

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **235677**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **422707**

(51) Int.Cl.

C07F 9/54 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **31.08.2017**

(54)

Sposób wytwarzania *N*-(1-aryloalkilo)amidów

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

11.03.2019 BUP 06/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

05.10.2020 WUP 15/20

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

JAKUB ADAMEK, Gliwice, PL

ANNA WĘGRZYK, Wodzisław Śląski, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Borkowy

PL 235677 B1

Opis wynalazku

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

N-(1-aryloalkilo)amidy znajdują zastosowanie w chemii jako ważne bloki budulcowe, mające szczególne znaczenie w syntezie substancji biologicznie aktywnych, takich jak alkaloidy izochinolinowe, w tym (±)-kryspina A oraz (±)-trolina (E. Shirakawa, N. Uchiyama, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 25–34). Ponadto posiadają cenne właściwości biologiczne. Są m.in. inhibitorami enzymów z grupy transferaz (ACAT, EC 2.3.1.26) jak również wykazują zdolność blokowania receptorów *N*-metylo-D-asparaginowych (receptorów NMDA). Dzięki temu mogą być wykorzystywane w profilaktyce i leczeniu takich schorzeń jak miażdżyca, hipoglikemia oraz chorób neurodegeneracyjnych np. choroby Alzheimera czy Parkinsona (R.C. Griffith, J.J. Napier, patent europejski, EPO 0 427 427 427 z dnia 24.10.1990; J. Clader, S. Dugar, T. Kogan, B. Tait, W. Vaccaro, patent amerykański, nr 5,149,709 z dnia 22.10.1992). *N*-(1-Aryloalkilo)amidy wykazują również właściwości przeciwbólowe (I.V. Ukrainets, E.V. Mospanova, N.A. Jaradat, O.V. Bevez, A.V. Turov *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2012**, *48*, 1347-1356), antydgawkowe, uspokajające (R.C. Griffith, J.J. Napier, patent europejski, EPO 0 427 427 427 z dnia 24.10.1990) oraz przeciwwymiotne (S. N. Rao, D. C. Mohan, S. Adimurthy, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95313–95317).

W literaturze chemicznej można znaleźć dużo informacji na temat syntezy *N*-(1-aryloalkilo)amidów. Najważniejsze metody wykorzystują reakcję amin o odpowiedniej strukturze z pochodnymi kwasów karboksylowych (Ch.A.G.N. Montalbetti, V. Falcue, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852). Bezpośrednia reakcja między aminą i kwasem karboksylowym, ze względu na tworzenie się w pierwszym etapie soli amoniowej, może zachodzić dopiero w wysokich temperaturach, przekraczających 150°C. W związku z tym konieczna jest aktywacja kwasu, najczęściej poprzez przyłączenie grupy łatwo odchodzącej do węgla acylowego. Przykładem może być przekształcenie kwasu w chlorek kwasowy, bezwodnik kwasowy, ester lub azydek i wykorzystanie takich aktywatorów jak DCC, CDI. (Ch.A.G.N. Montalbetti, V. Falcue, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852). Opisano wiele wariantów i modyfikacji tych reakcji, w tym syntezę w fazie stałej (A. E. Fenwick, B. Garnier, A.D. Gribble, R.J. Iffe, A.D. Rawlings, J. Witherington, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 195–198), reakcje bezrozpuszczalnikowe wspomaganie promieniowaniem mikrofalowym (L. Perreux, A. Loupy, F. Volatron, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2155–2162) oraz reakcje enzymatyczne (M.-J. Kim, W.-H. Kim, K. Han, Y. K. Choi, J. Park, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1157–1159). Syntezę *N*-(1-aryloalkilo)amidów można również przeprowadzić na drodze reakcji transamidowania. Jednak, ze względu na stosunkowo małą reaktywność wiązania amidowego, transamidowanie wymaga zastosowania surowych warunków reakcji, w tym wysokiej temperatury, a także skomplikowanych układów katalitycznych (R. Fu Y. Yang, Z. Chen, W. Lai, Y. Ma, Q. Wang, R. Yuan, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9492–9499). Z tego względu metoda ta doczekała się licznych modyfikacji. Dotyczyły one stosowanych katalizatorów np. kwasu borowego (T. B. Nguyen, J. Sorres,; M. Q. Tran, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3202–3205), L-proliny (S. N. Rao, D. C. Mohan, S. Adimurthy, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1496–1499), kwasu benzoowego (J.-W. Wu, Y.-D. Wu, J.-J. Dai, H.-J. Xua, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2429–2436) czy też *H*-β-zeolitów (S. N. Rao, D. C. Mohan, S. Adimurthy, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95313–95317), a także sposobu prowadzenia reakcji np. przez wspomaganie reakcji promieniowaniem mikrofalowym (R. Fu Y. Yang, Z. Chen, W. Lai, Y. Ma, Q. Wang, R. Yuan, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9492–9499) oraz prowadzenie reakcji w układach bezrozpuszczalnikowych (S. N. Rao, D. C. Mohan, S. Adimurthy, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95313–95317).

