

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **235303**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **406110**

(51) Int.Cl.
C07D 249/18 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **18.11.2013**

(54)

Sposób wytwarzania N-(1-benzotriazolilo)alkilamidów

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

25.05.2015 BUP 11/15

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

29.06.2020 WUP 08/20

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

JAKUB ADAMEK, Bukowno, PL
ROMAN MAZURKIEWICZ, Gliwice, PL
AGNIESZKA PAŹDZIERNIOK-HOLEWA,
Piekary Śląskie, PL
MIROSŁAWA GRYMEL, Knurów, PL
ANNA KUŹNIK, Gliwice, PL
KATARZYNA ZIELIŃSKA, Miechów, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Borkowy

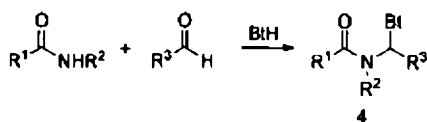
PL 235303 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania *N*-(1-benzotriazolilo)alkiloamidów o wzorze 4. *N*-(1-Benzotriazoliloalkilo)amidy zostały po raz pierwszy zsyntezowane i opisane w roku 1988 przez Katritzkiego i współpracowników.^{1,2} Jak wykazały badania, związki te są wysoce reaktywnymi i wygodnymi w stosowaniu czynnikami α -amidoalkilującymi. Reagują łatwo z nukleofilami siarkowymi, azotowymi, tlenowymi, fosforowymi, a także nukleofilami węglowymi.²⁻²² Szczególnymi ich zaletami, w porównaniu z wieloma innymi dotąd stosowanymi czynnikami amidoalkilującymi, jest ich krystaliczna postać umożliwiająca łatwe oczyszczenie, stabilność, a także, w odpowiednich warunkach, wysoka reaktywność względem czynników nukleofilowych. W obecności kwasów Lewisa związki te przekształcają się w reaktywne kationy *N*-acyloiminiowe, które energicznie reagują, wewnątrz- lub międzycząsteczkowo, z różnego rodzaju hetero- lub C-nukleofilami.²⁻²²

Potencjalnie szeroki zakres wykorzystania *N*-(1-benzotriazolilo)alkiloamidów w syntezie organicznej został rozpoznany stosunkowo niedawno.²⁻²² Dotychczas związki te stosowano m.in. jako substraty w amidoalkilowaniu nukleofili tlenowych, siarkowych, azotowych, fosforowych, a także węglowych (amidoalkilowanie anionów enolanowych do związków β -aminokarbonylowych, alkenów do 4*H*-1,3-ok-sazyn, związków aromatycznych, związków metaloorganicznych).²⁻²² Reakcje te mają zastosowanie, między innymi, w syntezie farmaceutyków.

W literaturze chemicznej opisano dotychczas kilka metod syntezy *N*-(1-benzotriazolilo)alkiloamidów. Najczęściej stosuje się metodę opisaną po raz pierwszy przez Katritzkiego i wsp.,^{1,3,6,12,23-30} polegającą na trójskładnikowej kondensacji benzotriazolu, aldehydu i pierwszorzędowego amidu lub karbaminianu we wrzącym toluenie lub benzenie.



R¹ = Alk, Ar, RO, R⁴CONHCHR⁵CO; R² = H; R³ = Alk, Ar, CO₂H, CO₂Et;
toluen lub benzen, t wrzenia; 35-91%
R¹ = H, Alk, Ar; R² = Alk, Ar; lub R¹, R² = (CH₂)_n (n = 2-5), R³ = H, Alk, Ar;
p-TsOH/toluen lub AcOH; 33-96%

Schemat 1

Reakcję można również prowadzić w obecności katalitycznej ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego z azeotropowym usunięciem wody lub alternatywnie w lodowatym kwasie octowym, jak zostało to pokazane na schemacie 1.^{12,28,31}

