w podczerwieni i Ramana
azyny 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**12a**)

Przedstawiony w pracy proces otrzymywania azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu jest prosty w wykonaniu, nie wymaga skomplikowanej aparatury i drogich odczynników oraz pozwala otrzymać czyste produkty z wysoką wydajnością.

5.4. Redukcja azometinowych pochodnych 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych

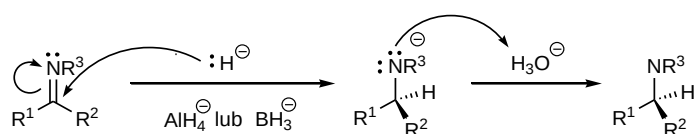
Otrzymane w pierwszym etapie azometinowe pochodne formyloestrów **3** tj. zasady Schiffa **10** oraz azyny **12** poddano następnie uwodornieniu do odpowiednich amin. Uwodornienie spolaryzowanego wiązania C=N w zasadach Schiffa do amin zachodzi łatwo, w sposób podobny do redukcja grupy karbonylowej C=O w aldehydach czy ketonach do odpowiednich alkoholi. W tym celu można zastosować powszechnie znane metody redukcji takie jak: redukcja katalityczna wodorem, metalami rozpuszczalnymi, borowodorkami metali alkalicznych. Uwodornienie wiązań C=N–N=C do amin, które przebiega z jednoczesną hydrogenolizą wiązania N–N wymaga stosowania bardziej „ostrych” warunków reakcji, jak na przykład wysokiej temperatury i wysokiego ciśnienia (w redukcji katalitycznej wodorem) czy użycia skutecznych, ale toksycznych amalgamatów np. glinu.

5.4.1. Redukcja zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych

W pracy badano reakcję uwodornienia wiązania azometinowego otrzymanych zasad Schiffa: 2-{2-[(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu, –pentanianu i –heksanianu metylu oraz ich analogów z grupą nitrową i metoksyłową (**10a–f**), 2-{2-[(4-metoksyfenyloimino)metylo]-4-nitrofenoksy}butanianu oraz –pentanianu metylu (**10g** i **10h**) oraz analogu pochodnej **10h** z grupą metoksyłową (**10k**), a także 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[2-((fenyloimino)metylo]fenoksy}octanu etylu (**10m**). Przeprowadzono próby redukcji wodorem, metalami rozpuszczalnymi, borowodorkiem sodu i triacetoksyborowodorkiem sodu. Wyboru metod dokonano mając na uwadze możliwość osiągnięcia dwóch celów: selektywnego uwodornienia wiązania azometinowego, z zachowaniem nienaruszonej grupy nitrowej i estrowej oraz jednoczesnego uwodornienia grupy iminowej i nitrowej.

Redukcja za pomocą borowodorku sodu i triacetoksyborowodorku sodu

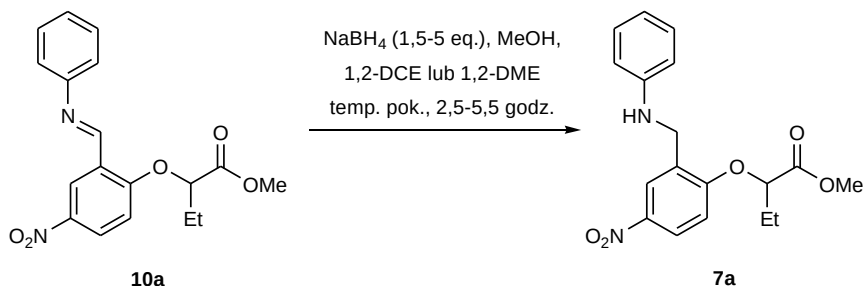
Wodorki metali są ważnymi czynnikami redukującymi, które mają zastosowanie w selektywnej redukcji wybranych grup funkcyjnych w cząsteczkach wielofunkcyjnych [47]. Mechanizm redukcji imin za pomocą wodorków metali (Schemat 23) przebiega poprzez przeniesienie jonu wodorowego do elektrofilowego atomu węgla karbonylowego. Utworzony w ten sposób anion w następnym kroku jest protonowany w celu utworzenia drugorzędowej aminy [204].



Schemat 23. Mechanizm redukcji imin za pomocą wodorków metali [48]

Pośród dostępnych borowodorków do badań wybrano borowodorek sodu oraz triacetoksyborowodorek sodu jako odczynniki bezpieczne, niedrogie i szeroko stosowane. Zrezygnowano z użycia cyjanoborowodorku głównie ze względu na tworzące się podczas reakcji trujące związki cyjanowe. Glinowodorek litu wykluczono z badań ze względu na możliwość niepożądaną redukcji grupy estrowej. Biorąc pod uwagę ewentualne przeniesienie zastosowanych metod na większą skalę, brano pod uwagę również bezpieczeństwo pracy. Glinowodorek litu znany jest z tego, że łatwo się zapala w kontakcie z wilgotnym powietrzem i wymaga stosowania aprotonowych, bezwzględnie suchych rozpuszczalników [10].

Pierwsze próby redukcji zasad Schiffa formyloestrów za pomocą borowodoru sodu przeprowadzono dla wybranej, modelowej zasady Schiffa **10a** (Schemat 24).



Schemat 24. Redukcja zasady Schiffa **10a** borowodorkiem sodu

Przeprowadzono trzy próby redukcji w temperaturze pokojowej. Ze względu na słabą rozpuszczalność zasady Schiffa **10a** w metanolu, zastosowano mieszaninę metanolu i 1,2-dichloroetanu oraz metanolu i 1,2-dimetoksyetanu. Użycie metanolu było wymagane ze względu na rozpuszczalność stosowanego reduktora. Borowodorek sodu użyto w nadmiarze molowym (1,5 oraz 5,0) w stosunku do redukowanej iminy (Tabela 6).

Tabela 6. Redukcja 2-{4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10a**) borowodorkiem sodu

Lp.	Stosunek molowy 10a : NaBH ₄	Rozpuszczalnik (obj. : obj.)	Czas reakcji [godz.]	Wydajność 7a [%] ^a
1.	1 : 1,5	MeOH : 1,2-DCE (6 : 1)	4	7
2.	1 : 5	MeOH : 1,2-DME (3 : 1)	5,5	86
3.	1 : 5	MeOH : 1,2-DME (4 : 1)	2,5	84

^a wydajność obliczona z chromatogramów GC

W pierwszej próbie redukcji otrzymano mieszaninę produktów, w której pożądany produkt **7a** stanowił jedynie 7%. Stwierdzono również obecność produktu rozkładu iminy — 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3d**) (około 30%), pozostałość stanowiła wyjściowa zasada Schiffa **10a**. Niski stopień konwersji prawdopodobnie spowodowany był niewystarczającą ilością reduktora. Stosując w drugiej i trzeciej próbie zwiększoną ilość

reduktora oraz mieszaninę metanolu i 1,2-dimetoksyetanu uzyskano pożądaný produkt **7a** z dobrą wydajnością. Oprócz głównego produktu reakcji w mieszaninie poreakcyjnej obserwowano w niewielkim udziale obecność produktu o masie molowej $M = 316$ g/mol. Taka masa odpowiada produktowi redukcji zarówno wiązania azometinowego do grupy aminowej oraz grupy estrowej do grupy hydroksylowej. Ze względu na niewielką ilość tego produktu jego struktury nie potwierdzono innymi metodami analitycznymi.

W celach porównawczych przeprowadzono następnie próby redukcji modelowej zasady Schiffa **10a** za pomocą triacetoksyborowodorku sodu (Tabela 7). Reakcje prowadzono w 1,2-dichloroetanie, tetrahydrofuranie i *N,N*-dimetyloformamidzie. Proces prowadzono w temperaturze pokojowej w 100°C oraz w temperaturze wrzenia tetrahydrofuranu. Zmieniano ilość reduktora oraz badano wpływ dodatku kwasu octowego na przebieg procesu. Badano także wpływ czasu reakcji na jej wydajność. W wyniku badań stwierdzono, że zastosowanie *N,N*-dimetyloformamidu jako rozpuszczalnika prowadziło do uzyskania niskiego stopnia konwersji substratu **10a** do aminoestru **7a**. Ponadto w mieszaninie poreakcyjnej obserwowano obecność produktu rozkładu iminy do 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3d**).

Tabela 7. Redukcja 2-{4-nitro-2-[(*E/Z*)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10a**) triacetoksyborowodorkiem sodu

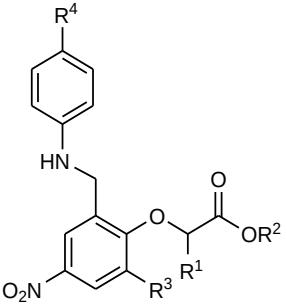
Lp.	Stosunek molowy 10a : STAB	Rozpuszczalnik	Temperatura reakcji	Czas reakcji [godz.]	Wydajność 7a [%] ^a
1.	1 : 1,4	DMF	100°C	5	21
2.	1 : 1,4	THF	refluks	4	65
3.	1 : 1,7	1,2-DCE	temp. pok.	6	86
4.	1 : 1,5	1,2-DCE	temp. pok.	3	65
5.	1 : 1,5	1,2-DCE ^b	temp. pok.	3,5	95
6.	1 : 1,5	1,2-DCE ^b	temp. pok.	4	98
7.	1 : 2,0	1,2-DCE ^b	temp. pok.	4	81

^a wydajność obliczono z chromatogramów GC; ^b zastosowano (1 eq.) kwasu octowego

Stwierdzono, że dodatek jednego ekwiwalentu kwasu octowego wpłynął pozytywnie na wydajność produktu **7a**. Najlepszy wynik uzyskano stosując 1,5 molowy nadmiar reduktora, prowadząc proces redukcji w temperaturze pokojowej przez 4 godziny.

W ustalonych warunkach redukcji modelowego związku **10a** przeprowadzono syntezę wybranych aminoestrów **7a–j**. Zsyntezowano dziesięć nowych aminoestrów z wydajnością od 55 do 99%. Wyniki zestawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Zakres zastosowanej redukcji zasad Schiffa formyloestrów **10** triacetoksyborowodorkiem sodu

					
7	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Wydajność [%] ^a
a	Et	Me	H	H	60
b	<i>n</i> -Pr	Me	H	H	60
c	<i>n</i> -Bu	Me	H	H	55
d	Et	Me	OMe	H	55
e	<i>n</i> -Pr	Me	OMe	H	55
f	<i>n</i> -Bu	Me	OMe	H	75
i	<i>n</i> -Pr	Me	H	OMe	98
j	<i>n</i> -Pr	Me	OMe	OMe	94
k	Et	Me	H	OMe	99
l	H ₂	Et	OMe	H	60

^a wydajność wydzielonych produktów

Najwyższe wydajności reakcji uzyskano dla pochodnych **7i–k**. Produkty te otrzymano w postaci czystej. Pozostałe związki **7a–f** oraz **7l** oczyszczano na drodze krystalizacji z metanolu, co mogło być główną przyczyną uzyskania niższych wydajności.

Porównanie wyników jedno- i dwuetapowego reduktywnego aminowania**2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu z zastosowaniem triacetoksyborowodoru sodu**

Porównanie wyników jednoetapowego i dwuetapowego reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu **3** z aniliną (**5a**) z zastosowaniem triacetoksyborowodoru sodu przedstawiono dla aminoestrów **7a–f** (Tabela 9).

Tabela 9. Porównanie jedno- i dwuetapowego procesu otrzymywania aminestrów **7a–f**

jednoetapowe		dwuetapowe				
reduktywne aminowanie		reduktywne aminowanie				
Produkt	W [%]	I etap		II etap		W _{całkowita} [%]
		Produkt	W [%]	Produkt	W [%]	
7a	85	10a	95	7a	60	57
7b	82	10b	76	7b	60	46
7c	71	10c	89	7c	55	49
7d	84	10d	85	7d	55	47
7e	78	10e	85	7e	55	47
7f	74	10f	78	7f	75	59

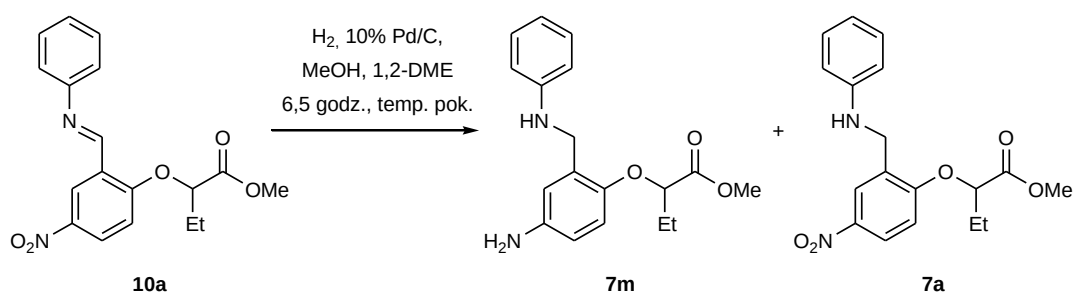
Zestawione wyniki wskazują, że jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu prowadzi do otrzymania pożądanych aminestrów z bardzo dobrą wydajnością (71–85%). Natomiast, całkowite wydajności procesu prowadzonego dwustopniowo są średnie i dobre (50–60%); jest to wynikiem nieuniknionych strat jakie występują podczas oczyszczania produktów. Zaletą dwuetapowej reakcji jest natomiast możliwość otrzymania pośrednich zasad Schiffa **10**, które mogą być związkami o potencjalnej aktywności biologicznej.

Redukcja zasad Schiffa wodorem

Z opisów literaturowych wiadomo, że katalityczna redukcja wodorem zasady Schiffa takiej jak *N*-benzylidenoanilina przebiega ilościowo zarówno w obecności palladu, niklu czy chromitu miedzi, w temperaturach odpowiednio: 50°C, 100°C i 175°C. Możliwe jest również

przewodzenie reakcji w fazie gazowej w obecności niklu w zakresie temperatur 220–230°C lub pod ciśnieniem 180 atm i temperaturze 135°C [205].

Dla modelowej zasady Schiffa formyloestru **10a** ustalono warunki redukcji umożliwiające otrzymanie diaminy **7m** (Schemat 25); produktu uwodornienia zarówno ugrupowania azometinowego, jak i grupy nitrowej. W reakcji jako katalizator zastosowano 10% pallad osadzony na węglu aktywnym w ilości 5–10% wag. Najlepszy wynik osiągnięto, gdy reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 6,5 godziny, stosując jako rozpuszczalnik mieszaninę metanolu i 1,2-dimetoksyetanu w stosunku objętościowym 1 : 1.



Schemat 25. Katalityczna redukcja zasady Schiffa **10a** wodorem

W oparciu o przeprowadzone wstępne próby stwierdzono, że wynik redukcji zależy od ilości stosowanego katalizatora. W warunkach, w których zastosowano 5% wag. katalizatora otrzymano mieszaninę dwóch produktów: aminoestru **7a** powstałego w wyniku uwodornienia tylko wiązania azometinowego oraz diaminy **7m** utworzonej na drodze uwodornienia grupy iminowej i nitrowej. Produkt **7m** otrzymano z dobrą wydajnością (85%), gdy zastosowano 10% wag. katalizatora.

W ustalonych warunkach przeprowadzono redukcję wybranych zasad Schiffa **10a**, **10c–f**, **10n**, **10o** otrzymując osiem nowych aminoestrów **7g–h** i **7m–r** z wydajnością 71–87% (Tabela 10).

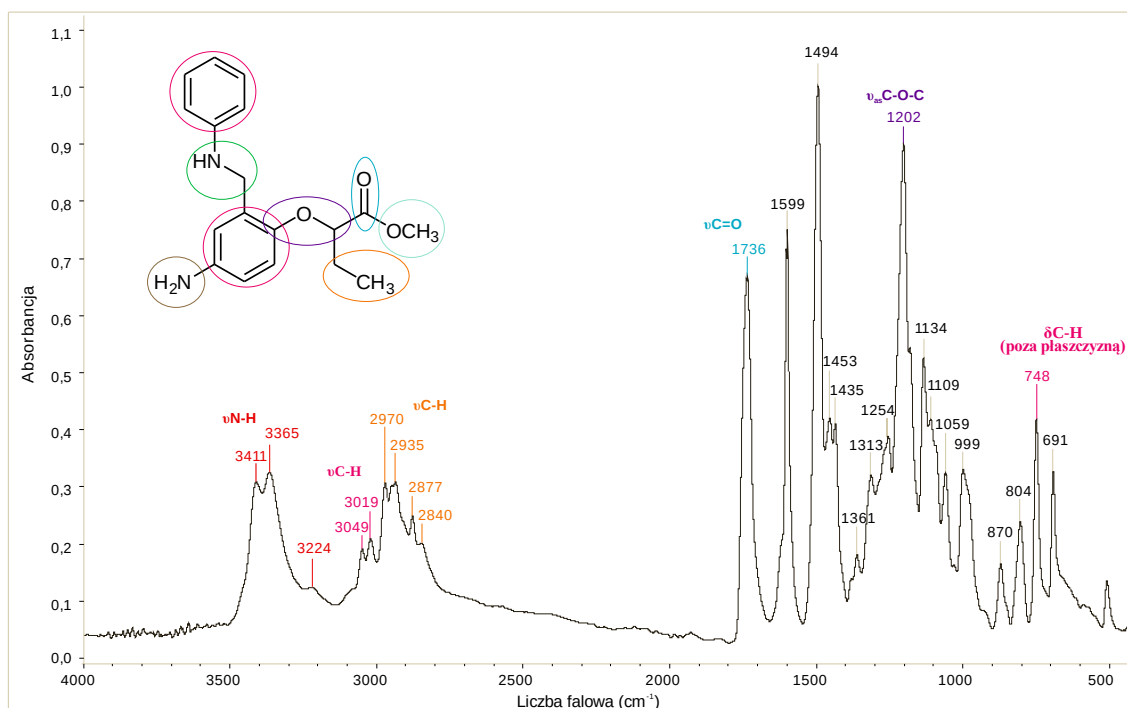
Tabela 10. Zakres zastosowania redukcji zasad Schiffa **10** wodorem

7	R ¹	R ²	R ³	Wydajność [%] ^a
g	Et	H	H	87
h	Et	OMe	H	77
m	Et	H	NH ₂	85
n	<i>n</i> -Bu	H	NH ₂	82
o	Et	OMe	NH ₂	71
p	<i>n</i> -Pr	OMe	NH ₂	84
r	<i>n</i> -Bu	OMe	NH ₂	74

^a wydajność wydzielonych produktów

Struktury otrzymanych produktów potwierdzono w oparciu o metody spektroskopowe: NMR, IR oraz wyniki spektrometrii MS. Otrzymane związki **7m–r** mają analogiczną strukturę jak aminoestry **7a–f**, które zostały omówione w niniejszej pracy w rozdziale 4.2.

Jony fragmentacyjne w widmach masowych analizowanych związków odpowiadają typowej dla tych związków fragmentacji. W widmach protonowych i węglowych NMR widoczne są sygnały o przesunięciach chemicznych i multipletowości odpowiadające założonym strukturom. Identyfikacji kluczowych grup funkcyjnych otrzymanych w wyniku redukcji katalitycznej tj. grup aminowych badanych związków dokonano za pomocą spektroskopii w podczerwieni. Na Rysunku 43 przedstawiono widmo absorpcyjne w podczerwieni modelowego związku **7m**. Na widmie nie obserwuje się pasm drgań oscylujących pochodzących od grupy azometinowej (1624 cm⁻¹) i grupy nitrowej (1511 cm⁻¹ i 1340 cm⁻¹) redukowanego substratu **10a** (Rysunek 37).



Rysunek 43. Widmo absorpcyjne w podczerwieni 2-{4-amino-2[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (**7m**)

Widoczne są natomiast dwa pasma drgań rozciągających $\nu\text{N-H}$ przy liczbie falowej 3411 i 3365 cm^{-1} . Pasma absorpcji przy 3224 cm^{-1} jest wynikiem występowania nadtonów drgań zginających $\delta\text{N-H}$ wzmocnionych w wyniku rezonansu Fermiego. Pasma drgań rozciągających i zginających C-N, które powinny występować w zakresach odpowiednio 1250–1020 cm^{-1} i 1342–1266 cm^{-1} , nakładają się z pasmami pochodzącymi od innych oddziaływań występujących w badanej cząsteczce i dlatego nie można jednoznacznie przypisać im konkretnych wartości długości fal.

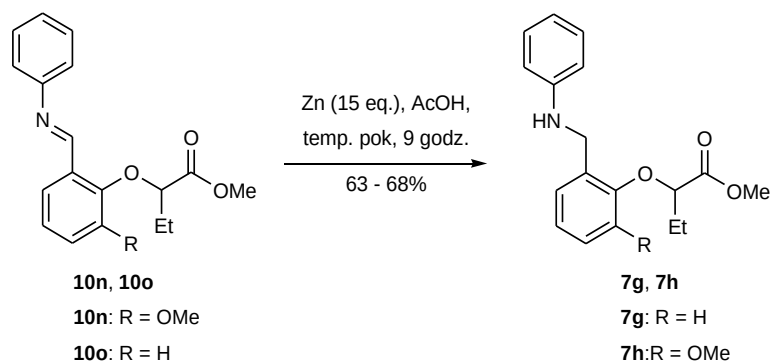
Redukcja zasad Schiffa pyłem cynkowym

Zdolność metali do redukcji cząsteczek organicznych głównie związana jest z ich zdolnością do przenoszenia elektronu. Chociaż, przeprowadzenie redukcji danego związku za pomocą metalu wymaga także dostarczenia protonu do reaktywnego związku pośredniego przez czynnik do tego zdolny, jak np. rozpuszczalniki o charakterze kwaśnym jak alkohole lub woda [206].

Redukcja imin do amin za pomocą metali rozpuszczalnych prowadzona jest zazwyczaj przy użyciu aktywnego metalu w protonowym rozpuszczalniku. Pośród stosowanych układów redukujących można znaleźć takie układy jak: sól–alkohol, cynk–wodorotlenek sodu lub –kwas octowy czy aluminium lub magnez w alkoholu [207].

Cynk w kwasie octowym został zastosowany w redukcji pośredniego związku iminowego w syntezie 5-amino-5,11-dihydro[1]benzoksepino[3,4-*b*]pirydyny — związku o działaniu antyarytmicznym i aktywności przeciwrzodowej [208]. Zasady Schiffa mogą także być redukowane do odpowiednich amin z wydajnością rzędu 53–88% za pomocą pyłu cynkowego w 5% wodnym roztworze wodorotlenku sodu [209], lub z wydajnością 55–99% za pomocą wapnia we wrzącym alkoholu etylowym [210].

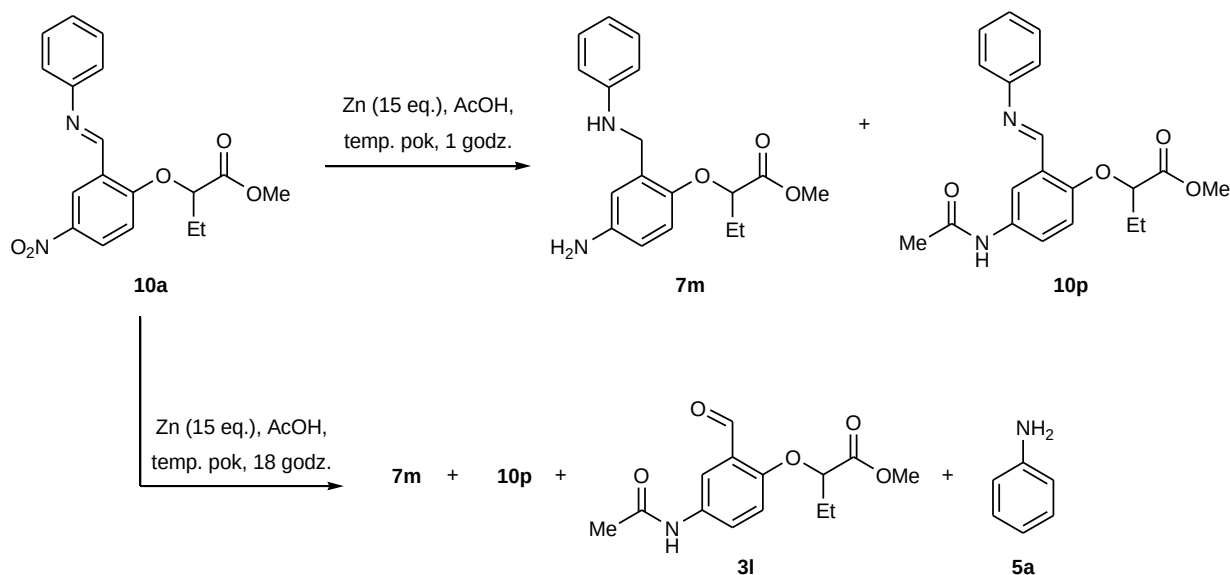
Wybrane zasady Schiffa **10n** i **10o** poddano procesowi redukcji z wykorzystaniem pyłu cynkowego w środowisku kwasu octowego. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej, używając nadmiar pyłu cynkowego (15 eq.). Zastosowanie powyższego układ redukującego dla związków **10n** i **10o** niezawierających grupy nitrowej w pierścieniu aromatycznym (Schemat 26) pozwala otrzymać drugorzędowe aminy **7g**, **7h** z dobrą wydajnością (63 i 68%).



Schemat 26. Redukcja zasad Schiffa **10n** i **10o** pyłem cynkowym w kwasie octowym

Natomiast redukcja ugrupowania azometinowego, za pomocą pyłu cynkowego w kwasie octowym, w zasadach Schiffa formyloestrów **10a** (Schemat 27) i **10d** mających w strukturze grupę nitrową, może prowadzić do jednoczesnej redukcji obu grup funkcyjnych. Jednogodzinna redukcja zasady Schiffa formyloestru **10a** prowadziła do otrzymania dwóch produktów. Produktu redukcji zarówno grupy azometinowej, jak i nitrowej (**7m**) oraz produktu redukcji tylko grupy nitrowej przy zachowaniu nienaruszonej grupy azometinowej (związek **10p**). W warunkach reakcji obserwowano również występowanie reakcji *N*-acylowania powstającej pierwszorzędowej grupy aminowej. Wydłużenie czasu reakcji do 18 godzin w silnie kwaśnym środowisku skutkowało hydrolizą wiązania azometinowego otrzymanego związku **10p** i pojawieniem się produktów rozpadu: aldehydu **3l** i aniliny (**5a**) (Schemat 27). W opraciu o wyniki fragmentacji masowej ustalono struktury powstających

produktów. Względny udział procentowy produktów w mieszaninie poreakcyjnej określono z chromatogramów GC i wynosił 32% i 68% odpowiednio dla produktów **7m** i **10p** w jednogodzinnej reakcji oraz 39% i 31% po 18 godzinach prowadzenia procesu.



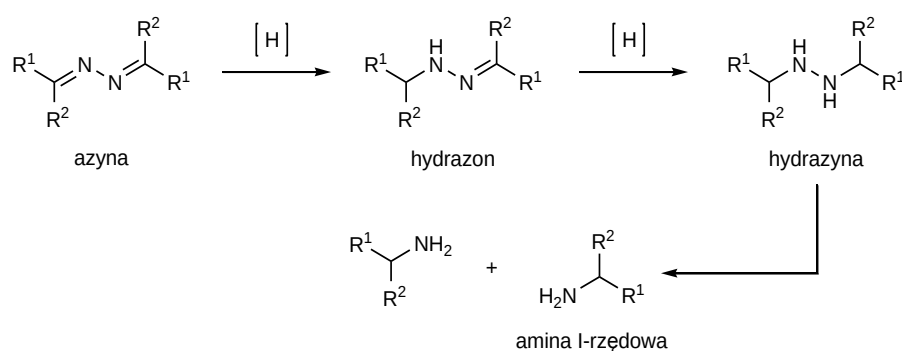
Schemat 27. Redukcja zasady Schiffa **10a** pyłem cynkowym w kwasie octowym

Jednogodzinna redukcja pyłem cynkowym zasady Schiffa formyloestru **10d** prowadziła do otrzymania jednego związku o strukturze analogicznej do struktury związku **10p**. Wydłużenie czasu reakcji, podobnie jak w powyższym przykładzie skutkowało hydrolizą wiązania iminowego.

Przeprowadzone badania nad redukcją grupy azometinowej zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu **10** pyłem cynkowym w środowisku kwasu octowego wskazują na możliwość skutecznej redukcji jedynie tych imin, które nie mają w strukturze grupy nitrowej. Redukcja zasady Schiffa **10a** z obecną grupą nitrową może prowadzić do redukcji obu grup funkcyjnych i następczej reakcji *N*-acylowania utworzonej pierwszorzędowej grupy aminowej. W przypadku reakcji zasady Schiffa **10d** zawierającej oprócz grupy nitrowej dodatkową grupę metoksyłową, obserwowano redukcje jedynie grupy nitrowej. Wydłużenie czasu reakcji w przypadku powyższych zasad Schiffa skutkowało hydrolizą ugrupowania azometinowego.

5.4.2. Redukcja azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu

Uwodornienie azyn połączone z hydrogenolizą wiązania N–N prowadzi do amin poprzez tworzenie się pośrednio hydrazonu, a następnie hydrazyny (Schemat 28) [211]. Reakcje redukcji azyn do amin najczęściej prowadzi się w obecności sodu w etanolu, amalgamatu glinu lub sodu oraz glinowodoru litu. Możliwe jest również zastosowanie redukcji elektrochemicznej lub katalitycznego uwodornienia wodorem w obecności katalizatora platynowego [211–213].



Schemat 28. Synteza amin pierwszorzędowych w reakcji uwodornienia azyn połączonej z hydrogenolizą wiązania N–N

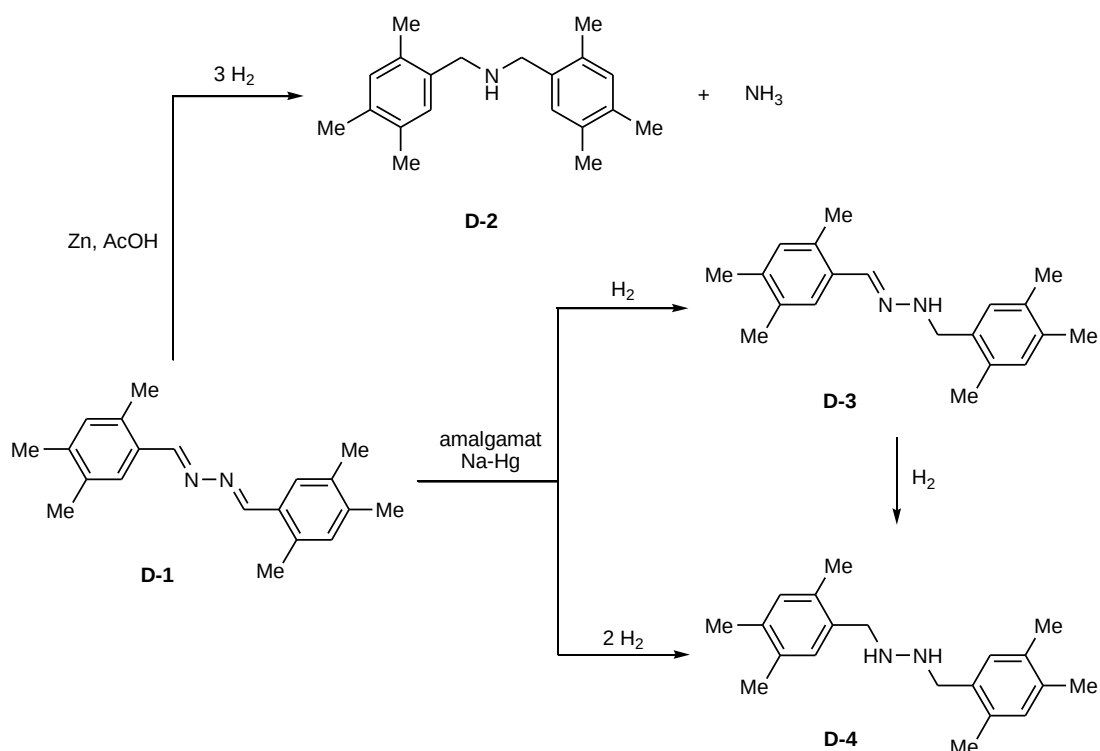
Dotychczas azyny 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)alkanianów metylu redukowano skutecznie amalgamatem glinu [137]. Ze względu na aspekt ekologiczny tego procesu, w pracy podjęto próby wykorzystania innego, skutecznego reduktora azyn do pierwszorzędowych amin. W literaturze można odnaleźć kilka przykładów redukcji azyn do amin wodorem. Aczkolwiek reakcje te często prowadzone są w wysokich temperaturach i przy wysokim ciśnieniu. Przykładem takiego procesu jest redukcja azyny 1,3,3-trimetylo-5-okso-cykloheksanokarbonitrylu prowadząca do otrzymania izoforonodiaminy w wyniku uwodornienia dwóch wiązań C=N oraz hydrogenolizy wiązania N–N. Proces prowadzi się w obecności niewielkiej ilości amoniaku, pod ciśnieniem 60 bar w temperaturze 150°C z użyciem niklu Raneya jako katalizatora [214]. Drugim przykładem jest redukcja monoazyny diketonu (4,4'-dimetylobenzilu) w obecności 10% palladu na węglu aktywnym, prowadzona w podwyższonej temperaturze ale pod ciśnieniem atmosferycznym. W wyniku reakcji następuje uwodornienie tylko jednego z dwóch wiązań C=N [215]. Znane są również reakcje katalitycznej redukcji wodorem azyn 2-(1-formylo-2-naftoksy)alkanianów metylu z użyciem palladu na węglu aktywnym prowadzące do otrzymania mieszaniny produktów, w której stwierdzono obecność jedynie diamin świadczący o redukcji dwóch wiązań C=N.

Nie obserwowano natomiast produktu hydrogenolizy wiązania N–N [216]. W ramach prowadzonych badań wykonano kontrolną próbę redukcji katalitycznej modelowej azyny **12a** z zastosowaniem 10% palladu na węglu aktywnym. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w mieszaninie metanolu i 1,2-dimetoksyetanu (1 : 1, obj. : obj.) przez 9 godzin. Pośród produktów reakcji nie stwierdzono obecności produktu jednoczesnego uwodornienia obu wiązań C=N i hydrogenolizy wiązania N–N, obecny natomiast był produkt uwodornienia jednego wiązania C=N.

Kolejno przeprowadzono wstępne próby redukcji azyny **12a** borowodorkiem sodu z dodatkiem kwasu octowego, wody amoniakalnej lub kwasowej żywicy jonowymiennej Amberlyst 15. Próby prowadzono w tetrahydrofuranie w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Azyna formyloestru **12a** nie ulegała redukcji w reakcjach z zastosowaniem kwasu octowego lub wody amoniakalnej. Użycie żywicy jonowymiennej prowadziło natomiast częściowo do otrzymania 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**). Następne próby z zastosowaniem triacetoksyborowodorku sodu również nie prowadziły do otrzymania pożądanego produktu. Użycie triacetoksyborowodorku sodu z dodatkiem kwasu octowego w tetrahydrofuranie, zarówno w temperaturze pokojowej, jak i podwyższonej, prowadziło jedynie do odzyskania nieprzereagowanej azyny. Podobnie, obserwowano brak reakcji w *N,N*-dimetyloformamidzie w zakresie temperatur 100–150°C. Natomiast, syntezy w 1,2-dichloroetanie prowadziły do otrzymania złożonej mieszaniny produktów, w której nie zidentyfikowano pożądanego produktu redukcji.

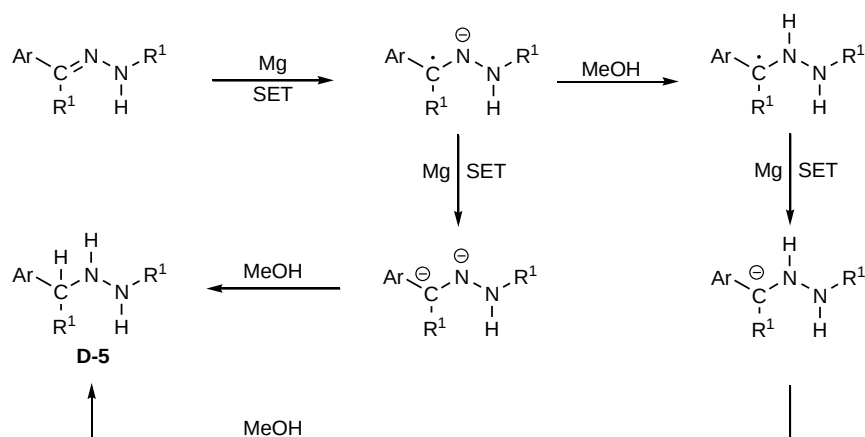
W dalszych badaniach podjęto próby wykorzystania metali rozpuszczalnych w reakcji redukcji grup azometinowych azyn **12**.

Z danych literaturowych wynika, iż zależnie od zastosowanego metalu rozpuszczalnego oraz stosowanych warunków reakcji możliwe jest otrzymanie różnych produktów redukcji. Przykładem jest redukcja azyny 2,4,5-trimetylobenzaldehydu (**D-1**) (Schemat 29), która prowadzona w środowisku kwaśnym, przy użyciu pyłu cynkowego prowadzi do 2,4,5-trimetylodibenzylaminy (**D-2**). Redukując ten sam związek amalgamatem sodu w środowisku alkaicznym można otrzymać dwa produkty reakcji. Zależnie od stopnia redukcji otrzymuje się hydrazon **D-3** lub hydrazynę **D-4**. Produkt **D-4** może być również otrzymany w wyniku następczej redukcji hydrazonu **D-3**. [217]



Schemat 29. Schemat redukcji azyny 2,4,5-trimetylobenzaldehydu (**D-1**) w różnych warunkach reakcji [217]

Mechanizm redukcji połączeń azometinowych w azynie metalami rozpuszczalnymi jest podobny do mechanizmu redukcji $>\text{C}=\text{N}-$ w hydrazonach. Redukcja hydrazonu za pomocą magnezu (Schemat 30) przebiega wg mechanizmu przeniesienia pojedynczego elektronu (ang. SET, single elektron transfer) i prowadzi do otrzymania anionorodnika, który może przyjąć kolejny elektron tworząc w konsekwencji dianion. Kolejno dianion ulega protonowaniu z utworzeniem produktu **D-5** [218].



Schemat 30. Redukcja wiązań azometinowych magnezem na przykładzie redukcji hydrazonów [218]

Alternatywnie, anionorodnik może ulegać protonowaniu do wolnego rodnika, który może przyjąć elektron w wyniku SET tworząc karboanion, który protonowany ulega przekształceniu w zredukowany produkt **D-5** [218]. W przypadku braku donora protonu może zachodzić dimeryzacja wolnych anionorodników [219]. Zastosowanie metali o wyższym stopniu utlenienia jak np. aluminium, magnez może sprzyjać tworzeniu się dimerów [220].

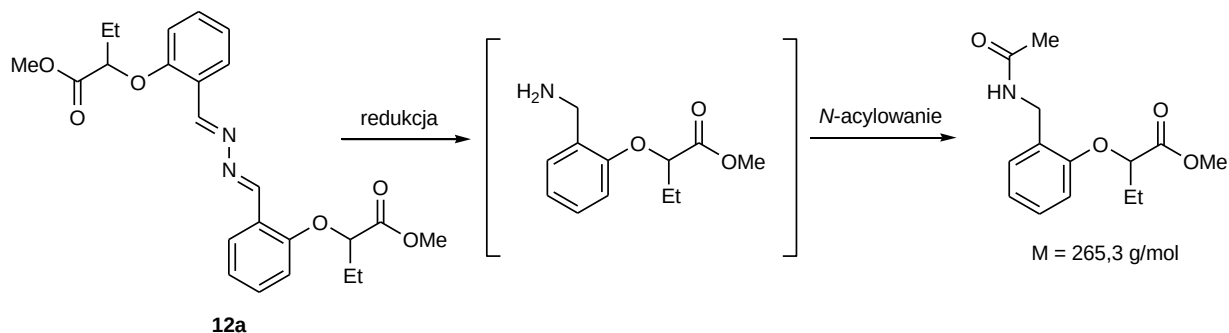
Opierając się na powyżej przedstawionych danych literaturowych, spośród możliwych do zastosowania metali, do dalszych badań wytypowano cynk, szczególnie ze względu na niską cenę, dostępność oraz łatwość i bezpieczeństwo stosowania. Modelową azynę **12a** poddano redukcji pyłem cynkowym w obecności kwasu octowego lub kwasu metanosulfonowego (MSA) jako aktywatorów. Z literatury znany jest przykład zastosowania pyłu cynkowego i MSA lub tetrachlorku tytanu w reakcji redukcyjnego sprzęgania aromatycznych azyn, prowadzący do otrzymania mieszaniny 1,2-diaminy oraz benzyloaminy [221].

Przeprowadzono próby reakcji, stosując dziesięciomolowy nadmiar zarówno reduktora, jak i aktywatora. Jako rozpuszczalnik stosowano tetrahydrofuran, etanol, acetonitryl lub kwas octowy. Reakcje prowadzono 4 lub 6 godzin w temperaturze pokojowej lub w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

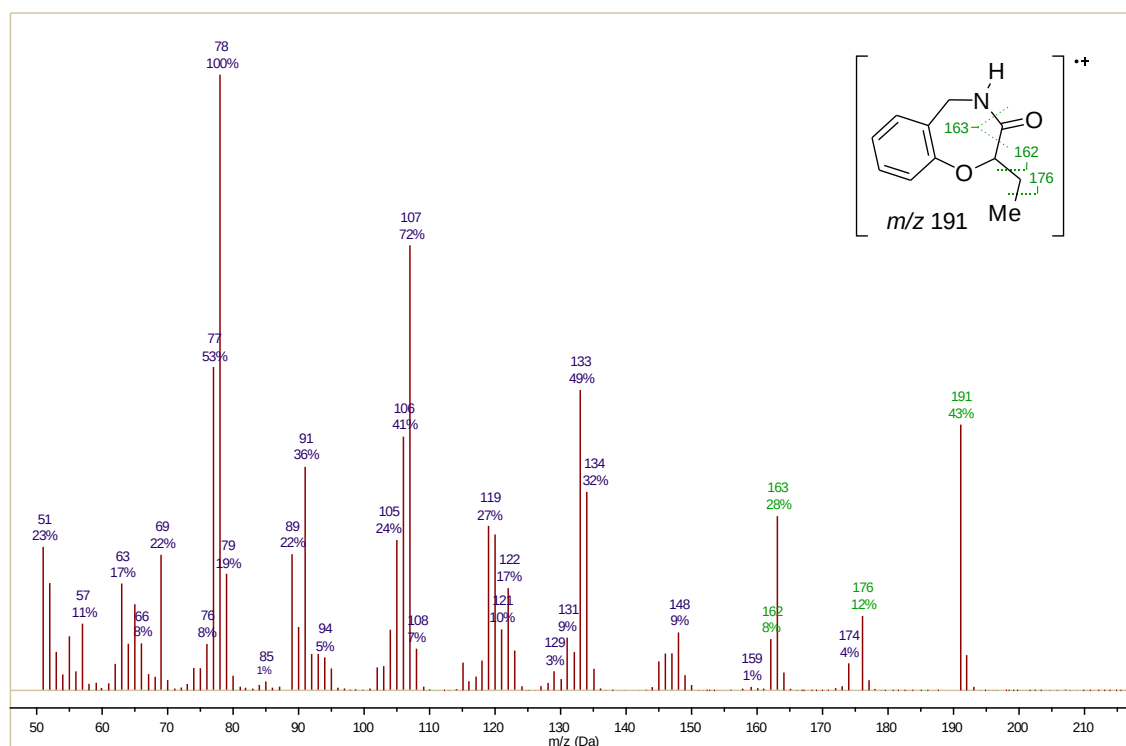
W wyniku przeprowadzonych prób otrzymano mieszaniny produktów. W oparciu o analizę widm masowych zidentyfikowano tylko niektóre produkty reakcji. Stwierdzono obecność pochodnej dibenzyloaminy o m/z 429 (33–44%). Powstawanie N,N' -dipodstawionych amin w reakcji redukcji azyn przy użyciu pyłu cynkowego (Schemat 29) obserwowano już we wcześniejszych badaniach prowadzonych przez Hardinga [217]. W próbie prowadzonej w podwyższonej temperaturze i z zastosowaniem kwasu octowego jako rozpuszczalnika zaobserwowano powstawanie pierwszorzędowej aminy, która w środowisku reakcji ulegała N -acylowaniu do amidu (Schemat 31). Analiza widma masowego potwierdziła obecność pik jonu molekularnego o m/z 265 odpowiadającego masie molowej amidu.