Dogodną metodą syntezy *N*-(1-aryloalkilo)amidów jest reakcja aminokarbonylowania. Wymaga ona jednak obecności reagentów pomocniczych (katalizatory, aktywatory, rozpuszczalniki) i jest prowadzona w atmosferze tlenku węgla w wysokiej temperaturze (100–140°C) (P. Xie, Ch. Xia, H. Huang, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3370–3373).

W literaturze opisano również metody pozwalające przekształcić aldehydy lub ketony w amidy, w tym również *N*-(1-aryloalkilo)amidy (V. Prasad, R. R. Kale, B. B. Mishra, D. Kumar, V. K. Tiwari, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2936–2939).

Cechą wspólną wszystkich omówionych powyżej syntez, a zarazem ich największym ograniczeniem jest konieczność posiadania amin o odpowiedniej strukturze, dlatego w większości przypadków umożliwiają one otrzymywanie tylko najprostszych *N*-(1-aryloalkilo)amidów, takich jak *N*-benzyloamidy.

Metodą wykorzystującą inną strategię syntetyczną jest otrzymywanie *N*-(1-aryloalkilo)amidów za pomocą amidoalkilowania związków aromatycznych. Jej istotą, w przeciwieństwie do metod opisanych

powyżej, dla których kluczowym etapem było powstawanie wiązania C-N, jest utworzenie nowego wiązania C-C_{Ar}. α -Amidoalkilowanie związków aromatycznych za pomocą *N*-hydroksymetyloamidów w środowisku stężonego kwasu siarkowego, znana jako reakcja Einhorna, jest historycznie pierwszym przykładem tego typu procesu (A. Einhorn, M. Gottler, *Ber.* **1909**, *42*, 4837–4850). W literaturze można spotkać wiele opisów modyfikacji tej reakcji. Dotyczą one warunków jej prowadzenia, rodzaju używanych katalizatorów, a także struktury wykorzystywanych substratów (R. Mazurkiewicz, A. Październiak-Holewa, J. Adamek, K. Zielińska, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, *111*, 43–94). W ostatnich latach w roli czynników α -amidoalkilujących najczęściej używano *N*-(1-hydroksyalkilo)amidy, *N*-(1-alkoksyalkilo)amidy, *N*-[1-(1-benzotriazolilo)alkilo]amidy czy też 1-(*N*-acyloamino)alkilosulfony. Opisano również metodę w której czynniki α -amidoalkilujące były generowane *in-situ* z odpowiednich amidów i aldehydów. Wykorzystanie tego typu substratów w reakcji amidoalkilowania układów aromatycznych wymaga zastosowania katalizatorów kwasowych nawet w ilościach stechiometrycznych. Najczęściej w tej roli stosowano względnie drogie kwasy Lewisa takie jak np. AlCl₃, TiCl₄, FeCl₃, lub Bi(OTf)₃ (A.R. Katritzky, J. Pernak, W.-Q. Fan, *Synthesis* **1991**, 868–870; M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949–3977; E. Shirakawa, N. Uchiyama, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 25–34; A.E. Schneider, G. Manolikas, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6193–6212). Zastosowanie kwasów Lewisa nie tylko zmniejsza aktywność reagującego nukleofilu, ale przede wszystkim wymusza przeprowadzenie żmudnej, wodnej procedury oczyszczania mieszaniny poreakcyjnej. W przypadku wykorzystania 1-(*N*-acyloamino)alkilosulfonów reakcji pożądaney towarzyszy duża liczba reakcji ubocznych (P. Thiruphati, S.S. Kim, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7755–7761, R. Ballini, A. Palmieri, M. Petrini, E. Torregiani, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4093–4096).