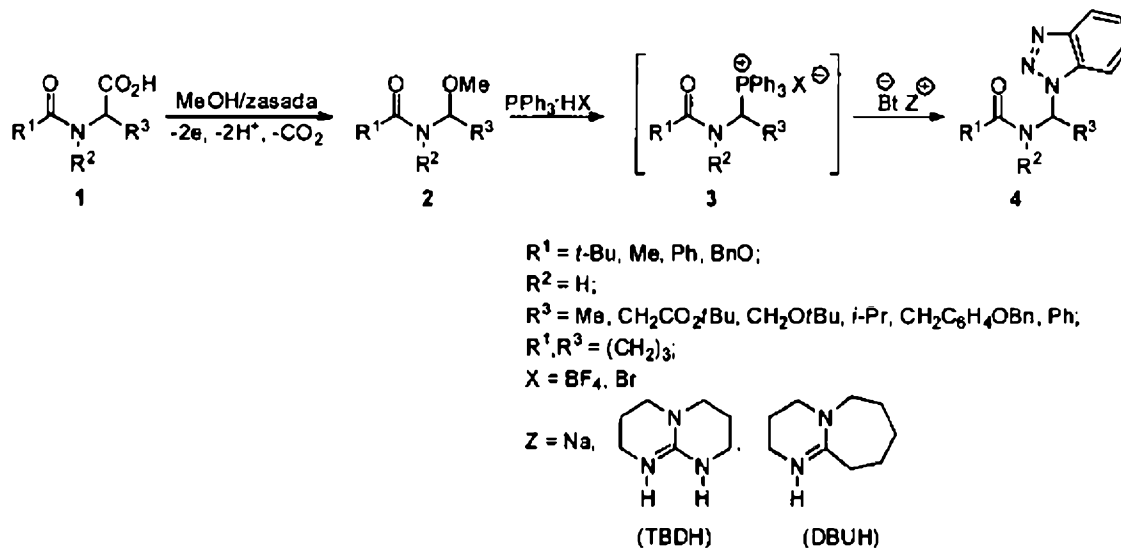
Zasadniczym ograniczeniem opisanej powyżej metody jest możliwość syntezy jedynie stosunkowo prostych strukturalnie *N*-(1-benzotriazolilo)alkiloamidów. Różnorodność podstawników R₃ w pozycji α jest bowiem limitowana dostępnością aldehydów o odpowiedniej strukturze. Wadą tej metody jest również, w wielu przypadkach, niska wydajność reakcji, a także stosowanie toksycznego benzenu w roli rozpuszczalnika, wysoka temperatura i stosunkowo długi czas reakcji oraz, w niektórych przypadkach, konieczność stosowania stężonego kwasu octowego, zapewniającego odpowiednie pH środowiska reakcyjnego.

Pozostałe metody otrzymywania *N*-(1-benzotriazolilo)alkiloamidów, jak np. reakcja kondensacji benzotriazolu, formaldehydu i kwasów *N*-acylohydroksyamowych lub addycja benzotriazolu do enamidów, mają ograniczone zastosowanie.^{12,32-34}

Sposób wytwarzania *N*-(1-benzotriazolilo)alkiloamidów o wzorze 4, w którym R¹ oznacza *t*-Bu, Me, Ph, BnO; R² oznacza H; R³ oznacza Me, CH₂CO₂*t*-Bu, CH₂O*t*-Bu, *i*-Pr, CH₂C₆H₄OBn, Ph lub R¹ i R³ razem oznaczają (CH₂)₃ z soli 1-(*N*-acyloamino)alkilofosfoniowych o wzorze 3, w którym R¹ oznacza *t*-Bu, Me, Ph, BnO; R² oznacza H; R³ oznacza Me, CH₂CO₂*t*-Bu, CH₂O*t*-Bu, *i*-Pr, CH₂C₆H₄OBn, Ph lub R¹ i R³ razem oznaczają (CH₂)₃; X oznacza Br lub BF₄ powstałych w wyniku kontaktowania *N*-(1-metoksyalkilo)amidów o wzorze 2, w którym R₁ oznacza *t*-Bu, Me, Ph, BnO; R₂ oznacza H; R₃ oznacza Me, CH₂CO₂*t*-Bu, CH₂O*t*-Bu, *i*-Pr, CH₂C₆H₄OBn, Ph lub R₁ i R₃ razem oznaczają (CH₂)₃ z tetrafluoroboranem lub bromkiem trifenylfosfoniowym **polega na tym, że** sole 1-(*N*-acyloamino)alkilofosfoniowe o wzorze 3, w którym R¹ oznacza *t*-Bu, Me, Ph, BnO; R² oznacza H; R³ oznacza Me, CH₂CO₂*t*-Bu, CH₂O*t*-Bu, *i*-Pr, CH₂C₆H₄OBn, Ph lub R¹ i R³ razem oznaczają (CH₂)₃; X oznacza Br lub BF₄, kontaktuje