O pośrednim tworzeniu się 2-[2-(aminometylo)fenoksy]butanianu metylu świadczyć może również występowanie związku o masie molowej 191 g/mol, którego droga fragmentacji wskazuje na heterocykliczny układ benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu (Rysunek 44) [222]. Związek ten najprawdopodobniej powstał w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji pośrednio utworzonego 2-[2-(aminometylo)fenoksy]butanianu

metylu. We wszystkich próbach z wyjątkiem reakcji w apolarnym tetrahydrofuranie obserwowano powstawanie niewielkiej ilości cyklicznego związku (4–11%).



Schemat 31. Schemat powstawania amidu, jednego z produktów redukcji azyny **12a** pyłem cynkowym w środowisku kwasu octowego



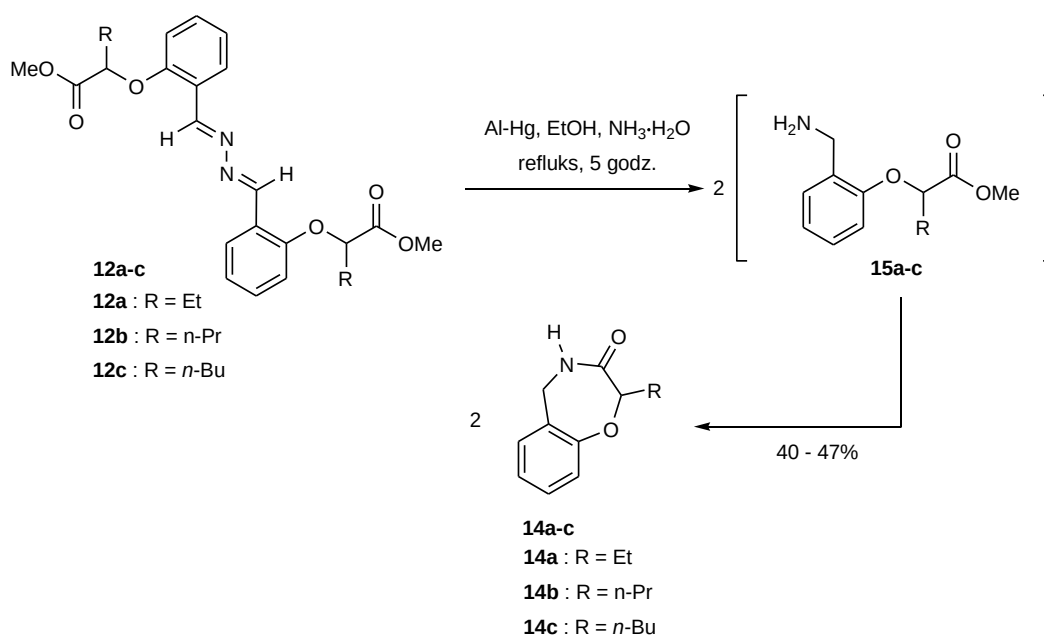
Rysunek 44. Widmo masowe 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu (**14a**)

Ze względu na powstawanie licznych produktów ubocznych w trakcie redukcji azyny **12a** pyłem cynkowym oraz stosunkowo małą ilość powstającego 2-[2-(aminometylo)fenoksy]butanianu metylu lub benzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu postanowiono przeprowadzić redukcję azyn **12** amalgamatem glinu. Z literatury znane są

przykłady wykorzystania amalgamatu glinu w reakcjach redukcyjnej cyklizacji azyn do benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów lub nafto[1,2-*f*][1,4]oksazepin-3(4*H*)-onów [216, 223].

Redukcję azyn **12a–c** przeprowadzono w ustalonych wcześniej warunkach za pomocą amalgamatu glinu w alkoholu etylowym w obecności katalitycznej ilości wody amoniakalnej. Reakcje prowadziło 5 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Otrzymane surowe produkty oczyszczano przez krystalizację z chloroformu i *n*-heksanu.

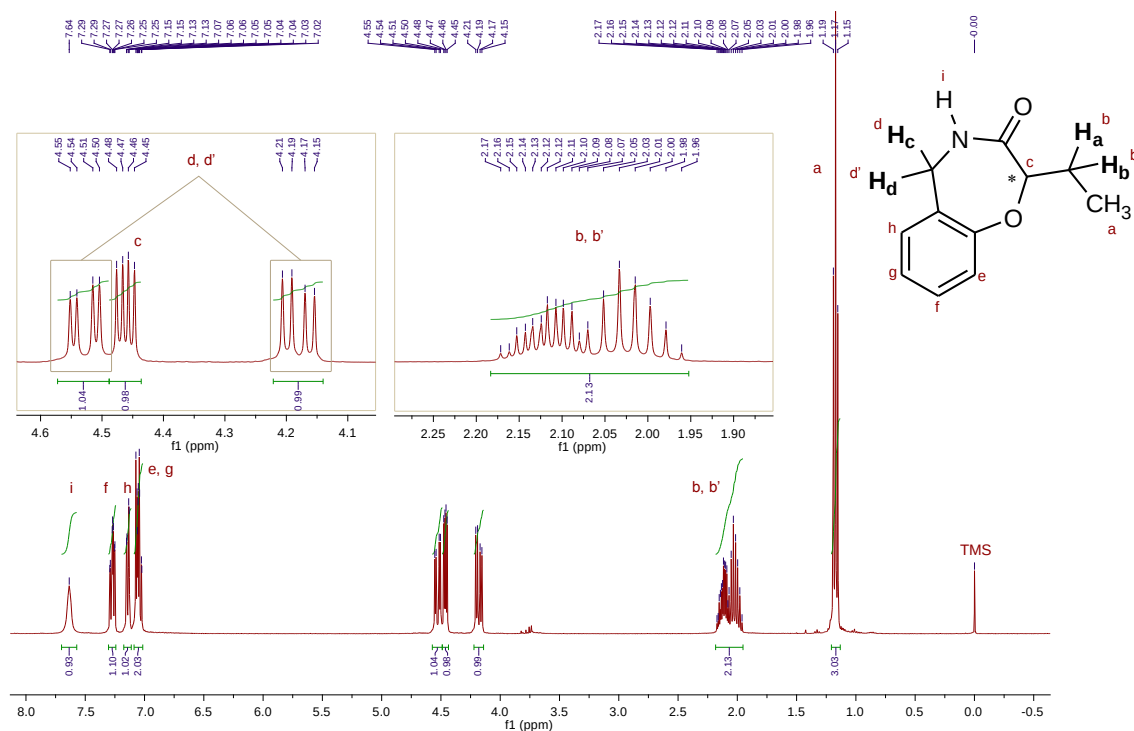
W reakcji obserwuje się powstawanie siedmioczłonowego heterocyklicznego układu 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu **14a–c** (Schemat 32) w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji pośrednio tworzącego się 2-[2-(aminometylo)fenoksy]alkanianu metylu **15a–c**. Cyklizacja przebiega poprzez nukleofilowy atak wolnej pary elektronów atomu azotu na karbonylowy atom węgla grupy estrowej i następnie eliminacji jonu metoksyowego pośrednio utworzonego pierwszorzędowego aminoestru **15** [137, 167].



Schemat 32. Schemat redukcji azyn **12a–c** amalgamatem glinu

W Tabeli 11 zestawiono struktury otrzymanych 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]-oksazepin-3(2*H*)-onów **14a–c** wraz z ich temperaturami topnienia oraz wydajnościami reakcji.

14	R ¹	t.t. [°C]	Wydajność [%] ^a
a	Et	106–108	46
b	<i>n</i> -Pr	104–106	47
c	<i>n</i> -Bu	101–103	40

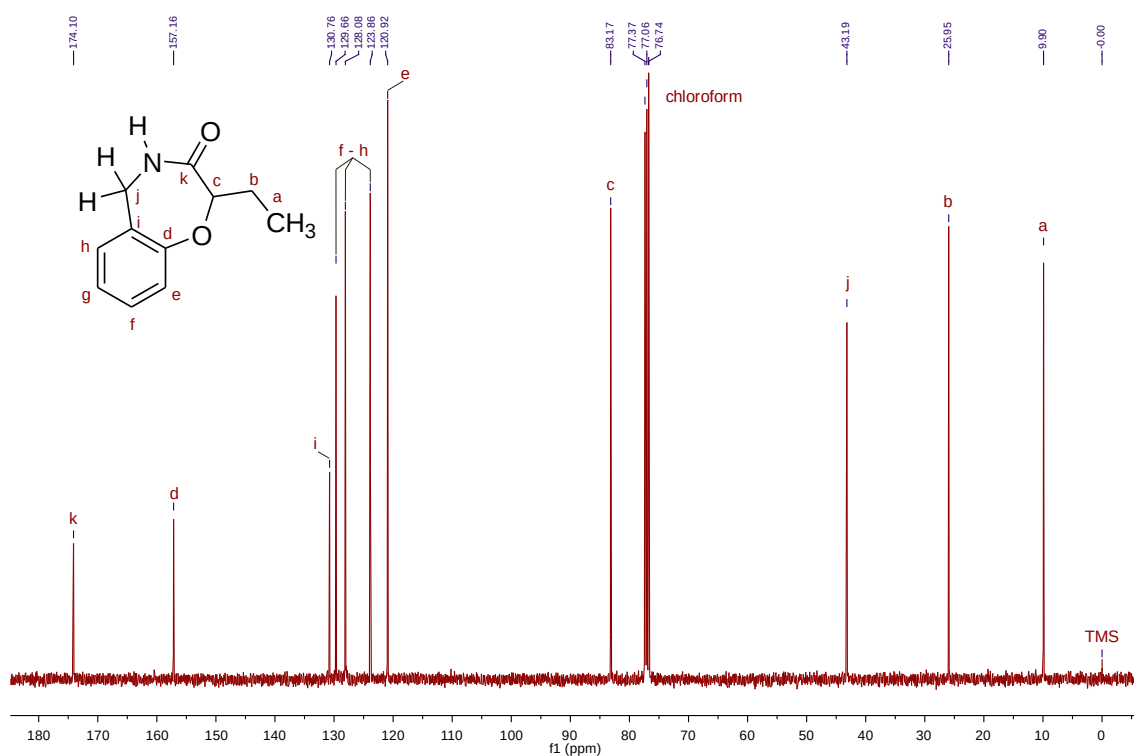


Brak singletu o przesunięciu chemicznym $\delta = 9,16$ ppm odpowiadającego dwóm atomom wodoru wiązania $\text{HC}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}$ typowo występującego w azynach [137] oraz występowanie sygnałów przy $\delta = 4,18$ ppm i $\delta = 4,53$ ppm protonów grupy $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ świadczy jednoznacznie o redukcji ugrupowań azometinowych. Sygnały te występują w postaci dwóch dubletów dubletów (4,18 ppm: $J_1 = 4,3$ Hz, $J_2 = 14,7$ Hz oraz 4,53 ppm: $J_1 = 6,2$ Hz, $J_2 = 14,7$ Hz) znacząco oddalonych od siebie, ale z widocznym tzw. efektem dachowym. Obecność dubletów dubletów jest wynikiem sprzęgania protonów $-\text{CH}_2-$ z sąsiadującym protonem grupy $\text{N}-\text{H}$. W przypadku *N*-podstawionych 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów (**9b**, Rysunek 49), gdzie atom wodoru grupy $\text{H}-\text{N}-$ jest podstawiony, nie obserwuje się sprzęgania protonów obu grup. Potwierdzeniem otrzymania cyklicznej struktury jest także brak singletu przy $\delta = 3,74$ ppm, który występuje w strukturze azyny **12a** i związany jest z obecnością trzech protonów ($-\text{OCH}_3$) w grupie estrowej, która bierze bezpośredni udział w wewnątrzcząsteczkowej aminolizie.

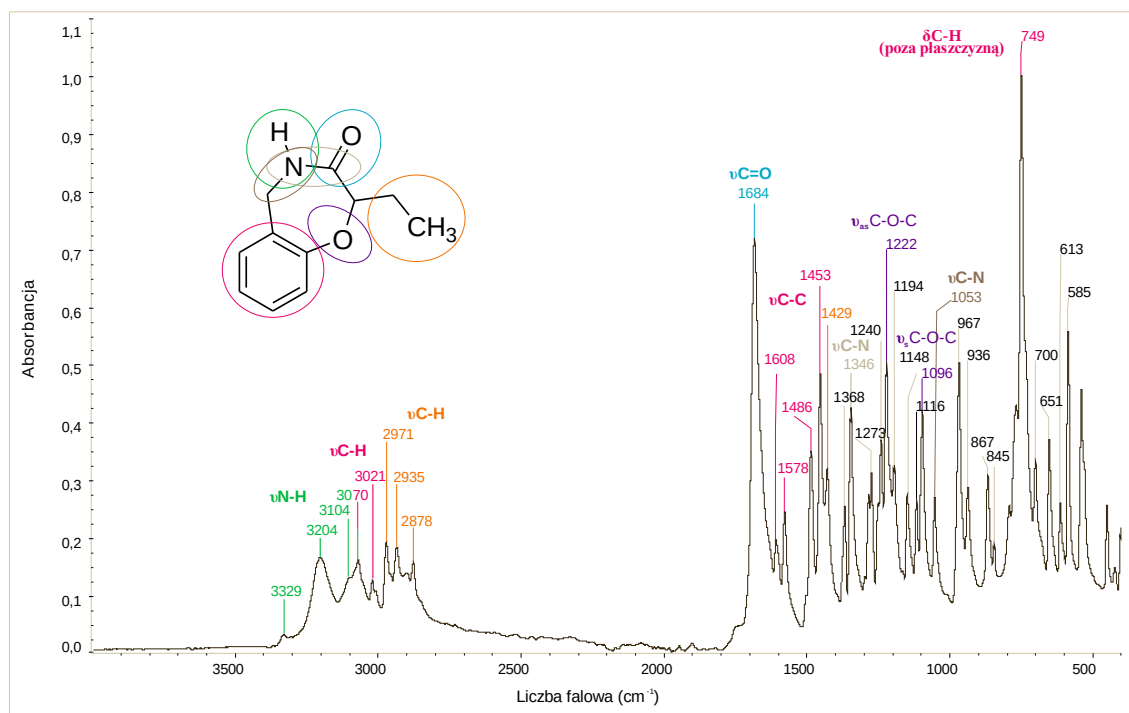
Analizując widmo ^{13}C NMR badanego związku **14a** (Rysunek 46) obserwuje się zanik sygnału węgla $-\text{C}=\text{N}$ przy $\delta = 157,38$ ppm oraz pojawienie się nowego sygnału grupy $-\text{CH}_2-$ przy $\delta = 43,19$ ppm świadczącego o redukcji wiązania azometinowego w azynie **12a**. Dodatkowym potwierdzeniem otrzymanej cyklicznej struktury 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu (**14a**) jest zanik sygnału węgla $-\text{OCH}_3$ grupy estrowej wyjściowej azyny **12a** przy 52,24 ppm oraz zmiana przesunięć chemicznych sygnałów $>\text{C}=\text{O}$ i $-(\text{CH})-$ w stronę niższego natężenia pola tj. odpowiednio z 171,7 ppm do 174,1 ppm oraz 78,01 ppm do 83,2 ppm w odniesieniu do odpowiednich sygnałów wyjściowej azyny **12a**.

Widmo masowe otrzymanego benzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu **14a** przedstawiono omawiając redukcję azyn **12a** pyłem cynkowym (Rysunek 44).

Kolejnym potwierdzeniem utworzonego układu 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]-oksazepin-3-onu (**14a**) jest występowanie charakterystycznych dla tej grupy funkcyjnej pasm absorpcji na widmie w podczerwieni (Rysunek 47). Pasma drgań rozciągających $\nu(\text{C}=\text{O})$ grupy amidowej widoczne jest przy 1684 cm^{-1} . Liczne pasma w zakresie $3329-3070\text{ cm}^{-1}$ związane są z drganiami rozciągającymi $\nu(\text{N}-\text{H})$. Drgania rozciągające $\nu(\text{C}-\text{N})$ obserwowane są poprzez pasma absorpcji przy 1346 cm^{-1} oraz 1053 cm^{-1} . Obszar od 1608 cm^{-1} do 1429 cm^{-1} głównie przypisany jest drganiom rozciągającym w pierścieniu aromatycznym oraz drgań deformacyjnych $\text{C}-\text{H}$ w płaszczyźnie.



Rysunek 46. Widmo ^{13}C NMR 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu (**14a**)



Rysunek 47. Widmo absorpcyjne w podczerwieni 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu (**14a**)

Proces redukcji azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu (**12a–c**) połączony z hydrogenolizą wiązania N–N może być uważany za pośrednią metodę syntezy cyklicznych amidów. Może być to szczególnie przydatne w reakcjach, w których metody bezpośredniej syntezy amidów są nieskuteczne. Ponadto, otrzymany układ może stanowić podstawowy szkielet w poszukiwaniu nowych aktywnych biologicznie związków.

6. Cyklizacja aminoestrów do *N*-podstawionych 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów

Zainteresowanie syntezą nowych związków opartych na szkielecie benzo[1,4]oksazepiny lub jej oksa pochodnych związane jest szerokim spektrum aktywności biologicznej i farmakologicznej jakie wykazują te związki. Większość metod syntezy pochodnych 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu obejmuje wykorzystanie pośrednio otrzymywanych dwufunkcyjnych reagentów, które na drodze wewnątrzcząsteczkowych reakcji umożliwiają zamknięcie siedmioczłonowego pierścienia. Utworzenie wiązania zamykającego układ heterocykliczny może następować między atomami 1–2 [140, 141, 224], 3–4 [138, 139] lub rzadziej 5–5a [225].

Jedną z najpopularniejszych strategii syntezy pochodnych układu 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu opiera się na wykorzystaniu reduktywnego aminowania odpowiednich 2-hydroksybenzaldehydów lub ketonów w celu otrzymania dwufunkcyjnych prekursorów heterocyklicznego układu — aminoalkoholi, które na drodze kolejnych przemian ulegają wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji z zamknięciem pierścienia między atomami 1–2.

W niniejszej pracy postanowiono otrzymać pochodne układu 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu stosując strategię opartą na reakcji wewnątrzcząsteczkowej aminolizy dwufunkcyjnych produktów reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu — aminoestrów 7. W tej strategii zakłada się zamknięcie pierścienia heterocyklicznego w wyniku utworzenia wiązania między atomami 3–4 w reakcji wewnątrzcząsteczkowej aminolizy grupy estrowej za pomocą drugorzędowej aminy.

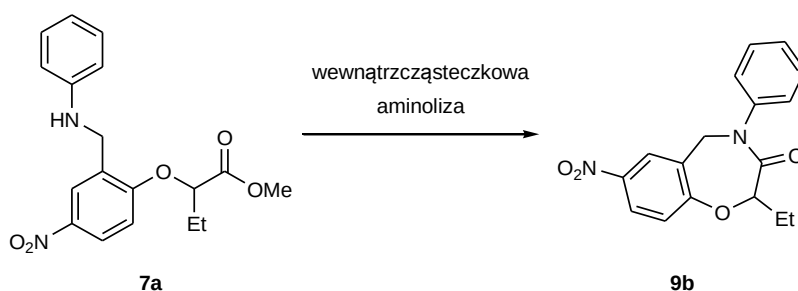
Większość reakcji bezpośredniej aminolizy estrów alkilowych lub arylowych wymaga bardzo ostrych warunków tj. wysokiej temperatury i długiego czasu reakcji lub zastosowania silnych zasadowych reagentów takich jak np. wodoroków sodu lub potasu, czy metanolanu sodu.

W literaturze prezentowane są nieliczne prace dotyczące badań nad mechanizmem reakcji wewnątrzcząsteczkowej aminolizy estrów alifatycznych. Dotyczą one przede wszystkim reakcji, gdzie pierwszorzędowa grupa aminowa pełni rolę nukleofila. W pracach tych wykazano odmienną mechanizm reakcji wewnątrzcząsteczkowej aminolizy estrów od reakcji dwucząsteczkowych oraz podkreślono występowanie różnic w mechanizmie reakcji

w obrębie różnych estrów. Steryczne dopasowanie nukleofila związane z możliwością tworzenia układów 5-, 6-członowych, wartość pK_a nukleofila oraz łatwość odszczepienia grupy odchodzącej substratu pełnią istotną rolę w występującym mechanizmie reakcji. W większości przypadków wewnątrzcząsteczkowej aminolizy estrów obserwuje się wyraźny mechanizm ogólnej katalizy zasadowej, który może przebiegać poprzez neutralny lub protonowany tetraedryczny związek pośredni. Aczkolwiek, znane są również przykłady, gdy aminoliza może przebiegać według ogólnej katalizy kwasowej, jak ma to miejsce w przypadku estru fenyłowego kwasu 2-(aminometylo)benzoowego oraz estru trifluoroetylowego tego samego kwasu w określonym zakresie pH. [226–228]

Wewnątrzcząsteczkowa aminoliza otrzymanych w pracy aminoestrów **7** jest utrudniona i wymaga specjalnych warunków reakcji ze względu na obecność między innymi drugorzędowej grupy aminowej, która jest zdecydowanie słabszym nukleofilem w porównaniu z pierwszorzędową grupą aminową. Dodatkowo, grupa ta znajduje się w sąsiedztwie dwóch pierścieni aromatycznych, które stanowią swoistą zawadę steryczną. Rodzaj grupy odchodzącej również pełni ważną rolę w reakcji. W omawianych aminoestrach **7** jest to słabo odchodząca grupa metoksylova. Dodatkowo, w związkach **7** mogą występować wiązania wodorowe, uniemożliwiające osiągnięcie konformacji pozwalającej na zajście reakcji. W wyniku reakcji wewnątrzcząsteczkowej aminolizy aminoestrów **7** tworzy się nowy 7-członowy układ heterogeniczny. Wewnątrzcząsteczkowa aminoliza do skondensowanych 5- i 6-członowych laktamów zachodzi znacznie łatwiej niż do układów 7-członowych.

Badania procesu wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji prowadzono dla modelowego związku 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**7a**) (Schemat 33).



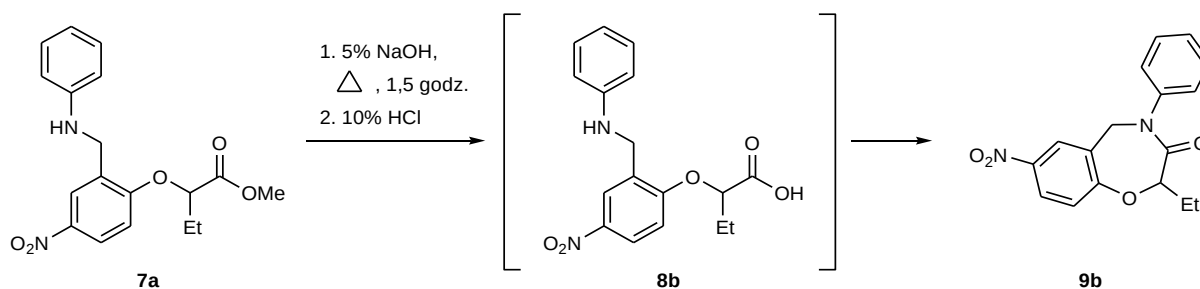
Schemat 33. Wewn\ddot{a}trzc\ddot{a}steczkowa aminoliza 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**7a**)

Przeprowadzono szereg prób z zastosowaniem różnych warunków reakcji, zmieniano zarówno rodzaj rozpuszczalnika, aktywatora, jak i czas oraz temperaturę reakcji. W badaniach

użyto następujące rozpuszczalniki: metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,2-dichloroetan, *N,N*-dimetyloformamid, dimetylosulfotlenek, chlorek tionylu. Syntezy prowadzono także w kwasach takich jak: kwas chlorowodorowy, kwas octowy czy polifosforowy lub w wodnym roztworze wodorotlenku sodu. W pracy badano wpływ katalizatora na przebieg cyklizacji. Spośród zasad do badań wybrano: węglan potasu, chlorek amonu, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO), trietyloaminę, 4-dimetylaminopirydynę (DMAP) oraz *tert*-butanolan potasu (*tert*-BOK) w ilości 20–30% mol. Natomiast, jako katalizator o charakterze kwasowym wybrano żel krzemionkowy z żywicą jonowymienną Amberlyst 15 lub kwasem octowym. Ponadto, przeprowadzono próby syntez w obecności *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu — popularnego czynnika sprzęgającego wykorzystywanego w syntezie amidów lub estrów w reakcji amin i kwasów karboksylowych. Większość reakcji prowadzono we wrzeniu rozpuszczalnika. Zależnie od użytego rozpuszczalnika temperatura reakcji wahała się od 50°C do 160°C. W przypadku zastosowania kwasu polifosforowego proces prowadzono w temperaturze 110°C lub 160°C. Gdy proces prowadzono w obecności silnych zasad takich jak np. *tert*-BOK reakcje prowadzono w temperaturze otoczenia. Czas reakcji wahał się w od 1 do 48 godzin.

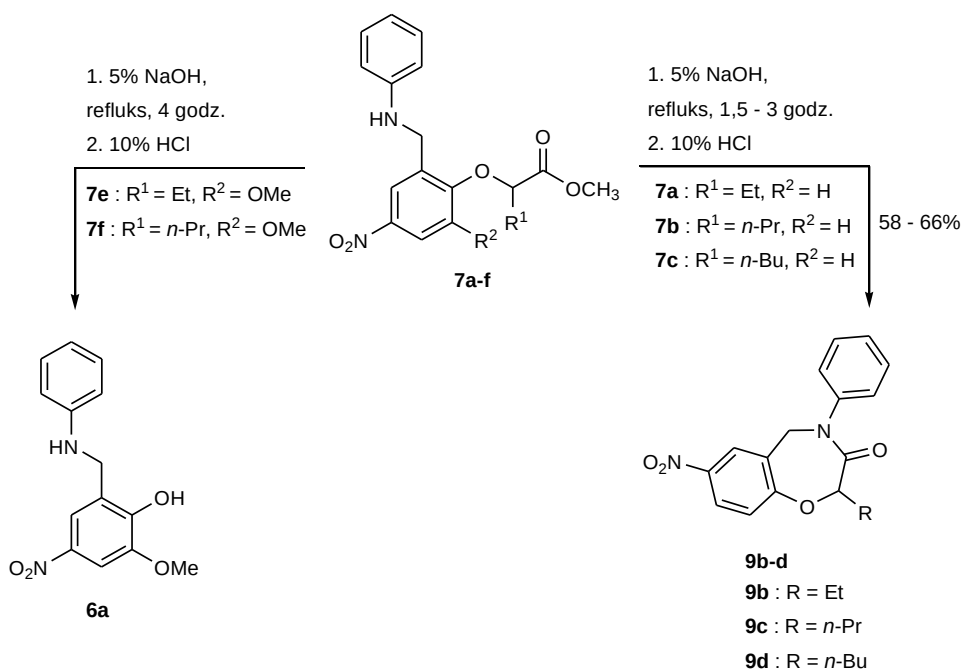
Pomimo przeprowadzonych wielu prób, w większości przypadków nie zaobserwowano powstawania choćby śladowych ilości pożądanego produktu cyklizacji **9b**. W reakcjach odzyskiwano substrat **7a**, związek ten charakteryzował się dużą stabilnością i odpornością na rozkład lub inne przemiany. Jedynie stosując kwas octowy zaobserwowano tworzenie się niewielkich ilości cyklicznego produktu **9b**, aczkolwiek jego względny udział procentowy w mieszaninie poreakcyjnej stanowił około 1% (określony z chromatogramów GC). W tym samym przypadku obserwowano nieznaczny rozpad substratu **7a** prowadzący do *N*-fenyloacetamidu. Podobnie około 1% pożądanego produktu uzyskano stosując *tert*-BOK w tetrahydrofuranie i prowadząc reakcje w temperaturze otoczenia przez 24 godzin. Natomiast, w przypadku reakcji z zastosowaniem kwasu polifosforowego w 160°C przez jedną godzinę otrzymano produkt, który nie był rozpuszczalny w większości dostępnych rozpuszczalników organicznych.

Prowadząc natomiast reakcję w 5% wodnym roztworze wodorotlenku sodu w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika otrzymano 2-etylo-4-fenilo-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-on (**9b**). W zasadowych warunkach reakcji aminoestry **7a** mogą ulegać hydrolizie do aminokwasów **8b**, które następnie ulegają wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji do heterocyklicznego związku **9b** (Schemat 34).



Schemat 34. Zasadowa hydroliza aminoestru **7a** połączona z wewnątrzcząsteczkową cyklizacją pośredniego aminokwasu **8b** do układu 4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu

W wyniku hydrolizy zasadowej aminoestrów **7a–c** otrzymano cykliczne produkty **9b–d** z wydajnością 58–66% (Schemat 35). Reakcje we wrzącym rozpuszczalniku prowadzono do momentu całkowitego rozpuszczenia się aminoestrów **7**. Czas reakcji wynosił 1,5; 3 lub 2 godziny odpowiednio dla związków **7a**, **7b** oraz **7c**. Próby hydrolizy pochodnych **7e–f**, zawierających dodatkową grupę metoksyową w pierścieniu aromatycznym, prowadziły do rozpadu wiązania eterowego i otrzymania 2-metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)-metylo]fenolu (**6a**) (Schemat 35).



Schemat 35. Hydroliza zasadowa aminoestrów **7a–f**

Struktury otrzymanych pochodnych **9b–d** potwierdzono za pomocą NMR, IR oraz GC–MS. Analizę struktury wybranego układu cyklicznego **9b** zaprezentowano na końcu

niniejszego rozdziału, wyniki dla pozostałych produktów **9** zestawiono w części doświadcznej (rozdział 11.17.).

Zastosowanie temperatur powyżej 200°C, bez użycia rozpuszczalników również umożliwiło syntezę pożądanego układu heterocykliczny (Tabela 12). Prowadząc termiczną cyklizację w zakresie temperatur 200–205°C możliwe jest otrzymanie heterocyklicznego produktu **9b** z wydajnością 17% po 2 godzinach i 60% po 10 godzinach prowadzenia procesu.

Tabela 12. Warunki termicznej cyklizacji
2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**7a**)

Lp.	Aktywator	Czas reakcji [godz.]	Wydajność 9b [%] ^a
1.	–	2	17
2.	–	6	56
3.	–	10	60
4.	–	12	68
5.	żel krzemionkowy	2	26
6.	żel krzemionkowy	6	86
7.	żel krzemionkowy/ Amberlyst 15	2	15

^awydajność określono na podstawie analizy GC

Zastosowanie żelu krzemionkowego pozwoliło zwiększyć wydajność procesu do 86% po czasie 6 godzin. Należy jednak podkreślić, że termiczny proces cyklizacji aminoestru **7a** prowadzi również do częściowego rozkładu substratu, a powyżej temperatury 210°C do rozkładu i zwęglania zarówno substratu jak i produktu.

Nieaktywowany żel krzemionkowy jest łagodnym środkiem osuszającym, który zazwyczaj nie pełni roli katalitycznej w reakcjach chemicznych. Aczkolwiek, gdy jest on ogrzewany, obserwuje się liczne zmiany zachodzące na jego powierzchni prowadzące do zwiększenia jego aktywności. W temperaturze 120–200°C następuje utrata wody związanej, a powyżej tej temperatury następuje dehydroksylacja grup silanolowych prowadząca do otrzymania mostków siloksanowych. Aktywacja SiO₂ w temp. 700°C prowadzi do otrzymania hydrofobowej powierzchni o łagodnych właściwościach kwasowych i wysokiej

aktywności w kierunku amidowania. W badaniach nad bezpośrednią syntezą amidów z kwasów karboksylowych i amin wykazano wysoką aktywność kalcynowanego SiO_2 . Ponadto stwierdzono jego wyższą aktywność w porównaniu z innymi katalizatorami bazującymi na metalach lub kwasach Lewisa (FeCl_3 , ZnCl_2) osadzonych na krzemiance [229]. Katalityczne właściwości SiO_2 potwierdzono w bezpośredniej syntezie amidów z różnych kwasów karboksylowych i pierwszo- lub drugorzędowych amin. Porównawcze badania z użyciem innych czynników odwadniających (osuszających) nie prowadziły do tak dobrych wydajności jak w przypadku użycia żelu krzemionkowego, podkreślając tym samym jego dodatkową katalityczną rolę w reakcji [230].

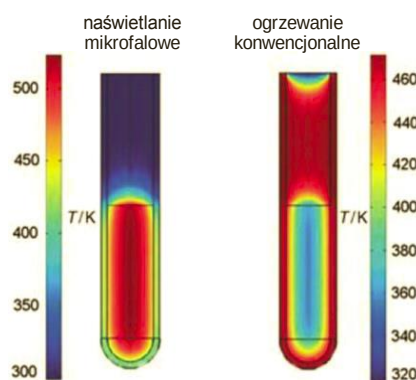
Podobnie, w pracy obserwowano pozytywny wpływ żelu krzemionkowego na przebieg termicznej cyklizacji aminoestru **7a**, który upatrywany jest w jego kwasowych właściwościach i działaniu dehidrującym.

Alternatywą dla termicznej cyklizacji aminoestrów **7**, w której stosuje się konwencjonalne ogrzewanie jest zastosowanie naświetlania mikrofalowego. Metodologia prowadzenia syntez organicznych wspomaganych promieniowaniem mikrofalowym polega na wykorzystaniu bezpośredniego pochłaniania energii przez polarne reagenty i rozpuszczalniki. Pochłonięta przez molekuły energia mikrofalowa ulega przemianie w energię kinetyczną rotacji dipoli i ruchu wahadłowego jonów. Wzmoczony ruch molekuł wywołuje ich wzajemne tarcie, które skutkuje wzrostem uśrednionej temperatury mieszaniny reakcyjnej. Efekt termiczny jest tym większy im bardziej polarne są reagenty lub medium reakcyjne [231].

W literaturze znanych jest wiele prac podkreślających liczne zalety i korzyści płynące z zastosowania naświetlania mikrofalowego w reakcjach organicznych w porównaniu z konwencjonalnym ogrzewaniem. W tradycyjnych technikach wykorzystujących łaźnie olejowe, piaskowe oraz płaszcze grzewcze często wytwarzany jest gradient temperatury w obrębie próbki, którego można uniknąć stosując naświetlanie mikrofalowe (Rysunek 48).

Ponadto, tradycyjne metody ogrzewania są raczej wolne, a dodatkowo w mieszaninie reakcyjnej mogą występować lokalne obszary przegrzania prowadzące do degradacji reagentów. Przeciwnie, w reakcjach mikrofalowych, promieniowanie przechodzi przez ściany naczynia reakcyjnego i dostarczone jest bezpośrednio do reagentów i rozpuszczalników z pominięciem ścian reaktora [233]. Wynikiem występowania specyficznych efektów mikrofalowych może być przyspieszenie reakcji i/lub zmiany jej selektywności. Makroskopowa temperatura mieszaniny reakcyjnej wynikająca z sumy wszystkich efektów

jest taka sama jak przy konwencjonalnym dostarczaniu energii. Reakcje z wysokimi wymogami energetycznymi pozwalają osiągnąć najlepsze efekty, pod warunkiem, że substraty i produkty są trwałe w środowisku reakcji oraz są dostatecznie polarne aby pochłaniać promieniowanie mikrofalowe [231].



Rysunek 48. Odwrócony gradient temperatury mieszaniny reakcyjnej obserwowany po jednej minucie ogrzewania promieniowaniem mikrofalowym oraz za pomocą konwencjonalnego ogrzewania – łaźnią olejową [232].

Syntezy z wykorzystaniem naświetlania mikrofalowego przeprowadzono w Instytucie Chemii Wydziału Nauk Ścisłych Uniwersytetu Przyrodniczo-Humanistycznego w Siedlcach. Reakcje prowadzono w układzie otwartym w aparacie Synthewave 402. Temperaturę reakcji kontrolowano regulując moc pobieraną przez magnetron poprzez sprzężenie reaktora z komputerem. Mieszanina reakcyjna znajdująca się w obracającym naczyniu reakcyjnym była naświetlana mikrofalami zogniskowanymi. Pomiar temperatury odbywał się poprzez czujnik IR umieszczony u dołu naczynia reakcyjnego ze specjalnym okienkiem pomiarowym.

Ze względu na ograniczony czas i ilość dostępnych substratów wykonano jedynie wstępne próby cyklizacji mające na celu nakreślenie możliwości wykorzystania naświetlania mikrofalami w reakcjach syntezy 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3-(2*H*)-onów i wyznaczenia ewentualnego dalszego kierunku badań.

Dla modelowego związku **7b** przeprowadzono wstępne próby wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji do heterocyklicznego układu **9c** z użyciem naświetlania mikrofalowego. Pierwsze próby wykonano w glikolu trietylenowym (TEG) w cyklu dwóch 30 minutowych grzań, utrzymując temperaturę reakcji 140°C (próba 1, Tabela 13). Jednakże próby te nie prowadziły do otrzymania cyklicznego produktu **9b**, odzyskano nieprzereagowany substrat **7b**. Gdy temperaturę reakcji podniesiono do 160°C w drugim

cyklu grzania (próba 3, Tabela 13), obserwowano częściową degradację reagentów – zwęglenie próbki, a substrat odzyskano jedynie z wydajnością 55%. Na tworzenie się cyklicznego produktu nie miał wpływu dodatek żelu krzemionkowego w przyjętych warunkach (próba 4, Tabela 13), który w przypadku termicznej cyklizacji zwiększał wydajność reakcji (Tabela 12). Może wskazywać to na odmienny przebieg reakcji w przypadku zastosowania grzania za pomocą promieniowania mikrofalowego, jak ma to miejsce w przypadku niektórych reakcji transestryfikacji wspomaganych mikrofalami [234] lub może być wynikiem niewystarczającego czasu reakcji. Zastosowanie dichlorku cynku wpłynęło znacząco na formowanie się produktu **9b**, prowadząc do zwiększenia wydajności do 61% (próba 2, Tabela 13). Gdy prowadzono analogiczną reakcję, bez udziału promieniowania mikrofalowego w temperaturze 140°C przez 30 minut, nie obserwowano tworzenia się produktu cyklicznego.

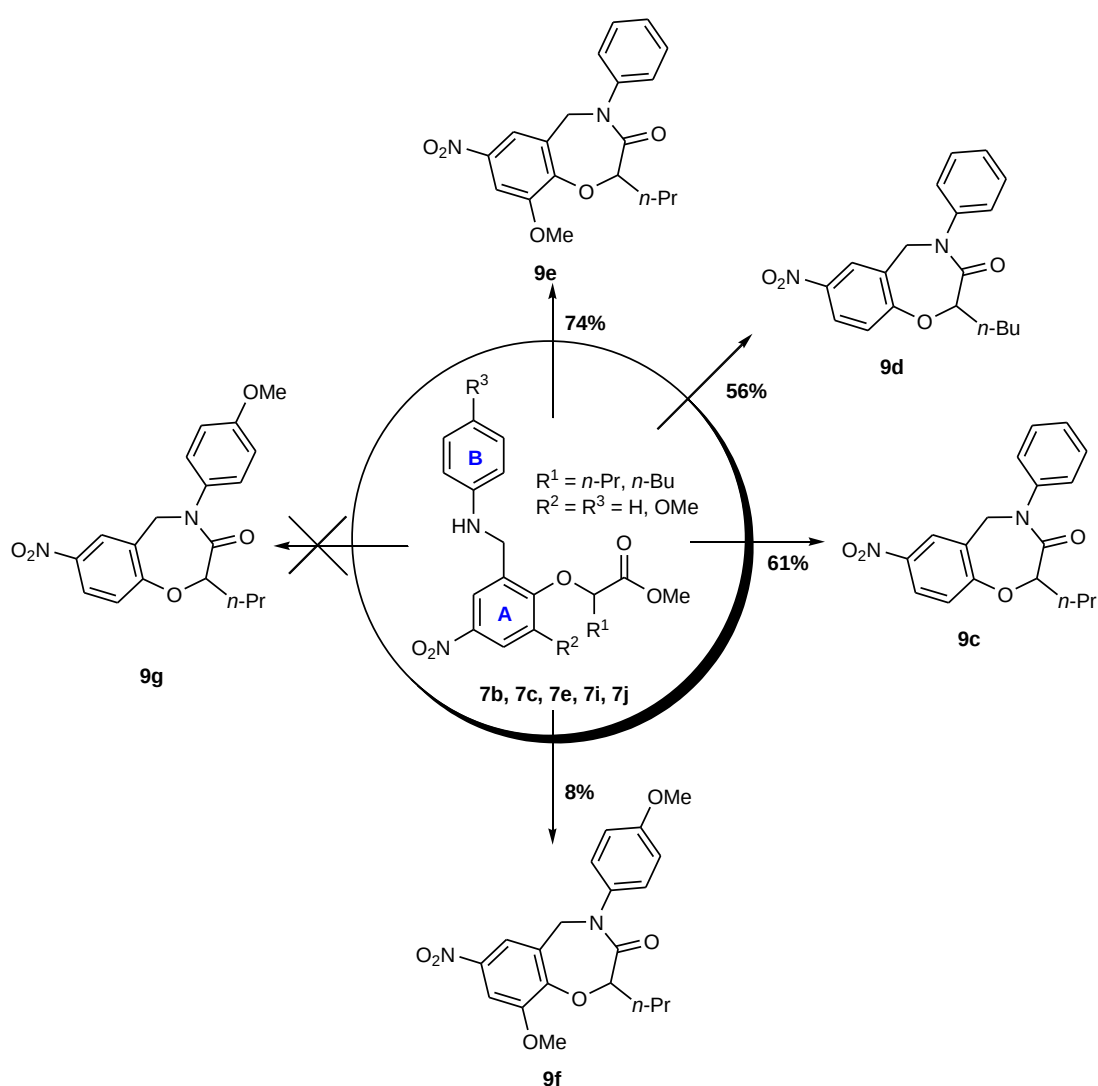
Tabela 13. Próby cyklizacji 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanianu metylu (**7b**) w TEG wspomagane mikrofalami

Lp.	Aktywator/ katalizator	Czas reakcji [min.]	Temperatura reakcji [°C]	Wydajność	
				9c [%] ^a	7b [%] ^a
1.	–	1) 30	140	–	100
		2) 30	140		
2.	ZnCl ₂	15	140	61	39
3.	ZnCl ₂	1)15	140	–	100 ^b
		2)15	160		
4.	SiO ₂	15	140	–	100

^awydajność określono na podstawie analizy GC, ^bobserwowano degradację substratu

W literaturze znane są przykłady zastosowania dichlorku cynku w reakcji bezpośredniej syntezy amidów z kwasów karboksylowych i amin [235], gdzie kwas Lewisa aktywuje grupy karbonyłowe kwasu, zwiększając ich elektrofilowość i promuje atak nukleofilowy aminy [235, 236]. Należy jednak podkreślić brak doniesień literaturowych dotyczących katalitycznego wpływu ZnCl₂ w reakcjach aminolizy estrów. Działanie katalityczne innego kwasu Lewisa — trichlorku glinu (AlCl₃) w układzie z trietyloaminą

zostało potwierdzone w syntezie amidów z aryloamin i różnych estrów [237]. Poprzez zwiększenie elektrofilowości grupy karbonylowej w estrze, w wyniku jej koordynacji z metalem w katalizatorze, możliwe jest obniżenie energii aktywacji reakcji. Użycie wymienionego układu AlCl_3/TEA w reakcji *N*-acylacji aniliny za pomocą octanu etylu skutkuje nawet zmianą procesu endotermicznego w egzotermiczny [237]. Stąd dichlorek cynku w reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji aminoestrów **7b** w warunkach naświetlania mikrofalowego pełni prawdopodobnie rolę katalizatora i czynnika grzewczego. Dla wybranych aminoestrów (**7b**, **7c**, **7e**, **7i**, **7j**) przeprowadzono próby reakcji cyklizacji wspomagane mikrofalami (Schemat 36).



Schemat 36. Reakcje cyklizacji wybranych aminoestrów **7** w warunkach mikrofalowych

Środowisko reakcji stanowił 0,16 M roztwór ZnCl_2 w bezwodnym TEG. Naświetlaniu mikrofalami poddano mieszaninę reakcyjną w stosunku 0,45 ml medium reakcyjnego oraz 0,14 milimola odpowiedniego aminoestru **7**.

Reakcja cyklizacji aminoestru **7c** różniącego się od modelowego związku **7b** długością łańcucha alifatycznego, prowadziła do otrzymania produktu cyklicznego **9d** z podobną wydajnością (56%). W kolejnych próbach badano wpływ grupy metoksyłowej wprowadzonej do struktury modelowego aminoestru **7b** na przebieg reakcji. Obecność tej grupy w pierścieniu aromatycznym **A** związku **7e** sprzyja tworzeniu się produktu cyklicznego **9e**, który otrzymano z najwyższą wydajnością 74%.