Większość opisanych powyżej reakcji mających na celu utworzenie *N*-(1-aryloalkilo)amidów wymaga zastosowania substratów o skomplikowanej strukturze. Związki te często są niedostępne handlowo, a ich otrzymanie związane jest z koniecznością przeprowadzenia wieloetapowych i czasochłonnych syntez. Ponadto metody te wymagają zastosowania toksycznych reagentów, rozpuszczalników lub odczynników pomocniczych. W wielu przypadkach konieczne jest zastosowanie ostrych warunków reakcji, m.in. wysokiej lub bardzo niskiej temperatury (-78°C). Wszystkie te niedogodności sprawiają, że różnorodność strukturalna możliwych do otrzymania opisanymi metodami *N*-(1-aryloalkilo)amidów jest ograniczona.

Według naszej najlepszej wiedzy do tej pory w literaturze nie opisano syntezy *N*-(1-aryloalkilo)amidów z soli 1-(*N*-acyloamino)alkilofosfoniowych pochodnych elektronoakceptorowych fosfin o wzorze **2**.

Sposób wytwarzania *N*-(1-aryloalkilo)amidów o wzorze **1**, według wynalazku **polega na tym, że** sole 1-(*N*-acyloamino)alkilofosfoniowe o wzorze **2**, w którym R¹ = *t*-Bu, Bn; R² = Me, *i*-Bu, *i*-Pr, Ph; R = *m*-C₆H₄Cl, *p*-C₆H₄CF₃ kontaktuje się ze związkami aromatycznymi lub heteroaromatycznymi korzystnie z 1,3-dimetoksybenzenem, 1,3,5-trimetoksybenzenem, tiofenem lub indolem w stosunku moliowym 1:15, w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej 40–60°C, w czasie 3–45 minut, reakcję przerywa się poprzez dodanie do środowiska reakcyjnego zasady, korzystnie *N,N*-diizopropylloetyloaminy (zasady Hüniga), po czym surowy *N*-(1-aryloalkilo)amid o wzorze **1**, w którym R¹ = *t*-Bu, Bn; R² = Me, *i*-Bu, *i*-Pr, Ph; Ar = 2,4-C₆H₃(OMe)₂, 2,4,6-C₆H₂(OMe)₃, 2-tienyl, 3-indolil poddaje się ekstrakcji z mieszaniny poreakcyjnej toluenem na gorąco w temperaturze 40–60°C, korzystnie w temperaturze 50°C, a po odparowaniu toluenu, doczyszczają się za pomocą chromatografii kolumnowej z układu toluen/octan etylu, korzystnie w stosunku 2:1 [v/v].

Korzystnie w sposobie według wynalazku, jako związki aromatyczne stosuje się pochodne benzeno aktywowane co najmniej dwoma podstawnikami elektronodonorowymi.

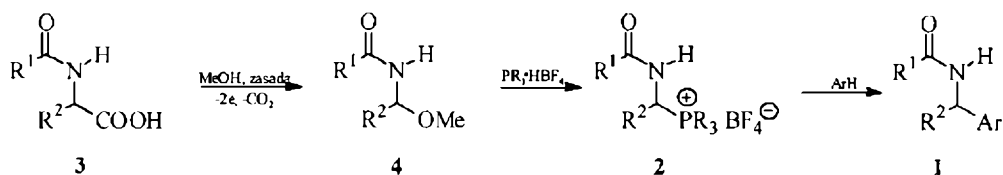
Korzystnie w sposobie według wynalazku, jako związki heteroaromatyczne stosuje się pięcioczłonowe aromatyczne związki heterocykliczne zawierające jeden heteroatom lub ich pochodne aktywowane podstawnikami elektronodonorowymi.