się w rozpuszczalnikach organicznych, korzystnie chloroformie lub chlorku metylenu z solami benzotriazolu: solą sodową benzotriazolu (Bt Na⁺) lub solą 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-eniową benzotriazolu (Bt [TBDH]⁺) lub solą 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-eniową benzotriazolu (Bt [DBUH]⁺).

Na schemacie 2 pokazano proces syntezy według wynalazku, który polega na rozpuszczeniu w temperaturze pokojowej *N*-(1-metoksyalkilo)amidu o wzorze **2** i tetrafluoroboranu lub bromku trifenylfosfoniowego, korzystnie w chlorku metylenu, chloroformie lub acetonitrylu, a następnie odparowaniu rozpuszczalników i wysuszeniu powstałej w tych warunkach soli 1-(*N*-acyloamino)alkilotrifenylfosfoniowej o wzorze **3**, co pokazano na schemacie 2. Ponowne jej rozpuszczenie, korzystnie w chlorku metylenu, chloroformie lub acetonitrylu i kontaktowanie z solami benzotriazolu, korzystnie w temperaturze pokojowej, korzystnie w czasie 2 godzin, prowadzi do otrzymywania *N*-(1-benzotriazolilo)alkiloamidu o wzorze **4** z dobrą lub bardzo dobrą wydajnością.



Schemat 2

Zanieczyszczenie uzyskanego produktu tworzącą się ubocznie trifenylfosfiną łatwo usuwano przez krystalizację.

N-(1-Alkoksyalilo)amidy o wzorze **2**, będące surowcem w metodzie według wynalazku, są łatwe do otrzymania, między innymi z odpowiednich, dostępnych handlowo *N*-acylo- α -aminokwasów o wzorze **1** przez elektrochemiczne dekarboksylatywne α -metoksylowanie metodą Hofer-Moesta pokazane na schemacie 2.³⁵⁻³⁸ Można je otrzymać również w łatwy sposób przez elektrochemiczne α -alkoksylowanie *N*-monopodstawionych lub *N,N*-dipodstawionych amidów oraz laktamów, a także analogicznych karbaminianów lub uretanów.^{39,40} Tak więc, metoda według wynalazku w znaczny sposób rozszerza bazę surowcową, która może być wykorzystana w syntezie *N*-(1-benzotriazolilo)alkiloamidów, a tym samym – bibliotekę potencjalnie możliwych do uzyskania struktur. Metoda według wynalazku charakteryzuje się wysoką wydajnością, krótkim czasem i łagodnymi warunkami reakcji, co wiąże się z małym zużyciem energii, a ponadto bardzo prostą procedurą przerobu mieszaniny poreakcyjnej.

Wynalazek objaśniono przykładami 1–12; produkty przeprowadzonych przykładowych syntez przedstawiono wzorami **4a-i**:

Przykład 1

Do kolby grzewczej wprowadzono *N*-(1-metoksyetylo)piwaloamid (159.2 mg, 1 mmol), CHCl₃ (2 cm³) i PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) całość wymieszano i pozostawiono na 15–20 minut na mieszadło magnetycznym. Następnie odparowano rozpuszczalnik, a uzyskaną pozostałość suszono pod obniżonym ciśnieniem przez 1 h. Do tak utworzonej pozostałości wprowadzono CHCl₃ (2 cm³) i sól sodową benzotriazolu Bt Na⁺ (141.0 mg, 1 mmol). Całość mieszano na mieszadło magnetycznym przez 2 h. Następnie odsączono osad, a z przesączu odparowano rozpuszczalnik. Po krystalizacji osadu z toluenu otrzymano 221.6 mg oczekiwanego produktu **4a** o t.t. 139.5–140.5°C z wydajnością 90%.