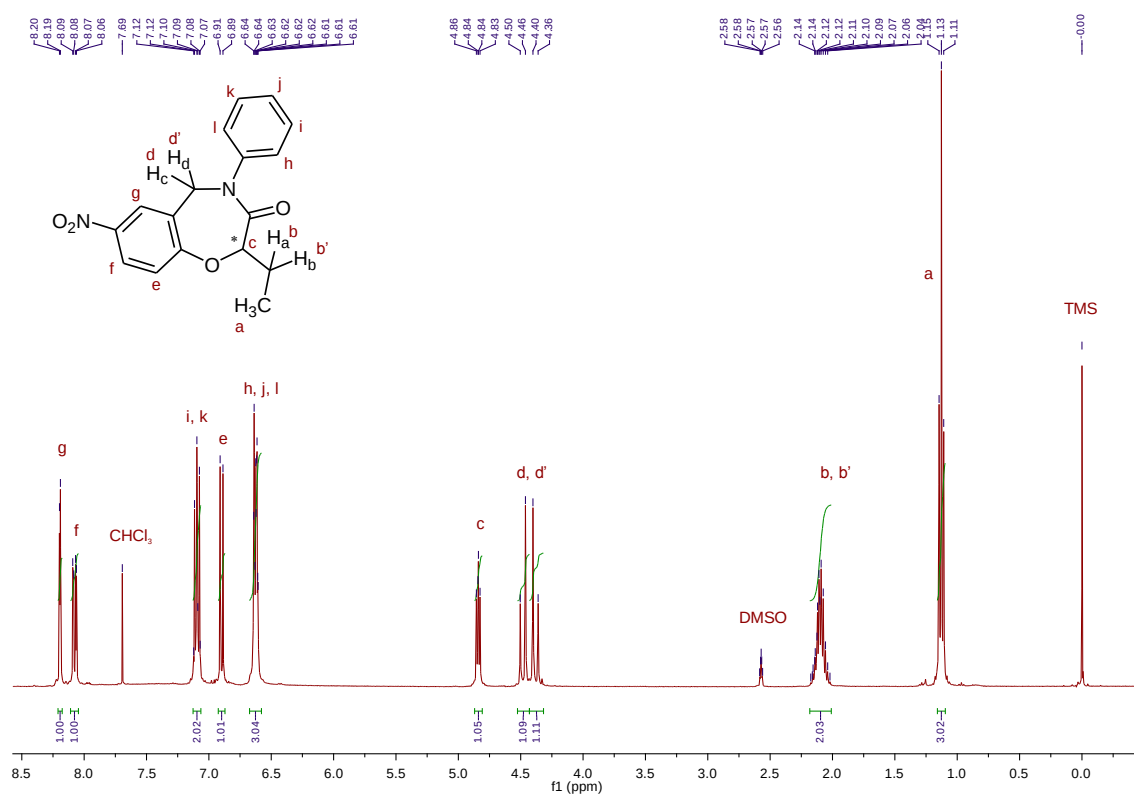
Przeciwnie, wprowadzenie grupy metoksyłowej do pierścienia aromatycznego **B** modelowego związku negatywnie wpłynęło na przebieg reakcji cyklizacji aminoestrów **7i** i **7j**, skutkując w bardzo niskiej wydajności w reakcji pochodnej **7j** czy nawet całkowitym brakiem reakcji cyklizacji związku **7i**. Dodatkowo, w obu przypadkach następował częściowy rozpad aminoestrów **7i** i **7j** z odszczepieniem cząsteczki 4-metoksyaniliny.

Badania związków cyklicznych **9c–f** otrzymanych w reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji wspomaganej promieniowaniem mikrofalowym, ze względu na otrzymaną bardzo małą ilość, zostały ograniczone do analiz GC–MS.

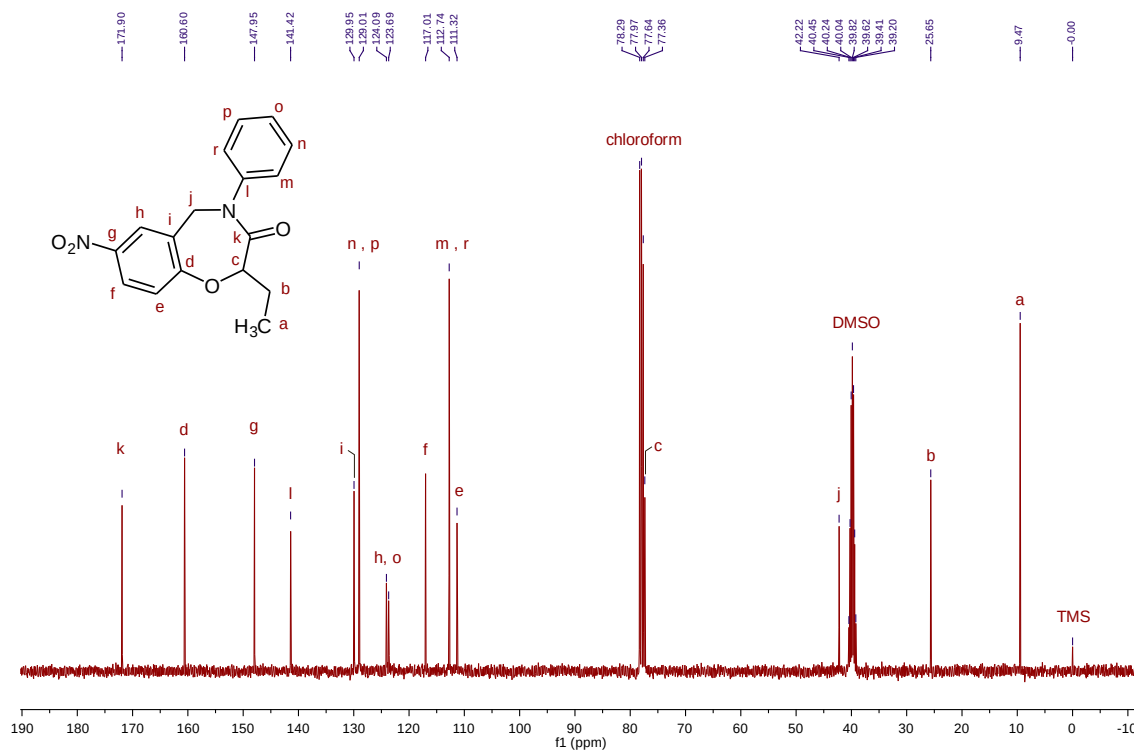
Natomiast, struktury związków cyklicznych **9b** i **9d** otrzymanych w wyniku zasadowej hydrolizy potwierdzono następującymi metodami spektroskopowymi: ^1H i ^{13}C NMR, IR oraz GC–MS. Analizę wyników przedstawiono dla modelowego związku: 2-etylo-4-fenilo-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu (**9b**).

Potwierdzeniem otrzymania cyklicznego produktu (**9b**) na widmie ^1H NMR jest brak singletu przy $\delta = 3,78$ ppm, pochodzącego od trzech protonów odchodzącej grupy OCH_3 w grupie estrowej oraz brak sygnału protonu grupy aminowej (Rysunek 49).

Na widmie ^{13}C NMR (Rysunek 50) także widoczny jest zanik sygnału węgla odchodzącej grupy metoksyłowej, który w substracie **7a** występuje przy $\delta = 51,57$ ppm (Rysunek 24). Sygnał węgla grupy karbonyłowej jest przesunięty w stronę niższego natężenia pola, $\delta = 171,90$ ppm. Natomiast sygnał węgla grupy $-\text{CH}_2$ położonej przy grupie aminowej obserwowany jest praktycznie przy tym samym przesunięciu chemicznym, co na widmie wyjściowego substrat **7a**, odpowiednio 42,22 ppm i 42,12 ppm. Pozostałe sygnały, zarówno na widmie protonowym, jak i węglowym, są analogiczne jak w przypadku podobnego strukturalnie i omówionego w poprzednim rozdziale 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]-oksazepin-3(2*H*)-onu (**13a**).

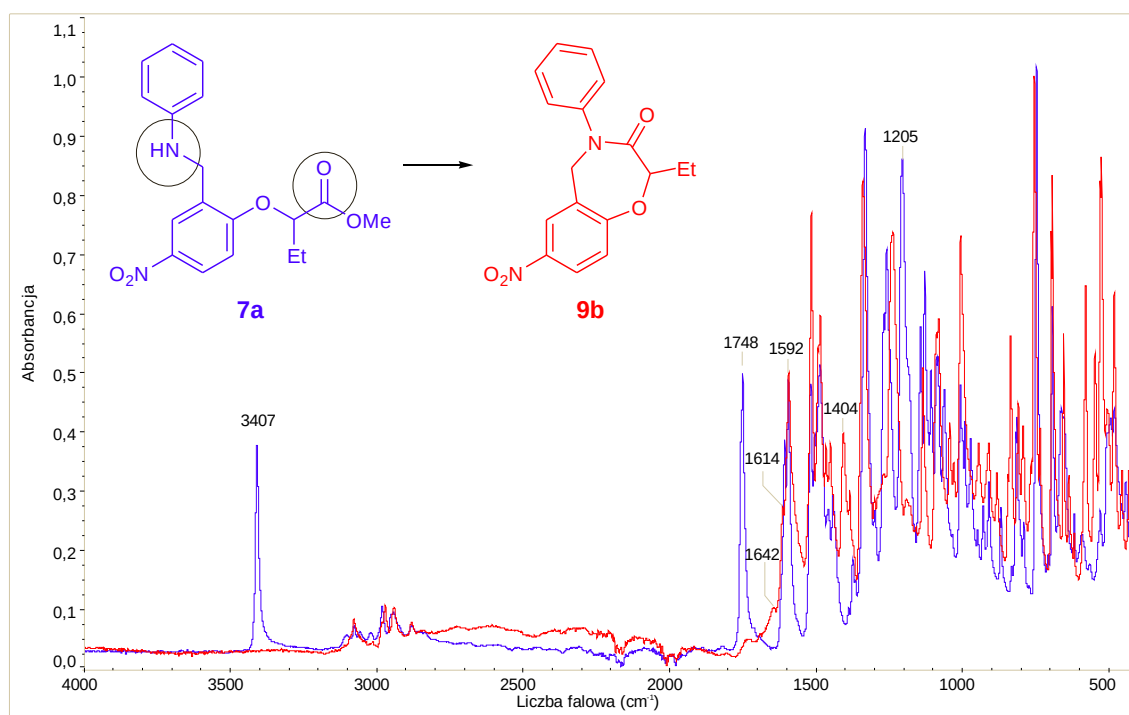


Rysunek 49. Widmo ¹H NMR 2-etylo-4-fenyl-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu (**9b**)



Rysunek 50. Widmo ¹³C NMR 2-etylo-4-fenyl-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu (**9b**)

Porównując widma absorpcyjne w podczerwieni aminoestru **7a** i produktu cyklicznego **9b** widać znaczące zmiany w intensywności pasm biorących udział w reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji (Rysunek 51). Obserwowany jest zanik pasma absorpcji przy 3407 cm^{-1} pochodzący od drgań rozciągających wiązania N–H grupy aminowej oraz pasma 1750 cm^{-1} drgań rozciągających C=O wiązania estrowego. Oddziaływania grupy karbonylowej utworzonego cyklicznego trzeciorzędowego amidu **9b** powinny występować w zakresie $1630\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$, w tym zakresie na widmie produktu widoczne są zmiany, aczkolwiek ze względu na występowanie w tym samym zakresie oddziaływań C–C pierścieni aromatycznych niemożliwe jest jednoznaczne przypisanie wartości długości fali, przy której widoczne są oddziaływania C=O produktu **9b**.



Rysunek 51. Porównanie widm absorpcyjnych w podczerwieni aminoestru **7a** oraz układu 4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu (**9b**)

Analiza GC–MS produktu reakcji wykazała obecność na chromatogramie jednego piku o czasie retencji $\tau = 25,61$ min. Na widmie fragmentacji masowej widoczny jest pik jonu molekularnego odpowiadający masie molowej produktu **9b**.

Ograniczenia i utrudnienia reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji aminoestrów **7** prawdopodobnie są związane ze słabo nukleofilowym charakterem drugorzędowej grupy aminowej, która jest zabudowana przestrzennie i obecności słabo odchodzącej grupy metoksyłowej w grupie estrowej. Stąd, reakcja ta wymaga dużych nakładów energii.

Zastosowanie wysokich temperatur powyżej 200°C pozwala otrzymać produkt cykliczny, aczkolwiek z średnią wydajnością, ze względu na częściową degradację reagentów podczas procesu. Alternatywnym sposobem termicznej aminolizy są reakcje wspomagane promieniowaniem mikrofalowym w obecności dichlorku cynku jako katalizatora. Aczkolwiek w procesie prowadzonym tym sposobem znaczący wpływ na reakcję mają obecne w strukturze podstawniki metoksyłowe. Gdy grupa metoksyłowa w strukturze aminoestrów **7** znajduje się w pierścieniu *N*-fenyłowym, utrudnia lub całkowicie hamuje reakcję cyklizacji. Natomiast, obecność tego podstawnika w pozycji C-2 zwiększa wydajność w kierunku tworzenia się pożądanego produktu. Ponadto, *N*-fenyłowe pochodne układu 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu można otrzymać z wydajnością 58–66%, prowadząc cyklizację aminokwasów tworzących się podczas zasadowej hydrolizy aminoestrów **7**.

7. Określenie właściwości biologicznych wybranych pochodnych 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych

7.1. Aktywność antybakteryjna wybranych zasad Schiffa, aminoestrów i ich chlorowodorków

Rosnąca oporność drobnoustrojów na dostępne antybiotyki jest głównym problemem leczenia przeciwbakteryjnego. Dlatego też, rozwój nowych leków z tej grupy jest aktywnym obszarem badań. Większość związków zawierających ugrupowanie azometinowe wykazuje działanie przeciwbakteryjne [238–240]. Dodatkowo, niektóre zasady Schiffa pochodne kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego znane są również z działania przeciwdrobnoustrojowego wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych [151, 152]. Mechanizm działania związków zawierających połączenie azometinowe może obejmować tworzenie się wiązań wodorowych między tą grupą, a aktywnymi centrami składników komórki bakterii, powodując zakłócenia funkcjonowania podstawowych procesów zachodzących w komórce [241]. Spośród amin i ich pochodnych istnieje wiele biologicznie aktywnych związków, które są istotnymi związkami pośrednimi w syntezie farmaceutycznie aktywnych substancji. Niektóre aromatyczne drugorzędowe aminy oraz ich sole także znane są z aktywności przeciwbakteryjnej [242, 243].

Spodziewana aktywność przeciwbakteryjna wybranych do badań związków: zasad Schiffa **10** oraz aminoestrów **7** i ich chlorowodorków związana jest z jednej strony z obecnością połączenia azometinowego lub grupy aminowej w ich strukturach. Z drugiej strony również z występowaniem grupy nitrowej w pierścieniu aromatycznym testowanych związków. Obecność grupy nitrowej w strukturze wielu substancji nadaje lub polepsza ich właściwości przeciwdrobnoustrojowe [244, 245]. Spektrum aktywności związane jest głównie z funkcją potencjału redoks obecnej grupy nitrowej [245]. Grupa nitrowa w strukturze nitrofurantoiny lub nifuroksazydu (środków przeciwbakteryjnych, powszechnie stosowanych w medycynie [246]) zapewnia odpowiednie działanie przeciwdrobnoustrojowe. Ulega ona redukcji wewnątrz komórki bakteryjnej, dzięki czemu przechodzi w postać wolnorodnikową ($-\text{NO}_2\cdot$), która uszkadza białka rybosomalne i DNA komórki drobnoustroju [245, 247].

Badania aktywności przeciwbakteryjnej zasad Schiffa **10**, aminoestrów **7** oraz ich chlorowodorków **7**·HCl przeprowadzono w Katedrze Immunologii, Mikrobiologii i Chemii Fizjologicznej Wydziału Biotechnologii i Hodowli Zwierząt Zachodniopomorskiego

Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie. Wybrane zasady Schiffa (**10a**, **10c–l**), aminoestry (**7a–f**) oraz ich sole badano wobec wyselekcjonowanych szczepów bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*), Gram-ujemnych (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) oraz grzybów (*Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*) w teście dyfuzyjno-krażkowym (metodyka opisana w rozdziale 12.1.). W testach użyto acetonu jako rozpuszczalnika dla zasad Schiffa **10** i dimetylosulfotlenku dla aminoestrów **7** i ich soli **7·HCl**. Pozytywną kontrolę stanowił antybiotyk — cyprofloksacyna o stężeniu 5 mg/ml, a odpowiedni rozpuszczalnik był negatywną kontrolą. Chlorowodorki aminoestrów **7·HCl** otrzymano poprzez rozpuszczanie aminoestrów w bezwodnym eterze dietylowym do którego donano odpowiednią ilość stężonego kwasu solnego. Po rozdzieleniu faz i odparowaniu kwasu, chlorowodorki wypadały w postaci krystalicznej.

Przeprowadzone badania wykazały, że żaden z testowanych związków nie wykazuje działania hamującego wzrostu grzybów *C. albicans* i *S. cerevisiae* oraz bakterii Gram-ujemnych (z wyjątkiem jednej substancji — **7c·HCl**). Brak aktywności badanych związków wobec bakterii Gram-ujemnych upatruje się w niewystarczającej lipofilowości tych związków, które nie są w stanie dyfundować do wnętrza komórki bakteryjnej przez błonę zewnętrzną, która składa się z fosfolipidów, białek i lipopolisacharydu. Według ogólnej koncepcji przepuszczalności błon komórkowych, lipidowe membrany otaczające komórki sprzyjają przejściu materiałów rozpuszczalnych w lipidach, co oznacza, że lipofilowość jest bardzo ważnym parametrem kontrolującym antybakteryjność. Podobny brak aktywności wobec bakterii Gram-ujemnych został zaobserwowany przez Fasina w badaniach zasad Schiffa pochodnych 2-aminofenolu oraz 2-aminotiofenolu [248].

Pośród zasad Schiffa, pięć związków z jedenastu testowanych wykazało różnorodną aktywność przeciw bakteriom Gram-dodatnim *S. aureus*, and *S. mutans*. Wielkość strefy zahamowania wzrostu bakterii przez aktywne zasady Schiffa zestawiono w Tabeli 14.

Zasada Schiffa **10d** wykazywała aktywność antybakteryjną tylko wobec szczepów *S. aureus* i najsilniej hamowała wzrost metycylinoopornego szczepu *S. aureus* MRSA. Natomiast zasada Schiffa formyloestru **10a** oznaczała się najsilniejszym działaniem hamującym wzrost szczepu bakterii klinicznie wyizolowanego z gatunku *S. mutans*. W badaniach żadna z zasad Schiffa formyloestrów nie działała inhibitorycznie wobec *E. faecalis* and *M. luteus*. Obecność grupy metoksylowej w strukturze zasad Schiffa formyloestrów ma znaczący wpływ na właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Pochodne zawierające grupę

metoksylową w *N*-podstawionym pierścieniu aromatycznym (**10g–l**) nie wykazują aktywności antybakteryjnej wobec testowych bakterii. Obecność grupy metyloksylowej w pozycji C-2 w strukturze pochodnej **10d** z jednej strony obniża aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów *S. mutans*, z drugiej strony zwiększa działanie wobec szczepów *S. aureus* MRSA. Wydłużenie hydrofobowego łańcucha alkilowego zasad Schiffa skutkuje zmniejszeniem aktywności antybakteryjnej badanych związków.

Tabela 14. Działanie przeciwbakteryjne^a zasad Schiffa **10a**, **10c–f** w stężeniu 10 mg/ml

związek	<i>S. aureus</i>			<i>S. mutans</i>
	MSSA	MRSA	MLSB	wyzolowany z materiału klinicznego
	ATCC 25923	ATCC 43300	wyzolowany z materiału klinicznego	
10a	13	8	9	10
10c	7	7	8	7
10d	10	15	–	–
10e	10	15	12	–
10f	8	13	13	7
cyprofloksacyna	25	26	27	28

^a strefa zahamowania wzrostu w mm; ‘–’ oznacza brak strefy zahamowania wzrostu (nie obserwowano aktywności przeciwbakteryjnej)

Dla zasad Schiffa **10** charakteryzujących się największym potencjałem działania przeciwdrobnoustrojowego oznaczono minimalne stężenie hamujące (MIC, mg/ml). Wyniki zestawiono w Tabeli 15.

Najniższe wartości minimalnego stężenia hamującego wzrost bakterii *S. aureus* uzyskano dla pochodnych **10a** i **10e**, które wynosiły 0,1 mg/ml prawie dla wszystkich badanych szczepów. Wyjątek stanowił szczep *S. aureus* MSSA dla którego MIC wynosił 0,25 mg/ml dla związku **10e**. Najślabsze działanie hamujące (wskazane poprzez najwyższą wartość MIC) pochodnych **10** było zaobserwowane wobec szczepu *S. mutans*. Wartości MIC

wynosiły 0,5 mg/ml dla zasad Schiffa **10a** i **10c** oraz 1,0 mg/ml dla pochodnych **10d** i **10e**, które zawierają w strukturze grupę metoksylową.

Tabela 15. Minimalne stężenie hamujące (MIC, mg/ml) zasad Schiffa **10a**, **10c–e** w stosunku do badanego szczepu bakterii

związek	<i>S. aureus</i>		<i>S. mutans</i>	
	MLS		MLS	
	MSSA		MRSA	
	ATCC 25923	ATCC 43300	ATCC 25923	ATCC 43300
10a	0,10	0,10	0,10	0,50
10c	0,50	0,25	0,25	0,50
10d	0,25	0,25	0,25	1,00
10e	0,25	0,10	0,10	1,00

Wybrane do badań aminoestry **7a–f** nie wykazywały aktywności antybakteryjnej, aczkolwiek ich chlorowodorki skutecznie hamowały wzrost bakterii Gram-dodatnich (Tabela 16). Podobnie jak w przypadku zasad Schiffa **10**, najbardziej aktywnymi były sole aminoestrów niezawierające w strukturze grupy metoksylowej (**7a**·HCl, **7b**·HCl, **7c**·HCl). Jednakże, przeciwnie do zasad Schiffa **10**, długość hydrofobowego łańcucha alkilowego w przypadku chlorowodorków nie wpłynęła znacząco na właściwości antybakteryjne tych związków. Brak działania przeciwdrobnoustrojowego aminoestrów **7** może być spowodowana obecnością wewnątrzcząsteczkowych i/lub międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. Oddziaływania fizyczne grupy aminowej i nitrowej (rozdział 4.2.) prawdopodobnie uniemożliwiają ich działanie z komórkami bakterii. Największe spektrum aktywności przeciwbakteryjnej odnotowano w przypadku związku **7c**·HCl. Związek ten hamował wzrost wszystkich bakterii Gram-dodatnich oraz szczepu *A. baumannii* z grupy bakterii Gram-ujemnych (stopień zahamowania *A. baumannii* w teście dyfuzyjno-krażkowym wynosił 8 mm, MIC = 1 mg/ml).

Tabela 16. Działanie przeciwbakteryjne^a chlorowodorków aminoestrów 7·HCl
w stężeniu 10 mg/ml

związek	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>			<i>M. luteus</i>	<i>S. mutans</i>
	ATCC 29212	MSSA ATCC 25923	MRSA ATCC 43300	MLSB wyizolowany z materiału klinicznego	PCM 1944	wyizolowany z materiału klinicznego
7a ·HCl	12	8	–	8	15	11
7b ·HCl	12	12	7	7	14	14
7c ·HCl	17	16	13	8	17	21
7e ·HCl	8	–	–	–	8	–
7f ·HCl	13	13	14	12	15	15
cyproflo- ksacyna	20	25	26	27	22	28

^a strefa zahamowania wzrostu w mm; ‘–’ oznacza brak strefy zahamowania wzrostu (nie obserwowano aktywności przeciwbakteryjnej)

Minimalne stężenie hamujące (MIC) soli chlorowodorowych aminoestrów **7a–f** w stosunku do badanego szczepu bakterii przedstawiono w Tabeli 17. Oznaczone wartości MIC wobec bakterii Gram-dodatnich trzech soli aminoestrów (**7a**·HCl, **7b**·HCl oraz **7f**·HCl) z serii badanych związków mieściły się odpowiednio w zakresach 0,50–1,00; 0,05–1,0 i 0,01–0,25 mg/ml, wskazując na ich średnie i słabe działanie przeciwbakteryjne. Jednakże, wartości MIC otrzymane dla związków **7c**·HCl i **7f**·HCl wynoszące odpowiednio 0,05–0,50 i 0,01–0,25 mg/ml wyraźnie podkreślają potencjał tych związków i ich skuteczne działanie przeciwbakteryjne wobec szczepów bakterii Gram-dodatnich.

Tabela 17. Minimalne stężenie hamujące (MIC, mg/ml) chlorowodorków aminoestrów **7a–f** w stosunku do badanego szczepu bakterii

	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>			<i>M. luteus</i>	<i>S. mutans</i>
		MSSA	MRSA	MLSB		
związek	ATCC 29212	ATCC 25923	ATCC 43300	wyizolowany z materiału klinicznego	PCM 1944	wyizolowany z materiału klinicznego
7a ·HCl	0.50	0.50	NT	1.00	0.50	0.50
7b ·HCl	0.25	0.10	0.50	1.00	0.05	0.25
7c ·HCl	0.05	0.10	0.25	0.50	0.05	0.10
7e ·HCl	0.50	NT	NT	NT	1.00	NT
7f ·HCl	0.05	0.01	0.25	0.25	0.05	0.10

‘NT’ nie badano

Analizując zależności między strukturą chemiczną, a aktywnością antybakteryjną badanych związków obserwuje się pewien negatywny wpływ grupy metoksyłowej w pierścieniu *N*-fenyłowym w serii zasad Schiffa **10**. W tej samej serii, wydłużenie hydrofobowego łańcucha alkilowego powoduje obniżenie aktywności antybakteryjnej przeciwko *S. aureus* MSSA i MRSA. Ważną obserwacją jest fakt, że redukcja grupy azometinowej w zasadach Schiffa **10** do grupy aminowej powoduje utratę aktywności przeciw wszystkim badanym mikroorganizmom. W serii chlorowodorków aminoestrów **7**·HCl obecność grupy metoksyłowej w pierścieniu *N*-fenyłowym ma również negatywny wpływ na działanie przeciwbakteryjne, tak jak w przypadku zasad Schiffa formyloestrów **10**. Natomiast, odwrotny efekt, tj. wzrost aktywności przeciwbakteryjnej obserwuje się przy wydłużeniu łańcucha alkilowego soli aminoestrów **7**.

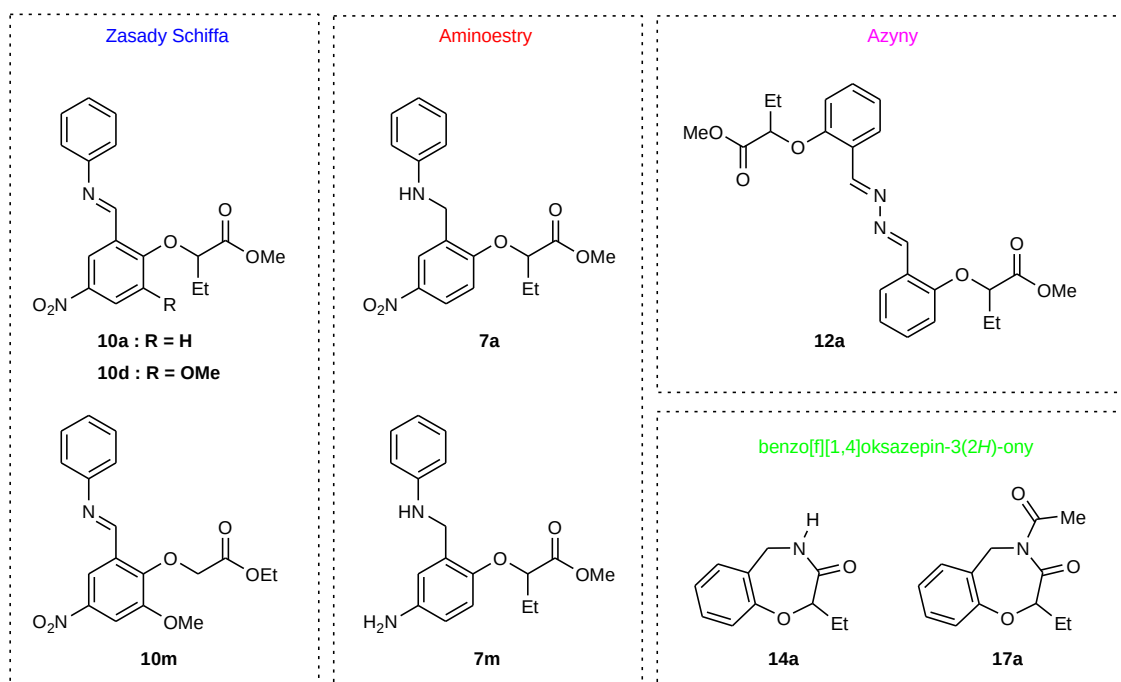
Trudność w przekroczeniu lipidowej bariery komórki bakteryjnej przez leki jest częstą przyczyną braku odpowiedniego ich działania i niepowodzenia terapii [249]. Brak aktywności badanych substancji przeciwko bakteriom Gram-ujemnym może być również związany z utrudnioną dyfuzją związków przez ściany komórkowe bakterii, która różni się znacząco budową od ścian komórkowych bakterii Gram-dodatnich. Ściana komórkowa

większości bakterii Gram-dodatnich składa się z wielu warstw peptydoglikanu, tworzących grube, sztywne struktury. Natomiast ściany komórkowe bakterii Gram-ujemnych są znacznie cieńsze i składają się z jednej lub kilku warstw peptydoglikanu i błony zewnętrznej bogatej w lipidy [250]. Prawdopodobnie ze względu na silnie lipofilowy charakter błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych, badane związki są aktywne jedynie w stosunku do bakterii Gram-dodatnich.

7.2. Działanie pestycydowe i biobójcze wybranych pochodnych otrzymanych z 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych

Liczne doniesienia literaturowe dotyczące szerokiego spektrum aktywności biologicznej kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych i ich pochodnych (rozdział 3.1.), obejmujące także działanie pestycydowe stanowiły podstawę do przebadania wybranych zasad Schiffa i aminoestrów pochodnych 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu oraz 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów w kierunku aktywności pestycydowej i biobójczej. Pośród syntezowanych grup związków tj. zasad Schiffa, azyn, aminoestrów oraz związków heterocyklicznych do badań wybrano od jednego do trzech przedstawicieli. Struktury tych związków przedstawiono na Rysunku 52.

Dodatkowo, na potrzeby niniejszych badań został zsyntezowany związek **14a**, 4-acetylo-2-etylo-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-on (procedurę syntezy oraz dane spektralne **14a** przedstawiono w rozdziale 11.19.). Włączenie do badań pochodnej **14a** podyktowane było doniesieniami literaturowymi wskazującymi na znaczne polepszenie właściwości fungicydowych 4-acetylo-2-etylo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oksazyn-3(4*H*)-onu w stosunku do niepodstawionego odpowiednika [251]. Wprowadzenie grupy acetylowej miało dodatkowo na celu zwiększenie lipofilowości heterocyklicznego układu, parametru który ma znaczący wpływ na działanie fungicydowe [252, 253]. Wybrane związki badano pod kątem aktywności grzybobójczej, owadobójczej i przedziorkobójczej. Ocenę działania przeprowadzono w testach skryningowych w warunkach laboratoryjnych i szklarniowych. Badania wykonano w Zakładzie Stosowania i Formulacji Pestycydów Instytutu Przemysłu Organicznego w Warszawie.



Rysunek 52. Struktury związków poddanych ocenie działania pestycydowego i biobójczego

Ocena działania grzybobójczego

Aktywność grzybobójczą wobec patogenów roślinnych badano w testach *in vitro* i *in vivo*. Pierwszy z testów (test *in vitro*) obejmował ocenę hamowania wzrostu grzybni na pożywce agarowej PDA (agar glukozowo-ziemniaczany) pod wpływem badanego związku. Bioindykatorami stosowanymi w testach były następujące patogeny roślin uprawnych: *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium culmorum*, *Phytophthora cactorum*, *Rhizoctonia solani*, *Phoma betae*. Ocenę wzrostu liniowego hamowania kolonii grzyba dokonano w porównaniu z kombinacją kontrolną. W teście zastosowano syntetyczny środek grzybobójczy z grupy benzimidazolu (karbendazym) jako pozytywną kontrolę.

Drugi test *in vivo* przeprowadzono wobec grzyba *Blumeria graminis* wywołującego chorobę o nazwie mączniak prawdziwy zbóż i traw, który powoduje poważne straty w uprawach pszenicy i jęczmienia. Badania przeprowadzono w warunkach szklarniowych na siewkach pszenicy odmiany Kobra. Flusilazol zastosowano jako pozytywną kontrolę — fungicyd z grupy triazoli. Ocenę porażenia wykonano po sześciu dniach.

Wyniki obydwu testów podano w procentach zahamowania wzrostu i w stopniach (skala 4-stopniowa):

Poziom	Zahamowanie wzrostu kolonii grzyba [%]	Działanie
0	0–20	brak
1	20,1–50	słabe
2	50,1–90	średnie
3	90,1–100	dobrze

W Tabeli 18 przedstawiono skuteczność działania fungistatycznego wybranych związków wobec siedmiu patogenów roślin.

Kilka z badanych związków wykazywało działanie fungistatyczne w testach *in vivo* wobec zastosowanych patogenów roślin uprawnych w stężeniu 200 mg/ml. Najwyższą aktywność stwierdzono dla związku **7m**, która wynosiła 79% (średnie działanie) zahamowania wzrostu patogenu *R. solani*. Związek **13a** wykazał najszersze spektrum działania, ograniczył rozwój grzybni wszystkich badanych szczepów w zakresie około 32–37%. Założona w badaniach zwiększona aktywność fungicydowa związku **14a** (*N*-acetylowej pochodnej 4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onu) nie potwierdziła się dla układu siedmioczłonowego. Co więcej, nie zaobserwowano wzrostu aktywności grzybobójczej, jak w przypadku analogicznych sześcioczłonowych układów heterocyklicznych [251]. W badaniach odnotowano znaczny spadek lub nawet brak jakiegokolwiek stopnia zahamowania wzrostu połowy testowanych patogenów (*A. alternata*, *F. culmorum*, *P. cactorum*). Chociaż, w przypadku pozostałych grzybni: *B. cinerea*, *R. solani*, *P. betae* obserwowano minimalny wzrost działania ochronnego, do 50% wobec *B. cinerea* oraz do 40% wobec *R. solani*. Pośród aminoestrów **7a** i **7d**, jedynie **7a** wykazał działanie fungicydowe wobec szczepu *B. cinerea*. Natomiast, aminoester **7m**, który ma w strukturze pierwszorzędową grupę aminową zamiast grupy nitrowej, oznaczał się słabym i średnim działaniem wobec czterech z sześciu testowanych patogenów.

Tabela 18. Aktywność grzybobójcza wybranych związków wobec szczepów patogennych dla roślin w stężeniach 200 mg/l (in vitro) i 1000 mg/ml (in vivo)

związek	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Fusarium culmorum</i>	<i>Phytophthora cactorum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Phoma betae</i>	<i>Blumeria graminis</i>
	200 mg/l						1000 mg/l
10a	–	33,7 (1)	19,4 (0)	49,3 (1)	41,8 (1)	–	0 (0)
10d	–	1,6 (0)	4,3 (0)	33,4 (1)	19,4 (0)	–	0 (0)
10m	–	6,1 (0)	1,6 (0)	34,2 (1)	21,4 (0)	–	0 (0)
12a	4,8 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4,0 (0)
7a	16 (0)	50 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (0)	1,8 (0)
7d	4,8 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,7 (0)
7m	35,7 (1)	7,5 (0)	0 (0)	79 (2)	49 (1)	46 (1)	2,8 (0)
13a	36,9 (1)	42,5 (1)	31 (1)	29,4 (1)	35 (1)	32 (1)	6,2 (0)
14a	0 (0)	50 (1)	18,9 (0)	0 (0)	40 (1)	34 (1)	3,6 (0)
karbendazym	17 (0)	42 (1)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	0 (0)	–
flusilazol	–	–	–	–	–	–	100 (3)

Wśród azometinowych pochodnych, testowana azyna **12a** nie wykazywała żadnego działania pestycydowego. Natomiast, zasady Schiffa: **10a**, **10d**, **10m** wykazywały się słabą aktywnością fungicydową wobec *P. cactorum*, a pochodna **10a** wykazała również słabe działanie dodatkowe wobec *B. cinerea* i *R. solani*. Trzy związki: **13a**, **14a** i **7a** charakteryzowały się zbliżoną lub lepszą aktywnością wobec *B. cinerea* i *P. betae* niż komercyjnie stosowany karbendazym. Podobnie, pochodne: **7m** i **13a** były bardziej aktywne wobec *A. alternata* niż kontrolna substancja.

Biorąc pod uwagę, iż komercyjnie stosowane środki również nie charakteryzują się szerokim spektrum działania (brak działania wobec *A. alternata* i *P. betae*) selektywne, średnie i dobre działanie biobójcze pochodnej **7m** wskazuje na jej wysoki potencjał aplikacyjny.

W testach *in vivo* żaden z wyselekcjonowanych związków nie przejawiał działania ochronnego w wobec *B. graminis*, sprawcy mączniaka pszenicy.

Ocena działania owado- i przedziorkobójczego

Osiem wyselekcjonowanych związków poddano również badaniom aktywności owadobójczej i przedziorkobójczej. Testy wykonano w warunkach laboratoryjnych na bioindykatorach pochodzących z hodowli własnej: mucha domowa (*Musca domestica* L.), karaczan wschodni (*Blatta orientalis* L.) i przedziorek chmielowiec (*Tetranychus urticae*).

Badania na musze domowej i karaczanie wschodnim przeprowadzono metodą indywidualnego dawkowania. Natomiast ocenę działania przedziorkobójczego wykonano w teście z zastosowaniem krążków liści fasoli. Metodykę obu testów opisano w rozdziale 12.3. W pierwszym etapie badań skryningowych zastosowano dawkę 2,5 µg badanego związku wobec muchy domowej, 5 µg wobec karaczana wschodniego oraz użyto stężeń: 0,1 i 0,01% wobec przedziorka chmielowca.

Żaden z badanych związków nie wykazywał wymaganego działania owado- i przedziorkobójczego w zakresie stosowanych stężeń. Odnotowano jedynie bardzo słabą aktywność wobec muchy domowej (śmiertelność ok. 13%) oraz przedziorka chmielowca (śmiertelność 15%) aminoestru **7d**, mającego w pozycji C-2 grupę metoksyłową. W literaturze można odnaleźć liczne badania potwierdzające wzrost aktywności insektycydowej różnych związków po wprowadzeniu do struktury grupy metoksyłowej [254, 255].

Tabela 19. Aktywność owado- i przedziorkobójcza wybranych związków

	<i>Musca domestica</i>		<i>Blatta orientalis</i>		<i>Tetranychus urticae</i>	
związek	Dawka lub stężenie wywołujące co najmniej 90% śmiertelności		Dawka lub stężenie wywołujące co najmniej 90% śmiertelności		Dawka lub stężenie wywołujące co najmniej 90% śmiertelności	
10a	>2,5		>5		>0,1	
10d	>2,5		>5		>0,1	
10m	>2,5		>5		>0,1	
	Dawka μg/osobnik	% śmiertelności	Dawka μg/osobnik	% śmiertelności	Stężenie w %	% śmiertelności
7a	2,5	3,3	5,0	0	0,01	2,5
7d	2,5	13,3	5,0	3,3	0,1	15
12a	2,5	6,7	5,0	0	0,1	5
7m	2,5	0	5,0	0	0,01	5
13a	2,5	0	5,0	0	0,1	2,5

Mimo słabego działania testowanych związków, badania skryningowe pozwoliły ocenić i wybrać grupę związków o największym potencjale aplikacyjnym — aminoestrów **7**, w szczególności pochodnych zawierających w strukturze grupą metoksyłową, która może wyznaczyć kierunek optymalizacji struktury wiodącej w zakresie aktywności owado- i przedziorkobójczej.

8. Podsumowanie i wnioski

Wyniki przeprowadzonych w ramach pracy badań pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Ustalono optymalne warunki jednoetapowego reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu z aniliną z zastosowaniem triacetoksyborowodorku sodu, które umożliwiają otrzymanie w temperaturze pokojowej odpowiednie aminoestry zarówno bez, jak i z grupą nitrową, z wysoką wydajnością (71–86%). W odniesieniu do substratów zawierających grupę nitrową proces przebiega selektywnie, z uwodornieniem jedynie połączenia azometinowego w tworzących się pośrednio zasadach Schiffa.
2. Proces jednoetapowego reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu, niezawierających w strukturze grup nitrowych, prowadzony z zastosowaniem wodoru i palladu jako katalizatora, w ustalonych w pracy warunkach (temperatura pokojowa, katalityczne ilości palladu), pozwala na syntezę aminoestrów z wysoką wydajnością wynoszącą 92–96%. W przeciwieństwie do metody z zastosowaniem triacetoksyborowodorku sodu proces reduktywnego aminowania wodorem wobec palladu jest procesem bezodpadowym. Zastosowanie w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu cynku, jako reduktora, prowadzi do docelowych aminoestrów z niższą wydajnością (70–73%).
3. Na przykładzie kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego, jako związku modelowego, stwierdzono, że proces jednoetapowego reduktywnego aminowania prowadzony z zastosowaniem triacetoksyborowodorku sodu lub wodoru wobec katalizatora palladowego pozwala otrzymać odpowiedni aminokwas z dobrą wydajnością (80 i 92%).
4. Dwustopniowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych aniliną i 4-metoksyaniliną, w ustalonych w ramach badań warunkach, prowadzi do otrzymania aminoestrów z niższą sumaryczną wydajnością (50–60%) w porównaniu do jednostopniowego procesu. Jest to wynikiem strat jakie występują podczas etapu oczyszczania produktów pośrednich – zasad Schiffa. Jednak zaletą dwustopniowego procesu jest możliwość wydzielenie pośrednich zasad Schiffa, jako związków o spodziewanych właściwościach przeciwbakteryjnych.

5. Ustalono, łagodne warunki syntezy zasad Schiffa w reakcji 2-(2-formylofenoksy)-alkanianów alkilowych z aniliną i 4-metoksyaniliną (temperatura pokojowa, metanol, równomolowe ilości reagentów) oraz sposób ich oczyszczania są skuteczną, prostą metodą otrzymania takich zasad Schiffa z wydajnością 71–95%.
6. Potwierdzono, że zastosowanie triacetoksyborowodoru sodu w reakcji redukcji zasad Schiffa zawierających grupy nitrowe prowadzi do selektywnego uwodornienia jedynie grupy azometinowej i otrzymania aminoestrów, podobnie jak w przypadku procesu jednoetapowego.
7. Redukcja zasad Schiffa, w których obecna jest grupa nitrowa, prowadzona z zastosowaniem wodoru wobec katalizatora palladowego jest skuteczną, prowadzoną w łagodnych warunkach, „zielonym procesem” otrzymywania odpowiednich związków diaminowych utworzonych w wyniku uwodornienia zarówno wiązania azometinowego jak i grupy nitrowej.
8. W łagodnych warunkach reakcji (temperatura pokojowa, metanol) 2-(2-formylofenoksy)butanianu, -pentanianu i -heksanianu oraz 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)butanianu metylu z wodzianem hydrazyny można otrzymać odpowiednie azyny z wydajnością 83–90%. Produkty, wydzielane w prosty sposób przez zwykłe odsączenie osadu, otrzymuje się w stanie czystym.
9. Stwierdzono, że spośród wielu stosowanych w pracy reduktorów proces redukcji azyn można przeprowadzić skutecznie pod normalnym ciśnieniem stosując jedynie amalgamat glinu. Redukcja połączona z jednoczesną cyklizacją tworzącego się pośrednio aminoestru (2-[2-(aminometylo)fenoksy]alkanianu alkilowego) daje odpowiedni 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-on z wydajnością 40–47%.
10. W wyniku badań procesu cyklizacji ustalono, że aminoestry, 2-[2-(aminometylo)fenoksy]butanian, -pentanian i -heksanian metylu zawierające pierwszorzędową grupę aminową łatwo ulegały wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji prowadząc do otrzymania odpowiednich 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-onów. Natomiast cyklizacja drugorzędowego aminoestru, 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)-metylo]fenoksy}butanianu metylu była możliwa dopiero po zastosowaniu temperatury ok. 200°C bądź wspomagania mikrofalowego.
11. W łagodnych warunkach można natomiast przeprowadzić cyklizację aminokwasów tworzących się podczas zasadowej hydrolizy aminoestrów. W ten sposób otrzymano

2-etylo-4-fenilo-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2*H*)-ony oraz jego 2-butylo i 2-propylo homologi z wydajnością 58–66%.