Korzystnie w sposobie według wynalazku, jako związki heteroaromatyczne stosuje się pochodne indolu aktywowane podstawnikami elektronodonorowymi.

Korzystnie w sposobie według wynalazku, krystaliczne produkty reakcji rekrytalizuje się z toluenu lub z układu toluen/heksan.

Sole 1-(*N*-acyloamino)alkilofosfoniowe pochodne elektronoakceptorowych fosfin o wzorze **2**, będące substratem w sposobie według wynalazku, są łatwe do otrzymania z odpowiednich α -aminokwasów, analogicznie jak zostało to opisane w polskich opisach patentowych PL215676 i PL221593 (R. Mazurkiewicz, J. Adamek, A. Październiak-Holewa, T. Gorewoda, W. Simka; Sposób wytwarzania

soli α -(*N*-acyloamino)alkylotrifenylofosfoniowych. Synteza ta obejmuje elektrochemiczne dekarboksylacyjne α -metoksylowanie *N*-acylo- α -aminokwasów o wzorze **3** i przekształcenie powstałych *N*-(1-alkoksyalkilo)amidów o wzorze **4** w sole fosfoniowe o wzorze **2**, co zostało przedstawione na schemacie poniżej:



Zaletą rozwiązania według wynalazku są bardzo dobre wydajności, krótki czas reakcji, który w większości przypadków wynosi 5–10 minut oraz łagodne warunki reakcji. Jest to metoda bezkatalityczna, w której związek aromatyczny (jeden z substratów) pełni rolę rozpuszczalnika, co wpływa na obniżenie kosztów syntezy. W reakcji mogą brać udział nie tylko aromatyczne związki karbocykliczne, także związki heterocykliczne. Metoda według wynalazku opiera się na łatwo dostępczej i zróżnicowanej strukturalnie bazie surowców jaką stanowią α -aminokwasy. Ponadto umożliwia otrzymanie bardzo rozbudowanej biblioteki różnorodnych pod względem budowy związków.

Wynalazek objaśniono przykładami wykonania 1–15, a produkty przeprowadzonych przykładowych syntez przedstawiono wzorami **1a-1**:

Przykład 1

Do kolby okrągłodennej o pojemności 25 cm³ wprowadzano 340,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-piwaloiloamino)etylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego, 0,98 cm³ 1,3-dimetoksybenzenu oraz chloroform (2 cm³). Całość mieszano na mieszadle magnetycznym przez 25 min. Po tym czasie, w celu przerwania reakcji, do kolby wprowadzano 0,09 cm³ *N,N*-diizopropylloaminy (zasady Hüniga), a mieszanie kontynuowano przez 15 min. Następnie chloroform odparowywano pod obniżonym ciśnieniem (10 mmHg), a uzyskaną pozostałość przemywano na gorąco toluenem (50°C, 3x3 cm³). Otrzymany w ten sposób surowy produkt reakcji oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (toluen/octan etylu, 2:1 [v/v]). Uzyskano 111,5 mg oczekiwanego produktu **1a** z wydajnością 84% w postaci białego osadu o t.t. 126,5–128,0°C.

Przykład 2

Postępując jak w przykładzie 1, z 290,3 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-piwaloiloamino)etylotris(*m*-chlorofenylo)fosfoniowego po 40 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 88,9 mg oczekiwanego produktu **1a** z wydajnością 67% w postaci białego osadu o t.t. 126,5–128°C.

Przykład 3

Postępując jak w przykładzie 1, z 371,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-piwaloiloamino)fenylometylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego po 5 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 117,9 mg oczekiwanego produktu **1b** z wydajnością 72% w postaci białego osadu o t.t. 139,5–141°C.