Przykład 2

Postępując jak w przykładzie 1 z *N*-(1-metoksyetylo)piwaloamidu (159.2 mg, 1 mmol), PPh₃·HBr (343.2 mg, 1 mmol) oraz soli sodowej benzotriazolu Bt Na⁺ (141.0 mg, 1 mmol) otrzymano 211.7 mg oczekiwanego produktu **4a** o t.t. 139.5–140.5°C z wydajnością 86%.

Przykład 3

Postępując jak w przykładzie 1 z *N*-(1-metoksyetylo)acetamidu (117.1 mg, 1 mmol), PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) oraz soli sodowej benzotriazolu Bt·Na⁺ (141.0 mg, 1 mmol) otrzymano 175.5 mg oczekiwanego produktu **4b** o t.t. 125–126.5°C z wydajnością 86%

Przykład 4

Postępując jak w przykładzie 1 z *N*-(1-metoksyetylo)benzamidu (179.2 mg, 1 mmol), PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) oraz soli sodowej benzotriazolu Bt·Na⁺ (141.0 mg, 1 mmol) otrzymano 186.4 mg oczekiwanego produktu **4c** o t.t. 151.5–152.5°C z wydajnością 70%.

Przykład 5

Postępując jak w przykładzie 1 z *N*-(1-metoksy-2-*tert*-butoksykarbonyloetylo)karbaminianu benzylu (309.2 mg, 1 mmol), PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) oraz soli sodowej benzotriazolu Bt·Na⁺ (141.0 mg, 1 mmol) otrzymano 317.0 mg oczekiwanego produktu **4d** o t.t. 120–121°C z wydajnością 80%.

Przykład 6

Postępując jak w przykładzie 1 z *N*-(1-metoksy-2-*tert*-butoksyetylo)karbaminianu benzylu (281.2 mg, 1 mmol), PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) oraz soli sodowej benzotriazolu Bt·Na⁺ (141.0 mg, 1 mmol) otrzymano 339.8 mg oczekiwanego produktu **4e** o t.t. 136.5–138.5°C z wydajnością 92%.

Przykład 7

Postępując jak w przykładzie 1 z *N*-(1-metoksy-2-metylopropylo)karbaminianu benzylu (237.2 mg, 1 mmol), PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) oraz soli sodowej benzotriazolu Bt·Na⁺ (141.0 mg, 1 mmol) otrzymano 269.1 mg oczekiwanego produktu **4f** o t.t. 165–167°C z wydajnością 83%.

Przykład 8

Postępując jak w przykładzie 1 z *N*-[2-(4-benzyluksyfenylo)-1-metoksyetylo]karbaminianu benzylu (391.5 mg, 1 mmol), PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) oraz soli sodowej benzotriazolu Bt·Na⁺ (141.0 mg, 1 mmol) otrzymano 373.2 mg oczekiwanego produktu **4g** o t.t. 143–144°C z wydajnością 78%.

Przykład 9

Postępując jak w przykładzie 1 z 5-metoksy-2-piperidynonu (129.2 mg, 1 mmol), PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) oraz soli sodowej benzotriazolu Bt·Na⁺ (141.0 mg, 1 mmol) otrzymano 175.0 mg oczekiwanego produktu **4h** o t.t. 145.5–147°C z wydajnością 81%.

Przykład 10

Postępując jak w przykładzie 1 z *N*-[fenylo(metoksymetylo)]karbaminianu benzylu (271.3 mg, 1 mmol), PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) oraz soli sodowej benzotriazolu Bt·Na⁺ (141.0 mg, 1 mmol) otrzymano 308.0 mg oczekiwanego produktu **4i** o t.t. 130–131°C z wydajnością 86%.

