

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **235779**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **414576**

(22) Data zgłoszenia: **27.10.2015**

(51) Int.Cl.
C07C 391/00 (2006.01)
C07C 209/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **Nowe analogi sulforafanu, ich prekursory, sposób ich wytwarzania oraz zastosowanie**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

08.05.2017 BUP 10/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

19.10.2020 WUP 16/20

(73) Uprawniony z patentu:

**CENTRUM BADAŃ MOLEKULARNYCH
I MAKROMOLEKULARNYCH POLSKIEJ
AKADEMII NAUK, Łódź, PL
NARODOWY INSTYTUT LEKÓW,
Warszawa, PL
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**TOMASZ CIERPIAŁ, Częstochowa, PL
PIOTR KIEŁBASIŃSKI, Łódź, PL
JERZY ŁUCZAK, Zgierz, PL
KATARZYNA WIKTORSKA, Warszawa, PL
LIDIA ŚLIWKA, Warszawa, PL
ZDZISŁAW CHILMONCZYK, Warszawa, PL
MAŁGORZATA MILCZAREK, Warszawa, PL
KATARZYNA KARWOWSKA, Kurów, PL**

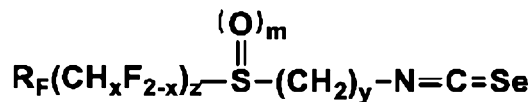
(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Michał Wróblewski

PL 235779 B1

Opis wynalazku

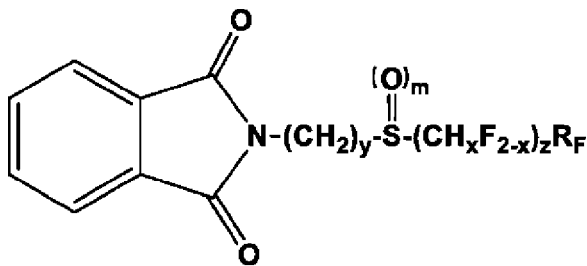
Przedmiotem wynalazku są nowe związki – fluoro-izoselenocyjanianowe analogi naturalnego produktu, sulforafanu o wzorze $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{N}=\text{C}=\text{S}$, przedstawione wzorem 1,



wzór 1

w którym R^F oznacza grupę fluoroalkilową o wzorze $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, gdzie n oznacza liczbę od 1 do 7, albo grupę fluoroarylową o wzorze $\text{C}_6\text{H}_k(\text{CF}_3)_p\text{F}_{5-k-p}$, gdzie k oznacza liczbę naturalną od 0 do 4, p oznacza liczbę 0, 1 lub 2, przy czym we wzorze 1 – x oznacza liczbę 0, 1 lub 2, z oznacza liczbę 0, 1 lub 2, m oznacza liczbę 0 lub 1, a y oznacza liczbę naturalną od 3 do 6, które posiadają interesujące właściwości biologiczne, w tym przeciwnowotworowe i chemoprewencyjne, sposób ich wytwarzania oraz zastosowanie.

Przedmiotem wynalazku są także nowe prekursory o wzorze 4, w którym R_F oznacza grupę fluoroarylową, a k , n , p , x , y , z , i m mają podane wyżej znaczenie



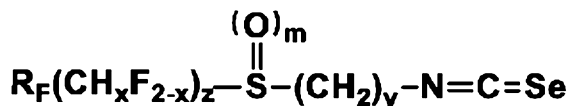
wzór 4

Analogi według wynalazku otrzymano poprzez zastąpienie w cząsteczce sulforafanu prostych podstawników organicznych, związanych z atomem siarki, podstawnikami fluoroorganicznymi, a ugrupowania izotiocyjanianowego ugrupowaniem izoselenocyjanianowym oraz ewentualnie poprzez zmianę liczby grup metylenowych w łańcuchu łączącym centralny atom siarki z izoselenocyjanianowym atomem azotu, a także przez zmianę stopnia utlenienia centralnego atomu siarki.

Związki według niniejszego wynalazku nie były dotychczas opisane w literaturze chemicznej.

Nieoczekiwanie, w trakcie badań własnych, okazało się, że uzyskano nowe połączenia według wynalazku, odznaczające się wzmocnionym działaniem biologicznym i nowymi właściwościami leczniczymi, w szczególności jako środki zwalczające niektóre komórki nowotworowe.