Przykład 4

Postępując jak w przykładzie 1, z 371,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-benzylokarbonyloamino)-2-metylopropylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego po 10 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 124,4 mg oczekiwanego produktu **1c** z wydajnością 76% w postaci białego osadu o t.t. 99–100,5°C.

Przykład 5

Postępując jak w przykładzie 1, z 378,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-benzylokarbonyloamino)-3-metylobutylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego po 10 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 131,4 mg oczekiwanego produktu **1d** z wydajnością 77% w postaci białego osadu o t.t. 131–132°C.

Przykład 6

Do kolby okrągłodennej o pojemności 25 cm³ wprowadzano 340,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-piwaloiloamino)etylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego, 1261,5 mg 1,3,5-trimetoksybenzenu oraz chloroform (2 cm³). Całość mieszano na mieszadle magnetycznym przez 3 min. Po tym czasie, w celu przerwania reakcji, do kolby wprowadzano 0,09 cm³ *N,N*-diizopropylloaminy (zasady Hüniga), a mieszanie kontynuowano przez 15 min. Następnie chloroform odparowywano pod obniżonym ciśnieniem (10 mmHg), a uzyskaną pozostałość przemywano na gorąco toluenem (50°C, 3x3 cm³). Otrzymany w ten sposób surowy produkt reakcji oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (toluen/octan etylu, 2:1 [v/v]). Uzyskano 115,2 mg oczekiwanego produktu **1e** z wydajnością 78% w postaci białego osadu o t.t. 108–109°C.

Przykład 7

Postępując jak w przykładzie 6, z 290,3 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-piwaloiloamino)etylotris(*m*-chlorofenylo)fosfoniowego po 5 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 122,6 mg oczekiwanego produktu **1e** z wydajnością 83% w postaci białego osadu o t.t. 108–109°C.

Przykład 8

Postępując jak w przykładzie 6, z 371,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-piwaloiloamino)fenylometylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego po 5 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 130,5 mg oczekiwanego produktu **1f** z wydajnością 73% w postaci białego osadu o t.t. 128–129°C.

Przykład 9

Postępując jak w przykładzie 6, z 307,3 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-benzylokarbonyloamino)etylotris(*m*-chlorofenylo)fosfoniowego po 20 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 131,8 mg oczekiwanego produktu **1g** z wydajnością 80% w postaci białego osadu o t.t. 117,5–119°C.

Przykład 10

Postępując jak w przykładzie 6, z 371,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-benzylokarbonyloamino)-2-metylopropylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego po 10 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 146,5 mg oczekiwanego produktu **1h** z wydajnością 82% w postaci białego osadu o t.t. 100–101°C.

Przykład 11

Postępując jak w przykładzie 6, z 378,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-benzylokarbonyloamino)-3-metylobutylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego po 5 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 141,2 mg oczekiwanego produktu **1i** z wydajnością 76% w postaci białego osadu o t.t. 79,5–81°C.

Przykład 12

Do kolby okrągłodennej o pojemności 25 cm³ wprowadzono 340,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-piwaloiloamino)etylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego, 879,0 mg indolu oraz chloroform (2 cm³). Całość mieszano na mieszadle magnetycznym przez 10 min. Po tym czasie, w celu przerwania reakcji, do kolby wprowadzano 0,09 cm³ *N,N*-diizopropylotyloaminy (zasady Hüniga), a mieszanie kontynuowano przez 15 min. Następnie chloroform odparowano pod obniżonym ciśnieniem (10 mmHg), a uzyskaną pozostałość przemywano na gorąco toluenem (50°C, 3x3 cm³). Otrzymany w ten sposób surowy produkt reakcji oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (toluen/octan etylu, 2:1 [v/v]). Uzyskano 83,1 mg oczekiwanego produktu **1j** z wydajnością 68% w postaci białego osadu o t.t. 170–172°C.