Przykład 11

Do kolby gruszkowej wprowadzono *N*-(1-metoksyetylo)piwaloamid (159.2 mg, 1 mmol), CH₂Cl₂ (2 cm³) i PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) całość wymieszano i pozostawiono na 15–20 minut na mieszadle magnetycznym. Następnie odparowano rozpuszczalnik, a uzyskaną pozostałość suszono pod obniżonym ciśnieniem przez 1 h. Do tak utworzonej pozostałości wprowadzono CH₂Cl₂ (2 cm³) i sól 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-eniową benzotriazolu¹ Bt·[TBDH]⁺ (258.2 mg, 1 mmol). Całość mieszano na mieszadle magnetycznym przez 2 h. Następnie odparowano rozpuszczalnik, a uzyskaną pozostałość suszono pod obniżonym ciśnieniem przez 1 h. Produkt ekstrahowano z pozostałości toluenem na gorąco (3*2 cm³ po 1 godz., 50°C). Ekstrakty połączono a rozpuszczalnik odparowano. Tak uzyskany surowy produkt zanieczyszczony trifenylofosfiną oczyszczano poprzez krystalizację z toluenu otrzymując 238.8 mg czystego produktu **4a** o t.t. 139.5–140.5°C **1z** z wydajnością 97%.

Przykład 12

Postępując jak w przykładzie 10 z *N*-(1-metoksyetylo)piwaloamidu (159.2 mg, 1 mmol), PPh₃·HBF₄ (350.1 mg, 1 mmol) oraz soli 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-eniowej benzotriazolu¹ Bt·[DBUH]⁺ (271.2 mg, 1 mmol) otrzymano 219.1 mg oczekiwanego produktu **4a** o t.t. 139.5–140.5°C z wydajnością 89%.

¹Sole 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-eniowe i 1,8-siazabicyklo[5.4.0]undec-7-eniowe benzotriazolu (Bt·[TBDH]⁺) oraz Bt·[DBUH]⁺) otrzymywano poprzez rozpuszczenie równomolowej mieszaniny benzotriazolu i 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-enu (TBD) lub 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) w chloroformie a następnie strącenie powstałej soli za pomocą eteru dietylowego.

Lista stosowanych skrótów:

Alk	– alkil
Ar	– aryl
BF ₄	– anion tetrafluoroboranowy
Bn	– benzyl
BnO	– grupa benzyloksylowa
BtH	– benzotriazol
Bt	– benzotriazolil
BtNa ⁺	– sól sodowa benzotriazolu
Bt[DBUH] ⁺	– sól 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-eniowa benzotriazolu
Bt[TBDH] ⁺	– sól 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-eniowa benzotriazolu
CH ₂ CO ₂ <i>t</i> -Bu	– grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylometylowa
CH ₂ O <i>t</i> -Bu	– grupa <i>tert</i> -butoksymetylowa
CH ₂ C ₆ H ₄ OBn	– 4-benzyloksyfenylometylowa
CH ₂ Cl ₂	– dichlorometan
CHCl ₃	– chloroform
DBUH	– protonowany 1,8-diazahicyklo[5.4.0]undec-7-en
<i>i</i> -Pr	– izopropyl
Me	– metyl
MeOH	– metanol
Ph	– fenyl
PPh ₃ ·HBF ₄	– tetrafluoroboran trifenylfosfoniowy
<i>p</i> -TsOH	– kwas <i>para</i> -toluenosulfonowy
PPh ₃ ·HX	– bromek trifenylfosfoniowy (jeżeli X = Br) lub tetrafluoroboran trifenylfosfoniowy (jeżeli X = BF ₄)
TBDH	– protonowany 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-en
<i>t</i> -Bu	– <i>tert</i> -butyl