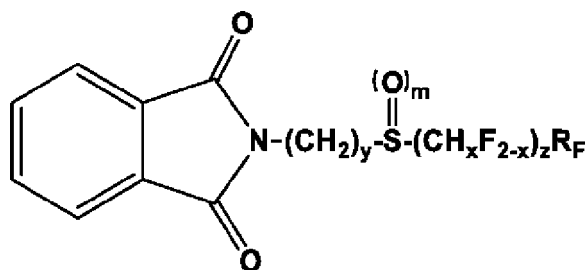
Analogi sulforafanu, w postaci sulfidów, sulfotlenków ω -izoselenocyjanianoalkilowo-polifluoroalkilowych(arylowych), w tym ich racematów i enancjomerów, przedstawione są wzorem 1,



wzór 1

w którym R_F oznacza grupę fluoroalkilową o wzorze $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, gdzie n oznacza liczbę naturalną od 1 do 7, albo grupę fluoroarylową o wzorze $\text{C}_6\text{H}_k(\text{CF}_3)_p\text{F}_{5-k-p}$, gdzie k oznacza liczbę naturalną od 0 do 4, p oznacza liczbę 0, 1 lub 2, przy czym we wzorze 1 x oznacza liczbę 0, 1 lub 2, z oznacza liczbę 0, 1 lub 2, m oznacza liczbę 0, 1 lub 2, a y oznacza liczbę naturalną od 3 do 6, w tym sulfidy o wzorze 1 dla $m = 0$, sulfotlenki ω -izoselenocyjanianoalkilowo-polifluoroalkilowe(arylowe) o wzorze 1 dla $m = 1$.

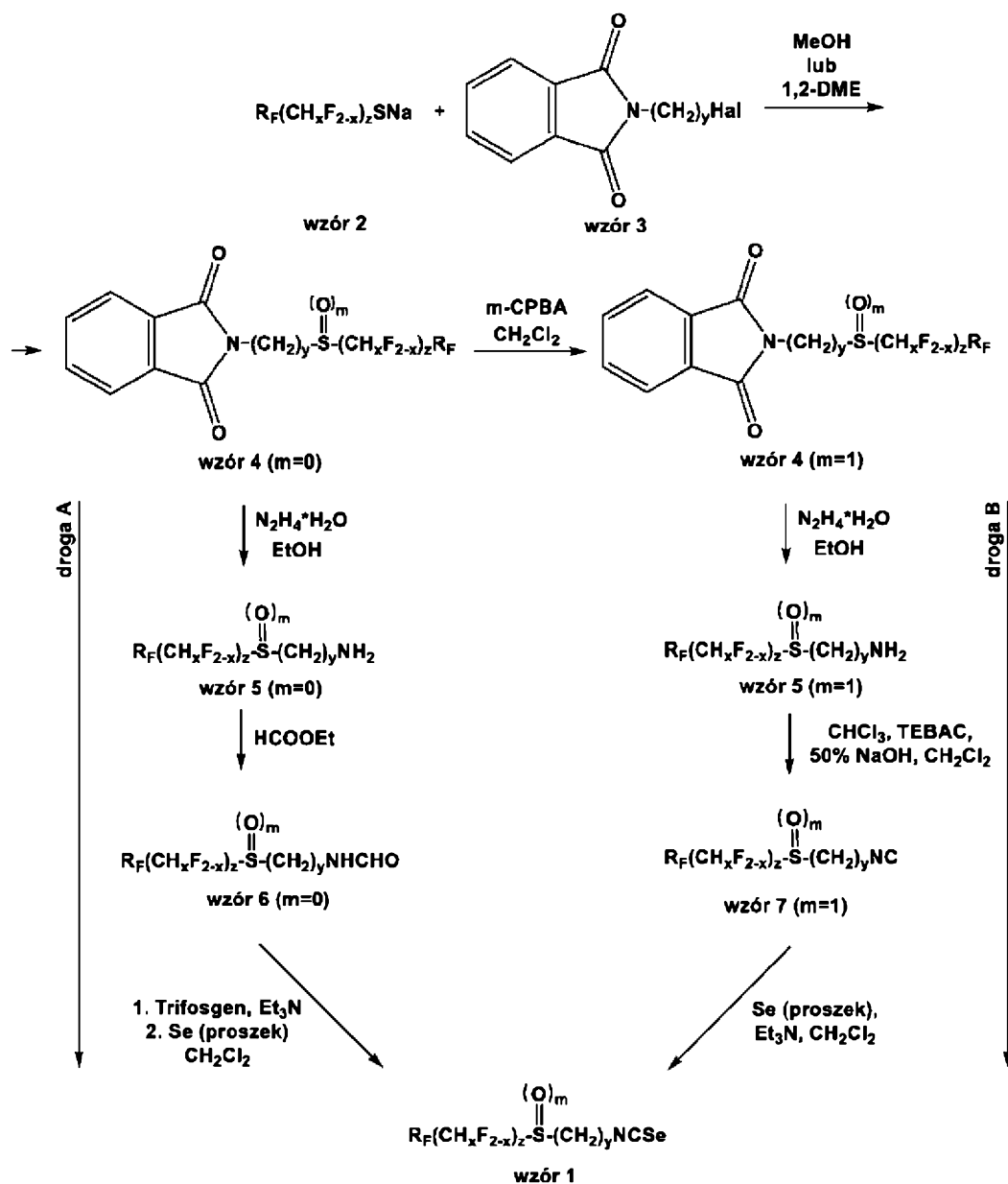
Prekursory analogów sulforafanu, zwłaszcza w postaci sulfidów, lub sulfotlenków ω -N-ftalimido-1-alkilowo-polifluoroalkilowych(arylowych) przedstawione są wzorem 4,