12. W badaniach działania przeciwbakteryjnego stwierdzono, że niektóre zasady Schiffa zawierające grupę nitrową i/lub metoksyłową oraz chlorowodorki aminoestrów są aktywne wobec bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus* oraz *Streptococcus mutans*). Działanie jedynie wobec tego typu bakterii może wskazywać na słabe właściwości lipofilowe zasad Schiffa i chlorowodorków aminoestrów, które nie są w stanie dyfundować do wnętrza komórki bakterii Gram-ujemnych, która częściowo zbudowana jest z lipidów.
13. W wyniku badań w zakresie działania grzybobójczego stwierdzono, że badane związki wykazywały słabe i średnie działanie wobec siedmiu patogenów roślinnych, a jeden z nich wykazał działanie owadobójcze wobec muchy domowej, karaczana wschodniego oraz przędziorka chmielowca.
14. Przedstawione w pracy metody syntezy potencjalnie aktywnych biologicznie związków wychodzą z dostępnych surowców, przebiegają w łagodnych warunkach i są łatwe do zastosowania w większej skali.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

9. Stosowana aparatura i metody analityczne

Otrzymane związki charakteryzowano za pomocą spektroskopii w podczerwieni (ATR FT–IR), przy użyciu spektrometru podczerwieni z transformacją Furiera (FT–IR) z przystawką jednoodbiciową (ATR) aparatem Bruker ALPHA FT–IR z wyłączeniem eksperymentu dotyczącego badania obecności wiązań wodorowych. Próbkę przed analizą suszono w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez 24 godz. Widma wykonano w zakresie liczby falowej 4000–400 cm⁻¹ (32 skany, rozdzielczość 2 cm⁻¹). Badania dotyczące wiązań wodorowych prowadzono w trybie transmitancji w zakresie liczby falowej 600–4000 cm⁻¹ (co najmniej 32 skany, rozdzielczość 2 cm⁻¹). Badany roztwór umieszczony był pomiędzy płytkami z NaCl.

Widma Ramana zarejestrowano za pomocą spektrometru Ramana InVia Renishaw, z mikroskopem Leica (1800 rys./mm siatki dyfrakcyjnej), laserem argonowym (785 nm i 514 nm). Moc lasera wynosiła 10 mW lub mniej, a rozdzielczość 5 cm⁻¹.

Czystość otrzymanych w pracy związków określano za pomocą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC–MS) na aparacie Hewlett-Packard model HP 6890 wyposażonym w detektor masowy HP 5973 oraz zaopatrzonym w automatyczny dozownik próbek. Analizy wykonywano stosując kolumnę kapilarną (30 m x 0,2 mm Ø) z 0,25 µm fazą stacjonarną — metylosiloksanem modyfikowanym grupami fenyłowymi (5% Ph Me-siloxane). Gazem nośnym był hel o czystości 5.0. w przepływie 1,2 ml/min. Temperatura kolumny była programowana w zakresie 60–300°C, przez pierwsze 3 minuty wynosiła 60°C, a następnie wzrastała o 10°C na minutę do temperatury końcowej równej 300°C.

Strukturę związków ustalono na podstawie analizy widma ¹H i ¹³C NMR oraz typu DEPT–135. Związki badano w roztworze deuterowanego chloroformu (CDCl₃) i/lub dimetylosulfotlenku (DMSO-d₆), a wzorcem wewnętrznym był tetrametylosilan (TMS). Pomiary wykonano za pomocą spektrometru Bruker DPX 400, wyposażonego w głowicę inwersyjną 5 mm 1H/BB, pracującą przy częstotliwości 400,13 MHz (¹H NMR) oraz 100,62 MHz (¹³C NMR).

Temperatury topnienia wszystkich otrzymanych związków stałych oznaczano za pomocą aparatu Boetiusa.

Badania biologiczne z zakresu aktywności antybakteryjnej wykonano w Katedrze Immunologii, Mikrobiologii i Chemii Fizjologicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu

Technologicznego w Szczecinie według metodyki opisanej w rozdziale 12.1. oraz artykule dotyczącym syntezy oraz aktywności antybakteryjnej zasad Schiff oraz amin pochodnych 2-(2-formyl-4-nitrofenoksy)alkanianów metylu [256].

Badania biologiczne z zakresu działania pestycydowego i biobójczego wykonano w Zakładzie Stosowania i Formulacji Pestycydów Instytutu Przemysłu Organicznego w Warszawie według metodyki opisanej w rozdziałach: 12.2. i 12.3. oraz publikacji dotyczącej syntezy oraz aktywności pestycydowej pochodnych 2*H*-benzo[*b*][1,4]oksazyn-3(4*H*)-onów [251].

10. Surowce i odczynniki

Większość rozpuszczalników organicznych oraz stosowanych substancji była oczyszczana na drodze tradycyjnych metod, opisanych w literaturze [257].

Handlowy *N,N*-dimetyloformamid (Fluka, CAS 68-12-2) osuszano sitami molekularnymi typu 4A, tetrahydrofuran (Chempur, CAS 109-99-9) oraz 1,2-dimetoksyetan (Sigma-Aldrich, CAS 110-71-4) suszono nad sodem, natomiast chlorek metylenu (Chempur, CAS 75-09-2) i 1,2-dichloroetan (Chempur, CAS 107-06-2) destylowano znad bezwodnego wodoru wapnia i przechowywano nad sitami molekularnymi typu 4A.

Do suszenia wyciągów po ekstrakcji stosowano bezwodne sole siarczanu(VI) magnezu oraz siarczanu(VI) sodu firmy Chempur.

Anilinę (Chempur, CAS 62-53-3) bezpośrednio przed użyciem destylowano znad niewielkiej ilości pyłu cynkowego.

Do sporządzenia amalgamatu glinu użyto folii spożywczej.

W badaniach stosowano odczynniki wysokiej czystości (>97%) takich firm jak: Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Fluka oraz Chempur. Reagenty takie jak: kwas *n*-butanowy (CAS 107-92-6, Lot.: S77153-229), *n*-pentanowy (CAS 109-52-4, Lot.: S42887-417), aldehyd salicylowy (CAS 90-02-8, Lot.: MKBQ9984V), *o*-wanilina (CAS 121-33-5, Lot.: 1441813V), triacetoksyborowodorek sodu (CAS 56553-60-7, Lot.: 43896MMV), chlorooctan etylu (CAS 105-39-5, Lot.: S84128-010) oraz kwas azotowy(V) dymiący (CAS, Lot.: BCBG1447V) zostały zakupione w firmie Sigma-Aldrich. Natomiast, kwas *n*-heksanowy (CAS 142-62-1, Lot.: 1017193) oraz kwas octowy lodowaty (CAS 64-19-7) zostały dostarczone przez firmy: Alfa Aesar i Chempur. Katalizator palladowy (10% Pd/C) (Lot.: 75990) oraz monohydrat hydrazyny (CAS 7803-57-8, Lot.: 53850) zakupiono w firmie Fluka.

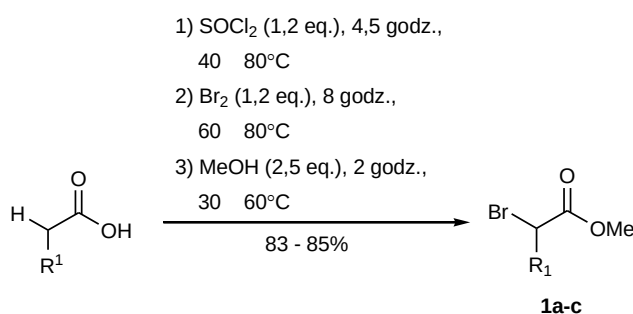
Wodór, techniczny sprężony pod ciśnieniem 150 atmosfer zakupiono w firmie Messer Gryf Gaz Sp. z o.o.

2-Bromobutanian metylu, 2-bromopentanian metylu oraz 2-bromoheksanian metylu otrzymano w sposób opracowany przez promotora niniejszej pracy [167].

2-Hydroksy-5-nitrobenzaldehyd oraz 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd zostały otrzymane w reakcji nitrowania za pomocą kwasu azotowego(V) dymiącego w lodowatym kwasie octowym [181] odpowiednio z 2-hydroksybenzaldehydu i 2-hydroksy-3-metoksybenzaldehydu. 2-(2-Formylo-4-nitrofenoksy)alkaniany metylu zsyntezowano z odpowiednich 2-bromoalkanianów metylu oraz 2-hydroksy-5-nitrobenzaldehydu według literatury [258]. Natomiast, 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)alkaniany metylu oraz 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)octan etylu otrzymano stosując 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd oraz odpowiednio 2-bromoalkaniany metylu lub chlorooctan etylu [137, 181].

11. Metody syntez oraz dane fizykochemiczne produktów

11.1. Synteza 2-bromoalkanianów metylu



Do kolby okrągłodennej czteroszyjnej o pojemności 500 ml zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną zakończoną rurką odprowadzającą gazy do absorbera, wkraplacz oraz termometr wprowadzono kwas karboksylowy (0,82 mol, 1 eq.) i ogrzano go do temperatury 35–40°C. Następnie, w ciągu godziny, wkraplano chlorek tionylu (0,97 mol, 1,2 eq.). Po zakończeniu wkraplania zawartość kolby mieszano jeszcze przez pół godziny w temperaturze 40°C i następne 3 godziny w temperaturze 80°C. Kolejno, dodano kilka kryształów jodu i wkraplano brom (0,97 mol, 1,2 eq.) przez około 4–5 godzin z taką prędkością by jego opary skraplały się w chłodnicy. Po zakończeniu wkraplania bromu zawartość kolby mieszano jeszcze przez 3 godziny w temperaturze 80°C, po czym ochłodzono mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i intensywnie mieszając

wkroplono metanol (2,07 mol, 2,5 eq.). Zawartość kolby ogrzano do temperatury 60°C i mieszano przez jeszcze 1 godzinę. Mieszaninę reakcyjną wylano do wody (150 ml), a utworzone warstwy rozdzielono. Warstwę wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 30 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą, wytrząsano z nasyconym wodnym roztworem pirosiarczyny sodu aż do odbarwienia oraz kolejno 10% wodnym roztworem wodorotlenku sodu (3 x 70 ml). Warstwę organiczną suszono bezwodnym siarczanem sodu, po czym chlorek metylenu oddestylowano na wyparce próżniowej. Uzyskany produkt oczyszczano na drodze destylacji próżniowej.

2-Bromobutanian metylu (1a)

Wychodząc z kwasu *n*-butanowego (72,00 g, 75,00 ml, 0,82 mol, 1,0 eq.), chlorku tionylu (115,73 g, 71,00 ml, 0,97 mol, 1,2 eq.), bromu (156,00 g, 50,00 ml, 0,97 mol, 1,2 eq.) i metanolu (66,24 g, 92,00 ml, 2,07 mol, 2,5 eq.) otrzymano produkt **1a** w postaci bezbarwnej cieczy (124,50 g, 0,69 mol, 84%) o t.w. 51–52°C/15 mmHg (lit. 53°C/10 mmHg [259]).

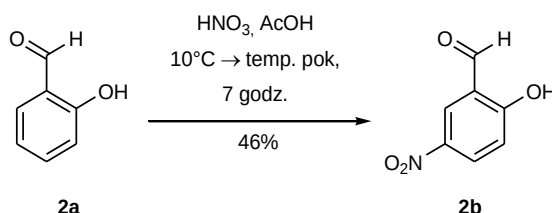
2-Bromopentanian metylu (1b)

Wychodząc z kwasu *n*-pentanowego (70,50 g, 75,00 ml, 0,69 mol, 1,0 eq.), chlorku tionylu (97,80 g, 60,00 ml, 0,82 mol, 1,2 eq.), bromu (134,16 g, 43,00 ml, 0,84 mol, 1,2 eq.) i metanolu (56,16 g, 78,00 ml, 1,75 mol, 2,5 eq.) otrzymano produkt **1b** w postaci bezbarwnej cieczy (113,80 g, 0,58 mol, 85%) o t.w. 58–62°C/10 mmHg (lit. 69,5°C/11 mmHg [259]).

2-Bromoheksanian metylu (1c)

Wychodząc z kwasu *n*-heksanowego (69,75 g, 75,00 ml, 0,60 mol, 1,0 eq.), chlorku tionylu (84,76 g, 52,00 ml, 0,71 mol, 1,2 eq.), bromu (115,44 g, 37,00 ml, 0,72 mol, 1,2 eq.) i metanolu (48,96 g, 68,00 ml, 1,53 mol, 2,5 eq.) otrzymano produkt **1c** w postaci bezbarwnej cieczy (104,30 g, 0,50 mol, 83%) o t.w. 92–94°C/15 mmHg (lit. 86°C/12 mmHg [259]).

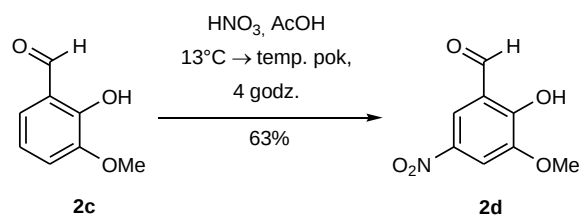
11.2. Synteza 2-hydroksy-5-nitrobenzaldehydu



Do kolby okrągłodennej czteroszyjnej o pojemności 250 ml zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną, termometr oraz wkraplacz wprowadzono

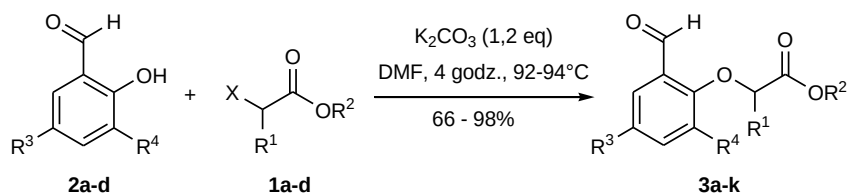
aldehyd salicylowy (**2a**) (24,40 g, 21,22 ml, 0,20 mol, 1,0 eq.) oraz lodowaty kwas octowy (138,60 g, 132,00 ml, 2,31 mol, 11,6 eq.). Zawartość kolby ochłodzono do temperatury 10°C i przez 6 godziny wkraplano kwas azotowy(V) dymiący (27,18 g, 18,00 ml, 0,43 mol, 2,2 eq.). Po zakończeniu wkraplania kwasu azotowego(V) zawartość kolby mieszano jeszcze przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej, po czym wylano do wody z lodem (200 ml). Otrzymany osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i alkalizowano 3,5% wodnym roztworem wodorotlenku sodu (175 ml). Powstałe sole sodowe krystalizowano z wody. Pierwszy osad, który wypadł odsączono i zakwaszono 18% wodnym roztworem kwasu solnego (50 ml). Otrzymano 2-hydroksy-5-nitrobenzaldehyd (**2b**) (15,40 g, 0,09 mol, 46%) w postaci beżowego osadu o t.t. 126–127°C (lit. 125–126°C [260]). GC–MS (τ = 13,62 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 167 (M^+ , 100), 151 (4), 137 (34), 120 (14), 109 (11), 93 (10), 75 (11), 65 (42).

11.3. Synteza 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehydu



Do kolby okrągłodennej trójszyjnej o pojemności 250 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, termometr oraz wkraplacz wprowadzono 2-hydroksy-3-metoksybenzaldehyd (**2c**) (20,00 g, 0,13 mol, 1,0 eq.) i lodowaty kwas octowy (126,00 g, 120,00 ml, 2,10 mol, 16,0 eq.). Zawartość kolby ochłodzono do temperatury 13°C i w ciągu 3 godzin wkroplono kwas azotowy(V) dymiący (15,10 g, 10,00 ml, 0,24 mol, 1,8 eq.). Po zakończeniu wkraplania zawartość kolby mieszano jeszcze przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie, mieszaninę reakcyjną wylano do wody z lodem (250 ml). Otrzymany osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt krystalizowano z 50% wodnego roztworu kwasu octowego (250 ml). Otrzymano 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehyd (**2d**) (16,24 g, 0,08 mol, 63%) w postaci żółtego osadu o t.t. 143–145 °C (lit. 142°C [261]). GC–MS (τ = 16,68 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 197 (M^+ , 100), 181 (4), 167 (14), 151 (39), 136 (25), 108 (22), 95 (4), 80 (11), 65 (5).

11.4. Synteza 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych



Do kolby okrągłodennej trójszyjnej o pojemności 250 ml zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę z rurką z bezwodnym chlorkiem wapnia oraz termometr wprowadzono odpowiedni 2-hydroksybenzaldehyd **2a–d** (0,08 mol, 1,0 eq.), 2-bromoalkanian metylu (**1a–c**) lub chlorooctan etylu (**1d**) (0,08 mol, 1,0 eq.), bezwodny węglan potasu (0,10 mol, 1,0–1,2 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamid (60 ml). Zawartość kolby mieszano w temperaturze 92–94°C przez 4 godziny, po czym wylano do wody z lodem (200 ml). W przypadku związków **3a–c** i **3g** mieszaninę ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 60 ml) oraz przemywano 5% wodnym roztworem wodorotlenku sodu (3 x 20 ml). Natomiast w przypadku związków **3d–f** i **3h–k** wytrącony w wodzie osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i krystalizowano z metanolu.

2-(2-Formylofenoksy)butanian metylu (**3a**)

Wychodząc z aldehydu salicylowego (**2a**) (10,00 g, 8,70 ml, 0,08 mol, 1,0 eq.), 2-bromobutanianu metylu (**1a**) (14,48 g, 0,08 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu (13,27 g, 0,10 mol, 1,2 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (60 ml) otrzymano produkt **3a** w postaci ciemnoożółtego oleju (16,00 g, 0,07 mol, 88%). GC–MS ($\tau = 15,92$ min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (M^+ , 5), 190 (18), 176 (4), 163 (56), 148 (4), 135 (11), 121 (100), 107 (13), 93 (8), 77 (10), 59 (16).

2-(2-Formylofenoksy)pentanian metylu (**3b**)

Wychodząc z aldehydu salicylowego (**2a**) (10,00 g, 8,70 ml, 0,08 mol, 1,0 eq.), 2-bromopentanianu metylu (**1b**) (15,60 g, 0,08 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu (13,27 g, 0,10 mol, 1,2 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (60 ml) otrzymano produkt **3b** w postaci ciemnoożółtego oleju (12,70 g, 0,05 mol, 66%). GC–MS ($\tau = 17,05$ min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 236 (M^+ , 5), 207 (4), 177 (61), 162 (6), 147 (4), 134 (10), 121 (100), 107 (11), 93 (7), 77 (11).

2-(2-Formylofenoksy)heksanian metylu (3c)

Wychodząc z aldehydu salicylowego (**2a**) (10,00 g, 8,70 ml, 0,08 mol, 1,0 eq.), 2-bromoheksanianu metylu (**1c**) (16,73 g, 0,08 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu (13,27 g, 0,10 mol, 1,2 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (60 ml) otrzymano produkt **3c** w postaci ciemnożółtego oleju (17,54 g, 0,07 mol, 86%). GC–MS (τ = 15,92 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 250 (M^+ , 6), 207 (4), 191 (78), 176 (11), 162 (7), 147 (5), 134 (10), 121 (100), 107 (11), 87 (10), 69 (22).

2-(2-Formylo-4-nitrofenoksy)butanian metylu (3d)

Wychodząc z 2-hydroksy-5-nitrobenzaldehydu (**2b**) (8,17 g, 0,05 mol, 1,0 eq.), 2-bromobutanianu metylu (**1a**) (9,05 g, 0,05 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu (6,91 g, 0,05 mol, 1,0 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (95 ml) otrzymano produkt **3d** w postaci beżowego ciała stałego (11,40 g, 0,04 mol, 87%) o t.t. 69–71°C (lit. 68–69°C [258]). GC–MS (τ = 20,47 min), MS (EI, 70 V): m/z (%) = 267 (M^+ , 3), 250 (8), 235 (17), 208 (100), 182 (9), 166 (73), 152 (16), 137 (6), 120 (20), 92 (8), 79 (5), 59 (38).

2-(2-Formylo-4-nitrofenoksy)pentanian metylu (3e)

Wychodząc z 2-hydroksy-5-nitrobenzaldehydu (**2b**) (5,00 g, 0,03 mol, 1,0 eq.), 2-bromopentanianu metylu (**1b**) (5,85 g, 0,03 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu (4,15 g, 0,03 mol, 1,0 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (90 ml) otrzymano produkt **3e** w postaci beżowego ciała stałego (7,50 g, 0,03 mol, 89%) o t.t. 53–54°C (lit. 53–55°C [258]). GC–MS (τ = 21,15 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (M^+ , 3), 252 (10), 222 (100), 179 (9), 166 (68), 152 (11), 120 (17), 83 (14), 63 (13).

2-(2-Formylo-4-nitrofenoksy)heksanian metylu (3f)

Wychodząc z 2-hydroksy-5-nitrobenzaldehydu (**2b**) (5,00 g, 0,03 mol, 1,0 eq.), 2-bromoheksanianu metylu (**1c**) (6,27 g, 0,03 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu (4,15 g, 0,03 mol, 1,0 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (70 ml) otrzymano produkt **3f** w postaci beżowego ciała stałego (8,13 g, 0,03 mol, 92%) o t.t. 59–62°C (lit. 62–63°C [258]). GC–MS (τ = 21,91 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 295 (M^+ , 3), 236 (100), 182 (8), 166 (60), 120 (12), 92 (7), 87 (21), 69 (46), 63 (10).

2-(2-Formylo-6-metoksyfenoksy)butanian metylu (3g)

Wychodząc z 2-hydroksy-3-metoksybenzaldehydu (**2c**) (5,02 g, 0,033 mol, 1,0 eq.), 2-bromobutanianu metylu (**1a**) (5,97 g, 0,033 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu

(4,56 g, 0,033 mol, 1,0 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (50 ml) otrzymano produkt **3g** w postaci jasnożółtej cieczy (8,10 g, 0,03 mol, 98%). GC–MS (τ = 18,62 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (M^+ , 69), 193 (24), 153 (10), 151 (100), 137 (7), 119 (8), 109 (7), 101 (6), 95 (9), 77 (10), 65 (5), 59 (19).

2-(2-Formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)butanian metylu (3h)

Wychodząc z 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehydu (**2d**) (5,00 g, 0,025 mol, 1,0 eq.), 2-bromobutanianu metylu (**1a**) (4,53 g, 0,025 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu (3,46 g, 0,025 mol, 1,0 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (50 ml) otrzymano produkt **3h** w postaci beżowego ciała stałego (6,32 g, 0,02 mol, 84%) o t.t. 102–104°C (lit. 103–105°C [137]). GC–MS (τ = 21,74 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 297 (M^+ , 32), 265 (16), 238 (77), 212 (20), 196 (100), 181 (16), 167 (12), 151 (56), 136 (13), 122 (14), 101 (22), 79 (7), 59 (45).

2-(2-Formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)pentanian metylu (3i)

Wychodząc z 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehydu (**2d**) (4,19 g, 0,021 mol, 1,0 eq.), 2-bromopentanianu metylu (**1b**) (4,10 g, 0,021 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu (2,90 g, 0,021 mol, 1,0 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (80 ml) otrzymano produkt **3i** w postaci beżowego ciała stałego (5,90 g, 0,02 mol, 89%) o t.t. 81–83°C. GC–MS (τ = 22,39 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 311 (M^+ , 34), 252 (85), 212 (17), 197 (100), 181 (13), 167 (11), 151 (49), 136 (12), 115 (39), 87 (5), 73 (34).

2-(2-Formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)heksanian metylu (3j)

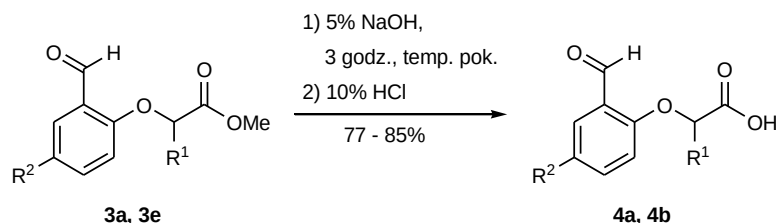
Wychodząc z 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehydu (**2d**) (5,00 g, 0,025 mol, 1,0 eq.), 2-bromoheksanianu metylu (**1c**) (5,23 g, 0,025 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu (3,46 g, 0,025 mol, 1,0 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (80 ml) otrzymano produkt **3j** w postaci beżowego ciała stałego (6,90 g, 0,02 mol, 84%) o t.t. 63–64°C (lit. 63–64°C [137]). GC–MS (τ = 23,09 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 325 (M^+ , 33), 266 (79), 251 (72), 212 (14), 197 (100), 181 (12), 167 (81), 151 (37), 129 (37), 97 (32), 69 (57).

2-(2-Formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)octan etylu (3k)

Wychodząc z 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehydu (**2d**) (5,00 g, 0,025 mol, 1,0 eq.), chlorooctanu etylu (3,06 g, 2,66 ml, 0,025 mol, 1,0 eq.), bezwodnego węglanu potasu (3,46 g, 0,025 mol, 1,0 eq.) oraz *N,N*-dimetyloformamidu (74 ml) otrzymano produkt **3k** w postaci żółtego ciała stałego (5,70 g, 0,02 mol, 79%) o t.t. 107–109°C (lit. 109–110°C

[262]). GC–MS ($\tau = 21,76$ min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 283 (M^+ , 18), 255 (16), 210 (41), 196 (100), 182 (16), 164 (19), 150 (10), 136 (4), 122 (5), 107 (4), 79 (4), 59 (5).

11.5. Synteza kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych



Do kolby okrągłodennej o pojemności 250 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne wprowadzono 2-(2-formylofenoksy)alkanian metylu **3a** lub **3e** (3 mmol, 1,0 eq.) oraz 5% roztwór wodny wodorotlenku sodu (169 mmol NaOH, 50,0 eq.). Mieszaninę reakcyjną mieszano 3 godziny w temperaturze pokojowej. Po upływie tego czasu zawartość kolby zakwaszano 10% wodnym roztworem kwasu solnego (203 mmol HCl, 60,0 eq.). Osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem.

Kwas 2-(2-formylofenoksy)butanowy (**4a**)

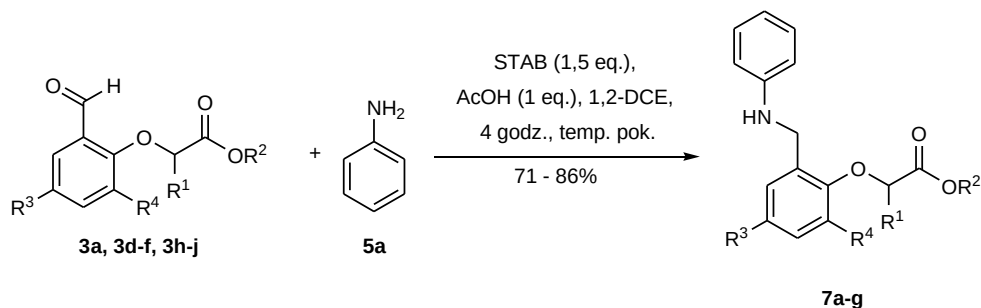
Wychodząc z 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) (1,00 g, 4 mmol, 1,0 eq.), 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodu (180 ml, 225 mmol, 50,0 eq.), po zakwaszeniu 10% wodnym roztworem kwasu solnego (98 ml, 269 mmol, 60,0 eq.) otrzymano produkt **4a** w postaci białego ciała stałego (0,80 g, 4 mmol, 85%) o t.t. 97–99°C (lit. 98–99°C [173]). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 10.45$ (s, 1H, HC=O), 7.85 (dd, $J = 1.8, 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.58–7.51 (m, 1H, Ar), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 4.79 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 2.19–2.07 (m, 2H, CH_2), 1.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

Kwas 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)pentanowy (**4b**)

Wychodząc z 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu (**3e**) (1,50 g, 5 mmol, 1,0 eq.) i 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodu (212 ml, 265 mmol NaOH, 50,0 eq.), po zakwaszeniu 10% wodnym roztworem kwasu solnego (116 ml, 318 mmol HCl, 60,0 eq.) otrzymano produkt **4b** w postaci białego ciała stałego (1,14 g, 4 mmol, 80%) o t.t. 125–127°C (lit. 125–127°C [258]). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): $\delta = 10.53$ (s, 1H, HC=O), 8.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, Ar), 8.40 (dd, $J = 2.9, 9.2$ Hz, 1H, Ar), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, Ar), 4.79 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 2.13–2.05 (m, 2H, CH_2), 1.67–1.55 (m, 2H, CH_2), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

11.6. Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu.

Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu z zastosowaniem triacetoksyborowodorku sodu



Do kolby okrągłodennej o pojemności 100 ml wprowadzono anilinę (**5a**) (1,87 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorek sodu (2,81 mmol, 1,5 eq.), kwas octowy (1,87 mmol, 1,0 eq.) oraz 2-(2-formylofenoksy)alkanian metylu (**3a**, **3d-f**, **3h-j**) (1,87 mmol, 1,0 eq.) w 1,2-dichloroetanie (15 ml). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Reakcję zakończono dodając 5% wodny roztwór wodorowęglanu sodu (15 ml). Warstwę 1,2-dichloroetanu oddzielono i suszono siarczanem(VI) magnezu. Środek suszący odsączono, a produkt zatężono na wyparce próżniowej. Surowy produkt krystalizowano z metanolu.

2-{4-Nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (**7a**)

Wychodząc z 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3d**) (0,50 g, 1,87 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,174 g, 0,171 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,60 g, 2,81 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,107 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (15 ml), po krystalizacji otrzymano produkt **7a** w postaci żółtego ciała stałego (0,55 g, 1,60 mmol, 85%) o t.t. 106–108°C. ATR FT-IR ν_{max} : 3406, 3075, 2979, 1750, 1593, 1330, 1204, 1085 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H, Ar), 8.09 (dd, J = 2.8, 9.0 Hz, 1H, Ar), 7.20–7.11 (m, 2H, Ar), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Ar), 6.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.67–6.61 (m, 1H, Ar), 4.84 (nierozdzielony dd, J = 5.3, 6.5 Hz, 1H, CH), 4.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CHH , $\frac{1}{2}$ H, NH: wymienialny z D_2O), 4.41 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CHH , $\frac{1}{2}$ H, NH: wymienialny z D_2O), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.25–1.92 (m, 2H, CH_2), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 170.4 (C=O), 160.0 (C-Ar), 147.4 (C-Ar), 141.7 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 129.0 (2xHC-Ar), 124.2 (2xHC-Ar), 117.6 (HC-Ar), 112.8 (2xHC-Ar), 110.7 (HC-Ar), 77.3 (CH), 52.3 (OCH_3), 42.8 (N- CH_2), 25.7 (CH_2CH_3), 9.2 (CH_2CH_3); GC-MS (τ = 26,28 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 344

(M^+ , 90), 329 (1), 314 (1), 298 (1), 285 (5), 267 (4), 255 (1), 243 (100), 227 (12), 197 (20), 192 (14), 180 (5), 167 (8), 152 (14), 146 (12), 134 (7), 106 (20), 93 (14), 77 (14), 59 (18).

2-{4-Nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanian metylu (7b)

Wychodząc z 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu (**3e**) (0,525 g, 1,87 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,174 g, 0,171 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,59 g, 2,80 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,107 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (15 ml), po krystalizacji otrzymano produkt **7b** w postaci żółtego ciała stałego (0,55 g, 1,53 mmol, 82%) o t.t. 74–76°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3408, 3075, 2979, 1751, 1593, 1513, 1328, 1209, 1079 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 8.10 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H, Ar), 7.20–7.14 (m, 2H, Ar), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Ar), 6.72 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.67–6.62 (m, 2H, Ar), 4.87 (dd, J = 5.0, 7.2 Hz, 1H, CH), 4.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHH), 4.41 (d, J = 16.0 Hz, 2H; 1H, CHH , 1H NH: wymienialny z D_2O), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.11–1.94 (m, 2H, CH_2), 1.62–1.56 (m, 2H, CH_2), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 171.0 (C=O), 160.3 (C-Ar), 147.7 (C-Ar), 142.00 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.3 (2xHC-Ar), 124.5 (2xHC-Ar), 117.9 (HC-Ar), 113.1 (2xHC-Ar), 110.9 (HC-Ar), 76.5 (CH), 52.2 (OCH_3), 43.1 (N- CH_2), 34.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC-MS (τ = 26,75 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 358 (M^+ , 93), 329 (8), 299 (6), 243 (100), 227 (11), 197 (19), 167 (7), 152 (10), 106 (15), 93 (14), 77 (9).

2-{4-Nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}heksanian metylu (7c)

Wychodząc z 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)heksanianu metylu (**3f**) (0,553 g, 1,87 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,174 g, 0,171 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,60 g, 2,81 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,107 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (15 ml), po krystalizacji otrzymano produkt **7c** w postaci żółtego ciała stałego (0,498 g, 1,34 mmol, 71%) o t.t. 42–44°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3416, 3051, 2955, 1742, 1592, 1512, 1337, 1203, 1082 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 8.09 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H, Ar), 7.20–7.12 (m, 2H, Ar), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Ar), 6.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 4.87 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 4.49 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CHH), 4.41 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CHH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.08–1.98 (m, 2H, CH_2), 1.57–1.45 (m, 2H, CH_2), 1.45–1.32 (m, 2H, CH_2), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 171.0 (C=O), 160.4 (C-Ar), 147.7 (C-Ar), 142.0 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.3 (2xHC-Ar), 124.6 (HC-Ar),

124.5 (HC-Ar), 117.9 (HC-Ar), 113.1 (2xHC-Ar), 111.0 (HC-Ar), 76.7 (CH), 52.6 (OCH₃), 43.2 (N-CH₂), 32.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 27.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (CH₂CH₂CH₂CH₃) GC-MS (τ = 27,32 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 372 (M⁺, 90), 329 (8), 243 (100), 227 (11), 197 (17), 167 (6), 152 (8), 106 (13), 93 (15), 69 (10), 59 (6).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7d)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3h**) (0,555 g, 1,87 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,174 g, 0,171 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,59 g, 2,80 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,107 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (15 ml), po krystalizacji otrzymano produkt **7d** w postaci żółtego ciała stałego (0,59 g, 1,58 mmol, 84%) o t.t. 117–119°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3387, 3051, 2955, 1743, 1601, 1514, 1332, 1204, 1091 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.20–7.11 (m, 2H, Ar), 6.74–6.68 (m, 1H, Ar), 6.67–6.60 (m, 2H, Ar), 5.26 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 4.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHH), 4.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHH), 4.38 (s, 1H, NH: wymienialny z D₂O), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.10–1.92 (m, 2H, CH₂), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 171.8 (C=O), 150.5 (C-Ar), 149.8 (C-Ar), 147.8 (C-Ar), 143.0 (C-Ar), 133.7 (C-Ar), 129.3 (2xHC-Ar), 117.8 (HC-Ar), 116.8 (HC-Ar), 113.0 (2xHC-Ar), 107.0 (HC-Ar), 80.6 (CH), 56.2 (Ar-OCH₃), 52.1 (OCH₃), 43.4 (N-CH₂), 26.7 (CH₂CH₃), 9.3 (CH₂CH₃); GC-MS (τ = 26,99 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 374 (M⁺, 62), 273 (100), 257 (37), 227 (16), 207 (7), 182 (12), 154 (7), 134 (7), 106 (17), 93 (26), 77 (12), 59 (14).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanian metylu (7e)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu (**3i**) (0,582 g, 1,87 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,174 g, 0,171 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,59 g, 2,80 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,107 ml, 1,07 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (15 ml), po krystalizacji otrzymano produkt **7e** w postaci żółtego ciała stałego (0,57 g, 1,47 mmol, 78%) o t.t. 112–114°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3397, 3051, 2955, 1746, 1602, 1514, 1336, 1203, 1097 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar), 7.20–7.13 (m, 2H, Ar), 6.76–6.58 (m, 1H, Ar), 6.67–6.58 (m, 2H, Ar), 5.31 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 4.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHH), 4.47 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHH), 4.37 (bs, 1H, NH: wymienialny z D₂O), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.03–1.88 (m, 2H, CH₂), 1.66–1.43 (m, 2H,

CH₂), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 172.0$ (C=O), 150.5 (C-Ar), 149.7 (C-Ar), 147.8 (C-Ar), 143.0 (C-Ar), 133.7 (C-Ar), 129.3 (2xHC-Ar), 117.8 (HC-Ar), 116.8 (HC-Ar), 113.0 (2xHC-Ar), 107.0 (HC-Ar), 79.4 (CH), 56.2 (Ar-OCH₃), 52.1 (OCH₃), 43.4 (N-CH₂), 35.4 (CH₂CH₂CH₃), 18.3 (CH₂CH₂CH₃), 13.8 (CH₂CH₂CH₃); GC-MS ($\tau = 27.42$ min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 388 (M⁺, 52), 273 (100), 257 (33), 227 (14), 207 (9), 182 (10), 148 (6), 106 (15), 93 (29), 87 (5), 77 (11), 73 (7), 59 (8).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}heksanian metylu (7f)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)heksanianu metylu (**3j**) (0,609 g, 1,87 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,174 g, 0,171 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,60 g, 2,81 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,107 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (15 ml), po krystalizacji otrzymano produkt **7f** w postaci żółtego ciała stałego (0,56 g, 1,39 mmol, 74%) o t.t. 119–121°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3385, 3091, 2953, 1746, 1601, 1514, 1334, 1202, 1095 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.92$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, Ar), 7.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, Ar), 7.20–7.11 (m, 2H, Ar), 6.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ar), 6.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.29 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 4.56 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CHH), 4.47 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CHH), 4.36 (bs, 1H, NH: wymienialny z D₂O), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.02–1.89 (m, 2H, CH₂), 1.55–1.30 (m, 4H, C₂H₄), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 172.0$ (C=O), 150.5 (C-Ar), 149.8 (C-Ar), 147.8 (C-Ar), 143.0 (C-Ar), 133.7 (C-Ar), 129.3 (2xHC-Ar), 117.8 (HC-Ar), 116.8 (HC-Ar), 113.0 (2xHC-Ar), 107.0 (HC-Ar), 79.7 (CH), 56.2 (Ar-OCH₃), 52.1 (OCH₃), 43.4 (N-CH₂), 33.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 27.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃); GC-MS ($\tau = 28.06$ min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 402 (M⁺, 46), 273 (100), 343 (3), 257 (32), 227 (13), 182 (9), 154 (5), 106 (12), 93 (25), 69 (9).

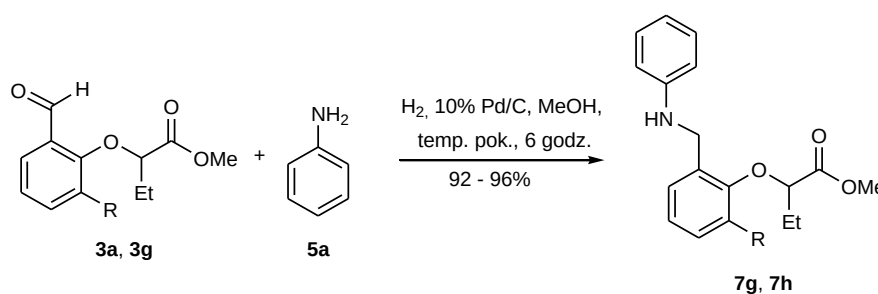
2-{2-[(Fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7g)

Wychodząc z 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) (0,416 g, 1,87 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,174 g, 0,171 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,60 g, 2,81 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,107 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (15 ml) otrzymano produkt **7g** w postaci pomarańczowego oleju (0,48 g, 1,60 mmol, 86%). ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3416, 3372, 3048, 3021, 2972, 2952, 2930, 2876, 2849, 1739, 1600, 1203, 1090 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.35$ (dd, $J = 1.5, 7.4$ Hz, 1H, Ar), 7.24–7.15 (m, 3H, Ar), 6.94 (td, $J = 0.8, 7.4$ Hz, 1H, Ar), 6.79–6.67 (m, 4H, Ar),

4.75 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 4.47 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, CHH, $\frac{1}{2}$ H, NH: wymienialny z D₂O), 4.38 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, CHH, $\frac{1}{2}$ H, NH: wymienialny z D₂O), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.09–1.99 (m, 2H, CH₂), 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): $\delta = 172.2$ (C=O), 155.7 (C-Ar), 148.7 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 129.2 (2xHC-Ar), 128.4 (HC-Ar), 128.2 (C-Ar), 121.5 (HC-Ar), 117.3 (HC-Ar), 113.2 (2xHC-Ar), 111.5 (HC-Ar), 77.1 (CH), 52.4 (Ar-OCH₃), 43.9 (N-CH₂), 26.4 (CH₂CH₃), 9.8 (CH₂CH₃); GC-MS ($\tau = 22.06$ min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (M⁺, 100), 240 (3), 222 (5), 198 (81), 180 (17), 167 (6), 152 (7), 147 (51), 134 (15), 119 (7), 107 (61), 104 (25), 91 (35), 77 (49), 73 (20), 69 (4), 65 (11), 59 (33).

11.7. Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu.

Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)butanianów metylu z zastosowaniem wodoru



Do kolby okrągłodennej trójszyjnej o pojemności 100 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, chłodnicę zwrotną oraz rurkę doprowadzającą wodór połączoną przez płuczkę wypełnioną metanolem wprowadzono 10% pallad na węglu aktywnym (10% Pd/C) (10% wag.) oraz metanol (15 ml). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut, przepuszczając strumień wodoru z prędkością jednego pęcherzyka gazowego na sekundę. Po tym czasie do kolby dodano odpowiedni 2-(2-formylofenoksy)alkanian metylu **3a** lub **3g** (1,0 g, 1,0 eq.) rozpuszczony w metanolu (15 ml) oraz anilinę (1,0 eq.) rozpuszczoną w metanolu (15 ml). Zawartość kolby mieszano przez kolejne 6 godziny w strumieniu wodoru. Następnie odsączono katalizator, a roztwór mieszaniny reakcyjnej przesączono przez Celite® 545. Produkt zatężono na wyparce próżniowej.

2-{2-[(Fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7g)

Wychodząc z 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) (1,0554 g, 4,75 mmol, 1,0 eq.), aniliny (0,4416 g, 4,74 mmol, 1,0 eq.), 10% Pd/C (0,10609 g) oraz metanolu (45 ml) otrzymano produkt **7g** w postaci pomarańczowego oleju (1,30 g, 4,34 mmol, 92%). Dane

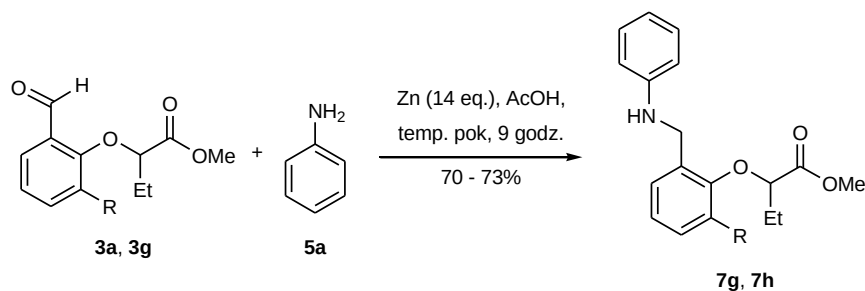
spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego na drodze jednoetapowego reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) przy użyciu triacetoksyborowodorku sodu (rozdział 11.6).

2-{2-Metoksy-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (**7h**)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)butanianu metylu (**3g**) (0,5024 g, 2,00 mmol, 1,0 eq.), aniliny (0,1926 g, 2,07 mmol, 1,0 eq.), 10% Pd/C (0,0501 g) oraz metanolu (45 ml) otrzymano surowy produkt, który oczyszczano na drodze chromatografii kolumnowej (*n*-heksan:aceton, 10:1). Produkt **7h** otrzymano w postaci białego ciała stałego o t.t. 54–56°C (0,63 g, 1,91 mmol, 96%). ATR FT-IR ν_{max} : 3431, 3089, 3013, 2985, 2968, 2924, 2870, 2840, 1751, 1600, 1509, 1471, 1447, 1270, 1198, 1105, 1048 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.22–7.14 (m, 2H, Ar), 7.02–6.93 (m, 2H, Ar), 6.86–6.79 (m, 1H, Ar), 6.74–6.64 (m, 3H, Ar), 4.94 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 4.50 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CHH), 4.46 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CHH), 4.33 (bs, 1H, NH: wymienialny z D_2O), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 2.09–1.90 (m, 2H, CH_2), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 172.6$ (C=O), 151.2 (C-Ar), 148.5 (C-Ar), 144.8 (C-Ar), 132.8 (C-Ar), 129.2 (2xHC-Ar), 123.6 (HC-Ar), 121.1 (HC-Ar), 117.2 (HC-Ar), 113.0 (2xHC-Ar), 111.7 (HC-Ar), 81.1 (CH), 55.7 (Ar- OCH_3), 51.8 (OCH_3), 43.5 (N- CH_2), 26.7 (CH_2CH_3), 9.3 (CH_2CH_3); GC-MS ($\tau = 23,47$ min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 329 (M^+ , 100), 270 (4), 228 (99), 212 (86), 196 (22), 184 (8), 177 (47), 168 (10), 156 (8), 137 (56), 121 (15), 104 (24), 93 (28), 77 (31), 73 (10), 65 (17), 59 (32).

11.8. Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu.

Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylofenoksy)butanianów metylu z zastosowaniem pyłu cynkowego



Do kolby okrągłodennej o pojemności 50 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne wprowadzono 2-(2-formylofenoksy)butanian metylu (**3a**) lub 2-(2-formylo-6-metoksy-

fenoksy)butanian metylu (**3g**) (2,34 mmol, 1,0 eq.), anilinę (2,34 mmol, 1,0 eq.), pył cynkowy (32,76 mmol, 14,0 eq.) i dodano kwas octowy (5–6,5 ml). Zawartość kolby mieszano przez 9 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano dichlorometan (10 ml) i odsączono pył cynkowy. Warstwę dichlorometanu przemywano wodą i nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu. Warstwę organiczną oddzielono i suszono siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego produkt zateżono na wyparce próżniowej.

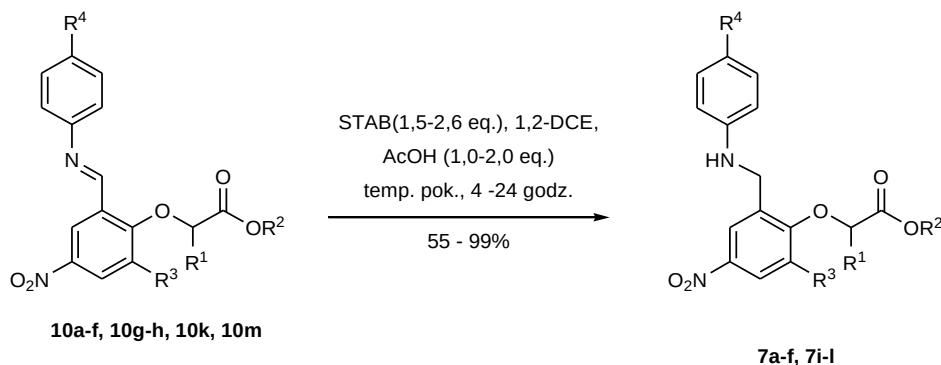
2-{2-[(Fenylamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7g)

Wychodząc z 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) (0,52 g, 2,34 mmol, 1,0 eq.), aniliny (0,22 g, 2,36 mmol, 1,0 eq.), pyłu cynkowego (2,1361 g, 32,67 mmol, 14,0 eq.) oraz kwasu octowego (6,5 ml) otrzymano produkt **7g** w postaci pomarańczowego oleju (0,49 g, 1,64 mmol, 70%). Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) z użyciem triacetoksyborowodoru sodu (rozdział 11.6.).

2-{2-Metoksy-6-[(fenylamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7h)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)butanianu metylu (**3g**) (0,43 g, 1,70 mmol, 1,0 eq.), aniliny (0,16 g, 1,72 mmol, 1,0 eq.), pyłu cynkowego (1,56 g, 23,86 mmol, 14,0 eq.) oraz kwasu octowego (5 ml) otrzymano produkt **7h** w postaci białego ciała stałego o t.t. 54–56°C (0,41 g, 1,24 mmol, 73%). Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) z użyciem wodoru (rozdział 11.7.).

11.9. Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów alkilowych. Redukcja zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych triacetoksyborowodorkiem sodu



Do 2-{4-nitro-2-[(*E/Z*)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}alkanianu alkilowego **10** (0,58 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (10 ml) dodano triacetoksyborowodorek sodu (0,88 mmol, 1,5 eq.) i kwas octowy (0,58 mmol, 1,0 eq.). Zawartość kolby mieszano 4 godz. w temperaturze pokojowej. Reakcję zakończono dodając 5% wodny roztwór wodorowęglanu sodu (5 ml). Warstwę 1,2-dichloroetanu oddzielono i suszono siarczanem(VI) magnezu. Środek suszący odsączono, a rozpuszczalnik odparowano na wyparce próżniowej.

Reakcje syntezy aminoestrów **7i-k** wymagały użycia 2,6 eq. triacetoksyborowodorku sodu, 2 eq. kwasu octowego, około 30 ml 1,2-dichloroetanu oraz wydłużenia czasu reakcji do 24 godzin.

Surowy produkt **7a-f** oraz **7l** krystalizowano z metanolu.

2-{4-Nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (**7a**)

Wychodząc z 2-{4-nitro-2-[(*E/Z*)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10a**) (0,20 g, 0,58 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,19 g, 0,88 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,33 ml, 0,58 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (10 ml) otrzymano produkt **7a** w postaci żółtego ciała stałego (0,12 g, 0,35 mmol, 60%) o t.t. 106–108°C. Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3d**) z użyciem triacetoksyborowodorku sodu (rozdział 11.6.).

2-{4-Nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanian metylu (**7b**)

Wychodząc z 2-{4-nitro-2-[(*E/Z*)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}pentanianu metylu (**10b**) (0,20 g, 0,56 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,18 g, 0,84 mmol, 1,5 eq.)

oraz kwasu octowego (0,32 ml, 0,56 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (10 ml) otrzymano produkt **7b** w postaci żółtego ciała stałego (0,12 g, 0,33 mmol, 60%) o t.t. 74–76°C. Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu (**3e**) z użyciem triacetoksyborowodoru sodu (rozdział 11.6.).

2-{4-Nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}heksanian metylu (7c)

Wychodząc z 2-{4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}heksanianu metylu (**10c**) (0,20 g, 0,54 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodoru sodu (0,17 g, 0,81 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,31 ml, 0,54 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (9 ml) otrzymano produkt **7c** w postaci żółtego ciała stałego (0,11 g, 0,30 mmol, 55%) o t.t. 42–44°C. Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)heksanianu metylu (**3f**) z użyciem triacetoksyborowodoru sodu (rozdział 11.6.).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7d)

Wychodząc z 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}-butanianu metylu (**10d**) (0,20 g, 0,54 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodoru sodu (0,17 g, 0,81 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,31 ml, 0,54 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (9 ml) otrzymano produkt **7d** w postaci żółtego ciała stałego (0,11 g, 0,29 mmol, 55%) o t.t. 117–119°C. Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3h**) z użyciem triacetoksyborowodoru sodu (rozdział 11.6.).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanian metylu (7e)

Wychodząc z 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}-pentanianu metylu (**10e**) (0,20 g, 0,52 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodoru sodu (0,16 g, 0,78 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,30 ml, 0,52 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (9 ml) otrzymano produkt **7e** w postaci żółtego ciała stałego (0,11 g, 0,28 mmol, 55%) o t.t. 112–114°C. Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu (**3i**) z użyciem triacetoksyborowodoru sodu (rozdział 11.6.).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}heksanian metylu (7f)

Wychodząc z 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}-heksanianu metylu (**10f**) (0,20 g, 0,50 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,16 g, 0,75 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,28 ml, 0,49 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (9 ml) otrzymano produkt **7f** w postaci żółtego ciała stałego (0,15 g, 0,37 mmol, 75%) o t.t. 119–121°C. Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)heksanianu metylu (**3j**) z użyciem triacetoksyborowodorku sodu (rozdział 11.6.).

2-{2-[(4-Metoksyfenyloamino)metylo]-4-nitrofenoksy}pentanian metylu (7i)

Wychodząc z 2-{2-[(E)-(4-metoksyfenyloimino)metylo]-4-nitrofenoksy}pentanianu metylu (**10h**) (0,50 g, 1,29 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,71 g, 3,35 mmol, 2,6 eq.) oraz kwasu octowego (0,15 ml, 2,62 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (27 ml) otrzymano produkt **7i** w postaci jasnopomarańczowego ciała stałego o t.t. 96–98°C (0,49 g, 1,26 mmol, 98%). Reakcję prowadzono 24 godziny. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3393, 3110, 2996, 2958, 2929, 2874, 2835, 1745, 1509, 1337, 1254, 1213, 1123, 1035 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H, Ar), 8.09 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H, Ar), 6.76–6.73 (m, 3H, Ar), 6.64–6.58 (m, 2H, Ar), 4.87 (dd, J = 5.0, 7.3 Hz, 1H, CH), 4.46 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CHH), 4.36 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CHH), 4.16 (bs, 1H, NH: wymienialny z D_2O), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 2.10–1.94 (m, 2H, CH_2), 1.56 (2xq, J = 7.4, 14.9 Hz, 2H, CH_2), 0.99 (t, J = 7.4, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 171.0 (C=O), 160.3 (C-Ar), 152.4 (C-Ar), 142.0 (C-Ar), 141.8 (C-Ar), 130.1 (C-Ar), 124.7 (HC-Ar), 124.5 (HC-Ar), 114.9 (2xHC-Ar), 114.5 (2xHC-Ar), 110.9 (HC-Ar), 76.4 (CH), 55.8 (Ar- OCH_3), 52.6 (OCH_3), 44.2 (N- CH_2), 34.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC-MS (τ = 28,16 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 388 (M^+ , 100), 329 (2), 273 (25), 257 (5), 227 (14), 206 (9), 183 (4), 164 (5), 136 (10), 122 (54), 87 (7).

2-{2-[(4-Metoksyfenyloamino)metylo]-6-metoksy-4-nitrofenoksy}pentanian metylu (7j)

Wychodząc z 2-{2-[(E)-(4-metoksyfenyloimino)metylo]-6-metoksy-4-nitrofenoksy}-pentanianu metylu (**10k**) (0,50 g, 1,20 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,71 g, 3,35 mmol, 2,6 eq.) oraz kwasu octowego (0,14 ml, 2,45 mmol, 2,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (20 ml) otrzymano produkt **7j** w postaci pomarańczowych igieł o t.t. 110–111°C (0,47 g, 0,69 mmol, 94%). Reakcję prowadzono 24 godziny. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3386, 3091, 3009, 2960, 2929, 2874, 2835, 1750, 1516, 1335, 1264, 1199, 1127, 1031 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 ,

400 MHz): δ = 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 6.79–6.74 (m, 2H, Ar), 6.64–6.57 (m, 2H, Ar), 5.30 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 4.52 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CHH), 4.43 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CHH), 4.13 (bs, 1H, NH: wymienialny z D₂O), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.00–1.88 (m, 2H, CH₂), 1.66–1.44 (m, 2H, CH₂), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 172.0 (C=O), 152.3 (C-Ar), 150.4 (C-Ar), 149.8 (C-Ar), 143.0 (C-Ar), 141.87 (C-Ar), 141.87 (C-Ar), 133.9 (C-Ar), 116.9 (HC-Ar), 114.9 (2xHC-Ar), 114.4 (2xHC-Ar), 106.9 (HC-Ar), 79.4 (CH), 56.2 (Ar-OCH₃), 55.8 (Ar-OCH₃), 52.1 (OCH₃), 44.3 (N-CH₂), 35.4 (CH₂CH₂CH₃), 18.2 (CH₂CH₂CH₃), 13.8 (CH₂CH₂CH₃); GC-MS (τ = 29,02 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 418 (M⁺, 100), 359 (2), 329(1), 303 (62), 287 (13), 257 (26), 236 (8), 214 (8), 182 (14), 136 (25), 122 (64), 108 (16), 73 (12), 59 (21).

2-{2-[(4-Metoksyfenyloamino)metylo]-4-nitrofenoksy}butanian metylu (7k)

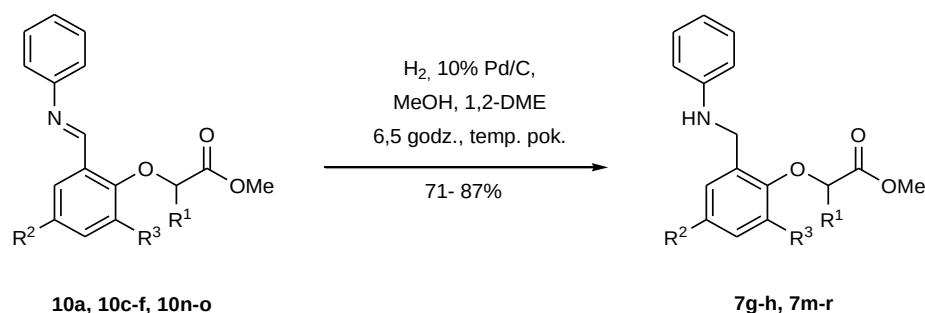
Wychodząc z 2-{2-[(E)-(4-metoksyfenyloimino)metylo]-4-nitrofenoksy}butanianu metylu (**10g**) (0,70 g, 1,88 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (1,04 g, 4,89 mmol, 2,6 eq.) oraz kwasu octowego (0,22 ml, 3,85 mmol, 2,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (20 ml) otrzymano produkt **7k** w postaci pomarańczowego ciała stałego o t.t. 79–81°C (0,70 g, 1,87 mmol, 99%). Reakcję prowadzono 24 godziny. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3406, 3112, 2993, 2969, 2935, 2836, 1746, 1588, 1338, 1252, 1218, 1101 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H, Ar), 8.10 (dd, J = 2.8, 9.0 Hz, 1H, Ar), 6.79–6.74 (m, 3H, Ar), 6.64–6.59 (m, 2H, Ar), 4.87 (dd, J = 5.6, 6.2 Hz, 1H, CH), 4.47 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CHH), 4.36 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CHH), 4.17 (bs, 1H, NH: wymienialny z D₂O), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.16–2.02 (m, 2H, CH₂), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 170.8 (C=O), 160.3 (C-Ar), 152.4 (C-Ar), 142.0 (C-Ar), 141.8 (C-Ar), 130.1 (C-Ar), 124.7 (HC-Ar), 124.5 (HC-Ar), 114.9 (2xHC-Ar), 114.5 (2xHC-Ar), 110.9 (HC-Ar), 77.6 (CH), 55.7 (Ar-OCH₃), 52.6 (OCH₃), 44.1 (N-CH₂), 26.0 (CH₂CH₃), 9.5 (CH₂CH₃); GC-MS (τ = 27,78 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 374 (M⁺, 100), 359 (3), 315 (2), 273 (22), 257 (5), 227 (12), 192 (12), 183 (4), 164 (5), 146 (6), 122 (55), 95 (7), 73 (9), 59 (19).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}octan etylu (7l)

Wychodząc z 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}octanu etylu (**10m**) (0,20 g, 0,56 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorku sodu (0,18 g, 0,84 mmol, 1,5 eq.) oraz kwasu octowego (0,32 ml, 0,56 mmol, 1,0 eq.) i 1,2-dichloroetanu (10 ml)

otrzymano produkt **7l** w postaci żółtego ciała stałego (0,12 g, 0,33 mmol, 60%) o t.t. 83–85°C. ATR FT-IR ν_{max} : 3387, 3092, 3050, 2966, 2934, 1746, 1599, 1518, 1333, 1200, 1095 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.91 (s, 1H, Ar), 7.69 (s, 1H, Ar), 7.18–7.10 (m, 2H, Ar), 6.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 6.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ar), 4.88 (s, 2H, CH_2), 4.59 (bs, 1H, NH: wymienialny z D_2O), 4.51 (s, 2H, CH_2), 4.25 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 169.3 (C=O), 151.1 (C-Ar), 150.3 (C-Ar), 147.7 (C-Ar), 143.5 (C-Ar), 133.9 (C-Ar), 129.3 (2xHC-Ar), 117.7 (HC-Ar), 116.9 (HC-Ar), 113.0 (2xHC-Ar), 107.0 (HC-Ar), 69.1 (CH_2), 61.4 (OCH_2CH_3), 56.3 (Ar- OCH_3), 43.5 (N- CH_2), 14.2 (OCH_2CH_3); GC-MS (τ = 27,27 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 360 (M^+ , 100), 315 (3), 273 (65), 257 (56), 227 (13), 182 (18), 154 (8), 136 (4), 106 (30), 93 (18), 59 (10).

11.10. Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu. Redukcja zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu wodorem



Do kolby okrągłodennej trójszyjnej o pojemności 100 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, chłodnicę zwrotną oraz rurkę doprowadzającą wodór połączoną przez płuczkę wypełnioną metanolem, wprowadzono 10% pallad na węglu aktywnym (10% Pd/C) (0,03 g, 10% wag.) oraz metanol (10 ml). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut, przepuszczając strumień wodoru z prędkością jednego pęcherzyka gazowego na sekundę. Po tym czasie do kolby dodano roztwór 2-{2-[(fenyloimino)metylo]fenoksy}-alkanianu metylu **10** (0,33 g, 1,0 eq.) w mieszaninie metanolu i 1,2-dimetkosetanu (20 ml, 1 : 1, obj. : obj.). Zawartość kolby mieszano przez kolejne 6,5 godziny w strumieniu wodoru. Następnie, odsączono katalizator, a roztwór mieszaniny poreakcyjnej przesączono przez Celite® 545. Produkt zateżono na wyparce próżniowej.

Reakcje syntezy aminoestrów **7g** i **7h** prowadzono w metanolu.

2-{2-[(Fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7g)

Wychodząc z 2-{2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10o**) (1,09 g, 3,67 mmol, 1,0 eq.), 10% Pd/C (0,1097 g, 10% wag.) oraz metanolu (35 ml) otrzymano produkt **7g** w postaci żółto-pomarańczowego oleju (0,96 g, 3,21 mmol, 87%). Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) z aniliną z użyciem triacetoksyborowodorku sodu (rozdział 11.6.).

2-{2-Metoksy-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7h)

Wychodząc z 2-{2-metoksy-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10n**) (1,28 g, 3,91 mmol, 1,0 eq.), 10% Pd/C (0,1308 g, 10% wag.) oraz metanolu (30 ml) otrzymano produkt **7h** w postaci białego ciała stałego o t.t. 52–56°C (1,00 g, 3,04 mmol, 78%). Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)-butanianu metylu (**3g**) z aniliną z zastosowaniem wodoru (rozdział 11.7.).

2-{4-Amino-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7m)

Wychodząc z 2-{4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10a**) (0,31 g, 0,91 mmol, 1,0 eq.), 10% Pd/C (0,031 g, 10% wag.) oraz metanolu (20 ml) i 1,2-dimetoksyetanu (10 ml) otrzymano produkt **7m** w postaci półstałej (0,243 g, 0,77 mmol, 85%). ATR FT-IR ν_{max} : 3365, 3019, 2935, 1736, 1599, 1202, 1058 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.18–7.09 (m, 2H, Ar), 6.72–6.54 (m, 5H, Ar), 6.46 (dd, J = 2.7, 8.5 Hz, 1H, Ar), 4.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H, CH), 4.36 (d, J = 14.6 Hz, 1H, CHH), 4.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H, CHH), 3.90–3.53 (m, 5H; 3H, OCH_3 , 2H, NH_2 : wymienialny z D_2O), 2.01–1.91 (m, 2H, CH_2), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 172.5 (C=O), 148.6 (C-Ar), 148.5 (C-Ar), 140.7 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 129.1 (2xHC-Ar), 117.2 (HC-Ar), 116.7 (HC-Ar), 114.2 (HC-Ar), 113.2 (HC-Ar), 113.1 (2xHC-Ar), 77.9 (CH), 52.1 (OCH_3), 43.7 (N- CH_2), 26.3 (CH_2CH_3), 9.6 (CH_2CH_3); GC-MS (τ = 25,05 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314 (M^+ , 100), 213 (46), 196 (30), 162 (36), 134 (16), 122 (59), 106 (11), 104 (25), 93 (24), 77 (18), 59 (9).

2-{4-Amino-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}heksanian metylu (7n)

Wychodząc z 2-{4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}heksanianu metylu (**10c**) (0,20 g, 0,54 mmol, 1,0 eq.), 10% Pd/C (0,02 g, 10% wag.) oraz metanolu (16 ml) i 1,2-dimetoksyetanu (6 ml) otrzymano produkt **7n** w postaci półstałej (0,151 g, 0,44 mmol,

82%). ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3365, 3019, 2935, 1738, 1600, 1201, 1063 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.19–7.10 (m, 2H, Ar), 6.72–6.54 (m, 5H, Ar), 6.46 (dd, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H, Ar), 4.63 (nierozdzielony dd, J = 5.6, 6.8 Hz, CH), 4.35 (d, J = 14.5 Hz, 1H, CHH), 4.26 (d, J = 14.5 Hz, 1H, CHH), 3.71 (s, 4H; 3H, OCH_3 , 1H, NH: wymienialny z D_2O), 1.98–1.87 (m, 2H, CH_2), 1.51–1.41 (m, 2H, CH_2), 1.40–1.27 (m, 2H, CH_2), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 172.8 (C=O), 148.6 (C-Ar), 148.6 (C-Ar), 140.7 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 129.1 (2xHC-Ar), 117.2 (HC-Ar), 116.7 (HC-Ar), 114.2 (HC-Ar), 113.2 (HC-Ar), 113.1 (2xHC-Ar), 76.9 (CH), 52.1 (OCH_3), 43.7 (N- CH_2), 32.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) GC-MS (τ = 26,19 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 (M^+ , 100), 213 (63), 196 (35), 162 (9), 134 (7), 122 (49), 106 (11), 104 (26), 93 (27), 77 (17), 55 (7).

2-{4-Amino-2-metoksy-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7o)

Wychodząc z 2-{6-metoksy-4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}-butanianu metylu (**10d**) (0,20 g, 0,54 mmol, 1,0 eq.), 10% Pd/C (0,02 g, 10% wag.) oraz metanolu (16 ml) i 1,2-dimetoksyetanu (6 ml) otrzymano produkt **7o** w postaci półstałej (0,132 g, 0,38 mmol, 71%). ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3365, 3019, 2935, 1737, 1599, 1199, 1054 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.28–6.99 (m, 2H, Ar); 6.81–6.57 (m, 3H, Ar), 6.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar), 6.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar), 4.72–4.66 (m, 1H, CH), 4.51–4.29 (m, 2H, CH_2), 3.76–3.54 (m, 8H; 6H, OCH_3 , 2H, NH_2 : wymienialny z D_2O), 2.03–1.83 (m, 2H, CH_2), 1.08–0.83 (m, 4H, 3H CH_3 , 1H NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 172.8 (C=O), 152.1 (C-Ar), 148.5 (C-Ar), 142.8 (C-Ar), 137.3 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 129.1 (2xHC-Ar), 117.1 (HC-Ar), 112.9 (2xHC-Ar), 106.8 (HC-Ar), 99.2 (HC-Ar), 81.6 (CH), 55.6 (Ar- OCH_3), 51.7 (OCH_3), 43.4 (N- CH_2), 26.5 (CH_2CH_3), 9.2 (CH_2CH_3).

2-{4-Amino-2-metoksy-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanian metylu (7p)

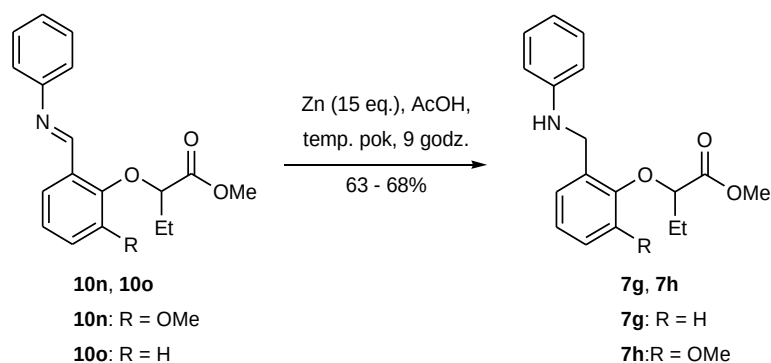
Wychodząc z 2-{6-metoksy-4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}-pentanianu metylu (**10e**) (0,36 g, 0,93 mmol, 1,0 eq.), 10% Pd/C (0,036 g, 10% wag.) oraz metanolu (20 ml) i 1,2-dimetoksyetanu (10 ml) otrzymano produkt **7p** w postaci półstałej (0,28 g, 0,78 mmol, 84%). ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3370, 3048, 2956, 1739, 1599, 1198, 1057 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.27–7.02 (m, 2H, Ar), 6.71–6.57 (m, 3H, Ar), 6.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar), 6.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar), 4.74 (t, J = 6.2 Hz, 1H, CH), 4.43–4.32 (m, 2H, CH_2), 3.78–3.63 (m, 8H; 6H, OCH_3 , 2H, NH_2 : wymienialny z D_2O), 2.10–1.73 (m, 2H, CH_2), 1.73–1.35 (m, 2H, CH_2), 1.06–0.78 (m, 4H; 3H, CH_3 , 1H, NH: wymienialny z D_2O); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 173.0 (C=O), 152.1 (C-Ar), 148.5 (C-Ar), 142.8

(C-Ar), 137.2 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 129.1 (2xHC-Ar), 117.1 (HC-Ar), 112.9 (2xHC-Ar), 106.8 (HC-Ar), 99.2 (HC-Ar), 80.3 (CH), 55.6 (Ar-OCH₃), 51.7 (OCH₃), 43.4 (N-CH₂), 35.4 (CH₂CH₂CH₃), 18.1 (CH₂CH₂CH₃), 13.9 (CH₂CH₂CH₃).

2-{4-Amino-2-metoksy-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}heksanian metylu (**7r**)

Wychodząc z 2-{6-metoksy-4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}-pentanianu metylu (**10f**) (0,016 g, 0,40 mmol, 1,0 eq.), 10% Pd/C (0,016 g, 10% wag.) oraz metanolu (14 ml) i 1,2-dimetoksyetanu (4 ml) otrzymano produkt **7r** w postaci półstałej (0,11 g, 0,30 mmol, 74%). ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3370, 3048, 2956, 1740, 1599, 1196, 1055 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.27–6.96 (m, 2H, Ar), 6.87–6.55 (m, 3H, Ar), 6.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar), 6.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar), 4.73 (t, J = 6.2 Hz, 1H, CH), 4.40–4.29 (m, 2H, CH₂), 3.83–3.62 (m, 8H; 6H, OCH₃, 2H, NH₂: wymienialny z D₂O), 1.98–1.81 (m, 2H, CH₂), 1.51–1.21 (m, 5H; 4H, C₂H₄, 1H, NH: wymienialny z D₂O), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H; CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 173.0 (C=O), 152.1 (C-Ar), 148.6 (C-Ar), 142.8 (C-Ar), 137.3 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 129.1 (2xHC-Ar), 117.1 (HC-Ar), 112.9 (2xHC-Ar), 106.9 (HC-Ar), 99.3 (HC-Ar), 80.5 (CH), 55.6 (Ar-OCH₃), 51.7 (OCH₃), 43.4 (N-CH₂), 33.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 26.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.5 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃).

11.11. Synteza 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu. Redukcja zasad Schiffa 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu pyłem cynkowym



Do kolby okrągłodennej o pojemności 50 ml zaoparzonej w mieszadło magnetyczne wprowadzono 2-{2-[(fenyloimino)metylo]fenoksy}alkanian metylu (**10n** lub **10o**) (0,95 mmol, 1,0 eq.), pył cynkowy (14,25 mmol, 15,0 eq.) i kwas octowy (3–4 ml). Zawartość kolby mieszano przez 9 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodano dichlorometan (10 ml) i odsączono pozostały pył cynkowy. Warstwę

dichlorometanu przemywano nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu (4 x 5 ml) i wodą (3 x 5 ml). Warstwę organiczną oddzielono i suszono siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego produkt zatężono na wyparce próżniowej.

2-{2-[(Fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7g)

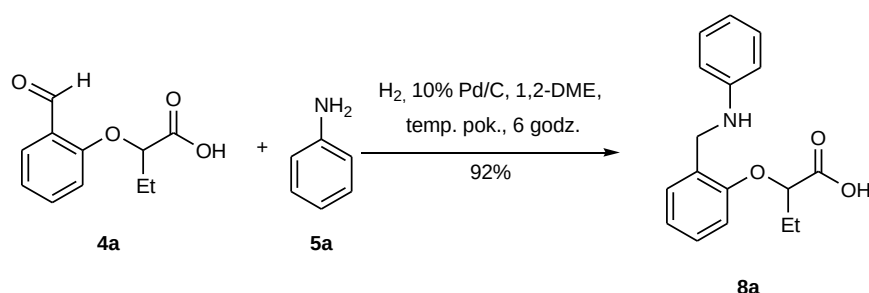
Wychodząc z 2-{2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10o**) (0,3015 g, 1,01 mmol, 1,0 eq.), pyłu cynkowego (0,10 g, 15,29 mmol, 15 eq.) oraz kwasu octowego (4 ml) otrzymano produkt **7g** w postaci pomarańczowego oleju (0,25 g, 0,84 mmol, 83%). Dane spektroskopowe otrzymanego produktu były identyczne z danymi tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylofenoksy)-butanianu metylu (**3a**) z aniliną, z użyciem triacetoksyborowodoru sodu (rozdział 11.6.).

2-{2-Metoksy-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanian metylu (7h)

Wychodząc z 2-{2-metoksy-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**10n**) (0,3095 g, 0,95 mmol, 1,0 eq.), pyłu cynkowego (0,93 g, 14,25 mmol, 15 eq.) oraz kwasu octowego (3 ml) otrzymano produkt **7h** w postaci białego ciała stałego o t.t. 54–56°C (0,21 g, 0,64 mmol, 68%). Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)butanianu metylu (**3g**) z zastosowaniem wodoru (rozdział 11.7.).

11.12. Synteza kwasu 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowego.

Reduktywne aminowanie kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego z zastosowaniem wodoru

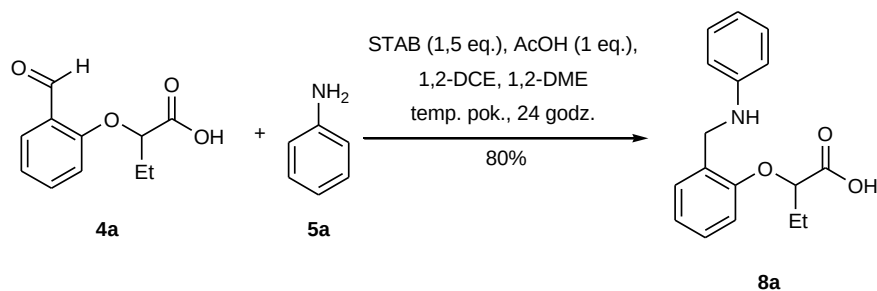


Do kolby okrągłodennej trójszyjnej o pojemności 100 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, chłodnicę zwrotną oraz rurkę doprowadzającą wodór wprowadzono 10% pallad na węglu aktywnym (0,0241 g, 11% wag.) oraz 1,2-dimetoksyetan (10 ml). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 minut, przepuszczając strumień wodoru

z prędkością jednego pęcherzyka gazowego na sekundę. Po tym czasie do kolby dodano kwas 2-(2-formylofenoksy)butanowy (**4a**) (0,2126 g, 1,02 mmol, 1,0 eq.) rozpuszczony w 1,2-dimetoksyetanie (10 ml) oraz anilinę (0,1075 g, 1,15 mmol, 1,0 eq.) rozpuszczoną także w 1,2-dimetoksyetanie (5 ml). Zawartość kolby mieszano przez kolejne 6 godzin w strumieniu wodoru. Następnie odsączono katalizator, a roztwór mieszaniny reakcyjnej przesączono przez Celite® 545. Produkt zatężono na wyparce próżniowej i następnie krystalizowano z chloroformu i *n*-heksanu (3 : 1, obj. : obj.). W wyniku reakcji otrzymano kwas 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowy (**8a**) (0,25 g, 0,88 mmol, 92%) w postaci jasnobieżowego ciała stałego o t.t. 114–117°C. ATR FT-IR ν_{max} : 3428, 3360, 3056–2349, 1707, 1601, 1574, 1453, 1412, 1229, 1028 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.66 (bs, 3H, NH_2^+), 7.18–7.10 (m, 4H, Ar), 7.03–6.96 (m, 1H, Ar), 6.96–6.91 (m, 2H, Ar), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 6.79 (td, J = 7.5, 0.6 Hz, 1H, Ar), 4.75 (dd, J = 4.5, 7.5 Hz, 1H, CH), 4.40 (d, J = 12.7 Hz, 1H, CHH), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H, CHH), 2.10–1.86 (m, 2H, CH_2), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 176.3 (C=O), 156.6 (C-Ar), 142.1 (C-Ar), 131.0 (HC-Ar), 130.1 (HC-Ar), 129.5 (2xHC-Ar), 124.1 (HC-Ar), 123.9 (C-Ar), 121.4 (HC-Ar), 118.9 (2xHC-Ar), 113.0 (HC-Ar), 79.1 (CH), 48.9 (N- CH_2), 26.6 (CH_2CH_3), 10.2 (CH_2CH_3). GC-MS produkt cykliczny (τ = 21,52 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 267 (62), 252 (3), 239 (6), 222 (3), 210 (52), 196 (13), 180 (10), 167 (8), 151 (3), 148 (10), 134 (94), 119 (53), 107 (51), 104 (57), 91 (60), 77 (100), 77 (100), 64 (15), 51 (29).

11.13. Synteza kwasu 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowego.

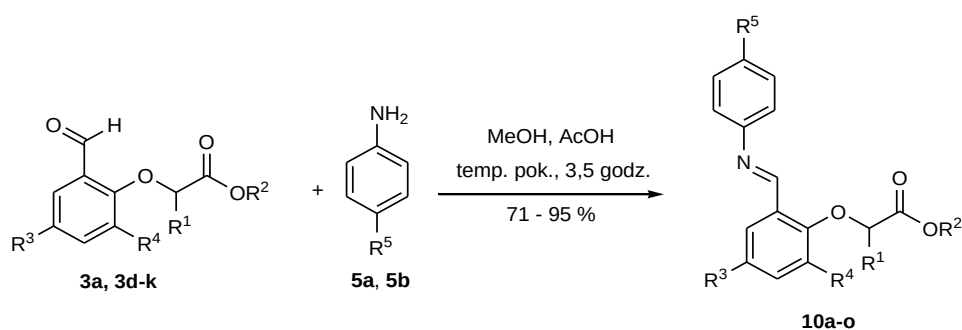
Reduktywne aminowanie kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego z zastosowaniem triacetoksyborowodoru sodu



Do kolby okrągłodennej o pojemności 100 ml wprowadzono anilinę (**5a**) (0,22 g, 2,40 mmol, 1,0 eq.), triacetoksyborowodorek sodu (0,76 g, 3,60 mmol, 1,5 eq.), kwas octowy (0,14 ml, 2,45 mmol, 1,0 eq.) oraz roztwór kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanianowego (**4a**) (0,50 g, 2,40 mmol, 1,0 eq.) w mieszaninie 1,2-dichloroetanu (25 ml) i 1,2-dimetoksyetanu

(38 ml). Zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Następnie oddestylowano rozpuszczalniki na wyparce próżniowej. Produkt ponownie rozpuszczono w 1,2-dichloroetanie i wytrząsano z 5% wodnym roztworem wodorowęglanu sodu (20 ml). Warstwę organiczną oddzielono i suszono siarczanem(VI) magnezu. Środek suszący odsączono, a produkt zatężono na wyprace próżniowej. Surowy produkt krystalizowano z chloroformu i *n*-heksanu (3 : 1, obj. : obj.) Kwas 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}-butanowy (**8a**) (0,54 g, 1,89 mmol, 80%) otrzymano w postaci jasnobieżowego ciała stałego o t.t. 114–117°C. Dane spektroskopowe były zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w jednoetapowym reduktywnym aminowaniu kwasu 2-(2-formylofenoksy)-butanowego (**4a**) z aniliną z zastosowaniem wodoru (rozdział 11.12.).

11.14. Synteza 2-{2-[(*E/Z*)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}alkanianów alkilowych



Do kolby okrągłodennej o pojemności 150 ml wprowadzono 2-(2-formylofenoksy)-alkanian alkilowych **3a, 3d-k** (1,87 mmol, 1,0 eq.), anilinę (**5a**) lub 4-metoksyanilinę (**5b**) (1,87 mol, 1,0 eq.) oraz metanol (50 ml) i kwas octowy (1 ml, 2% obj.). Zawartość kolby mieszano 3,5 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wylano do wody (27 ml) i pozostawiono w temperaturze 5–7°C na 24 godziny. Po tym czasie powstały osad odsączano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt reakcji krystalizowano z metanolu.

W przypadku syntezy **10n** i **10o** nie stosowano kwasu octowego. Produkt wydzielano prowadząc ekstrakcję chlorkiem metylenu (3 x 15 ml), warstwę ograniczą suszono siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego produkt zatężano na wyparce próżniowej. Dla związków **10n** i **10o** możliwe jest także prowadzenie reakcji bezrozpuszczalnikowo.

2-{4-Nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanian metylu (10a)

Wychodząc z 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3d**) (0,50 g, 1,87 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,17 g, 0,17 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2% obj.) oraz metanolu (50 ml) otrzymano produkt **10a** w postaci bezbarwnego ciała stałego (0,61 g, 1,78 mmol, 95%) o t.t. 111–117°C. ATR FT–IR $\nu_{\max}$: 3082, 3064, 2975, 2952, 2938, 2850, 2847, 1746, 1624, 1511, 1340, 1255, 1209, 1140, 1077 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H, Ar), 8.95 (s, 1H, N=CH), 8.27 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H, Ar), 7.46–7.40 (m, 2H), 7.30–7.24 (m, 3H, Ar), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H, Ar), 4.83 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.18–2.05 (m, 2H, CH_2), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 170.5 (C=O), 161.7 (C-Ar), 153.4 (N=CH), 151.6 (C-Ar), 142.4 (C-Ar), 129.3 (2xHC-Ar), 127.4 (HC-Ar), 126.6 (HC-Ar), 126.2 (C-Ar), 124.0 (HC-Ar), 121.1 (2xHC-Ar), 112.5 (HC-Ar), 78.4 (HC), 52.6 (OCH_3), 26.0 (CH_2CH_3), 9.7 (CH_2CH_3); GC–MS (τ = 26,06 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 (M^+ , 58), 327 (16), 313 (2), 283 (48), 267 (7), 250 (23), 241 (17), 225 (23), 206 (9), 195 (30), 190 (9), 179 (9), 175 (100), 167 (21), 160 (13), 145 (22), 139 (8), 132 (5), 115 (4), 104 (14), 93 (16), 77 (36), 59 (21).

2-{4-Nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}pentanian metylu (10b)

Wychodząc z 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu (**3e**) (0,50 g, 1,78 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,17 g, 0,16 ml, 1,78 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2,1% obj.) oraz metanolu (48 ml) otrzymano produkt **10b** w postaci bezbarwnego ciała stałego (0,48 g, 1,35 mmol, 76%) o t.t. 84–87°C. ATR FT–IR $\nu_{\max}$: 3081, 2961, 2949, 2927, 2870, 2842, 1733, 1614, 1515, 1341, 1267, 1240, 1146, 1109, 1079 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Ar), 8.94 (s, 1H, N=CH), 8.28 (dd, J = 2.9, 9.1 Hz, 1H, Ar), 7.47–7.41 (m, 2H, Ar), 7.32–7.25 (m, 3H, Ar), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H, Ar), 4.88 (dd, J = 4.9, 7.6 Hz, 1 H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.14–1.98 (m, 2H, CH_2), 1.65–1.50 (m, 2H, CH_2), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 170.7 (C=O), 161.7 (C-Ar), 153.5 (N=CH), 151.6 (C-Ar), 142.3 (C-Ar), 129.2 (2xHC-Ar), 127.4 (HC-Ar), 126.6 (HC-Ar), 126.1 (C-Ar), 124.0 (HC-Ar), 121.1 (2xHC-Ar), 112.5 (HC-Ar), 77.2 (HC), 52.6 (OCH_3), 34.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC–MS (τ = 26,56 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356 (M^+ , 55), 327 (55), 297 (32), 264 (23), 241 (16), 225 (20), 204 (9), 195 (29), 189 (100), 179 (7), 167 (19), 145 (12), 130 (5), 118 (5), 104 (16), 93 (29), 77 (42), 59 (19).

2-{4-Nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}heksanian metylu (10c)

Wychodząc z 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)heksanianu metylu (**3f**) (0,50 g, 1,69 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,16 g, 0,15 ml, 1,87 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2,2% obj.) oraz metanolu (45 ml) otrzymano produkt **10c** w postaci bezbarwnego ciała stałego (0,56 g, 1,51 mmol, 89%) o t.t. 68–71°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3087, 2953, 2927, 2867, 2853, 1738, 1613, 1511, 1341, 1267, 1244, 1207, 1180, 1144, 1073 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.09 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Ar), 8.94 (s, 1H, N=CH), 8.27 (dd, J = 2.9, 9.1 Hz, 1H, Ar), 7.46–7.40 (m, 2H, Ar), 7.31–7.25 (m, 3H, Ar), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H, Ar), 4.86 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.15–2.00 (m, 2H, CH_2), 1.57–1.46 (m, 2H, CH_2), 1.46–1.35 (m, 2H, CH_2), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 170.7 (C=O), 161.7 (C-Ar), 153.5 (N=CH), 151.6 (C-Ar), 142.3 (C-Ar), 129.3 (2xHC-Ar), 127.4 (HC-Ar), 126.6 (HC-Ar), 126.1 (C-Ar), 124.0 (HC-Ar), 121.1 (2xHC-Ar), 112.5 (HC-Ar), 77.4 (HC), 52.7 (OCH_3), 32.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC-MS (τ = 27,11 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 370 (M^+ , 51), 327 (52), 311 (31), 295 (6), 278 (24), 242 (27), 241 (18), 225 (21), 203 (100), 195 (32), 188 (10), 179 (7), 167 (21), 145 (10), 104 (17), 93 (40), 77 (46), 59 (20).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanian metylu (10d)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3h**) (0,50 g, 1,68 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,16 g, 0,15 ml, 1,68 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2,2% obj.) oraz metanolu (45 ml) otrzymano produkt **10d** w postaci bezbarwnego ciała stałego (0,53 g, 1,42 mmol, 85%) o t.t. 124–129°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3089, 2978, 2952, 2937, 2882, 2838, 1747, 1625, 1521, 1331, 1256, 1208, 1072 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.09 (s, 1H, N=CH), 8.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Ar), 7.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Ar), 7.46–7.39 (m, 2H, Ar), 7.33–7.24 (m, 3H, Ar), 5.13 (dd, J = 5.4, 6.9, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 2.13–1.97 (m, 2H, CH_2), 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 171.4 (C=O), 155.0 (N=CH), 152.0 (C-Ar), 151.7 (C-Ar), 151.6 (C-Ar), 143.7 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 129.2 (2xHC-Ar), 126.5 (HC-Ar), 121.2 (2xHC-Ar), 115.6 (HC-Ar), 108.9 (HC-Ar), 81.4 (HC), 56.4 (Ar- OCH_3), 52.1 (OCH_3), 26.5 (CH_2CH_3), 9.4 (CH_2CH_3); GC-MS (τ = 26,87 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 372 (M^+ , 61), 357 (11), 313 (34), 280 (37), 271 (15), 255 (22), 252 (7), 236 (12), 225 (22), 210(8), 205 (100), 196 (12), 190 (29), 175 (45), 154 (25), 127 (6), 104 (16), 93 (19), 77 (38), 59 (23).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}pentanian metylu (10e)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu (**3i**) (0,50 g, 1,61 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,15 g, 0,15 ml, 1,61 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2,3% obj.) oraz metanolu (43 ml) otrzymano produkt **10e** w postaci bezbarwnego ciała stałego (0,53 g, 1,37 mmol, 85%) o t.t. 126–128°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3102, 3087, 2962, 2949, 2934, 2875, 2865, 1746, 1617, 1524, 1337, 1281, 1206, 1091, 1068 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.08 (s, 1H, N=CH), 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 7.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 7.45–7.39 (m, 2H, Ar), 7.45–7.39 (m, 3H, Ar), 5.19 (dd, J = 5.6, 6.7 Hz, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 2.06–1.91 (m, 2H, CH_2), 1.65–1.51 (m, 2H, CH_2), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 171.6 (C=O), 155.1 (N=CH), 152.0 (C-Ar), 151.7 (C-Ar), 151.6 (C-Ar), 143.7 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 129.2 (2xHC-Ar), 126.5 (HC-Ar), 121.2 (2xHC-Ar), 115.6 (HC-Ar), 108.8 (HC-Ar), 80.1 (HC), 56.4 (Ar- OCH_3), 52.1 (OCH_3), 35.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC-MS (τ = 27,28 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 386 (M^+ , 52), 357 (34), 327 (23), 297 (8), 294 (36), 271 (16), 255 (23), 235 (13), 225 (25), 219 (100), 204 (25), 189 (36), 175 (15), 154 (27), 127 (7), 104 (18), 93 (32), 77 (42), 59 (20).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}heksanian metylu (10f)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)heksanianu metylu (**3j**) (0,50 g, 1,54 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,14 g, 0,14 ml, 1,54 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2,4% obj.) oraz metanolu (41 ml) otrzymano produkt **10f** w postaci bezbarwnego ciała stałego (0,48 g, 1,20 mmol, 78%) o t.t. 82–91°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3104, 3093, 3015, 2956, 2930, 2873, 2859, 1748, 1620, 1527, 1328, 1280, 1201, 1092, 1071 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.08 (s, 1H, N=CH), 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 7.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 7.46–7.39 (m, 2H, Ar), 7.33–7.24 (m, 3H, Ar), 5.17 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 2.06–1.96 (m, 2H, CH_2), 1.58–1.46 (m, 2H, CH_2), 1.45–1.34 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 171.6 (C=O), 155.2 (N=CH), 152.0 (C-Ar), 151.7 (C-Ar), 151.6 (C-Ar), 143.7 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 129.2 (2xHC-Ar), 126.5 (HC-Ar), 121.2 (2xHC-Ar), 115.5 (HC-Ar), 108.8 (HC-Ar), 80.3 (HC), 56.4 (Ar- OCH_3), 52.1 (OCH_3), 32.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC-MS (τ = 27,94 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 400 (M^+ , 67), 369 (5), 357 (43), 341 (29), 308 (43), 297 (7), 276 (6), 271 (19), 255 (25), 248 (10), 233 (100), 225 (27), 210 (8), 203 (36), 196 (14), 180 (14), 175 (11), 154 (27), 127 (6), 104 (16), 93 (33), 77 (36), 69 (14).