Literatura

- [1] A. R. Katritzky, M. Drewniak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2339 (1988).
- [2] A. R. Katritzky, M. Drewniak, P. Lue. *J. Org. Chem.*, **53**, 5854 (1988).
- [3] A. R. Katritzky, L. Urogdi. A. Mayence, *J. Org. Chem.*, **55**, 2206 (1990).
- [4] A. R. Katritzky, J. Pernak, W. Q. Part, *Synthesis*, 868 (1991).
- [5] A. R. Katritzky, I. Takahashi. W, Q. Fan. J, Pernak, *Synthesis*, 1147 (1991).
- [6] A.R. Katritzky, J, Pernak, W. Q. Fan, F. Saczewski, *J. Org Chem.*, **56**., 4439 (1991).
- [7] A. R Katritzky, W, Q. Fang. M. Black, J. Pernak, *J. Org. Chem.*, **57**, 547 (1992).
- [8] A. R. Katritzky. J. Pernak. W, Q. Fan, *J. Prakt. Chemi.*, 114 (1992).
- [9] W. H. Pearson, E. P. Stevens, *Synthesis*, 904 (1994).
- [10] A. R. Katritzky. A. V. Ignatchenko. H. Lang, *J. Org. Chem.*, **60**, 4002 (1995).
- [11] A. R. Katritzky. H. Wu, L. Xie, *Synth. Commun.*, **25**, 1187 (1995).
- [12] A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko. *Chem. Rev.*, **98**, 409 (1998).
- [13] W. H. Pearson, E. P. Stevens, *J. Org. Chem.*, **63**, 9812 (1998).
- [14] A. R. Katritzky, Y. Fang. A. Silina, *J. Org. Chem.*, **64**, 7622 (1999).
- [15] A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, K. Chen, D. O. Tymoshenko, A. A. A. Abdel-Fattah. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 530 (2001).
- [16] A. R, Katritzky, S. Mehta. H. Y. He, *J. Org. Chem.*, **66**, 148 (2001).
- [17] A. R. Katritzky, Y. J. Xu, H. Y. He, S. Mehta., *J. Org Chem.*, **66**, 5590 (2001).
- [18] A. R, Katritzky, R. Maimait, Y. i, Xu, R. G. Akhmedova, *Synthesis*, 601 (2002),
- [19] A. R. Katritzky, K, Manju, S. K. Singh, N. K, Meher, *Tetrahedron*, **61**, 2555 (2005).
- [20] A. R. Katritzky, A, A, A. Abdel-Fattah. I. Celik, *Arkivoc*, xi, 96 (2007).
- [21] X. Wang, H. Mao. Y. Yu. X. Zhu, *Synth. Comunn*, **37**, 3751 (2007).
- [22] R. Mazurkiewicz, A. Październiak-Holewa, J. Adamek, K. Zielińska. *Adv., Heterocycl. Chem.*, w druku.
- [23] A. R. Katritzky. K., Yannakopoulou, *Synthesis*. 747 (1989).
- [24] A. R. Katritzky. Y. X. Chen, K. Yannakopoulou, P. Lue, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6657 (1989).
- [25] A. R. Katritzky. N. Shobana, P. A. Harris, *Org. Prep. Proced. Int.*, **22**, 121 (1992).
- [26] A. R. Katritzky, P. A. Harris, *Tetrahedron Asymmetry*, **3**, 437 (1992).
- [27] A. R. Katritzky. X, Lan, Z. Zhang, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 381 (1993).
- [28] A. R. Katritzky, G. Yao, X. Lan, X. Zhao, *J. Org. Chem.*, **58**, 2085 (1993).
- [29] A. R. Katritzky, H. Wu, L. Xie, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1651 (1995).
- [30] A. R. Katritzky, K. Kirichenko, A. M. Elsayed, Y. Ji, Y. Fang, *J. Org. Chem.*, **67**, 4957 (2002).
- [31] A. R. Katritzky, D. Toader, J. Jiang, *Org. Prep. Proced. Int.*, **27**, 179 (1995).
- [32] A. R. Katritzky, M. S, C. Rao, *Synthesis*, 663 ((990).
- [33] A. R. Katritzky, S, Jurczyk, B. Rachwal. S. Rachwal, I. Shcherbakova, K. Yannakopoulou, *Synthesis*, 1295 (1992).
- [34] A. Październiak-Holewa. J. Adamek. R. Mazurkiewicz. K, Zielińska, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **188**, 205 (2013).
- [35] R. P. Linstead, B. R. Shephard. B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.*, 2854 (1951).
- [36] Y. Matsumura. G. N. Wanyoike, O. Onomura, T. Maki, *Electrochim. Acta*. **48**, 2957 (2003).
- [37] T. Tajima. H. Kurihara, T. Fuchigami, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 6680 (2007).
- [38] R. Mazurkiewicz, J. Adamek, A. Październiak-Holewa, K, Zielińska, W. Simka, A, Gajos. K. Szymura, *J. Org. Chem.* **77**, 1952 (2012).
- [39] M. Finkelstein, S. D. Rose. *Tetrahedron*. **28**, 4497 (1972).
- [40] T. Shono, H. Hamaguchi. Y. Matsumura, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4264 (1975).