Przykład 13

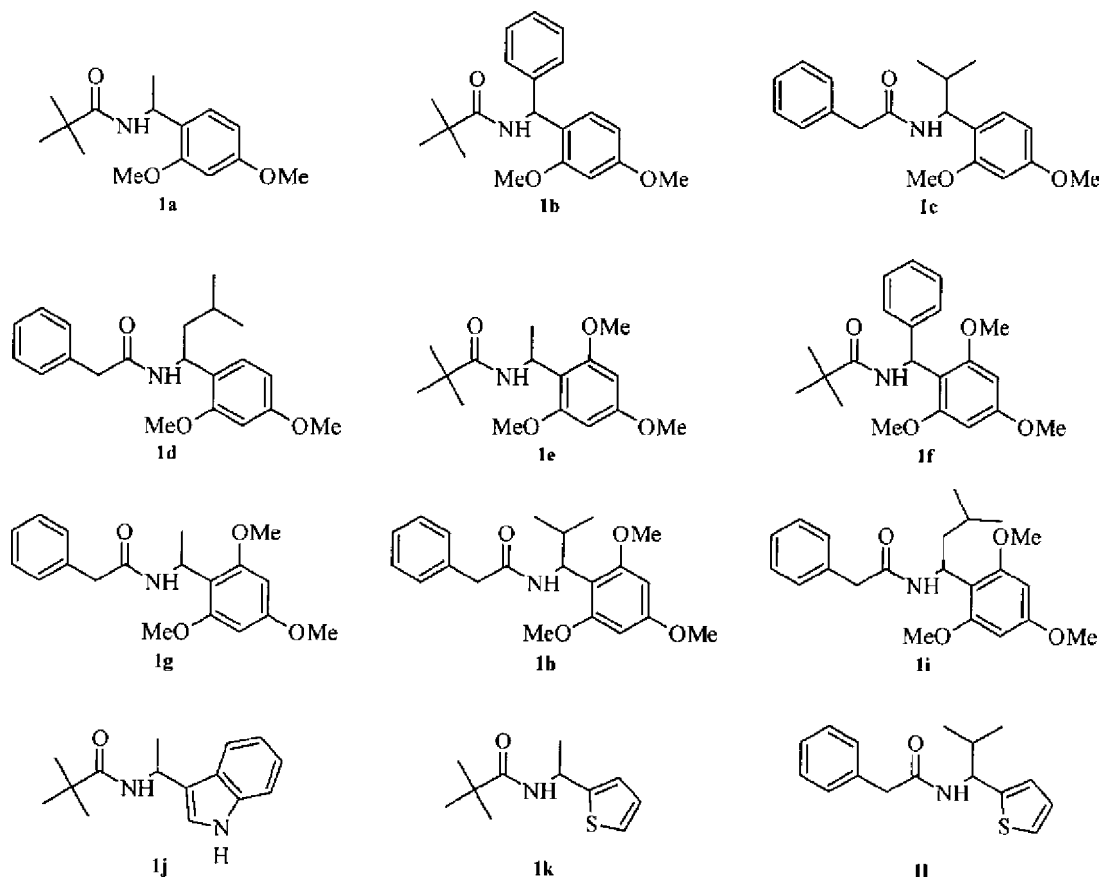
Do kolby okrągłodennej o pojemności 25 cm³ wprowadzono 340,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-piwaloiloamino)etylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego, 4,5 cm³ tiofenu oraz 2 cm³ chloroform. Całość mieszano na mieszadle magnetycznym w temperaturze 50°C w czasie 30 min. W celu przerwania reakcji, do kolby wprowadzano 0,09 cm³ *N,N*-diizopropylotyloaminy (zasady Hüniga), a mieszanie kontynuowano przez 15 min. Następnie chloroform odparowano pod obniżonym ciśnieniem (10 mmHg), a uzyskaną pozostałość przemyto na gorąco toluenem (50°C, 3x3 cm³). Otrzymany w ten sposób surowy produkt reakcji oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (toluen/octan etylu, 2:1 [v/v]). Uzyskano 53,9 mg oczekiwanego produktu **1k** z wydajnością 51% w postaci pomarańczowego osadu o t.t. 60–62°C.