2-{2-[(E)-(4-Metoksyfenyloimino)metylo]-4-nitrofenoksy}butanian metylu (10g)

Wychodząc z 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3d**) (0,45 g, 1,68 mmol, 1,0 eq.), 4-metoksyaniliny (**5b**) (0,21 g, 1,69 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2,2% obj.) oraz metanolu (45 ml) otrzymano produkt **10g** w postaci seledynowego ciała stałego (0,52 g, 1,40 mmol, 83%) o t.t. 108–110°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3090, 3035, 2999, 2971, 2954, 2933, 2877, 2830, 1737, 1614, 1514, 1343, 1247, 1213, 1145, 1106, 1076 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Ar), 8.96 (s, 1H, N=CH), 8.24 (dd, J = 2.9, 9.1 Hz, 1H, Ar), 7.33–7.28 (m, 2H, Ar), 6.99–6.94 (m, 2H, Ar), 6.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H, Ar), 4.82 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.18–2.06 (m, 2H, CH_2), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 170.5 (C=O), 161.5 (C-Ar), 158.8 (N=CH), 151.0 (C-Ar), 144.3 (C-Ar), 142.3 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 126.4 (HC-Ar), 123.6 (HC-Ar), 122.6 (2xHC-Ar), 114.4 (2xHC-Ar), 112.5 (HC-Ar), 78.3 (CH), 55.5 (Ar- OCH_3), 52.6 (OCH_3), 26.0 (CH_2CH_3), 9.6 (CH_2CH_3); GC-MS (τ = 28,38 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 372 (M^+ , 100), 313 (16), 271 (9), 257 (12), 241 (11), 225 (16), 190 (5), 175 (54), 160 (7), 145 (14), 134 (7), 122 (60), 108 (7), 92 (10), 77 (10), 59 (14).

2-{2-[(E)-(4-Metoksyfenyloimino)metylo]-4-nitrofenoksy}pentanian metylu (10h)

Wychodząc z 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu (**3e**) (0,50 g, 1,78 mmol, 1,0 eq.), 4-metoksyaniliny (**5b**) (0,22 g, 1,78 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2,1% obj.) oraz metanolu (48 ml) otrzymano produkt **10h** w postaci jasnożółtego ciała stałego (0,49 g, 1,27 mmol, 71%) o t.t. 104–106°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3091, 3024, 2962, 2910, 2875, 2838, 1743, 1616, 1512, 1345, 1251, 1216, 1146, 1108, 1076 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.09 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Ar), 8.94 (s, 1H, N=CH), 8.26 (dd, J = 2.9, 9.1 Hz, 1H, Ar), 7.32–7.27 (m, 2H, Ar), 6.99–6.93 (m, 2H, Ar), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H, Ar), 4.87 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.14–1.98 (m, 2H, CH_2), 1.65–1.51 (m, 2H, CH_2), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 170.7 (C=O), 161.5 (C-Ar), 158.6 (N=CH), 151.1 (C-Ar), 144.3 (C-Ar), 142.3 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 126.4 (HC-Ar), 123.6 (HC-Ar), 122.5 (2xHC-Ar), 114.4 (2xHC-Ar), 112.5 (HC-Ar), 77.2 (CH), 55.4 (Ar- OCH_3), 52.6 (OCH_3), 34.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC-MS (τ = 28,90 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 386 (M^+ , 100), 357 (12), 327 (14), 297 (6), 271 (12), 257 (14), 241 (11), 225 (20), 204 (4), 189 (58), 176 (6), 154 (9), 139 (3), 122 (44), 108 (6), 92 (9), 77 (10), 59 (11).

2-{2-[(E)-(4-Metoksyfenyloimino)metylo]-4-nitrofenoksy}heksanian metylu (10i)

Wychodząc z 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)heksanianu metylu (**3f**) (0,50 g, 1,69 mmol, 1,0 eq.), 4-metoksyaniliny (**5b**) (0,21 g, 1,69 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2,2% obj.) oraz metanolu (45 ml) otrzymano produkt **10i** w postaci seledynowego ciała stałego (0,49 g, 1,22 mmol, 72%) o t.t. 102–104°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3091, 3024, 2984, 2960, 2929, 2860, 2836, 1739, 1616, 1516, 1338, 1244, 1212, 1146, 1106, 1080 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Ar), 8.95 (s, 1H, N=CH), 8.24 (dd, J = 2.9, 9.2 Hz, 1H, Ar), 7.33–7.28 (m, 2H, Ar), 6.99–6.93 (m, 2H, Ar), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H, Ar), 4.85 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.12–2.02 (m, 2H, CH_2), 1.57–1.47 (m, 2H, CH_2), 1.47–1.36 (m, 2H, CH_2), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 170.8 (C=O), 161.5 (C-Ar), 158.8 (N=CH), 151.1 (C-Ar), 144.3 (C-Ar), 142.3 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 126.4 (HC-Ar), 123.7 (HC-Ar), 122.6 (2xHC-Ar), 114.4 (2xHC-Ar), 112.4 (HC-Ar), 77.4 (CH), 55.5 (Ar- OCH_3), 52.6 (OCH_3), 32.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC-MS (τ = 29,78 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 400 (M^+ , 100), 357 (12), 341 (14), 297 (6), 272 (15), 257 (13), 241 (9), 225 (16), 203 (52), 182 (6), 173 (6), 154 (7), 145 (6), 134 (6), 122 (40), 108 (6), 92 (8), 77 (8), 59 (8).

2-{2-[(E)-(4-Metoksyfenyloimino)metylo]-6-metoksy-4-nitrofenoksy}butanian metylu (10j)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)butanianu metylu (**3h**) (1,00 g, 3,36 mmol, 1,0 eq.), 4-metoksyaniliny (**5b**) (0,41 g, 3,36 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2% obj.) oraz metanolu (50 ml) otrzymano produkt **10j** w postaci beżowego ciała stałego (1,20 g, 2,98 mmol, 89%) o t.t. 116–117°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3099, 3034, 2993, 2950, 2832, 1746, 1619, 1521, 1342, 1244, 1201, 1090, 1070 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.10 (s, 1H, N=CH), 8.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.37–7.32 (m, 2H, Ar), 7.00–6.93 (m, 2H, Ar), 5.10 (dd J = 5.6, 6.4 Hz, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 2.14–1.98 (m, 2H, CH_2), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 171.4 (C=O), 158.8 (N=CH), 152.6 (C-Ar), 151.74 (C-Ar), 151.7 (C-Ar), 144.3 (C-Ar), 143.7 (C-Ar), 130.5 (C-Ar), 122.7 (2xHC-Ar), 115.4 (HC-Ar), 114.4 (2xHC-Ar), 108.5 (HC-Ar), 81.4 (HC), 56.4 (Ar- OCH_3), 55.5 (Ar- OCH_3), 52.0 (OCH_3), 26.5 (CH_2CH_3), 9.4 (CH_2CH_3); GC-MS (τ = 29,19 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 402 (M^+ , 100), 343 (12), 301 (11), 281 (7), 271 (11), 255 (20), 236 (7), 221 (12), 205 (88), 190 (25), 175 (40), 162 (7), 134 (14), 122 (48), 108 (10), 92 (12), 77 (15), 59 (22).

2-(2-((E)-(4-Metoksyfenyloimino)metylo)-6-metoksy-4-nitrofenoksy)pentanian metylu (10k)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)pentanianu metylu (**3i**) (1,00 g, 3,21 mmol, 1,0 eq.), 4-metoksyaniliny (**5b**) (0,40 g, 3,21 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (2% obj.) oraz metanolu (50 ml) otrzymano produkt **10k** w postaci żółtego ciała stałego (1,20 g, 2,88 mmol, 90%) o t.t. 105–106°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3099, 3017, 2957, 2873, 2832, 1741, 1619, 1523, 1344, 1246, 1206, 1088, 1072 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.10 (s, 1H, N=CH), 8.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.40–7.31 (m, 2H, Ar), 7.00–6.92 (m, 2H, Ar), 5.16 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 2.09–1.90 (m, 2H, CH_2), 1.71–1.46 (m, 2H, CH_2), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 171.7 (C=O), 158.8 (N=CH), 152.7 (C-Ar), 151.7 (C-Ar), 151.7 (C-Ar), 144.3 (C-Ar), 143.7 (C-Ar), 130.5 (C-Ar), 122.7 (2xHC-Ar), 115.3 (HC-Ar), 114.4 (2xHC-Ar), 108.4 (HC-Ar), 80.1 (HC), 56.3 (Ar- OCH_3), 55.5 (Ar- OCH_3), 52.1 (OCH_3), 35.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC-MS (τ = 30,11 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 416 (M^+ , 100), 387 (8), 357 (11), 301 (10), 285 (6), 271 (5), 255 (17), 235 (8), 219 (61), 204 (15), 189 (22), 184 (6), 175 (9), 134 (8), 122 (21), 108 (6), 92 (6), 77 (7), 59 (8).

2-{2-[(E)-(4-Metoksyfenyloimino)metylo]-6-metoksy-4-nitrofenoksy}heksanian metylu (10l)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)heksanianu metylu (**3j**) (1,00 g, 3,07 mmol, 1,0 eq.), 4-metoksyaniliny (**5b**) (0,38 g, 3,07 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (2% obj.) oraz metanolu (50 ml) otrzymano produkt **10l** w postaci żółtego ciała stałego (1,02 g, 2,37 mmol, 77%) o t.t. 116–119°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3170, 3028, 3003, 2958, 2929, 2873, 2857, 2841, 1744, 1619, 1521, 1339, 1251, 1201, 1094, 1075 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.10 (s, 1H, N=CH), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar), 7.37–7.32 (m, 2H, Ar), 6.99–6.93 (m, 2H, Ar), 5.13 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 2.07–1,96 (m, 2H, CH_2), 1.59–1.46 (m, 2H, CH_2), 1.45–1.34 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 171.6 (C=O), 158.8 (N=CH), 152.7 (C-Ar), 151.7 (C-Ar), 151.6 (C-Ar), 144.3 (C-Ar), 143.7 (C-Ar), 130.5 (C-Ar), 122.7 (2xHC-Ar), 115.3 (HC-Ar), 114.4 (2xHC-Ar), 108.5 (HC-Ar), 80.4 (HC), 56.3 (Ar- OCH_3), 55.5 (Ar- OCH_3), 52.1 (OCH_3), 32.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC-MS (τ = 31,00 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 430 (M^+ , 100), 387 (8), 371 (11), 301 (10), 285 (6), 271 (5), 262 (2), 255 (17), 248 (5), 233 (59), 218 (12), 206 (7), 203 (23), 184 (6), 175 (7), 134 (8), 122 (20), 108 (6), 92 (6), 77 (7), 59 (7).

2-{2-Metoksy-4-nitro-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}octan etylu (10m)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksy-4-nitrofenoksy)octanu etylu (**3k**) (0,50 g, 1,67 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,16 g, 1,72 mmol, 1,0 eq.), kwasu octowego (1 ml, 2% obj.) oraz metanolu (50 ml) otrzymano produkt **10m** w postaci bezbarwnego ciała stałego (0,57 g, 1,59 mmol, 90%) o t.t. 98–101°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3108, 3047, 3016, 2972, 2946, 2836, 1756, 1619, 1517, 1337, 1289, 1270, 1199, 1184, 1095, 1077, 1052 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.10 (s, 1H, N=CH), 8.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.45–7.38 (m, 2H, Ar), 7.34–7.23 (m, 3H, Ar), 4.91 (s, 2H, CH_2), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 168.8 (C=O), 154.8 (N=CH), 152.2 (C-Ar), 151.8 (C-Ar), 151.4 (C-Ar), 144.0 (C-Ar), 130.1 (C-Ar), 129.2 (2xHC-Ar), 126.6 (HC-Ar), 121.3 (2xHC-Ar), 115.4 (HC-Ar), 108.9 (HC-Ar), 69.5 (CH_2), 61.4 (OCH_2CH_3), 56.5 (Ar- OCH_3), 14.1 (OCH_2CH_3); GC-MS (τ = 27,03 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 358 (M^+ , 19), 329 (3), 285 (52), 255 (6), 239 (16), 225 (6), 210 (5), 194 (22), 179 (7), 167 (6), 148 (31), 104 (11), 93 (100), 77 (28), 61 (5).

2-{2-Metoksy-6-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanian metylu (10n)

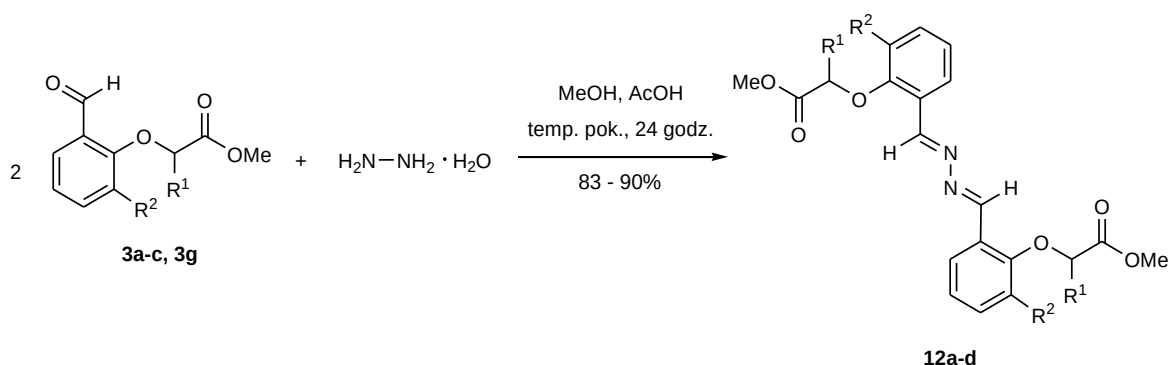
Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)butanian metylu (**3g**) (1,00 g, 3,97 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,37 g, 3,97 mmol, 1,0 eq.) oraz metanolu (17 ml) otrzymano produkt **10n** w postaci pomarańczowego oleju (1,10 g, 3,36 mmol, 85%). Prowadząc reakcję bezrozpuszczalnikowo uzyskano produkt **10n** w ilości (1,30 g, 3,97 mmol, 100%). ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3035, 2973, 2952, 2933, 2879, 2849, 1737, 1660, 1599, 1499, 1485, 1453, 1435, 1355, 1229, 1200, 1132, 1057 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.37 (s, 1H, N=CH), 7.12–7.05 (m, 2H, Ar), 6.95–6.89 (m, 2H, Ar), 6.77 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H, Ar), 6.67–6.61 (m, 1H, Ar), 6.56 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 2H, Ar), 5.04 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.12–1.96 (m, 2H, CH_2), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3); GC-MS (τ = 23,21 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 327 (M^+ , 17), 268 (14), 252 (3), 235 (100), 226 (29), 211 (45), 203 (56), 194 (14), 182 (13), 176 (38), 167 (18), 154 (27), 139 (6), 135 (41), 128 (9), 121 (8), 104 (17), 93 (8), 77 (59), 63 (5), 59 (36).

2-{2-[(E/Z)-(Fenyloimino)metylo]fenoksy}butanian metylu (10o)

Wychodząc z 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) (1,00 g, 4,50 mmol, 1,0 eq.), aniliny (**5a**) (0,42 g, 4,50 mmol, 1,0 eq.) oraz metanolu (40 ml) otrzymano produkt **10o** w postaci żółtego oleju (1,04 g, 3,5 mmol, 78%). Prowadząc reakcję bezrozpuszczalnikowo otrzymano produkt **10o** w ilości (1,31 g, 4,41 mmol, 98%).

ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3035, 2973, 2952, 2933, 2879, 2837, 1734, 1669, 1599, 1499, 1472, 1455, 1437, 1336, 1264, 1200, 1120, 1064 cm^{-1} . GC-MS ($\tau = 22,34$ min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 297 (M^+ , 29), 282 (3), 238 (22), 222 (8), 205 (100), 196 (38), 180 (48), 173 (22), 152 (9), 145 (18), 141 (3), 131 (6), 120 (5), 115 (5), 105 (52), 91 (11), 77 (48), 65 (3), 59 (12).

11.15. Synteza azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu



W kolbie stożkowej o pojemności 500 ml rozpuszczono 2-(2-formylofenoksy)-alkanian metylu (**3a-c**, **3g**) (0,054 mol, 2,0 eq.) w metanolu (200 ml). Następnie dodano monohydrat hydrazyny (0,027 mol, 1,0 eq.) i kilka kropel kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 24 godziny w temperaturze pokojowej w zaciemnionym pomieszczeniu, co pewien czas wstrząsając. Powstały osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano produkt **12a-d** w postaci żółtego, krystalicznego ciała stałego, który nie wymagał oczyszczania.

Azyna 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**12a**)

Wychodząc z 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (**3a**) (12,00 g, 0,054 mol, 2,0 eq.), monohydratu hydrazyny (1,35 g, 1,31 ml, 0,027 mol, 1,0 eq.) oraz metanolu (200 ml) otrzymano produkt **12a** w postaci krystalicznego, żółtego ciała stałego (10,70 g, 0,024 mol, 90%) o t.t. 147–154°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3074–3001, 2972–2844, 1734, 1615, 1600, 1483, 1457, 1386, 1230, 1090, 744 cm^{-1} ; Raman $\nu_{\max}$: 1607 $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$, 1552 $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{N})$, 1005 $\nu(\text{N}-\text{N})$ cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.16 (s, 2H, $\text{HC}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}$), 8.17 (dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 2H, 2xHC-Ar), 7.36 (ddd, $J = 1.8, 7.5, 8.4$ Hz, 2H, 2xHC-Ar), 7.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2xHC-Ar), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2xHC-Ar), 4.68 (nierozdzielony dd, 2xCH), 3.74 (s, 6H, 2xOCH₃), 2.12–2.01 (m, 4H, 2xCH₂), 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, 2xCH₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 171.7$ (C=O), 157.38–157.36 ($\text{HC}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}$, C-Ar), 132.2 (HC-Ar), 127.7 (C-Ar), 123.5 (HC-Ar), 121.6 (HC-Ar), 112.4 (HC-Ar), 78.0 (CH), 52.2 (OCH₃), 26.2 (CH_2CH_3), 9.8

(CH₂CH₃); GC–MS (τ = 28,93 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 440 (M^+ , 20), 425 (1), 412 (1), 381 (33), 279 (2), 247 (8), 220 (45), 205 (100), 189 (4), 177 (24), 160 (53), 145 (38), 132 (27), 120 (18), 105 (48), 91 (17), 77 (8), 59 (28).

Azyna 2-(2-formylofenoksy)pentanianu metylu (12b)

Wychodząc z 2-(2-formylofenoksy)pentanianu metylu (**3b**) (12,50 g, 0,053 mol, 2,0 eq.), monohydratu hydrazyny (1,32 g, 1,28 ml, 0,026 mol, 1,0 eq.) oraz metanolu (200 ml) otrzymano produkt **12b** w postaci krystalicznego, żółtego ciała stałego (10,40 g, 0,022 mol, 84%) o t.t. 135–140°C. ATR FT–IR $\nu_{\max}$: 3073–3015, 2961–2875, 1734, 1612, 1598, 1482, 1455, 1382, 1243, 1108, 743 cm⁻¹; Raman $\nu_{\max}$: 1606 $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$, 1558 $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{N})$, 997 $\nu(\text{N}=\text{N})$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.15 (s, 2H, HC=N–N=CH), 8.17 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 2H, 2xCH–Ar), 7.36 (ddd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1.8, 2H, 2xHC–Ar), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 2xHC–Ar), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2xHC–Ar), 4.74 (dd, J = 4.7 Hz, 8.0, 2xCH), 3.74 (s, 6H, 2xOCH₃), 2.11–1.90 (m, 4H, 2xCH₂), 1.68–1.49 (m, 4H, 2xCH₂), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 6H, 2xCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 172.0 (C=O), 157.4 (HC=N–N=CH, C–Ar), 132.2 (HC–Ar), 127.7 (C–Ar), 123.5 (HC–Ar), 121.6 (HC–Ar), 112.3 (HC–Ar), 76.6 (CH), 52.2 (OCH₃), 34.8 (CH₂CH₂CH₃), 18.7 (CH₂CH₂CH₃), 13.7 (CH₂CH₂CH₃); GC–MS (τ = 30,12 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 468 (M^+ , 14), 409 (22), 353 (11), 337 (20), 261 (6), 234 (46), 219 (100), 206 (6), 191 (19), 174 (38), 159 (29), 146 (6), 132 (23), 120 (15), 105 (40), 91 (11), 73 (9).

Azyna 2-(2-formylofenoksy)heksanianu metylu (12c)

Wychodząc z 2-(2-formylofenoksy)heksanianu metylu (**3c**) (17,54 g, 0,070 mol, 2,0 eq.), monohydratu hydrazyny (1,75 g, 1,70 ml, 0,035 mol, 1,0 eq.) oraz metanolu (200 ml) otrzymano produkt **12c** w postaci krystalicznego, żółtego ciała stałego (14,45 g, 0,029 mol, 83%) o t.t. 104–107°C. ATR FT–IR $\nu_{\max}$: 3070–3005, 2956–2840, 1736, 1616, 1597, 1482, 1456, 1379, 1240, 1107, 762 cm⁻¹, Raman $\nu_{\max}$: 1606 $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$, 1552 $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{N})$, 1002 $\nu(\text{N}=\text{N})$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.16 (s, 2H, HC=N–N=CH), 8.18 (dd, J = 1.8, 7.7 Hz, 2H, 2xHC–Ar), 7.40–7.32 (m, 2H, 2x–HC–Ar), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 2xHC–Ar), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2xHC–Ar), 4.73 (dd, J = 4.9 Hz, 7.3, 2xCH), 3.73 (s, 6H, 2xOCH₃), 2.13–1.93 (m, 4H, 2xCH₂), 1.63–1.47 (m, 4H, 2xCH₂), 1.47–1.31 (m, 4H, 2xCH₂), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 2xCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz): δ = 172.0 (C=O), 157.4 (HC=N–N=CH, C–Ar), 132.2 (HC–Ar), 127.7 (C–Ar), 123.5 (HC–Ar), 121.6 (HC–Ar), 112.4 (HC–Ar), 76.95 (CH), 52.2 (OCH₃), 32.5 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 27.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃); GC–MS (τ = 31,96 min), MS (EI, 70 eV): m/z

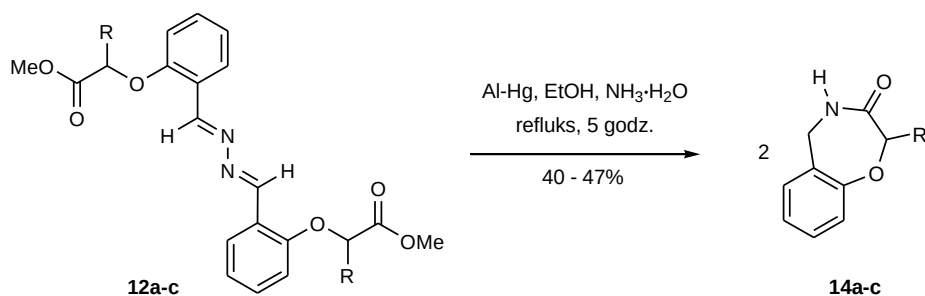
(%) = 496 (M^+ , 12), 437 (17), 367 (12), 351 (19), 275 (7), 248 (70), 233 (100), 201 (16), 188 (37), 173 (20), 160 (4), 146 (7), 132 (19), 119 (9), 105 (31), 91 (9), 69 (21).

Azyna 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)butanianu metylu (**12d**)

Wychodząc z 2-(2-formylo-6-metoksyfenoksy)butanianu metylu (**3g**) (5,88 g, 0,023 mol, 2,0 eq.), monohydratu hydrazyny (0,59 g, 0,57 ml, 0,012 mol, 1,0 eq.) oraz metanolu (60 ml) otrzymano produkt **12d** w postaci krystalicznego, żółtego ciała stałego (5,10 g, 0,010 mol, 87%) o t.t. 114–117°C. ATR FT-IR $\nu_{\max}$: 3077–3001, 2975–2826, 1735, 1621, 1598, 1578, 1506, 1468, 1417, 1294, 1220, 1158, 1109 cm^{-1} , Raman $\nu_{\max}$: 1606 $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$, 1556 $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{N})$, 1011 $\nu(\text{N}-\text{N})$ cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.57 (s, 2H, $\text{HC}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}$), 7.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, 2xHC-Ar), 7.19 (dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz, 2H, 2xHC-Ar), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 2xHC-Ar), 4.65 (nierozdzielony dd, 2xCH), 3.94 (s, 6H, 2x Ar-C-OCH₃), 3.76 (s, 6H, 2xOCH₃), 2.12–1.99 (m, 4H, 2xCH₂), 1.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, 2xCH₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): $\delta = 171.8$ (C=O), 161.2 ($\text{HC}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}$), 157.18–157.11 (2xC-Ar), 128.5 (C-Ar), 123.5 (HC-Ar), 114.5 (HC-Ar), 109.9 (HC-Ar), 78.9 (CH), 56.0 (Ar-OCH₃), 52.2 (OCH₃), 26.2 (CH₂CH₃), 9.7 (CH₂CH₃).

11.16. Synteza 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onów.

Redukcja azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu



Do kolby okrągłodennej dwuszyjnej o pojemności 500 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i mieszadło mechaniczne wprowadzono świeżo sporządzony amalgamat glinu (wychodząc z 1,50 g aluminium), azynę 2-(2-formylofenoksy)alkanianu metylu **12a-c** (1,00 g, 2,27 mmol), 96% etanol (80 ml) oraz 25% wodę amoniakalną (7 ml). Zawartość kolby mieszano w temperaturze wrzenia przez 5 godzin, następnie pozostawiono na dobę w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną przesączono przez lejek Büchnera i przesącz zatężono na wyparce próżniowej. Produkt krystalizowano z chloroformu i *n*-heksanu (1 : 3, obj. : obj.).

Przygotowanie amalgamatu glinu:

Folię aluminiową (1,0 g) pocięto w cienkie paski. Następnie rozdrobnioną folię aluminiową przemywano 1% wodnym roztworem wodorotlenku sodu (1 x 50 ml), wodą destylowaną (2 x 25 ml), 2% wodnym roztworem chlorku rtęci (II) (1 x 50 ml), ponownie wodą destylowaną (3 x 25 ml) oraz na koniec metanolem (1 x 20 ml).

2-Etylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (13a)

Wychodząc z azyny 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu **12a** (3,50 g, 7,94 mmol, 1,0 eq.), amalgamatu glinu (wychodząc z 5,25 g aluminium), etanolu (280 ml) i 25% wody amoniakalnej (24,4 ml) otrzymano produkt **13a** w postaci białych kryształów (1,40 g, 7,33 mmol, 46%) o t.t. 106–108°C. ATR FT-IR ν_{max} : 3329–3070, 3070–3021, 2971–2878, 1684, 1608, 1578, 1486, 1429, 1346, 1222, 1096, 1053, 749 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.64 (bs, 1H, NH, wymienialny z D_2O), 7.31–7.24 (m, 1H, Ar), 7.14 (dd, J = 1.4, 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.09–7.01 (m, 1H, Ar), 4.53 (dd, J = 4.3, 14.7 Hz, 1H, CHH), 4.46 (dd, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H, CH), 4.18 (dd, J = 6.1, 14.7 Hz, 1H, CHH), 2.18–1.95 (m, 2H, CH_2), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 174.1 (C=O), 157.2 (Ar-C), 130,8 (Ar-C), 129.7 (Ar-CH), 128.1 (Ar-CH), 123.9 (Ar-CH), 120.9 (Ar-CH), 83.2 (CH), 43.2 (N- CH_2), 26.0 (CH_2CH_3), 9.9 (CH_2CH_3); GC-MS (τ = 17,40 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 191 (M^+ , 43), 176 (12), 163 (28), 148 (9), 133 (49), 122 (17), 119 (27), 107 (72), 91 (36), 78 (100), 69 (22), 63 (17).

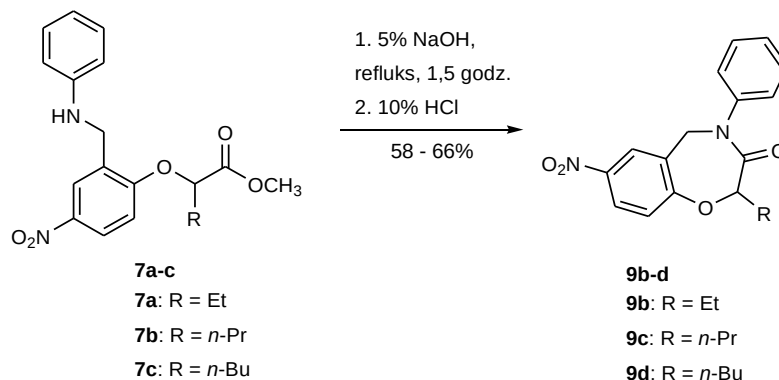
4,5-Dihydro-2-propylobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (13b)

Wychodząc z azyny 2-(2-formylofenoksy)pentanianu metylu **12b** (3,25 g, 6,94 mmol), amalgamatu glinu (wychodząc z 4,92 g aluminium), etanolu (280 ml) i 25% wody amoniakalnej (21 ml) otrzymano produkt **13b** w postaci białych kryształów (1,35 g, 6,58 mmol, 47%) o t.t. 104–106°C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.33–7.23 (m, 1H, Ar), 7.16 (dd, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.10–7.03 (m, 1H, Ar), 6.61 (bs, 1H, NH, wymienialny z D_2O), 4.56 (dd, J = 4.3, 14.7 Hz, 1H, CHH), 4.53 (dd, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H, CH), 4.19 (dd, J = 6.2, 14.7 Hz, 1H, CHH), 2.10 – 1.92 (m, 2H, CH_2), 1.77–1.56 (m, 2H, CH_2), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 174.4 (C=O), 157.1 (Ar-C), 130,8 (Ar-C), 129.6 (Ar-CH), 128.1 (Ar-CH), 123.8 (Ar-CH), 120.9 (Ar-CH), 81.8 (CH), 43.2 (N- CH_2), 34.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); GC-MS (τ = 18,58 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 205 (M^+ , 24), 176 (27), 163 (100), 148 (9), 133 (43), 120 (86), 107 (87), 91 (19), 78 (46).

2-Butylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (13c)

Wychodząc z azyny 2-(2-formylofenoksy)heksanianu metylu **12c** (3,50 g, 7,05 mmol), amalgamatu glinu (wychodząc z 5,25 g aluminium), etanolu (280 ml) i 25% wody amoniakalnej (22 ml) otrzymano produkt **13c** w postaci białych kryształów (1,25 g, 5,70 mmol, 40%) o t.t. 101–103°C. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 400 MHz): δ = 7.29 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.16 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.10–7.04 (m, 1H, Ar), 6.53 (bs, 1H, NH), 4.56 (dd, J = 4.6, 14.9 Hz, 1H, CHH), 4.52 (dd, J = 4.0, 8.2 Hz, 1H, CH), 4.20 (dd, J = 6.2, 14.9 Hz, 1H, CHH), 2.13–1.94 (m, 2H, CH_2), 1.73–1.52 (m, 2H, CH_2), 1.50–1.34 (m, 2H, CH_2), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 101 MHz): δ = 174.4 (C=O), 157.2 (Ar-C), 130.8 (Ar-C), 129.6 (Ar-CH), 128.1 (Ar-CH), 123.9 (Ar-CH), 120.9 (Ar-CH), 82.04 (CH), 43.2 (N- CH_2), 32.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, C-4); GC-MS (τ = 19,39 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 219 (M^+ , 13), 190 (4), 176 (21), 163 (85), 149 (7), 133 (29), 120 (100), 107 (80), 91 (16), 78 (37), 55 (16).

11.17. Synteza 2-alkilo-4-fenilo-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onów. Hydroliza 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}-alkanianów metylu



W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, umieszczono 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanian metylu (**7a–c**) (2,26 mmol, 1.0 eq.) oraz 5% roztwór wodny wodorotlenku sodu (3,20 mmol NaOH, 1,4 eq.). Zawartość kolby mieszano w temperaturze wrzenia przez 1,5 godziny. Po tym czasie, zawartość kolby ochłodzono do temperatury pokojowej i dodano 10% roztwór wodny kwasu solnego (3,23 mmol, 1,4 eq.). Powstały osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskano produkt (**9b–d**) w postaci ciała stałego.

2-Etylo-4-fenylo-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (9b)

Wychodząc z 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (**7a**) (0,78 g, 2,26 mmol, 1,0 eq.) oraz 5% roztworu wodnego wodorotlenku sodu (156 ml), po zakwaszeniu 10% roztworem wodnym kwasu solnego (41 ml) otrzymano produkt **9b** w postaci żółto-brązowego ciała stałego (0,41 g, 1,31 mmol, 58%) o t.t. 160–162°C. ATR FT-IR ν_{max} : 3075, 2983, 2968, 2939, 2880, 1614, 1589, 1514, 1485, 1465, 1448, 1404, 1337, 1235, 1133, 1080, 1004, 753 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 400 MHz): δ = 8.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Ar), 8.08 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H, Ar), 7.14–7.06 (m, 2H, Ar), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Ar), 6.71–6.51 (m, 3H, Ar), 4.84 (dd, J = 6.5, 5.1 Hz, 1H, CH), 4.48 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CHH), 4.38 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CHH), 2.22–1.96 (m, 2H, CH_2), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 101 MHz): δ = 172.5 (C=O), 161.1 (Ar-C), 148.4 (Ar-C), 141.9 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 129.5 (Ar-CH), 124.5 (Ar-CH), 124.1 (Ar-CH), 117.5 (Ar-CH), 113.2 (Ar-CH), 111.8 (Ar-CH), 77.8 (CH), 43.0 (N- CH_2), 26.0 (CH_2CH_3), 10.1 (CH_2CH_3); GC-MS (τ = 25,61 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (M^+ , 100), 297 (5), 283 (8), 269 (4), 255 (82), 242 (10), 227 (4), 209 (6), 193 (16), 178 (20), 165 (25), 152 (53), 132 (86), 119 (34), 104 (69), 91 (28), 77 (72), 64 (14).

4-Fenylo-4,5-dihydro-7-nitro-2-propylobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (9c)

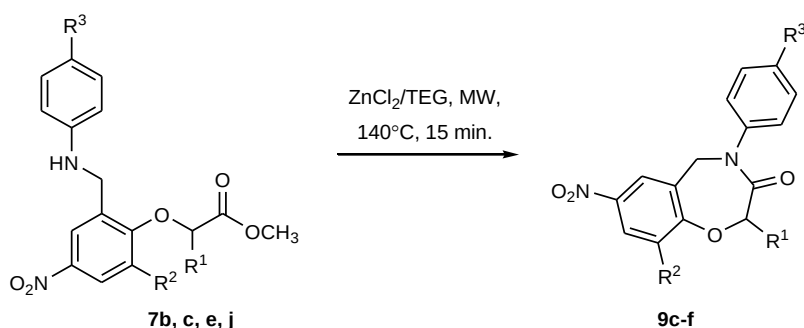
Wychodząc z 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanianu metylu (**7b**) (0,52 g, 1,45 mmol, 1,0 eq.) oraz 5% roztworu wodnego wodorotlenku sodu (104 ml) po zakwaszeniu 10% roztworem wodnym kwasu solnego (41 ml) otrzymano produkt **9c** w postaci żółto-brązowego ciała stałego (0,29 g, 0,89 mmol, 61%). GC-MS (τ = 26,26 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 326 (M^+ , 22), 297 (5), 284 (34), 255 (43), 242 (9), 197 (7), 178 (6), 165 (100), 152 (21), 132 (41), 119 (54), 104 (36), 91 (21), 77 (52), 55 (18).

2-Butylo-4-fenylo-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (9d)

Wychodząc z 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}heksanianu metylu (**7c**) (1,25 g, 3,36 mmol, 1,0 eq.) oraz 5% roztworu wodnego wodorotlenku sodu (250 ml) po zakwaszeniu 10% roztworem wodnym kwasu solnego (80 ml) otrzymano produkt **9d** w postaci żółto-brązowego ciała stałego (0,75 g, 2,20 mmol, 66%). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$, 400 MHz): δ = 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 8.07 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H, Ar), 7.15–7.08 (m, 2H, Ar), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Ar), 6.69–6.60 (m, 3H, Ar), 4.87–4.81 (nierozdzielony dd, 1H, CH), 4.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CHH), 4.39 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CHH), 2.09–2.00 (m, 2H, CH_2), 1.59–1.48 (m, 2H, CH_2), 1.45–1.34 (m, 2H, CH_2), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H,

CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃/DMSO, 101 MHz): δ = 172.5 (C=O), 160.9 (Ar-C), 148.2 (Ar-C), 141.7(Ar-C), 130.1 (Ar-C), 129.3 (Ar-CH), 124.4 (Ar-CH), 124.1 (Ar-CH), 117.4 (Ar-CH), 113.1 (Ar-CH), 111.5 (Ar-CH), 76.8 (CH), 42.8 (N-CH₂), 32.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 27.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃); GC-MS (τ = 26,85 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 340 (M⁺, 16), 285 (5), 284 (31), 255 (33), 242 (13), 197 (6), 166 (13), 165 (100), 132 (24), 131 (8), 119 (42), 106 (10), 77 (36).

11.18. Cyklizacja 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}alkanianów metylu do 2-alkilo-4-fenilo-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onów wspomagana promieniowaniem mikrofalowym



Do naczynia reakcyjnego o pojemności 5 ml wprowadzono 2-{2-[(fenyloamino)-metylo]fenoksy}alkanian metylu (**7**) (0,139 mmol, 1,0 eq.) i 0,16 M roztwór ZnCl₂/TEG (0,45 ml, 0,072 mmol ZnCl₂, 0,5 eq. ZnCl₂). Reakcje prowadzono 15 minut w polu promieniowania mikrofalowego w układzie otwartym przy stałej temperaturze 140°C oraz zmiennej mocy reaktora mikrofalowego. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej dodawano 1% roztwór wodorotlenku sodu (4 ml) i prowadzono ekstrakcję dichlorometanem (4 x 2 ml). Produkt zateżono na wyparce próżniowej.

4-Fenilo-4,5-dihydro-7-nitro-2-propylobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (9c)

Wychodząc z 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanianu metylu (**7b**) (0,053 g, 0,148 mmol), 0,16 M ZnCl₂/TEG (0,48 ml, 0,077 mmol ZnCl₂), otrzymano produkt **9c**. Dane GC-MS zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w reakcji zasadowej hydrolizy 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanianu metylu (**7b**) połączonej z wewnątrzcząsteczkową cyklizacją (rozdział 11.17.).

2-Butylo-4-fenyl-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (9d)

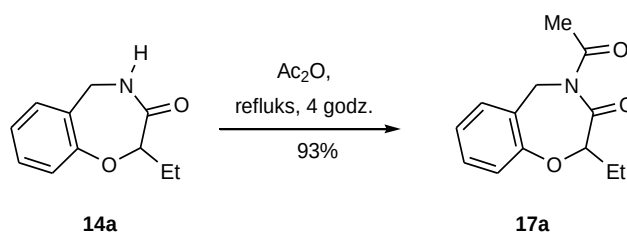
Wychodząc z 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}heksanianu metylu (**7c**) (0,048 g, 0,129 mmol), 0,16 M ZnCl_2/TEG (0,43 ml, 0,069 mmol ZnCl_2), otrzymano produkt **9d** (czystość 56% określona z GC). Dane GC–MS zgodne z danymi dla tego samego produktu otrzymanego w reakcji zasadowej hydrolizy 2-(4-nitro-2-((fenyloamino)metylo)-fenoksy)heksanianu metylu (**7b**) połączonej z wewnątrzcząsteczkową cyklizacją (rozdział 11.17.).

4-Fenyl-4,5-dihydro-9-metoksy-7-nitro-2-propylobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (9e)

Wychodząc z 2-{2-metoksy-4-nitro-6-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanianu metylu (**7e**) (0,054 g, 0,139 mmol), 0,16 M ZnCl_2/TEG (0,45 ml, 0,072 mmol ZnCl_2), otrzymano produkt **9e**. GC–MS ($\tau = 27,16$ min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356 (M^+ , 23), 327 (14), 314 (13), 285 (12), 272 (8), 257 (6), 227 (8), 208 (5), 195 (100), 182 (41), 167 (7), 151 (21), 132 (32), 119 (72), 105 (43), 91 (30), 77 (65), 55 (54).

4,5-Dihydro-9-metoksy-4-(4-metoksyfenylo)-7-nitro-2-propylobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (9f)

Wychodząc z 2-{2-[(4-metoksyfenyloamino)metylo]-6-metoksy-4-nitrofenoksy}-pentanian metylu (**7j**) (0,058 g, 0,139 mmol), 0,16 M ZnCl_2/TEG (0,45 ml, 0,072 mmol ZnCl_2), otrzymano produkt **9f**. GC–MS ($\tau = 29,49$ min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 386 (M^+ , 64), 343 (5), 315 (8), 257 (5), 195 (32), 177 (35), 162 (35), 149 (100), 134 (44), 120 (15), 107 (12), 92 (18), 77 (14), 55 (29).

11.19. Synteza 4-acetylo-2-etylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, rozpuszczono 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-on (**13a**) (0,30 g, 1,57 mmol, 1,0 eq.) w bezwodniku octowym (2,9 ml, 31,40 mmol, 20 eq.). Zawartość kolby mieszano w temperaturze wrzenia przez 4 godziny. Następnie zawartość kolby wylano na wodę z lodem. Powstały osad odsączono i wysuszono. Otrzymano produkt **14a** w postaci

krystalicznego, białego ciała stałego (0,28 g, 1,20 mmol, 93%) o t.t. 66–68 °C. ATR FT–IR ν_{max} : 3329–3070, 3070–3021, 2971–2878, 1718, 1699, 1608, 1581, 1487, 1453, 1429, 1416, 1387, 1369, 1335, 1251, 1228, 1187, 1114, 1095 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.25–7.16 (m, 2H, Ar), 6.99–6.92 (m, 2H, Ar), 5.53 (d, J = 16.5 Hz, 1H, CHH), 5.00 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H, CH), 4.84 (d, J = 16.5 Hz, 1H, CHH), 2.51 (s, 3H, CH_3), 2.12–1.90 (m, 2H, CH_2), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz): δ = 172.3 (C=O), 172.2 (C=O), 156.9 (Ar-C), 130.2 (Ar-CH), 129.6 (Ar-CH), 122.6 (Ar-C), 122.3 (Ar-CH), 119.1 (Ar-CH), 80.0 (CH), 43.8 (N– CH_2), 27.1 (Ac– CH_3), 24.4 (CH_2CH_3), 9.8 (CH_2CH_3); GC/MS (τ = 17,20 min), MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 233 (M^+ , 20), 218 (1), 204 (10), 191 (24), 176 (5), 174 (22), 163 (100), 147 (24), 133 (38), 121 (59), 119 (29), 107 (93), 91 (56), 77 (59), 70 (3), 65 (14).

12. Badania aktywności biologicznej

12.1. Badania aktywności przeciwbakteryjnej

Mikroorganizmy

Aktywność przeciwbakteryjna badanych związków była wykonana z użyciem trzynastu różnych szczepów bakterii: pięciu szczepów bakterii Gram-ujemnych: *Escherichia coli* (ATCC 25922 i 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 i szczep izolowany z materiału klinicznego), *Acinetobacter baumannii* (szczep izolowany z materiału klinicznego) oraz sześciu szczepów bakterii Gram-dodatnich: *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* MSSA (ATCC 25923 i 43300), *Staphylococcus aureus* MLSB (szczep izolowany z materiału klinicznego), *Micrococcus luteus* (PCM 1944), *Streptococcus mutans* (szczep izolowany z materiału klinicznego) oraz dwóch szczepów grzybów: *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 204508), *Candida albicans* (szczep izolowany z materiału klinicznego).

Bakterie hodowano na pożywce Brain Heart Infusion (BHI, Oxoid) w temperaturze 36°C przez 24 godziny, grzyby natomiast hodowano na podłożu Yeast Extract Peptone Dextrose Agar (YPDA) w temperaturze 25°C przez 48 godzin. Po inkubacji zawiesinę bakteryjną rozcieńczano sterylnym, zbuforowanym roztworem soli fizjologicznej (PBS) do wartości 10^8 CFU/mL (gęstość 0,5 w skali McFarlanda).