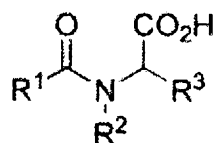
Zastrzeżenie patentowe

1. Sposób wytwarzania *N*-(1-benzotriazolilo)alkiloamidów o wzorze **4**, w którym R¹ oznacza *t*-Bu, Me, Ph, BnO; R² oznacza H; R³ oznacza Me, CH₂CO₂*t*-Bu, CH₂O*t*-Bu, *i*-Pr, CH₂C₆H₄OBn, Ph lub R¹ i R³ razem oznaczają (CH₂)₃ z soli 1-(*N*-acyloamino)alkilofosfoniowych o wzorze **3**, w którym R¹ oznacza *t*-Bu, Me, Ph, BnO; R² oznacza H; R³ oznacza Me, CH₂CO₂*t*-Bu, CH₂O*t*-Bu, *i*-Pr, CH₂C₆H₄OBn, Ph lub R¹ i R³ razem oznaczają (CH₂)₃, X oznacza Br lub BF₄ powstałych w wyniku kontaktowania *N*-(1-metoksyalkilo)amidów o wzorze **2**, w którym R¹ oznacza *t*-Bu, Me, Ph, BnO; R² oznacza H; R³ oznacza Me, CH₂CO₂*t*-Bu, CH₂O*t*-Bu, *i*-Pr, CH₂C₆H₄OBn, Ph lub R¹ i R³ razem oznaczają (CH₂)₃ z tetrafluoroboranem lub bromkiem trifenylofosfoniowym, **znamienny tym**, że sole 1-(*N*-acyloamino)alkilofosfoniowe o wzorze **3**, w którym R¹ oznacza *t*-Bu, Me, Ph, BnO; R² oznacza H; R³ oznacza Me, CH₂CO₂*t*-Bu, CH₂O*t*-Bu, *i*-Pr, CH₂C₆H₄OBn, Ph lub R¹ i R³ razem oznaczają (CH₂)₃; X oznacza Br lub BF₄, kontaktuje się w rozpuszczalnikach organicznych, korzystnie chloroformie lub chlorku metylenu z solami benzotriazolu: solą sodową benzotriazolu (Bt·Na⁺) lub solą 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-eniową benzotriazolu (Bt·[TBDH]⁺) lub solą 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-eniową benzotriazolu (Bt·[DBUH]⁺).

gdzie:

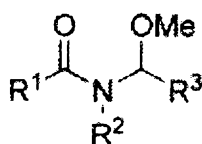
<i>t</i> -Bu	– <i>tert</i> -butyl
Me	– metyl
Ph	– fenyl
BnO	– grupa benzyloksylowa
CH ₂ CO ₂ <i>t</i> -Bu	– grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylometylowa
CH ₂ O <i>t</i> -Bu	– grupa <i>tert</i> -butoksymetylowa
<i>i</i> -Pr	– izopropyl
Bn	– benzyl
CH ₂ C ₆ H ₄ OBn	– 4-benzyloksyfenylometylowa
BF ₄	– anion tetrafluoroboranowy
Bt·Na ⁺	– sól sodowa benzotriazolu
Bt·[TBDH] ⁺	– sól 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-eniowa benzotriazolu
Bt·[DBUH] ⁺	– sól 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-eniowa benzotriazolu