Przykład 14

Postępując jak w przykładzie 13, z 290,3 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-piwaloiloamino)etylotris(*m*-chlorofenylo)fosfoniowego po 45 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 33,8 mg oczekiwanego produktu **1k** z wydajnością 32% w postaci pomarańczowego osadu o t.t. 60–62°C.

Przykład 15

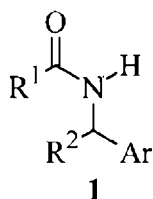
Postępując jak w przykładzie 13, z 371,7 mg tetrafluoroboranu 1-(*N*-benzylokarbonyloamino)-2-metylopropylotris[*p*-(trifluorometylo)fenylo]fosfoniowego po 30 minutach prowadzenia reakcji uzyskano 72,5 mg oczekiwanego produktu **1l** z wydajnością 53% w postaci białego osadu o t.t. 85–87°C.



Wzory 1a-l

Zastrzeżenia patentowe

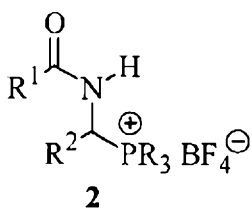
1. Sposób wytwarzania *N*-(1-aryloalkilo)amidów o wzorze **1**, w którym $R^1 = t\text{-Bu}$, Bn; $R^2 = \text{Me}$, *i*-Bu, *i*-Pr, Ph; Ar = 2,4- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$, 2,4,6- $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OMe})_3$, 2-tienyl, 3-indolil, **znamienny tym**, że sole 1-(*N*-acyloamino)alkilofosfoniowe o wzorze **2**, w którym $R^1 = t\text{-Bu}$, Bn; $R^2 = \text{Me}$, *i*-Bu, *i*-Pr, Ph; R = *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$ kontaktuje się ze związkami aromatycznymi lub heteroaromatycznymi korzystnie z 1,3-dimetoksybenzenem, 1,3,5-trimetoksybenzenem, tiofenem lub indolem w stosunku molowym 1:15, w temperaturze pokojowej lub w temperaturze podwyższonej 40–60°C, w czasie 3–45 minut, reakcję przerywa się poprzez dodanie do środowiska reakcyjnego zasady, korzystnie *N,N*-diizopropylaminy (zasady Hüniga), po czym surowy *N*-(1-aryloalkilo)amid o wzorze **1**, w którym $R^1 = t\text{-Bu}$, Bn; $R^2 = \text{Me}$, *i*-Bu, *i*-Pr, Ph; Ar = 2,4- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$, 2,4,6- $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OMe})_3$, 2-tienyl, 3-indolil poddaje się ekstrakcji z mieszaniny po reakcyjnej toluenem na gorąco w temperaturze 40–60°C, korzystnie w temperaturze 50°C, a po odparowaniu toluenu, doczyszczają się za pomocą chromatografii kolumnowej z układu toluen/octan etylu, korzystnie w stosunku 2:1 [v/v].
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związki aromatyczne stosuje się pochodne benzenu aktywowane co najmniej dwoma podstawnikami elektronodonorowymi.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związki heteroaromatyczne stosuje się pięciocłonowe aromatyczne związki heterocykliczne zawierające jeden heteroatom lub ich pochodne aktywowane podstawnikami elektronodonorowymi.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związki heteroaromatyczne stosuje się pochodne indolu aktywowane podstawnikami elektronodonorowymi.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że krystaliczne produkty reakcji rekrystalizują się z toluenu lub z układu toluen/heksan.

Rysunki

$R^1 = t\text{-Bu, Bn}$

$R^2 = \text{Me, } i\text{-Bu, } i\text{-Pr, Ph}$

$\text{Ar} = 2,4\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2, 2,4,6\text{-C}_6\text{H}_2(\text{OMe})_2, 2\text{-tienyl, } 3\text{-indolil}$

Wzór 1

$R^1 = t\text{-Bu, Bn}$

$R^2 = \text{Me, } i\text{-Bu, } i\text{-Pr, Ph}$

$R = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl, } p\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$

Wzór 2