Metoda krążków dyfuzyjnych

Aktywność przeciwdrobnoustrojową syntetyzowanych związków określono metodą dyfuzji z krążka w agarze, zgodnie z zaleceniami Narodowego Komitetu ds. Klinicznych

Standardów Laboratoryjnych (NCCLS) [263]. Związki oceniano pod kątem aktywności przeciwdrobnoustrojowej wobec bakterii na pożywce MHA (Oxoid) i drożdżach na podłożu YPDA (Oxoid). Sterylne krążki o średnicy 6 mm (Whatman, nr 2, Sigma-Aldrich) nasycono 10 µl roztworem badanego związku o stężeniu 100 mg/ml w acetonie (POCH) lub dimetylosulfotlenku (Sigma-Aldrich). Stężenie każdego testowanego związku na krążku wynosiło 10 mg/ml. Krążki pozostawiono w temperaturze pokojowej do całkowitego odparowania rozpuszczalnika, a następnie umieszczono na powierzchni pożywki agarowej (MHA lub YPDA) zaszczerpionej zawiesiną badanego mikroorganizmu i inkubowano przez 24 godziny w temp. 36°C (bakterie) lub 48 godzin w temp. 25°C (grzyby). Czyste rozpuszczalniki: aceton lub dimetylosulfotlenek, zastosowano jako kontrolę negatywną, natomiast kontrolę pozytywną stanowił antybiotyk — Ciprofloksacyna (5 mg) (Oxoid). Średnie średnice strefy zahamowania (w mm) obliczono dla każdej badanej próbki i kontroli pozytywnej. Testy przeprowadzono w trzech powtórzeniach.

Minimalne stężenie hamujące (MIC) wzrost bakterii w badaniach *in vitro*

Minimalne stężenie hamujące wzrost szczepów bakterii (MIC) dla badanych związków określano metodą seryjnych rozcieńczeń. Wartość MIC uzyskano poprzez pomiar obszarów zahamowania wzrostu drobnoustrojów przy użyciu testu bioautograficznego, jak opisano poniżej. Badane związki rozpuszczono w dimetylosulfotlenku otrzymując wyjściowy roztwór o stężeniu 300 mg/ml, który następnie rozcieńczano do stężenia: 200, 100, 50, 25, 10, 5 i 1 mg/ml. Wartości MIC zostały zdefiniowane jako najniższe stężenie związku, który całkowicie hamował wzrost mikroorganizmów. Wyniki wyrażono w miligramach na mililitr.

Test bioautograficzny

Test bioautograficzny przeprowadzono w sposób zaproponowany przez Valgas i współpracowników [264]. Na płytki TLC pokryte żelem krzemionkowym (0,2 mm, Sigma Aldrich) naniesiono metodą plamkową (dot blot) 10 µl roztworu badanego związku o stężeniu 100 mg/ml w acetonie (POCH) lub dimetylosulfotlenku (Sigma-Aldrich). Stężenie każdego testowanego związku wynosiło 10 mg/ml. Próbkę nanoszono punktowo za pomocą mikropipety, a średnica kropli wynosiła około 7 mm. Krople badanych substancji znajdowały się w odległości około 3 cm od siebie i krawędzi płytki TLC. Jako kontrolę pozytywną stosowano chloramfenikol (Fluka) rozpuszczony w dimetylosulfotlenku (Sigma-Aldrich) (2 mg/ml). Odpowiednie rozpuszczalniki (aceton lub dimetylosulfotlenek) użyto jako negatywną kontrolę. Substancje kontrolne nanoszono na płytki TLC w analogiczny sposób

jak testowane substancje. Płytki TLC następnie suszono na powietrzu i pokrywano MHA (10 ml pożywki na szalki Petriego o średnicy 9 cm) zawierającej 100 ml zawiesin testowych drobnoustrojów. Po inkubacji (24 godziny w temperaturze 36°C), w celu wizualizacji stref zahamowania wzrostu stosowano 2 ml roztworu MTT (bromek 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-difenylo-tetrazoliowy) (1 mg) w sterylnym roztworze soli fizjologicznej (1 ml), (Sigma-Aldrich), który nanoszono na szalki Petriego i kontynuowano inkubację przez kolejne 3 godziny. W ostatnim etapie mierzono obszary zahamowania wzrostu dla każdego badanego związku i kontroli pozytywnej, a następnie obliczano średnie średnice strefy zahamowania (w mm). Testy przeprowadzono w trzech powtórzeniach.

12.2. Badania aktywności pestycydowej

Mikroorganizmy

Aktywność grzybobójczą badanych związków przeprowadzono z użyciem siedmiu patogennych szczepów roślin uprawnych, w tym: *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium culmorum*, *Phytophthora cactorum*, *Rhizoctonia solani*, *Phoma betae*, *Blumeria graminis*.

Test „in vitro”

Test „in vitro” polega na ocenie hamowania wzrostu grzybni na pożywce agarowej pod wpływem badanego związku. Jako bioindykatory stosowano następujące grzyby: *A. alternata*, *B. cinerea*, *F. culmorum*, *P. cactorum*, *R. solani* oraz *P. betae*. Na szalki Petriego, nalewano pożywkę agarową z substancją badaną w stężeniu 200 mg/l, po zastygnięciu pożywki nanoszono kolonie badanego grzyba z hodowli ok. 8 dniowej. Po kilku dniach inkubacji w szafie termostatycznej (21°C) (w zależności od rozrostu grzybni w kombinacji kontrolnej) dokonywano oceny wzrostu liniowego hamowania kolonii grzyb w porównaniu z kombinacją kontrolną. Działanie grzybobójcze wyrażono w procentach zahamowania grzybni w porównaniu z kombinacją kontrolną o tym samym składzie, ale bez substancji badanej. W teście zastosowano karbendazym jako pozytywną kontrolę.

Test „in vivo”

Test „in vivo” przeprowadzono przy użyciu grzyba *B. graminis*, w warunkach kontrolowanych na siewkach pszenicy odmiany Kobra. W fazie rozwiniętego pierwszego liścia, rośliny opryskiwano roztworem badanego związku w stężeniu 1000 mg/l. Jako rozpuszczalnik stosowano mieszaninę acetonu i wody destylowanej w stosunku 1,5 : 1,

z dodatkiem środka dyspergującego Tween 20. Po dwóch godzinach od aplikacji wykonano inokulację (ocena działania zapobiegawczego). Dalsza wegetacja przebiegała w fitotronie, z zachowaniem następujących warunków: długość dnia 14 godzin, temperatura powietrza: $20(\pm 1)^{\circ}\text{C}/\text{dzień}$, $16(\pm 1)^{\circ}\text{C}/\text{noc}$; wilgotność względna powietrza $80(\pm 5)\%$. Ocenę porażenia wykonano po sześciu dniach. Wyniki testu podano w procentach zahamowania wzrostu grzybni. W teście zastosowano flusilazol jako pozytywną kontrolę.

12.3. Badania aktywności biobójczej

Organizmy

Aktywność owado- i przedziorkobójczą badanych związków przeprowadzono w warunkach laboratoryjnych na bioindykatorach pochodzących z hodowli własnej: mucha domowa (*Musca domestica* L.), samice w wieku 4–5 dni; karaczan wschodni (*Blatta orientalis* L.), nimfy 21 dniowe oraz przedziorek chmielowiec (*Tetranychus urticae*), osobniki dorosłe.

Metodą indywidualnego dawkowania

Badania na musze domowej i karaczanie wschodnim przeprowadzono metodą indywidualnego dawkowania. Na tarczę grzbietową much nanoszono kroplę o objętości odpowiednio 2,5 μl i 5 μl acetonowego roztworu badanego związku w o stężeniu 0,1%. Po 24 godzinach oceniano śmiertelność w %.

Test z zastosowaniem krążków liści

Osobniki przedziorka chmielowca eksponowano na krążkach z liści fasoli, zanurzonych w 0,1% roztworze acetonowo-wodnym związku z dodatkiem środka Tween 20. Po 48 godzinach oceniano śmiertelność przedziorków.

Spis literatury

- [1] Tripathi, R. P.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Tiwari, V. K. Recent development on catalytic reductive amination and applications. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12* (13), 1093–1115.
- [2] Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J. A review on the use of sodium triacetoxyborohydride in the reductive amination of ketones and aldehydes. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10* (5), 971–1031.
- [3] Enders, D.; Schaumann, E. (red.). Amines and ammonium salts, [w:] Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations. Compounds with one saturated carbon-heteroatom bond, George Thieme Verlag, Stuttgart **2009**.
- [4] Mitsunobu, O. Synthesis of amines nad ammonium salts, [w:] Comprehensive Organic Synthesis – Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry, Vol. 1–9, Elsevier, Oxford **1991**, 65–101.
- [5] Ginsburg, D. Concerning amines: their properties, preparation and reactions, Pergamon Press, Oxford **1967**, 14–60.
- [6] Birtill, J. J. Some catalytic problems in reductive amination of aldehyde and ketones, [w:] Scaros, M. G.; Prunier, M. L. Catalysis of Organic Reactions, CRC Press, New York **1994**, 249.
- [7] Kozlov, N. G.; Tarasevich, V. A. Reductive amination of oxygen-containing organic compounds. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68* (1), 55–72.
- [8] Gülcemal, D.; Gülcemal, S.; Robertson, C. M.; Xiao, J. A new phenoxide chelated Ir^{III} N-heterocyclic carbene complex and its application in reductive amination reactions. *Organometallics* **2015**, *34* (17), 4394–4400.
- [9] McMurry, J. Chemia organiczna, Część 4, PWN, Warszawa **2007**, 696–697.
- [10] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. Organic chemistry, Oxford University Press, Oxford **2001**, 230–232.
- [11] Jacobs, A. Understanding organic reaction mechanisms, Cambridge University Press, Cambridge **1997**, 132–133.
- [12] Baxter, E. W.; Reitz, A. B. Reductive aminations of carbonyl compounds with borohydride and borane reducing agents, [w:] Overman, L. E. (red.) Organic Reactions, Vol. 59, John Wiley & Sons, Hoboken **2001**.
- [13] Hayes, K. S. Industrial processes for manufacturing amines. *Appl. Catal., A* **2001**, *221* (1–2), 187–195.
- [14] Raoufmoghaddam, S. Recent advances in catalytic C–N bond formation: a comparison of cascade hydroaminomethylation and reductive amination reactions with the corresponding hydroamidomethylation and reductive amidation reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (37), 7179–7193.
- [15] Frederick, M. O.; Frank, S. A.; Vicenzi, J. T.; LeTourneau, M. E.; Berglund, K. D.; Edward, A. W.; Alt, C. A. Development of a hydrogenative reductive amination for the synthesis of Evacetrapib: unexpected benefits of water. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (4), 546–551.

- [16] Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Börner, A. A scrutiny on the reductive amination of carbonyl compounds catalyzed by homogeneous Rh(I) diphosphane complexes. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344* (2), 200–208.
- [17] Imao, D.; Fujihara, S.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. Effective reductive amination of carbonyl compounds with hydrogen catalyzed by iridium complex in organic solvent and in ionic liquid. *Tetrahedron* **2005**, *61* (29), 6988–6992.
- [18] Xu, Z.; Yan, P.; Xu, W.; Jia, S.; Xia, Z.; Chung, B.; Zhang, Z. C. Direct reductive amination of 5-hydroxymethylfurfural with primary/secondary amines via Ru-complex catalyzed hydrogenation. *RSC Adv.* **2014**, *4* (103), 59083–59087.
- [19] Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer, T. The reductive amination of aldehydes and ketones and the hydrogenation of nitriles: mechanistic aspects and selectivity control. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344* (10), 1037–1057.
- [20] Ikutani, Y. Studies of the *N*-oxides of *N,N*-dialkylamino acids. II. The syntheses of *N,N*-dialkylglycine and corresponding *N*-oxides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42* (8), 2330–2332.
- [21] Tatatov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Börner, A. On the reductive amination of aldehydes and ketones catalyzed by homogeneous Rh(I) complexes. *Chem. Commun.* **2000**, *0* (19), 1867–1868.
- [22] Gross, T.; Seayad, A. M.; Ahmad, M.; Beller, M. Synthesis of primary amines: first homogeneously catalyzed reductive amination with ammonia. *Org. Lett.* **2002**, *4* (12), 2055–2058.
- [23] Winans, C. F. Hydrogenation of aldehydes in the presence of ammonia. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61* (12), 3566–3567.
- [24] Alexander, E. R.; Misegades, A. L. A Low pressure reductive alkylation method for the conversion of ketones to primary amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70* (4), 1315–1316.
- [25] Heinen, A. W.; Peters, J. A.; van Bekkum, H. The reductive amination of benzaldehyde over Pd/C catalysts: mechanism and effect of carbon modifications on the selectivity. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000* (13), 2501–2506.
- [26] Gomez, S.; Peters, J. A.; van der Waal, J. C.; Maschmeyer, T. High-throughput experimentation as a tool in catalyst design for the reductive amination of benzaldehyde. *Appl. Catal. A: Gen.* **2003**, *254* (1), 77–84.
- [27] Gomez, S.; Peters, J. A.; van der Waal, J. C.; Zhou, W.; Maschmeyer, T. Preparation of benzylamine by highly selective reductive amination of benzaldehyde over Ru on an acidic activated carbon support as the catalyst. *Catal. Letter* **2002**, *84* (1–2), 1–5.
- [28] Gomez, S.; Peters, J. A.; van der Waal, J. C.; van den Brink, P. J.; Maschmeyer, T. The rationalization of catalyst behavior in the reductive amination of benzaldehyde with ammonia using a simple computer model. *Appl. Catal., A* **2004**, *261* (1), 119–125.
- [29] Bagal, D. B.; Watile, R. A.; Khedkar, M. V.; Dhake, K. P.; Bhanage, B. M. PS-Pd-NHC: an efficient and heterogeneous recyclable catalyst for direct reductive amination of carbonyl compounds with primary/secondary amines in aqueous medium. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2* (2), 354–358.

- [30] Srivani, S.; Prasad P. S. S.; Lingaiah, N. Reductive amination of carbonyl compounds over silica supported palladium exchanged molybdophosphoric acid catalysts. *Catal. Lett.* **2012**, *142* (3), 389–396.
- [31] Martínez, J. J.; Nope, E.; Rojas, H.; Brijaldo, M. H.; Passos, F.; Romanelli, G. Reductive amination of fural over Me/SiO₂-SO₃H (M: Pt, Ir, Au) catalysts. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *392* (1), 235–240.
- [32] Patil, N. M.; Bhanage, B. M. Fe@Pd/C: An efficient magnetically separable catalyst for direct reductive amination of carbonyl compounds using environment friendly molecular hydrogen in aqueous reaction medium. *Catal. Today* **2015**, *247*, 182–189.
- [33] Xing, L.; Cheng, C.; Zhu, R.; Zhang, B.; Wang, X.; Hu, Y. Self-modulated highly chemoselective direct-reductive-amination (DRA) of benzaldehydes straightforward to *N*-monosubstituted benzylamine hydrochlorides. *Tetrahedron* **2008**, *64* (51), 11783–11788.
- [34] Nasrollahzadeh, M. Green synthesis and catalytic properties of palladium nanoparticles for the direct reductive amination of aldehydes and hydrogenation of the unsaturated ketones. *New. J. Chem.* **2014**, *38* (11), 5544–5550.
- [35] Qi, F.; Hu, L.; Lu, S.; Cao, X.; Gu, H. Selective synthesis of secondary amines by Pt nanowire catalyzed reductive amination of aldehydes and ketones with ammonia. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (77), 9631–9633.
- [36] Takahashi, M.; Imaoka, T.; Hongo, Y.; Yamamoto, K. A highly-active and poison-tolerant Pt₁₂ sub-nanocluster catalyst for the reductive amination of aldehydes with amines. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (45), 15919–15921.
- [37] Lehtonen, J.; Salmi, T.; Vuori, A.; Tirronen, E. On the principles of modelling of homogeneous – heterogeneous reactions in the production of fine chemicals. A case study: reductive alkylation of aromatic amines. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2* (2), 78–85.
- [38] Bhor, M. D.; Bhanushali, M. J.; Nandurkar, N. S.; Bhanage, B. M. Direct reductive amination of carbonyl compounds with primary/secondary amines using recyclable water-soluble Fe^{II}/EDTA complex as catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (6), 965–969.
- [39] Pagnoux-Ozherelyeva, A.; Pannetier, N.; Mbaye, M. D.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. Knölker's Iron complex: an efficient in situ generated catalyst for reductive amination of alkyl aldehydes and amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (20), 4976–4980.
- [40] Moulin, S.; Dentel, H.; Pagnoux-Ozherelyeva, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Lohier, J.-F.; Renaud, J.-L. Bifunctional (cyclopentadienone)iron-tricarbonyl complex: synthesis, computational studies and application in reductive amination. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (52), 17881–17890.
- [41] Rylander, P. N. Hydrogenation methods, Academic Press, New York **1985**.
- [42] Roe, A.; Montgomery, J. A. Kinetics of the catalytic hydrogenation of certain Schiff bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75* (4), 910–912.
- [43] Argyle, M. D.; Bartholomew, C. H. Heterogeneous catalyst deactivation and regeneration: a review. *Catalysts* **2015**, *5* (1), 145–269.
- [44] Bonds, A. P.; Greenfield, H. The reductive alkylation of aromatic amines with formaldehyde *Chem. Ind. (Dekker)* **1992**, *47* (Catal. Org. React.), 65–78.

- [45] Klyuev, M.V. Khidekel, M. L. Catalytic amination of alcohols, aldehydes, and ketones. *Russ. Chem. Rev.* **1980**, 49 (1), 14–27.
- [46] Sprung, M. A. A summary of the reactions of aldehydes with amines. *Chem. Rev.* **1940**, 26 (3), 297–338.
- [47] House, H. O. Nowoczesne reakcje syntezy organicznej, PWN, Warszawa **1979**, 54–146.
- [48] Sorrell, T. N. Organic Chemistry, wyd. 2, University Science Books, Sausalito **2006**, 675–676.
- [49] Schellenberg, K. A. The synthesis of secondary and tertiary amines by borohydride reduction. *J. Org. Chem.* **1963**, 28 (11), 3259–3261.
- [50] Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F. Reactions of sodium borohydride in acidic media; XVI. *N*-Methylation of amines with paraformaldehyde/trifluoroacetic acid. *Synthesis* **1987**, 1987 (8), 709–711.
- [51] Gribble, G. W. Sodium borohydride in carboxylic acid media: a phenomenal reduction system. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27 (6), 395–404.
- [52] Verardo, G.; Giumanini, A. G.; Strazzolini, P.; Poiana, P. Reductive *N*-monoalkylation of primary aromatic amines. *Synthesis* **1993**, 1993 (1), 121–125.
- [53] Verardo, G.; Giumaninia, A. G.; Strazzolinia, P. New experiments in the reductive *N*-alkylation and *N*-peralkylation of aromatic amines. *Synth. Commun.* **1994**, 24 (5), 609–627.
- [54] Cho, B. T.; Kang, S. K. Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions. *Tetrahedron* **2005**, 61 (24), 5725–5734.
- [55] Heydari, A.; Khaksar, S.; Akbari, J.; Esfandyari, M.; Pourayoubi, M.; Tajbakhsh, M. Direct reductive amination and selective 1,2-reduction of α,β -unsaturated aldehydes and ketones by NaBH₄ using H₃PW₁₂O₄₀ as catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (7), 1135–1138.
- [56] Alinezhad, H.; Tajbakhsh, M.; Ahangar, R. E. Reductive amination of aldehydes and ketones in a heterogeneous system in *THF* and under solvent-free conditions using sodium borohydride-silica phosphoric acid. *Monatsh. Chem.* **2008**, 139 (1), 21–25.
- [57] Alinezhad, H.; Tajbakhsh, M.; Zare, M. Reductive amination of aldehydes and ketones under heterogeneous and solvent-free conditions using sodium-borohydride and silica-gel-supported sulfuric acid. *Synth. Commun.* **2009**, 39 (16), 2907–2916.
- [58] Alinezhad, H.; Tollabian, Z. One-pot reductive amination of carbonyl compounds using sodium borohydride-cellulose sulfuric acid. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31 (7), 1927–1930.
- [59] Shaabani, A.; Maleki, A. Cellulose sulfuric acid as bio-supported and recyclable solid acid catalyst for the one-pot three-component synthesis of α -amino nitriles. *Appl. Catal., A* **2007**, 331, 149–151.
- [60] Alinezhad, H.; Tajbakhsh, M.; Mahdavi, N. One-pot reductive amination of carbonyl compounds using sodium borohydride-Amberlyst 15. *Synth. Commun.* **2010**, 40 (7), 951–956.
- [61] Setamdideh, D.; Sepehraddin, F. Convenient reductive amination of aldehydes by NaBH₄/cation exchange resin. *J. Mex. Chem. Soc.* **2014**, 58 (1), 22–26.

- [62] Heydari, A.; Arefi, A.; Esfandyari, M. Direct reductive amination of aldehydes and selective reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds by NaBH_4 in the presence of guanidine hydrochloride in water. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 274 (1–2), 169–172.
- [63] Alinezhad, H.; Tajbakhsh, M.; Salehian, F. Reductive amination of aldehydes and ketones to their corresponding amines with NaBH_4 in micellar media. *Monatsh. Chem.* **2005**, 136 (12), 2029–2033.
- [64] Varma, R. S.; Dahiya, R. Sodium borohydride on wet clay: solvent-free reductive amination of carbonyl compounds using microwaves. *Tetrahedron* **1998**, 54 (23), 6293–6298.
- [65] Drewry, D. H.; Coe, D. M.; Poon, S. Solid-supported reagents in organic synthesis. *Med. Res. Rev.* **1999**, 19 (2), 97–148.
- [66] Lane, C. F. Sodium cyanoborohydride — a highly selective reducing agent for organic functional groups. *Synthesis* **1975**, 1975 (3), 135–146.
- [67] Kim, S.; Oh, C. H.; Ko, J. S.; Ahn, K. H.; Kim, Y. J. Zinc-modified cyanoborohydride as a selective reducing agent. *J. Org. Chem.* **1985**, 50 (11), 1927–1932.
- [68] Hutchins, R. O.; Markowitz, M. Tetraalkylammonium trihydridocyanoborates. Versatile, selective reagents for reductive aminations in nonpolar media. *J. Org. Chem.* **1981**, 46 (17), 3571–3574.
- [69] Verma, M. S.; Gu, F. X. Microwave-enhanced reductive amination via Schiff's base formation for block copolymer synthesis. *Carbohydr. Polym.* **2012**, 87 (4), 2740–2744.
- [70] Hutchins, R. O.; Natale, N. R. Cyanoborohydride. Utility and applications in organic synthesis. A review. *Org. Prep. Proced. Int.* **1979**, 11 (5), 201–246.
- [71] Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Dupont Durst, H. The cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93 (12), 2897–2904.
- [72] Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures. *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (11), 3849–3862.
- [73] Saikia, L. Sodium triacetoxyborohydride. *Synlett* **2010**, 11, 1729–1730.
- [74] Matos, K.; Pichlmair, S.; Burkhardt, E. R. Boran reagents for reductive amination. *Chim. Oggi* **2007**, 25 (1), 17–20.
- [75] Gribble, G. W. The synthetic versatility of acetoxyborohydrides. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10 (5), 1062–1075.
- [76] Gutierrez, C. D.; Bavetsias, V.; McDonald, E. $\text{TiCl}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ and $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$: an efficient reagent combination for the reductive amination of aldehydes by electron-deficient amines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (2), 3595–3597.
- [77] Boros, E. E.; Thompson, J. B.; Katamreddy, S. R.; Carpenter, A. J. Facile reductive amination of aldehydes with electron-deficient anilines by acyloxyborohydrides in TFA: application to diazaindoline scale-up. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (9), 3587–3590.
- [78] Bhattacharyya, C.; Rana, S.; Gooding, O. W.; Labadie, J. Polymer-supported triacetoxyborohydride: a novel reagent of choice for reductive amination. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (27), 4957–4960.

- [79] Bae, J. W.; Lee, S. I.; Cho, Y. J.; Yoon, C. M. A reductive amination of carbonyl compounds with amines using decaborane in methanol. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 145–146.
- [80] Pelter, A.; Rosser, R. M.; Mills, S. Reductive amination of ketones and aldehydes using borane-pyridine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 717–720.
- [81] Bomann, M. D.; Guch, I. C.; DiMare, M. A mild, pyridine-borane-based reductive amination protocol. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (18), 5995–5996.
- [82] Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y. One-pot reductive amination of aldehydes and ketones with α -picoline-borane in methanol, in water, and in neat conditions. *Tetrahedron* **2004**, 60 (36), 7899–7906.
- [83] Ramachandran, P. V.; Gagare, P. D.; Sakavuyi, K.; Clark, P. Reductive amination using ammonia borane. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (24), 3167–3169.
- [84] House, H. O. *op. cit.* 147–222.
- [85] Giovenzana, G. B.; Imperio, D.; Penoni, A.; Palmisano, G. Reductive amination with zinc powder in aqueous media. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1095–1099.
- [86] Mićović, I. V.; Ivanović, M. D.; Roglić, G. M.; Kiricojević, V. D.; Popović, J. B. Preparation of secondary amines by reductive amination with metallic magnesium. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 3, 265–269.
- [87] Nador, F.; Moglie, Y.; Ciolino, A.; Pierini, A.; Dorn, V.; Yus, M.; Alonso, F.; Radivoy, G. Direct reductive amination of aldehydes using lithium-arene(cat.) as reducing system. A simple one-pot procedure for the synthesis of secondary amines. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (25), 3156–3160.
- [88] Pesti, J.; Larson, G. L. Tetramethyldisiloxane: a practical organosilane reducing agent. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20 (7), 1164–1181.
- [89] Enthaler, S. Practical one-pot synthesis of secondary amines by zinc-catalyzed reductive amination. *Catal. Lett.* **2011**, 141 (1), 55–61.
- [90] Smith, C. A.; Cross, L. E.; Hughes, K.; Davis, R. E.; Judd, D. B.; Merritt, A. T. Direct reductive aminations with catalytic molybdenum dioxide dichloride and phenylsilane. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (34), 4906–4911.
- [91] Mizuta, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. Catalytic reductive alkylation of secondary amine with aldehyde and silane by iridium compound. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (6), 2195–2199.
- [92] Kumar, V.; Sharma, U.; Verma, P. K.; Kumar, N.; Singh, B. Cobalt(II) phthalocyanine-catalyzed highly chemoselective reductive amination of carbonyl compounds in a green solvent. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354 (5), 870–878.
- [93] Das, B. G.; Ghorai, P. The direct reductive amination of electron-deficient amines with aldehydes: the unique reactivity of the Re_2O_7 catalyst. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (66), 8276–8278.
- [94] Jaafar, H.; Li, H.; Castro, L. C. M.; Zheng, J.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Sortais, J.B.; Darcel, C. Phosphane-pyridine iron complexes: synthesis, characterization and application in reductive amination through the hydrosilylation reaction. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2012 (22), 3546–3550.
- [95] Bernardo, J. R.; Sousa, S. C. A.; Florindo, P. R.; Wolff, M.; Machura, B.; Fernandes, A. C. Efficient and chemoselective direct reductive amination of aromatic aldehydes

- catalyzed by oxo-rhenium complexes containing heterocyclic ligands. *Tetrahedron* **2013**, 69 (43), 9145–9154.
- [96] Zheng, J.; Roisnel, T.; Darcel, C.; Sortais, J.-B. Nickel-catalysed reductive amination with hydrosilanes. *ChemCatChem* **2013**, 5 (10), 2861–2864.
- [97] Mirza-Aghayan, M.; Tavana, M. M.; Rahimifard, M.; Boukherroub, R. Palladium on activated carbon catalyzed reductive amination of aldehydes and ketones by triethylsilane. *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, 28 (2), 113–115.
- [98] Cano, R.; Yus, M.; Ramón, D. J. Impregnated palladium on magnetite as catalyst for multicomponent reductive amination reactions and other related reducing processes. *Tetrahedron* **2011**, 67 (42), 8079–8085.
- [99] Kato, H.; Shibata, I.; Yasaka, Y.; Tsunoi, S.; Yasuda, M.; Baba, A. The reductive amination of aldehydes and ketones by catalytic use of dibutylchlorotin hydride complex. *Chem. Commun.* **2006**, 0 (40), 4189–4191.
- [100] Apodaca, R.; Xiao, W. Direct Reductive amination of aldehydes and ketones using phenylsilane: catalysis by dibutyltin dichloride. *Org. Lett.* **2001**, 3 (11), 1745–1748.
- [101] Pham, P. D.; Bertus, P.; Legoupy, S. Solvent-free direct reductive amination by catalytic use of an organotin reagent incorporated on an ion liquid. *Chem. Commun.* **2009**, 7 (41), 6207–6209.
- [102] Nayal, O. S.; Bhatt, V.; Sharma, S.; Kumar, N. Chemoselective reductive amination of carbonyl compounds for the synthesis of tertiary amines using $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{PMHS}/\text{MeOH}$. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (11), 5912–5918.
- [103] Matsumura, T.; Nakada, M. Direct reductive amination using triethylsilane and catalytic bismuth(III) chloride. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (10), 1829–1834.
- [104] Lee, O.-Y.; Law, K.-L.; Ho, C.-Y.; Yang, D. Highly chemoselective reductive amination of carbonyl compounds promoted by $\text{InCl}_3/\text{Et}_3\text{SiH}/\text{MeOH}$ system. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (22), 8829–8837.
- [105] Prakash, G. K. S.; Do, C.; Mathew, T.; Olah, G. A. Gallium(III) triflate catalyzed direct reductive amination of aldehydes. *Catal. Lett.* **2010**, 137 (3–4), 111–117.
- [106] Chen, B.-C.; Sundeen, J. E.; Guo, P.; Bednarz, M. S.; Zhao, R. Novel triethylsilane mediated reductive *N*-alkylation of amines: improved synthesis of 1-(4-imidazolyl)methyl-4-sulfonylbenzodiazepines, new farnesyltransferase inhibitors. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (7), 1245–1246.
- [107] Patel, J. P.; Li, A.H.; Dong, H.; Korlipara, V. L.; Mulvihill, M. J. Polymethylhydrosiloxane (PMHS)/trifluoroacetic acid (TFA): a novel system for reductive amination reactions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (44), 5975–5977.
- [108] Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Bushell, S. M. Polymethylhydrosiloxane: a versatile reducing agent for organic synthesis. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 0 (23), 3381–3391.
- [109] Brownstein, S. Complex fluoroanions in solution. XI. Complexes of silicon, germanium, and titanium tetrafluorides with simple anions. *Can. J. Chem.* **1980**, 58 (14), 1407–1411.
- [110] Fernandes, A. C.; Romão, C. C. Silane/ MoO_2Cl_2 as an efficient system for the reduction of esters. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 253 (1–2), 96–98.

- [111] Soloshonok, V. A.; Kirilenko, A. G.; Kukhar, V. P.; Resnati, G. A practical route to fluoroalkyl- and fluoroarylamines by base-catalyzed [1,3]-proton shift reaction. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (19), 3119–3122.
- [112] Ono, T.; Kukhar, V. P.; Soloshonok, V. A. Biomimetic reductive amination of fluoro aldehydes and ketones via [1,3]-proton shift reaction. Scope and limitations. *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (19), 6563–6569.
- [113] Soloshonok, V. A.; Catt, H. T.; Ono, T. Biomimetic reductive amination under the continuous-flow reaction conditions. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131 (2), 261–265.
- [114] Ouellet, S. G.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective organocatalytic transfer hydrogenation reactions using Hantzsch esters. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40 (12), 1327–1339.
- [115] Itoh, T.; Nagata, K.; Kurihara, A.; Miyazaki, M.; Ohsawa, A. Reductive amination of aldehydes and ketones by a Hantzsch dihydropyridine using scandium triflate as a catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (17), 3105–3108.
- [116] Itoh, T.; Nagata, K.; Miyazaki, M.; Ishikawa, H.; Kurihara, A.; Ohsawa, A. A selective reductive amination of aldehydes by the use of Hantzsch dihydropyridines as reductant. *Tetrahedron* **2004**, 60 (31), 6649–6655.
- [117] Nguyen, Q. P. B.; Kim, T. H. Solvent- and catalyst-free direct reductive amination of aldehydes and ketones with Hantzsch ester: synthesis of secondary and tertiary amines. *Tetrahedron* **2013**, 69 (24), 4938–4943.
- [118] Menche, D.; Böhm, S.; Li, J.; Rudolph, S.; Zander, W. Synthesis of hindered tertiary amines by a mild reductive amination procedure. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (3), 365–369.
- [119] Menche, D.; Arian, F.; Li, J.; Rudolph, S.; Sasse, F. Efficient one-pot synthesis of biologically active polysubstituted aromatic amines. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15 (23), 7311–7317.
- [120] Liu, Z. G.; Li, N.; Yang, L.; Liu, Z. L.; Yu, W. ZrCl₄/Hantzsch 1,4-dihydropyridine as a new and efficient reagent combination for the direct reductive amination of aldehydes and ketones with weakly basic amines. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, 18 (4), 458–460.
- [121] Nguyen, Q. P. B.; Kim, T. H. S-Benzyl isothiuronium chloride as a recoverable organocatalyst for the direct amination of aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (39), 5004–5007.
- [122] Zhang, M.; Yang, H.; Zhang, Y.; Zhu, C.; Li, W.; Cheng, Y. Direct reductive amination of aromatic aldehydes catalyzed by gold(I) complex under transfer hydrogenation conditions. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (23), 6605–6607.
- [123] Huang, Y.-B.; Yi, W.-B.; Cai, C. An efficient, recoverable fluororous organocatalyst for direct reductive amination of aldehydes. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131 (8), 879–882.
- [124] He, R.; Toy, P. H.; Lam, Y. Polymer-supported Hantzsch 1,4-dihydropyridine ester: an efficient biomimetic hydrogen source. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350 (1), 54–60.
- [125] Azizi, N.; Khajeh Amiri, A. R.; Ghafuri, H.; Saidi, M. R.; Bolourtchian, M. Highly chemoselective reductive amination by one pot reaction of aldehydes, amines and dihydropyridine catalyzed by TMSCl. *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, 7 (2), 428–431.

- [126] Ghafuri, H.; Hashemi, M. M.; One-pot reductive amination of aldehydes by the dihydropyridine in water. *Sci. Iran.* **2012**, *19* (6), 1591–1593.
- [127] Li, J. J. *Heterocyclic chemistry in drug discovery*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey **2013**.
- [128] Lamberth, C.; Dinges, J. *Bioactive heterocyclic compound classes: Agrochemicals*. John Wiley & Sons, Weinheim **2012**.
- [129] Kriven'ko, A. P.; Nikolaeva, T. G.; Kharchenko, V. G. Reductive amination in the synthesis of azaheterocycles (review). *Chem. Heterocyclic Comp.* **1987**, *23* (4), 363–375.
- [130] Suwa, T.; Shibata, I.; Nishino, K.; Baba, A. Synthesis of nitrogen heterocycles by intramolecular Michael type of amination *via* reduction of imines with di-*n*-butyliodotin hydride (*n*-Bu₂SnIH). *Org. Lett.* **1999**, *1* (10), 1579–1581.
- [131] Enders, D.; Liebich, J. X.; Raabe, G. Organocatalytic asymmetric synthesis of *trans*-1,3-disubstituted tetrahydroisoquinolines *via* a reductive amination/aza-Michael sequence. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (32), 9763–9766.
- [132] Mitra, S.; Suvro Banerjee, T.; Hota, S. K.; Bhattacharya, D.; Das, S.; Chattopadhyay, P. Synthesis and biological evaluation of dibenz[*b,f*][1,5]oxazocin derivatives for agonist activity at κ -opioid receptor. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (5), 1713–1720.
- [133] Kumar, V.; Sharma, S.; Sharma, U.; Singh, B.; Kumar, N. Synthesis of substituted amines and isoindolinones: catalytic reductive amination using abundantly available AlCl₃/PMHS. *Green Chem.* **2012**, *14* (12), 3410–3414.
- [134] Van Rompaey, K.; Van den Eynde, I.; De Kimpe, N.; Tourwé, D. A versatile synthesis of 2-substituted 4-amino-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzazepine-3-ones. *Tetrahedron* **2003**, *59* (24), 4421–4432.
- [135] Ghosh, U.; Bhattacharyya, R.; Keche, A. Mild and efficient syntheses of diverse isoindolinones from *ortho*-phthaldehydic acid methylthiomethyl ester. *Tetrahedron* **2010**, *66* (12), 2148–2155.
- [136] Li, Q.; Zhang, S.-Q.; Wang, S.-C.; Zhou, M.-Z. Efficient synthesis of thalifoline and its analogs. *Synth. Commun.* **2009**, *39* (10), 1752–1758.
- [137] Kwiecień, H.; Szychowska, M. Simple synthesis of 7-amino-4,5-dihydro[*f*][1,4]-oxazepin-3-ones. *Synth. Commun.* **2007**, *37* (20), 3599–3609.
- [138] Carreras, I.; Scherkenbeck, J.; Paulitz, C. Polymer-assisted solution-phase synthesis of 4,5-dihydro-1,4-benzoxazepin-3(2*H*)-ones. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2005**, *8* (7), 643–647.
- [139] Walker, G. N.; Smith, R. T. Synthesis of 5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepines and corresponding 3-ones. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (2), 305–308.
- [140] Davion, Y.; Guillaumet, G.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Lesur, B.; Méroura, J.-Y. Synthesis of substituted 1,4-benzoxazepin-3-one derivatives. *Heterocycles* **2004**, *63* (5), 1093–1112.
- [141] Agirbas, H.; Sagdinc, S.; Kandemirli, F.; Kemal, B. Synthesis, infrared spectral studies and theoretical calculations of 4-phenyl-4,5-dihydrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-3(2*H*)-one (thione). *J. Mol. Struct.* **2008**, *892* (1–3), 132–139.

- [142] Martinez, A. P.; Lee, W. W.; Baker, B. R. Potential anticancer agents. LXIII. Analogs of chlorambucil. IX. Benzylic analog of phenoxyacetic acid mustard. *J. Org. Chem.* **1961**, 26 (11), 4501–4504.
- [143] Pattan, S. R.; Hullolikar, R. L.; Pattan, J. S.; Kapadnis, B. P.; Dighe, N.S.; Dengale, S. S.; Nikalje, A.; Nirmal, S. A. Synthesis and evaluation of some new pyrazolo phenoxy acetic acid derivatives for their antitubercular activity. *J. Pharm. Sci. & Res.* **2009**, 1 (3), 63–68.
- [144] Pagès, N.; Maurois, P.; Bac, P.; Vanden Eynde, J. J.; Tamariz, J.; Labarrios, F.; Chamorro, G.; Vamecq, J. The α -asarone/clofibrate hybrid compound, 2-methoxy-4-(2-propenyl) phenoxyacetic acid (MPPA), is endowed with neuroprotective and anticonvulsant potentialities. *Biomed. Aging Pathol.* **2011**, 1 (4), 210–215.
- [145] Weintraub, R. L.; Brown, J. W.; Throne, J. A. Herbicidal activity, relation between molecular structure and physiological activity of plant growth regulators II. Formative activity of phenoxyacetic acids. *J. Agric. Food Chem.* **1954**, 2 (19), 996–999.
- [146] Cobb, A. H.; Reade, J. P. H. *Herbicides and Plant Physiology*, wyd 2, John Wiley & Sons, b.m.w. **2011**, 133.
- [147] Iqbal, A.; Siddiqui, H. L.; Ashraf, C. M.; Ahmad, N.; Qazi, J. I.; Weaver, G. W. Solvent-mediated effects in NMR spectra of 2-formyl phenoxyacetic acid-chromatographic evidence for internal cyclisation and tautomerization. *J. Chem. Soc. Pak.* **2010**, 32 (1), 91–94.
- [148] Baer, T. A.; Mertes, M. P. Penicillinase Inhibition. *J. Med. Chem.* **1973**, 16 (1), 85–87.
- [149] Hullar, T. L.; Failla, D. L. Pyridoxal phosphate. II. Benzene analogs. 2-Formylphenoxyacetic acid as potential antimetabolites of pyridoxal phosphate. *J. Med. Chem.* **1969**, 12 (3), 420–424.
- [150] Woźniak, M.; Koziolkiewicz, M. Enzymy zależne od fosforanu pirydoksalu – charakterystyka i zastosowanie w biotechnologii. *Biotechnologia* **2005**, 4 (71) 63–81. http://www.pfb.info.pl/files/kwartalnik/4_2005/Wozniak-Koziolkiewicz.pdf
- [151] Bala, V.; Chhonker, Y. S.; Hashim, S. R. Synthesis and antimicrobial activity of Schiff bases derived from 2-formylphenoxy acetic acid. *Asian J. Chem.* **2010**, 22 (5), 3447–3452.
- [152] Iqbal, A.; Siddiqui, H. L.; Ashraf, C. M.; Ahmad, M.; Weaver, G. W. Synthesis, characterization and antibacterial activity of azomethine derivatives from 2-formylphenoxyacetic acid. *Molecules* **2007**, 12 (2), 245–254.
- [153] Brahman, D.; Sinha, B. Synthesis, characterization and antibacterial activities of Zn(II) and Cd(II) complexes of a 3-amino-2-phenylquinazolin-4(3H)-one Schiff base. *J. Serb. Chem. Soc.* **2014**, 79 (12), 1505–1513.
- [154] Netalkar, P. P.; Kamath, A.; Netalkar, S. P.; Revankar, V. K. Design, synthesis and DNA binding activities of late first row transition metal(II) complexes of bi- functional tri – and tetratopic imines. *Spectrochim. Acta, Part A* **2012**, 97, 762–770.
- [155] Abdel-Salam, F. H. Synthesis, biological study and complexation behavior of some anionic Schiff base amphiphiles. *J. Surfact. Deterg.* **2010**, 13 (4), 423–431.
- [156] Ulven, T.; Receveur, J.-M.; Grimstrup, M.; Rist, Ø.; Frimurer, T. M.; Gerlach, L. O.; Mathiesen, J. M.; Kostenis, E.; Uller, L.; Högberg, T. Novel selective orally active

- CRT2 antagonists for allergic inflammation developed from in silico derived hits. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (23), 6638–6641.
- [157] Held, H. R.; Landi, S. Binding of toxic metabolites of isoniazid by aconiazide. *J. Pharm. Sci.* **1980**, 69 (11), 1284–1287.
- [158] Zubrys, A.; Siebenmann, C. O. Antituberculous isonicotinylhydrazones of low toxicity. *Can. J. Chem.* **1955**, 33 (1), 11–14.
- [159] Bello, A. M.; Wei, L.; Majchrzak-Kita, B.; Salum, N.; Purohit, M. K.; Fish, E. N.; Kotra, L. P. Small molecule mimetics of an interferon- γ receptor interacting domain. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22 (3), 978–985.
- [160] Acton 3rd, J. J.; Black, R. M.; Jones, A. B.; Moller, D. E.; Colwell, L.; Doebber, T. W.; Macnaul, K. L.; Berger, J.; Wood, H. B. Benzoyl 2-methyl indoles as selective PPAR- γ modulators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15 (2), 357–362.
- [161] Nazreen, S.; Alam, M. S.; Hamid, H.; Shahar Yar, M.; Dhulap, A.; Alam, P.; Pasha, M. A.; Bano, S.; Alam, M. M.; Haider, S.; Kharbanda, C.; Ali, Y.; Pillai, K. Design, synthesis, and biological evaluation of thiazolidine-2,4-dione conjugates as PPAR- γ agonists. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2015**, 348 (6), 421–432.
- [162] Mrówka, P.; Głodkowska-Mrówka, E.; Struktura, działanie i rola receptora-gamma peroksysomów aktywnego przez proliferatory PPAR γ . *Postępy biologii komórki* **2011**, 38 (4), 629–652.
- [163] Feng, Y.; Ding, X.; Chen, T.; Chen, L.; Liu, F.; Jia, X.; Luo, X.; Shen, X.; Chen, K.; Jiang, H.; Wang, H.; Liu, H.; Liu, D. Design, synthesis, and interaction study of quinazoline-2(1H)-thione derivatives as novel potential Bcl-x_L inhibitors. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (9), 3465–3479.
- [164] Murata, M.; Fujitani, B.; Mizuta, H. Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of a new series of 5-[[2-(ω -carboxyalkoxy)aryl]methylene]-4-oxo-2-thioxothiazolidine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34 (12), 1061–1070.
- [165] Kumar, G. S. S.; Prabhu, A. A. M.; Bhuvanesh, N. Studies on the self-catalyzed Knoevenagel condensation, characterization, DPPH radical scavenging activity, cytotoxicity, and molecular properties of 5-arylidene-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones using single crystal XRD and DFT techniques. *J. Mol. Struct.* **2014**, 1075, 166–177.
- [166] Tvaeremose-Nielsen, O.; Rachlin, S.; Dannacher, H.; Björklund, F.; Kirstein, D.; Bramm, E.; Nielsen, C. K.; Mortensen, J. T.; Binderup, L. Discovery of OT4003, a novel, potent, and orally active cys-LT₁ receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5 (2), 415–427.
- [167] Kwiecień, H. Otrzymywanie i właściwości wybranych kwasów 2-(2-acylofenoksy)alkanowych oraz ich zastosowanie w syntezie nowych benzofuranów i 1,4-benzoksazepin. PNPS, Szczecin **2001**.
- [168] Albanese, D.; Landini, D.; Leone, M.; Penso, M.; Zenoni, M. Synthesis and activity of cephalosporins containing an oxyiminomethylene functionality in the ortho-position of a phenyl- or phenoxyacetic acid C-7 side chain substituent. *Il Farmaco* **1998**, 53 (10–11), 709–717.
- [169] Kumar, G. S. S.; Kumaresan, S.; Prabhu, A. A. M.; Bhuvanesh, N.; Seethalakshmi, P. G. An efficient one pot syntheses of aryl-3,3'-bis (indolyl) methanes and studies on their