Rysunki



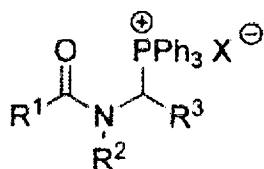
$R^1 = t\text{-Bu, Me, Ph, BnO}$;
 $R^2 = \text{H}$;
 $R^3 = \text{Me, CH}_2\text{CO}_2t\text{Bu, CH}_2\text{OtBu, } i\text{-Pr, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OBn, Ph}$;
 $R^1, R^3 = (\text{CH}_2)_3$

Wzór 1



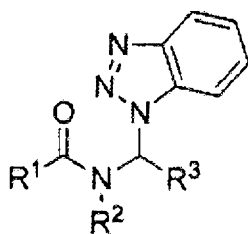
$R^1 = t\text{-Bu, Me, Ph, BnO}$;
 $R^2 = \text{H}$;
 $R^3 = \text{Me, CH}_2\text{CO}_2t\text{Bu, CH}_2\text{OtBu, } i\text{-Pr, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OBn, Ph}$;
 $R^1, R^3 = (\text{CH}_2)_3$

Wzór 2



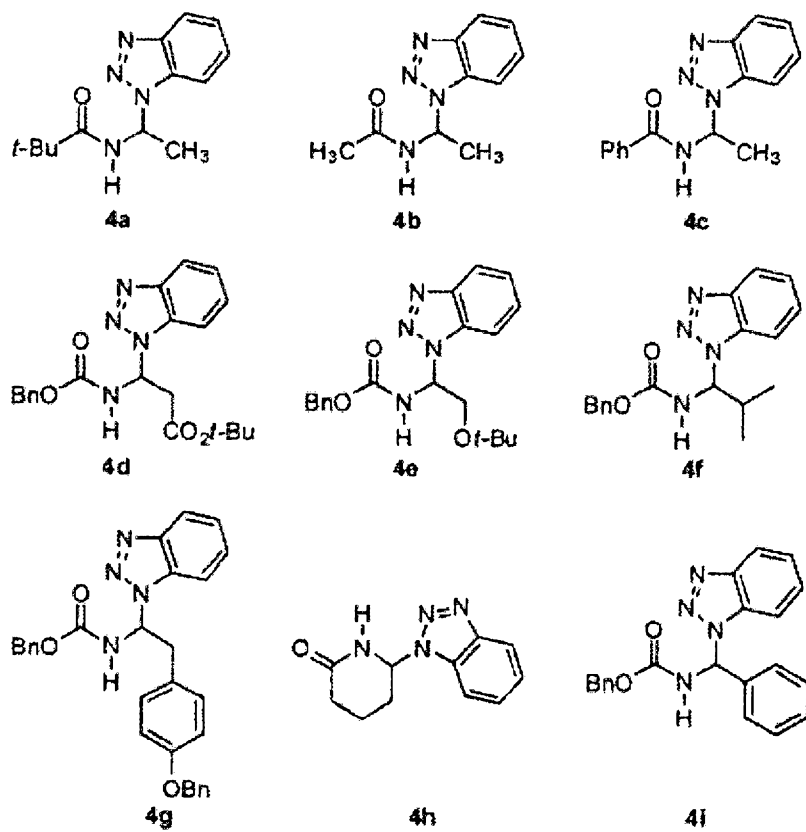
$R^1 = t\text{-Bu, Me, Ph, BnO}$;
 $R^2 = \text{H}$;
 $R^3 = \text{Me, CH}_2\text{CO}_2t\text{Bu, CH}_2\text{OtBu, } i\text{-Pr, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OBn, Ph}$;
 $R^1, R^3 = (\text{CH}_2)_3$;
 $X = \text{Br, BF}_4$

Wzór 3



$R^1 = t\text{-Bu, Me, Ph, BnO}$;
 $R^2 = \text{H}$;
 $R^3 = \text{Me, CH}_2\text{CO}_2t\text{Bu, CH}_2\text{OtBu, } i\text{-Pr, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OBn, Ph}$;
 $R^1, R^3 = (\text{CH}_2)_3$

Wzór 4



Wzory 4a-i