- spectral characteristics, DPPH radical scavenging-, antimicrobial-, cytotoxicity-, and antituberculosis activity. *Spectrochim. Acta, Part A* **2013**, *101*, 254–263.
- [170] Jarvest, R. L.; Erskine, S. G.; Forrest, A. K.; Fosberry, A. P.; Hibbs, M. J.; Jones, J. J.; O'Hanlon, P. J.; Sheppard, R. J.; Worby, A. Discovery and optimisation of potent, selective, ethanolamine inhibitors of bacterial phenylalanyl tRNA synthetase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (9), 2305–2309.
- [171] Kamal, M.; Shakya, A. K.; Jawaaid, T. Benzofurans: a new profile of biological activities. *Int. J. Med. Pharm. Sci.* **2011**, *1* (3), 1–15.
- [172] Kwiecień, H.; Śmist, M.; Wrześniewska, A. Synthesis of aryl-fused 1,4-oxazepines and their oxoderivatives: a review. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9* (6), 828–850.
- [173] Suzuki, T.; Horaguchi, T.; Shimizu, T.; Abe, T. Benzofuran derivatives. I. On the effects substituents in benzofuran syntheses. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56* (9), 2762–2767.
- [174] Kwiecień, H.; Baumann, E. Benzofuran systems. Synthesis and biological examination of 1-(3-benzofuranyl)-2-phenylethanones. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34* (5), 1587–1590.
- [175] Forrester, A. R.; Skilling, J.; Thomson, R. H. Persulphate oxidations. Part X. Heterocyclic synthesis by oxidation of ortho-substituted phenoxyacetic acids. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2161–2166.
- [176] Sato, A.; Toshima, N.; Minegishi, N.; Ikegami, N. Herbicidal compositions with reduced phytotoxicity, Bayer Cropscience AG, WO2008031507 (A2) z 31.08.2007. Opubl. 20.08.2008.
- [177] Zhang, J.; Jacobson, A.; Rusche, J. R.; Herlihy, W. Unique structures generated by Ugi 3CC reactions using bifunctional starting materials containing aldehyde and carboxylic acid. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (3), 1074–1076.
- [178] Tsaloev, A.; Ilyin, A.; Tkachenko, S.; Ivachtchenko, A.; Kravchenko, D.; Krasavin, M. Cyclic products of the Ugi reaction of aldehyde and keto carboxylic acids: chemoselective modification. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (15), 1800–1803.
- [179] Gunawan, S.; Hulme, C. Bifunctional building blocks in the Ugi-azide condensation reaction: a general strategy toward exploration of new molecular diversity. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (36), 6036–6046.
- [180] Hajishaabanh, F.; Shaabani, A. Synthesis of oxazepin-quinoxaline bis-heterocyclic scaffolds via an efficient three component synthetic protocol. *RSC Adv.* **2014**, *4* (87), 46844–46850.
- [181] Kowalewska, M. Synteza nowych pochodnych 2-alkiloaminobenzofuranu i kwasu 5-amino-2-benzofuranokarboksylowego, Praca doktorska, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Szczecin **2010**, maszynopis niepublikowany.
- [182] Matos, K.; Burkhardt, E. R. Direct reductive amination with amine boranes, [w:] Shioiri, T.; Izawa, K.; Konoike, T. (red.) *Pharmaceutical process chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2010**.
- [183] Smith, G.V.; Notheisz, F. *Heterogeneous catalysis in organic chemistry*, Academic Press, San Diego **1999**, 67–74.
- [184] Liang, X.; Jin, Y.; Feng, J.; Ke, Y. Identification and structure elucidation of compounds from herbal medicines, [w:] Liu, W. J. H. (red.) *Traditional herbal medicine*

- research methods: identification, analysis, bioassay, and pharmaceutical and clinical studies, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey **2010**, 139–223.
- [185] Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. Spektroskopowe metody identyfikacji związków organicznych, PWN, Warszawa **2007**, 154–155.
- [186] Wade, L.G. Organic chemistry, wyd. 6, Pearson Prentice Hall, b.m.w. **2006**, 900.
- [187] Possart, W. (red.) Adhesion: current research and applications, John Wiley & Sons, Weinheim **2006**, 460–461.
- [188] Yadav, L.D.S. Organic Spectroscopy, Springer Science & Business Media, New York **2004**, 64–66.
- [189] Coleman, M. M.; Skrovanek, D. J.; Hu, J.; Painter, P. C. Hydrogen bonding in polymer blends. 1. FTIR studies of urethane-ether blends. *Macromolecules* **1988**, 21 (1), 59–65.
- [190] Urbański, T. A study of the hydrogen bonds between the nitro-group and the hydroxyl or amino-groups in substituted nitroparaffins. *Tetrahedron* **1959**, 6 (1), 1–9.
- [191] Charville, H.C.; Jackson, D.A.; Hodges, G.; Whiting A.; Wilson, M.R. The uncatalyzed direct amide formation reaction – mechanism studies and the key role of carboxylic acid H-bonding. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011 (30), 5981–5990.
- [192] Cook, D. Protonation site in organic bases from infrared X-H deformation modes. *Can. J. Chem.* **1964**, 42 (10), 2292–2299.
- [193] Heacock, R. A.; Marion, L. The infrared spectra of secondary amines and their salts. *Can. J. Chem.* **1956**, 34 (12), 1782–1795.
- [194] Saleem, L. M. *trans-cis* Isomerization of Schiff's bases (*N*-benzylideneanilines) on addition of lanthanide shift reagents. *Org. Magn. Resonance* **1982**, 19 (4), 176–180.
- [195] Issa, R. M.; Khedr, A. M.; Rizk, H. ¹H NMR, IR, UV/VIS Spectroscopic studies of some Schiff bases derived from 2-aminobenzothiazole and 2-amino-3-hydroxypyridine. *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, 55 (4), 875–884.
- [196] Nodzevska, A.; Łażny, R. Azines (Update 2012), [w:] Science of Synthesis: Knowledge Updates 2012/3, George Thieme Verlag, Stuttgart **2012**, 445–452.
- [197] Safari, J.; Gandomi-Ravandi, S. Structure, synthesis and application of azines: a historical perspective. *RCS Adv.* **2014**, 4 (86), 46224–46249.
- [198] Mastalerz, P. *Chemia Organiczna*, PWN, Warszawa **1984**, 496–498.
- [199] Silva, A. M. S.; Silva, V. L. M.; Claramunt, R. M.; Santa María, D.; Ferraro, M. B.; Reviriego, F.; Alkorta, I.; Elguero, J. The structures of two aldazines: [1,1'-(1*E*,1'*E*)-hydrazine-1,2-diylidenebis(methan-1-yl-1-ylidene)dinaphthalen-2-ol] (Lumogen) and 2,2'-(1*E*,1'*E*)-hydrazine-1,2-diylidenebis(methan-1-yl-1-ylidene)diphenol salicylaldazine) in the solid state and in solution. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, 51 (9), 530–540.
- [200] Grzegorzek, J.; Mielke, Z.; Filarowski, A. C=N–N=C conformational isomers of 2'-hydroxyacetophenone azine: FTIR matrix isolation and DFT study. *J. Mol. Struct.* **2010**, 976 (1–3), 371–376.
- [201] Bonaga, G.; Chivari, G.; Verardo, G. Gas chromatographic/mass spectrometric analysis of azines. *Chromatographia* **1989**, 27 (11–12), 596–600.
- [202] Abo Aly, M. M. Infrared and Raman spectra of some symmetric azines. *Spectrochim. Acta, Part A* **1999**, 55 (9), 1711–1714.

- [203] Tang, X. D.; Ding, Z. J.; Zhang, Z. M. High pressure study of acetophenone azine. *Solid State Commun.* **2009**, 149 (7–8), 301–306.
- [204] Sorrell, T. N. op. cit. 675.
- [205] Layer, R. W. The chemistry of imines. *Chem. Rev.* **1963**, 63 (5), 489–510.
- [206] Smith, M. B. Organic Synthesis, wyd. 3, Academic Press, b.m.w. **2016**, 389.
- [207] Huffman, J. W. Reduction of C=X to CHXH by dissolving metals and related methods, [w:] Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8; Reduction, Pergamon Press, Oxford **1991**.
- [208] Inoue, K.; Sugaya, T.; Ogasa, T.; Tomioka, S. A facile synthesis of substituted 5-11-dihydro[1]benzoxepinol[3,4-*b*]pyridines. *Synthesis* **1997**, 1997 (1), 113–116.
- [209] Tsukinoki, T.; Mitoma, Y.; Nagashima, S.; Kawaji, T.; Hashimoto, I.; Tashiro, M. Organic reaction in water. Part 1. A convenient method for reduction of imines using zinc powder. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (48), 8873–8876.
- [210] Mitoma, Y.; Egashira, N.; Simion, C.; Tashiro, M. Rapid and convenient approach to amines: reduction of imines using metallic calcium in ethyl alcohol. *Rev. Roum. Chim.* **2006**, 51 (7–8), 839–842.
- [211] Dumić, M.; Kolbah, D.; Korunčev, D.; Kovačević, L.; Polak, L. Azines, [w:] Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, Vol. E 14b, wyd. 4 suplementu:: Carbonyl derivatives II: C=N double-bond systems, George Thieme Verlag, Stuttgart **1990**, 682–683.
- [212] Renaud, R.; Leitch, L. C. Synthesis of 1,2-dialkylhydrazines and the corresponding azoalkanes. *Can. J. Chem.* **1954**, 32 (5), 545–549.
- [213] Rademacher, P. Hydrazines and hydrazinium salts, [w:] Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Compounds with one saturated carbon-heteroatom bond, Amine N-oxides, haloamines, hydroxylamines and sulfur analogues, and hydrazines, George Thieme Verlag, Stuttgart **2009**, 1161.
- [214] Gillet, J. P.; Kervennal, J.; Pralus, M. New process for isophoronediamine synthesis. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1993**, 78, 321–328.
- [215] Yates, P.; Levi, E. M. Aril azines. II. Hydrogenation of *p*-tolil monoazine. *Can. J. Chem.* **1975**, 53 (5), 748–752.
- [216] Śmist, M. Badania nad syntezą arylo-1,4-oksazepin i arylo-1,4-oksazyn, praca doktorska, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Szczecin **2015**, maszynopis niepublikowany.
- [217] Harding, E. P. The Reduction, in an alkaline solution of 2,4,5-trimethylbenzalazine and the preparation of some derivatives of the reduction products. *J. Am. Chem. Soc.* **1901**, 23 (11), 829–842.
- [218] Khurana, J. M.; Kandpal, B. M.; Sharma, P.; Gupta, M. A novel method of reduction of >C=N-group in hydrazones phenylhydrazones, azines, and tosylhydrazones by Mg-methanol. *Monatsh. Chem.* **2015**, 146 (1), 187–190.
- [219] Huffman, J. W. op cit. 123.
- [220] Allen, A.; Cantrell, T. S. Synthetic reductions in clandestine amphetamine and methamphetamine laboratories: a review. *Forensic Sci. Int.* **1989**, 42 (3), 183–199.
- [221] Kise, N.; Ueda, N. Reductive coupling of aromatic oxims and azines to 1,2-diamines

- using Zn-MSOH or Zn-TiCl₄. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (12), 2365–2368.
- [222] Buchardt, O. Duffield, A. M.; Djerassi, C. A study of the fragmentation processes of some benzoxazepines upon electron impact. *Acta Chem. Scand.* **1969**, 23 (1), 126–136.
- [223] Kwiecień, H. Synthesis and properties of new 2-alkyl-1,4-benzoxazepine derivatives. Part I. Synthesis and cyclization of 2-phenoxyalkanoic acid derivatives. *Pol. J. Chem.* **1996**, 70 (6), 733–741.
- [224] Derieg, M. E.; Sternbach, L. H. 4,5-Dihydro-1,4-benzoxazepin-3(2H)-ones. *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, 3 (2), 237–238.
- [225] Stokker, G. E.; Deana, A. A.; deSolms, S. J.; Schultz, E. M.; Smith, R. L.; Cragoe, E. J. Jr.; Baer, J. E.; Russo, H. F.; Watson, L. S. 2-(Aminomethyl)phenols, a new class of saluretic agents. 4. Effects of oxygen and/or nitrogen substitution. *J. Med. Chem.* **1982**, 25 (6), 735–742.
- [226] Fife, T. H.; DeMark, B. R. Intramolecular nucleophilic aminolysis of aliphatic esters. Cyclization of methyl 2-aminomethylbenzoate to phthalimidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98 (22), 6978–6982.
- [227] Fife, T. H.; Duddy, N. W. Intramolecular aminolysis of esters. Cyclization of esters of (*o*-aminophenyl)acetic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (1), 74–79.
- [228] Fife, T. H.; Chauve, L. General base and general acid catalyzed intramolecular aminolysis of esters. Cyclization of esters of 2-aminomethylbenzoic acid to phthalimidine. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (12), 3579–3586.
- [229] Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. (red.) Innovations in green chemistry and green engineering: selected entries from the encyclopedia of sustainability science and technology, Springer Science & Business Media, New York **2012**, 67.
- [230] Yang, X.-D.; Zeng, X.-H.; Zhao, Y.-H.; Wang, X.-Q.; Pan, Z.-Q.; Li, L.; Zhang, H.-B. Silica gel-mediated amide bond formation: an environmentally benign method for liquid-phase synthesis and cytotoxic activities of amides. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12 (3), 307–310.
- [231] Lipińska, T. M. Mikrofałe w syntezie organicznej: historia i perspektywy. *LAB* **2013**, 18 (4), 6–9.
- [232] Kappe, C. O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (46), 6250–6284.
- [233] Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. Microwave assisted organic synthesis – a review. *Tetrahedron* **2001**, 57 (45), 9225–9283.
- [234] Fang, Z.; Smith, R. L., Jr.; Qi, X. (red.) Production of biofuels and chemicals with microwave, Springer, Dordrecht **2014**, 243.
- [235] Shekhar, A. C.; Kumar, A. R.; Sathaiah, G.; Paul, V. L.; Sridhar M.; Rao, P. S. Facile *N*-formylation of amines using Lewis acids as novel catalysts. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (50), 7099–7101.
- [236] Basavaprabhu, Muniyappa, K.; Panguluri, N.R.; Veladi P.; Sureshbabu, V.V. A simple and greener approach for the amide bond formation employing FeCl₃ as a catalyst. *New J. Chem.* **2015**, 39 (10), 7746–7749.

- [237] Tong, X.; Ren, Z.; Qu, X.; Yang, Q.; Zhang, W. Efficient amide formation from arylamines and esters promoted by $\text{AlCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$: an experimental and computational investigation. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, 38 (8), 1961–1968.
- [238] da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; de Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; de Fátima, Â. Schiff bases: a short review of their antimicrobial activities. *J. Adv. Res.* **2011**, 2 (1), 1–8.
- [239] Mohini, Y.; Prasad, R. B. N.; Karuna, M. S. L.; Ganesh Kumar, C.; Poornima, M.; Sujitha, P. Synthesis of fatty acid Schiff base esters as potential antimicrobial and chemotherapeutic agents. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22 (9), 4360–4366.
- [240] Shi, L.; Ge, H.-M.; Tan, S.-H.; Li, H.-Q.; Song, Y.-C.; Zhu, H.-L.; Tan, R.-X. Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42 (4), 558–564.
- [241] Aslam, M.; Anis, I.; Afza, N.; Hssain, A.; Iqbal, L.; Iqbal, J.; Ilyas, Z.; Iqbal, S.; Chaudhry, A. H.; Niaz, M. Structure-activity relationship study: synthesis, characterization and biological investigation of Schiff bases derived from 2-aminophenol and 4-haloacetophenones. *Int. J. Curr. Pharm. Res.* **2012**, 4 (4), 42–46.
- [242] Kitahara, T.; Koyama, N.; Matsuda, J.; Aoyama, Y.; Hirakata, Y.; Kamihira, S.; Kohno, S.; Nakashima, M.; Sasaki, H. Antimicrobial activity of saturated fatty acids and fatty amines against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, 27 (9), 1321–1326.
- [243] Singh, P.; Negi, J. S.; Rawat, M. S. M.; Pant, G. J.; Bishoyi, A. K. Syntheses, characterization and antimicrobial activity of 3-(aminophenyl)-1,3-diphenylpropanones, novel aza-michael products. *Int. J. Chem. Tech. Res.* **2011**, 3 (2), 584–589.
- [244] Ju, K.-S.; Parales, R. E. Nitroaromatic compounds, from synthesis to biodegradation. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2010**, 74 (2), 250–272.
- [245] Franklin, T. J.; Snow, G. A. Biochemistry and molecular biology of antimicrobial drug action, wyd. 6, Springer Science & Business Media, b.m.w. **2006**, 106–107.
- [246] Sztanke, K.; Maziarka, A.; Osinka, A.; Sztanke, M. An insight into synthetic Schiff bases revealing antiproliferative activities in vitro. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21 (13), 3648–3666.
- [247] Waller, D. G.; Sampson, A. P.; Renwick, A. G.; Hillier, K. Medical pharmacology and therapeutics e-book, wyd. 4 poprawione, Elsevier Health Sciences, Edinburgh **2014**, 590.
- [248] Fasina, T. M.; Ejia, F. N.; Dueke-Eze, C. U.; Idika, N. Substituent effect on the antimicrobial activity of Schiff Bases derived from 2-aminophenol and 2-aminothiophenol. *In. J. Biol. Chem.* **2013**, 7 (2), 79–85.
- [249] Zhang, L.-X.; Liu, Y.; Cia, L.-H.; Hu, Y.-J.; Yin, J.; Hu, P. Z. Inhibitory study of some novel Schiff base derivatives on *Staphylococcus aureus* by microcalorimetry. *Thermochim. Acta* **2006**, 440 (1), 51–56.
- [250] Beveridge, T. J. Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *J. Bacteriol.* **1999**, 181 (16), 4725–4733.
- [251] Śmist, M.; Kwiecień, H.; Krawczyk, M. Synthesis and antifungal activity of 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one derivatives. *J. Environ. Sci. Health. Part B* **2016**, 51 (6), 393–401.

- [252] Caneschi, C. A.; Almeida, A. M.; Martins, F. J.; Hyaric, M. L.; Oliveira, M. M. E.; Macedo, G. C.; Almeida, M. V.; Raposo, N. R. B. *In vitro* antifungal activity of organic compounds derived from amino alcohols against onychomycosis. *Braz. J. Microbiol.* **2017**, *48* (3), 476–482.
- [253] Podunavac-Kuzmanovic, S. O.; Cvetkovic, D. Lipophilicity and antifungal activity of some 2-substituted benzimidazole derivatives. *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.* **2011**, *17* (1), 9–15.
- [254] Bakhite, E. A.; Abd-Ella, A. A.; El-Sayed, M. E. A.; Abdel-Raheem, S. A. A. Pyridine derivatives as insecticides. Part 1: synthesis and toxicity of some pyridine derivatives against cowpea aphid, *Aphis craccivora* Koch (Homoptera: Aphididae). *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62* (41), 9982–9986.
- [255] Ito, M.; Okui, H.; Nakagawa, H.; Mio, S.; Kinoshita, A.; Obayashi, T.; Miura, T.; Nagai, J.; Yokoi, S.; Ichinose, R.; Tanaka, K.; Kodama, S.; Iwasaki, T.; Miyake, T.; Takashio, M.; Iwabuchi, J. Synthesis and insecticidal activity of novel *N*-oxydihydropyrrole derivatives with a substituted spirocyclohexyl group. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67* (6), 1230–1238.
- [256] Goszczyńska, A.; Kwiecień, H.; Fijałkowski, K. Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases and amines derived from alkyl 2-(2-formyl-4-nitrophenoxy)alkanoates. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24* (9), 3561–3577.
- [257] Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Austin, R. T. Vogel's textbook of practical organic chemistry, wyd. 5, Longman, New York **1989**.
- [258] Kwiecień, H. Synthesis of 2-alkyl-5-nitrobenzofurans via 2-(2-formyl-4-nitrophenoxy)alkanoic acids. *Pol. J. Chem.* **2004**, *78* (10), 1865–1869.
- [259] Reinheckel, H. Über halogen- und stickstoffhaltige derivate aliphatischer carbonsäuren, I die indirekte α -bromierung von fettsäureestern. *Chem. Ber.* **1960**, *93* (10), 2222–2227.
- [260] Okoń, K.; Brudny, M.; Krawczyk, J. Preparation and investigation of electrical properties of some metal M(II) cation salicyl iminates and of their *p*-nitro and *p*-chloro derivatives. *Pol. J. Chem.* **1979**, *53* (6), 1295–1301.
- [261] Li, J.; Inutan, E. D.; Wang, B.; Lietz, C. B.; Green, D. R.; Manly, C. D.; Richards, A. L.; Marshall, D. D.; Lingenfelter, S.; Ren, Y.; Trimpin, S. Matrix assisted ionization: new aromatic and nonaromatic matrix compounds producing multiply charged lipid, peptide, and protein ions in the positive and negative mode observed directly from surfaces. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2012**, *23* (10), 1625–1643.
- [262] Patel, V. F.; Andis, S. L.; Enkema, J. K.; Johnson, D. A.; Kennedy, J. H.; Mohamadi, F.; Schultz, R. M.; Soose, D. J.; Spees, M. M. Total synthesis of seco (+)- and ent(-)-oxaduocarmycin SA: construction of the (chloromethyl)indoline alkylating subunit by a novel intramolecular aryl radical cyclization onto a vinyl chloride. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (25), 8868–8874.
- [263] Furtada, G. I.; Medeiros, A. A. Single-disc diffusion testing (Kirby-bauer) of susceptibility of *Proteus mirabilis* to chloramphenicol: significance of the intermediate category. *J. Clin. Microbiol.* **1980**, *12* (4), 550–553.

- [264] Valgas, C.; de Souza, S. M.; Smania, E. F. A.; Smania, A. Jr. Screening methods to determine antibacterial activity of natural products. *Braz. J. Microbiol.* **2007**, 38 (2), 369–380.

Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja imin.....	19
Rysunek 2. Addycja nukleofilowa pochodnych amoniaku do związków karbonylowych	20
Rysunek 3. Struktury najczęściej stosowanych borowodorków sodu w procesie reduktywnego aminowania związków karbonylowych	26
Rysunek 4. Borowodorowe czynniki redukcyjne stosowane w reduktywnym aminowaniu związków karbonylowych.....	31
Rysunek 5. Strategia biomimetyczna NADH i estru Hantzsch	36
Rysunek 6. Przykłady wybranych pochodnych kwasu fenoksyoctowego o aktywności biologicznej	46
Rysunek 7. Pochodne kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego L-50 o działaniu hamującym enzym fosforan pirydoksalu	47
Rysunek 8. Funkcjonalizowane kwasy fenoksyoctowe otrzymane z kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego	48
Rysunek 9. Struktury zasad Schiffa pochodnych kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego o działaniu antybakteryjnym	49
Rysunek 10. Struktura ligandu L-53 oraz prawdopodobna struktura kompleksu ligandu z metalami przejściowymi Cd(II) oraz Zn(II)	49
Rysunek 11. Struktury zasad Schiffa oraz ich kompleksów z metalami grup przejściowych	50
Rysunek 12. Struktura anionowej zasady Schiffa L-56 oraz jej kompleksu z Ni(II) L-56a ...	50
Rysunek 13. Pochodne hydrazonowe kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego o aktywności biologicznej	51
Rysunek 14. Selektywne modulatory receptora PPAR- γ jako potencjalne leki na cukrzycę.	52
Rysunek 15. Pochodne 2-FPA otrzymane w wyniku kondensacji Knoevenagela	52
Rysunek 16. Aminy jako potencjalni antagoniści receptora cys-LT ₁	53
Rysunek 17. <i>N</i> -Metyloamid L-66 o działaniu insektycydowym	53
Rysunek 18. Struktury funkcjonalizowanych pochodnych kwasu fenoksyoctowego o aktywności antybakteryjnej	54
Rysunek 19. Benzo[<i>b</i>]furany otrzymane z kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego	55
Rysunek 20. Benzo[<i>b</i>][1,4]oksazyn-3(4 <i>H</i>)-ony (L-72 i L-73) otrzymane z kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego	56

Rysunek 21. Pochodne benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onu otrzymane w reakcji Ugi z zastosowaniem kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego	56
Rysunek 22. Benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-ony otrzymane w reakcji Ugi z zastosowaniem kwasu 2-(2-formylofenoksy)octowego lub jego estru	57
Rysunek 23. Widmo ^1H NMR 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}-butanianu metylu	68
Rysunek 24. Widmo ^{13}C NMR 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}-butanianu metylu	69
Rysunek 25. Widmo masowe 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}-butanianu metylu	70
Rysunek 26. Widmo absorpcyjne w podczerwieni 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (7a).....	71
Rysunek 27. Zestawienie widm absorpcyjnych w podczerwieni w zakresie 1800–1300 cm^{-1} chloroformu i roztworu aminoestru 7a w chloroformie w minimalnym stężeniu.....	73
Rysunek 28. Zestawienie widm absorpcyjnych w podczerwieni w zakresie 1400–1260 cm^{-1} aminoestru 7a rozpuszczonego w chloroformie i benzenie oraz w postaci krystalicznej	74
Rysunek 29. Zestawienie widm absorpcyjnych w podczerwieni w zakresie 1580–1420 cm^{-1} aminoestru 7a rozpuszczonego w chloroformie i benzenie oraz w postaci krystalicznej	74
Rysunek 30. Zestawienie widm absorpcyjnych w podczerwieni w zakresie 1800–1740 cm^{-1} aminoestru 7a rozpuszczonego w chloroformie i benzenie oraz w postaci krystalicznej	75
Rysunek 31. Widmo ^1H NMR kwasu 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowego	78
Rysunek 32. Widmo absorpcyjne w podczerwieni kwasu 2-{2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanowego (8a)	79
Rysunek 33. Chromatogram GC–MS zasady Schiffa 10o zanieczyszczonej acetalem	83
Rysunek 34. Schemat ideowy syntezy 2-{2-[(<i>E/Z</i>)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}-alkanianów alkilowych (10a–o).....	85
Rysunek 35. Widmo ^1H NMR 2-{4-nitro-2-[(<i>E/Z</i>)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}-butanianu metylu (10a)	86

Rysunek 36. Zestawienie widm ^{13}C NMR i typu DEPT-135 2-{4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (10a)	87
Rysunek 37. Widmo absorpcyjne w podczerwieni 2-{4-nitro-2-[(E/Z)-(fenyloimino)-metylo]fenoksy}butanianu metylu (10a)	88
Rysunek 38. Analiza ^1H NMR tworzenia się „ <i>in situ</i> ” zasady Schiffa kwasu 2-(2-formylofenoksy)butanowego (11a)	91
Rysunek 39. Możliwe konfiguracje aromatycznych azyn na przykładzie otrzymanych związków 12	94
Rysunek 40. Widmo masowe azyny 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (12a)	95
Rysunek 41. Widmo absorpcyjne w podczerwieni azyny 2-(2-formylofenoksy)-butanianu metylu (12a)	96
Rysunek 42. Zestawienie widm w podczerwieni i Ramana azyny 2-(2-formylofenoksy)-butanianu metylu (12a)	97
Rysunek 43. Widmo absorpcyjne w podczerwieni 2-{4-amino-2[(fenyloamino)metylo]-fenoksy}butanian metylu (7m)	105
Rysunek 44. Widmo masowe 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu	112
Rysunek 45. Widmo ^1H NMR 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu	114
Rysunek 46. Widmo ^{13}C NMR 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu	116
Rysunek 47. Widmo absorpcyjne w podczerwieni 2-etylo-4,5-dihydrobenzo[f][1,4]-oksazepin-3(2H)-onu (14a)	116
Rysunek 48. Odwrócony gradient temperatury mieszaniny reakcyjnej obserwowany po jednej minucie ogrzewania promieniowaniem mikrofalowym oraz za pomocą konwencjonalnego ogrzewania – łaźnią olejową	124
Rysunek 49. Widmo ^1H NMR 2-etylo-4-fenyl-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]-oksazepin-3(2H)-onu (9b)	128
Rysunek 50. Widmo ^{13}C NMR 2-etylo-4-fenyl-4,5-dihydro-7-nitrobenzo[f][1,4]-oksazepin-3(2H)-onu (9b)	128
Rysunek 51. Porównanie widm absorpcyjnych w podczerwieni aminoestru 7a oraz układu 4,5-dihydrobenzo[f][1,4]oksazepin-3(2H)-onu (9b)	129
Rysunek 52. Struktury związków poddanych ocenie działania pestycydowego i biobójczego	138

Spis schematów

Schemat 1. Ogólny schemat reduktywnego aminowania związków karbonylowych	18
Schemat 2. Synteza <i>N</i> -podstawionych izoindolinonów	40
Schemat 3. Synteza <i>N</i> -podstawionych 4-amino-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzo[<i>c</i>]azepin-3-onów	40
Schemat 4. Synteza pochodnych izoindolinonów	41
Schemat 5. Synteza izochinolinonów i ich analogów	41
Schemat 6. Synteza 4,5-dihydrobenzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onów	42
Schemat 7. Synteza <i>N</i> -podstawionych pochodnych 4,5-dihydrobenzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onów L-29 z zastosowaniem reakcji na stałym podłożu polimerowym ..	43
Schemat 8. Wykorzystanie reduktywnego aminowania w syntezie 7-chloro-5-fenyl-4,5-dihydrobenzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onu	44
Schemat 9. Wykorzystanie reduktywnego aminowania 2-hydroksybenzaldehydu w syntezie <i>N</i> -podstawionych 4,5-dihydrobenzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onów	45
Schemat 10. Schemat ogólny przeprowadzonych w pracy syntez	60
Schemat 11. Synteza 2-bromoalkanianów metylu, 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych oraz kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych	62
Schemat 12. Nitrowanie 2-hydroksy- i 2-hydroksy-3-metoksybenzaldehydu	63
Schemat 13. Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)-butanianu metylu (3d) z zastosowaniem triacetoksyborowodoru sodu	64
Schemat 14. Jednoetapowe reduktywne aminowanie 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)-alkanianów metylu 3 z zastosowaniem triacetoksyborowodoru sodu	66
Schemat 15. Synteza aminoestrów 7g i 7h w wyniku jednoetapowego reduktywnego aminowania 2-(2-formylofenoksy)butanianu metylu (3a) i jego metoksy analogu (3g) z zastosowaniem wodoru i pyłu cynkowego	67
Schemat 16. Jednoetapowe reduktywne aminowanie kwasu 2-(2-formylofenoksy)-butanowego (4a) z aniliną (5a)	77
Schemat 17. Mechanizm tworzenia imin na przykładzie reakcji ketonu lub aldehydu z pierwszorzędową aminą	81
Schemat 18. Synteza modelowej zasady Schiffa — 2-{4-nitro-2-[(<i>E/Z</i>)-(fenyloimino)-metylo]fenoksy}butanianu metylu (10a)	81
Schemat 19. Synteza zasad Schiffa kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych 11	89

Schemat 20. Produkty rozpadu wiązania eterowego w utworzonych zasadach Schiffa kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych 11a i 11b	89
Schemat 21. Schemat syntezy symetrycznych i asymetrycznych azyn oraz hydrazonu	92
Schemat 22. Synteza azyn 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu (12a–d)	93
Schemat 23. Mechanizm redukcji imin za pomocą wodorków metali	98
Schemat 24. Redukcja zasady Schiffa 10a borowodorkiem sodu	99
Schemat 25. Katalityczna redukcja zasady Schiffa 10a wodorem	103
Schemat 26. Redukcja zasad Schiffa 10n i 10o pyłem cynkowym w kwasie octowym	106
Schemat 27. Redukcja zasady Schiffa 10a pyłem cynkowym w kwasie octowym	107
Schemat 28. Synteza amin pierwszorzędowych w reakcji uwodornienia azyn połączonej z hydrogenolizą wiązania N–N	108
Schemat 29. Schemat redukcji azyny 2,4,5-trimetylobenzaldehydu (D-1) w różnych warunkach reakcji	110
Schemat 30. Redukcja wiązań azometinowych magnezem na przykładzie redukcji hydrazonów	110
Schemat 31. Schemat powstawania amidu, jednego z produktów redukcji azyny 12a pyłem cynkowym w środowisku kwasu octowego	112
Schemat 32. Schemat redukcji azyn 12a–c amalgamatem glinu	113
Schemat 33. Wewnątrzcząsteczkowa aminoliza 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]-fenoksy}butanianu metylu (7a)	119
Schemat 34. Zasadowa hydroliza aminoestru 7a połączona z wewnątrzcząsteczkową cyklizacją pośredniego aminokwasu 8b do układu 4,5-dihydrobenzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onu	121
Schemat 35. Hydroliza zasadowa aminoestrów 7a–f	121
Schemat 36. Reakcje cyklizacji wybranych aminoestrów 7 w warunkach mikrofalowych ..	126

Spis tabel

Tabela 1. Optymalizacja reakcji reduktywnego aminowania 2-(2-formylo-4-nitrofenoksy)-butanianu metylu (3d) z zastosowaniem triacetoksyborowodorku sodu	65
Tabela 2. Aminoestry 7a–g otrzymane w wyniku reduktywnego aminowanie 2-(2-formylofenoksy)alkanianów metylu 3a , 3d–f i 3h–j z aniliną (5a)	66
Tabela 3. Optymalizacja syntezy modelowej zasady Schiffa — 2-{4-nitro-2-[(<i>E/Z</i>)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (10a)	82
Tabela 4. Zasady Schiffa formyloestrów 10a–o otrzymane w wyniku kondensacji 2-(2-formylofenoksy)alkanianów alkilowych 3a , 3d–k z aniliną (5a) lub 4-metoksyaniliną (5b)	84
Tabela 5. Produkty kondensacji monohydratu hydrazyny z 2-(2-formylofenoksy)-alkanianami metylu (3a–c , 3g)	94
Tabela 6. Redukcja 2-{4-nitro-2-[(<i>E/Z</i>)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (10a) borowodorkiem sodu	99
Tabela 7. Redukcja 2-{4-nitro-2-[(<i>E/Z</i>)-(fenyloimino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (10a) triacetoksyborowodorkiem sodu	100
Tabela 8. Zakres zastosowanej redukcji zasad Schiffa formyloestrów 10 triacetoksyborowodorkiem sodu	101
Tabela 9. Porównanie jedno- i dwuetapowego procesu otrzymywania aminestrów 7a–f	102
Tabela 10. Zakres zastosowania redukcji zasad Schiffa 10 wodorem	104
Tabela 11. Zakres otrzymanych 2-alkilo-4,5-dihydrobenzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-3(2 <i>H</i>)-onów (14a–c)	114
Tabela 12. Warunki termicznej cyklizacji 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}butanianu metylu (7a)	122
Tabela 13. Próby cyklizacji 2-{4-nitro-2-[(fenyloamino)metylo]fenoksy}pentanianu metylu (7b) w TEG wspomagane mikrofalami	125
Tabela 14. Działanie przeciwbakteryjne ^a zasad Schiffa 10a , 10c–f w stężeniu 10 mg/ml ...	133
Tabela 15. Minimalne stężenie hamujące (MIC, mg/ml) zasad Schiffa 10a , 10c–e w stosunku do badanego szczepu bakterii	134
Tabela 16. Działanie przeciwbakteryjne ^a chlorowodorków aminoestrów 7·HCl w stężeniu 10 mg/ml	135

Tabela 17. Minimalne stężenie hamujące (MIC, mg/ml) chlorowodorków aminoestrów 7a–f w stosunku do badanego szczepu bakterii	136
Tabela 18. Aktywność grzybobójcza wybranych związków wobec szczepów patogennych dla roślin w stężeniach 200 mg/l (in vitro) i 1000 mg/ml (in vivo)	140
Tabela 19. Aktywność owado- i przędziorkobójcza wybranych związków.....	142

Dorobek naukowy

Publikacje naukowe:

- Kwiecień, H.; Śmist, M.; Wrześniewska, A. Synthesis of aryl-fused 1,4-oxazepines and their oxa derivatives: A Review, *Curr. Org. Synth.* **2012**, 9, 828-850.
- Kowalewska, M.; Kwiecień, H.; Śmist, M.; Wrześniewska, A. Synthesis of new benzofuran-2-carboxylic acid derivatives. *Journal of Chemistry* **2013**, 2013, 7. Article ID 183717– open access journal <http://dx.doi.org/10.1155/2013/183717>
- Goszczyńska, A.; Kwiecień, H.; Fijałkowski, K. Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases and amines derived from alkyl 2-(2-formyl-4-nitrophenoxy)alkanoates. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 3561–3577.
- Kwiecień, H.; Goszczyńska, A.; Rokosz, P. Benzofuran small molecules as potential inhibitors of human protein kinases. A review. *Curr. Pharm. Des.* **2016**, 22 (7), 879–894.
- Sobolewski, P.; Goszczyńska, A.; Aleksandrak, M.; Urbaś, K.; Derkowska, J.; Bartoszewski, A.; Podolski, J.; Mijowska, E.; Fray El, M. A biofunctionalizable ink platform composed of catechol-modified chitosan and reduced graphene oxide/platinum nanocomposite. *Beilstein J. Nanotechnol.* **2017**, 8, 1508–1514.

Udzielone patenty:

- Wrześniewska, A.; Fijałkowski, K.; Dziecioł, M.; Kwiecień, H. Aminoester pochodna estru kwasu 2-(2-formylofenoksy)alkanowego oraz sposób jego wytwarzania. Warszawa 2016.03.21, PL 223462
- Wrześniewska, A.; Fijałkowski, K.; Dziecioł, M.; Kwiecień, H. Zasada Schiffa i sposób jej wytwarzania. Warszawa 2016.05.31, PL 221669

Wystąpienia ustne konferencyjne:

- Goszczyńska, A.; Śmist, M.; Kwiecień, H. Synthesis and biological activity of *N*-acyl derivatives of 1,4-benzoxazin- and 1,4-benzoxazepin-3-ones. Bioheterocycles 2015, XVI International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry 08–11.06.2015 Metz, Francja.

- Sobolewski, P.; Wróblewski, E.; Goszczyńska, A.; Aleksandrak, M.; Mijowska, E.; Podolski, J.; El Fray, M. Chitosan-catechol/rGO ink platform for biosensing applications. XXI Conference of Polisch Chitin Society, 'New aspects on chemistry and application of chitin and its derivatives' Szczecin 16–18.09.2015
- Niemczyk, A.; Goszczyńska, A.; El Fray, M.; Piegat, A. Chitosan acylation depending on the reaction conditions. XXII Conference of Polisch Chitin Society, 'New aspects on chemistry and application of chitin and its derivatives' 14–16.09.2016, Malbork, Polska
- Niemczyk, A.; Goszczyńska, A.; El Fray, M.; Piegat, A. Polymeric micellar structures based on chitosan and chitosan derivatives. XXII Conference of Polisch Chitin Society, 'New aspects on chemistry and application of chitin and its derivatives' 14–16.09.2016, Malbork, Polska
- Goszczyńska, A.; Niemczyk, A.; Piegat, A. Synthesis and characterization of amphiphilic chitosan derivatives as nano/microstructure. *25th Anniversary Conference 'Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine'* 13–16.10.2016, Ryto, Polska
- Goszczyńska, A.; Niemczyk, N.; Piegat, A. Chemoselective acylation of chitosan – problems and challenges. XXIII Conference of Polisch Chitin Society, 'New aspects on chemistry and application of chitin and its derivatives' 20–22.09.2017 Wałbrzych, Polska
- Piegat, A.; Giergiel, M.; Niemczyk, A.; Goszczyńska A. Chitosan-based drug delivery systems – preparation and physicochemical properties. XXIII Conference of Polisch Chitin Society, 'New aspects on chemistry and application of chitin and its derivatives' 20–22.09.2017 Wałbrzych, Polska

Prezentacja plakatów konferencyjnych:

- Wrześniewska, A.; Śmist, M.; Kwiecień, H. Study on the reductive amination of methyl 2-(1-formyl-2-naphthoxy)alkanoates. *13th Frühjahrssymposium* 23–26.03.2011, Erlangen, Germany.
- Śmist, M.; Wrześniewska, A.; Kwiecień, H. An attempt to the chiral resolution of 2-(2-nitrophenoxy)alkanoic acid methyl esters. *13th Frühjahrssymposium* 23–26.03.2011, Erlangen, Germany.

-
- Wrześniewska, A.; Kwiecień, H. Selective reduction of Schiff bases of methyl 2-(2-formyl-4-nitrophenoxy)alkanoates. *14th JCF Frühjahrssymposiums* 18–21.03.2012, Rostock, Germany.
 - Rokosz, P.; Muzykiewicz, A.; Wrześniewska, A.; Kwiecień, H. Synthesis of new salicylic acid esters as potential fragrance ingredients. *55 Zjazd PTChem i SITPChem* 16–20.09.2012, Białystok, Polska.
 - Antczak, A. Wrześniewska, A.; Kwiecień, H. Reductive amination of 2-(2-formylophenoksy)alkanoic acid esters. *55 Zjazd PTChem i SITPChem* 16–20.09.2012, Białystok, Polska
 - Wrześniewska, A.; Kwiecień, H. Direct reductive amination of methyl 2-(2-formyl-4-nitrophenoxy)alkanoates. Synthesis of 2-alkyl-1,4-benzoxazepin-3-ones. *15th JCF Frühjahrssymposiums* 6–9.03.2013, Berlin, Germany
 - Wrześniewska, A.; Kwiecień, H. Reduktywne aminowanie pochodnych kwasów 2-(2-formylofenoksy)alkanowych. *56 Zjazd PTChem i SITPChem* 16-20.09.2013, Siedlce, Polska
 - Wrześniewska, A.; Heffels, C.; Baesjou, P.; Lub, J. Qdot materials for lighting applications. *PPC Reflect Symposium at Philips* 2014, Eindhoven, Holandia
 - Wrześniewska, A.; Kwiecień, H. Synthesis and antibacterial activity of Schiff Bases and amines derived from alkyl 2-(2-formylphenoxy)alkanoates. *ICOS-20, 20th International Conference on Organic Synthesis* 29.06.2014–04.07.2014, Budapeszt, Węgry
 - Goszczyńska, A.; Kwiecień, H. Synteza 1,4-benzoksazepin-3-onów. *IX Poznańska Konferencja Naukowa: Chemia – Nowe Wyzwania dla Nauki i Przemysłu* 05.12.2014, Poznań, Polska
 - Sobolewski, P., Goszczyńska, A., Niemczyk, A., Mijowska, E., Podolski, J., El Fray, M. Modular Polymeric Substrate System for Printable Biosensors. *27th European Conference on Biomaterials ESB2015* 30.08–03.09.2015, Kraków, Polska
 - Myk, Z.; Kwiecień, H.; Goszczyńska, A. Synteza N-acylowych pochodnych 1,4-benzoksazyn-3-onu. *58 Zjazd PTChem i SITPChem* 21–25.09.2015, Gdańsk, Polska
 - Piegat, A.; Niemczyk, A.; Goszczyńska, A. Projekt NanoEn Cap – nowoczesne systemy dostarczania leków. *Pomerania-Plast 2016*, 7–10.06.2016, Międzyzdroje, Polska
-

- Piegat, A.; Goszczyńska, A.; Niemczyk, A. Chitosan based drug delivery systems. 25th Anniversary Conference 'Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine' 13–16.10.2016, Rytro, Polska

Udział w projektach badawczych:

- **2013** Przeciwdrobnoustrojowe warstwy wierzchnie na elastomerach termoplastycznych. N N507 319440 (503-10-012-3226/4)
- **2015** Multifunkcyjny biosensor grafenowy dla diagnostyki medycznej. RAF-TECH/NCBR/08/06/2012
- **2016–2018** Synteza i charakterystyka wielofunkcyjnych polimerowych systemów kontrolowanego uwalniania leków. LIDER/206/L-6/14/NCBR/2015

Staż naukowe:

- **01.10.2013–31.08.2014** Philips Research, Applied Chemistry, Eindhoven, The Netherlands
(11 miesięcy)
Philips Research, Photonic Materials & Devices, Eindhoven, The Netherlands
udział w projekcie 'LED for lighting application'