wzór 4

w którym R_F oznacza grupę fluoroarylową o wzorze $C_6H_k(CF_3)_pF_{5-k-p}$, gdzie k oznacza liczbę naturalną od 0 do 4, p oznacza liczbę 0, 1 lub 2, x oznacza liczbę 0, 1 lub 2, z oznacza liczbę 0, 1 lub 2, m oznacza liczbę 0 lub 1, przy czym y oznacza liczbę naturalną od 3 do 6.

Sposób wytwarzania analogów sulforafanu o wzorze 1, w którym R_F oznacza grupę fluoroalkilową o wzorze C_nF_{2n+1} , gdzie n oznacza liczbę naturalną od 1 do 7, albo grupę fluoroarylową o wzorze $C_6H_k(CF_3)_pF_{5-k-p}$, gdzie k oznacza liczbę naturalną od 0 do 4, a p oznacza liczbę 0, 1 lub 2, przy czym we wzorze 1 – x oznacza liczbę 0, 1 lub 2, z oznacza liczbę 0, 1 lub 2, m oznacza liczbę 0 lub 1, a y oznacza liczbę naturalną od 3 do 6, według wynalazku polega na tym, że roztwór polifluoroalkano(areno)tiolanu o wzorze 2, w którym R_F , n , x , z mają podane wyżej znaczenie, w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza metanolu lub 1,2-dimetoksyetanie (DME), wkrapla się do roztworu w metanolu lub DME ω -N-ftalimido-1-halogenoalkanu o wzorze 3, w którym y ma podane wyżej znaczenie, a Hal oznacza halogen, miesza się, następnie odparowuje substancje lotne. Do pozostałości dodaje się dichlorometan i powstały roztwór ekstrahuje 20% wodnym roztworem NaOH. Fazę organiczną suszy się $MgSO_4$, odparowuje rozpuszczalnik uzyskując surowy produkt, który oczyszcza się za pomocą chromatografii cieczowej (SiO_2 , $CHCl_3$), do otrzymania czystego produktu – nowego sulfidu ω -N-ftalimido-1-alkilowo-polifluoroalkilowego(arylowego) o wzorze 4, w którym R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$, z którego blok ftalimidowy usuwa się za pomocą hydrazyny, co prowadzi do nowego sulfidu ω -amino-1-alkilowo-polifluoroalkilowego(arylowego) o wzorze 5, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$. Otrzymaną aminę poddaje się reakcji z mrówczanem etylu uzyskując sulfid ω -formamido-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 6 gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$. Sulfid ten po potraktowaniu trifosgenem, trietyloaminą, a następnie sproszkowanym selenem daje sulfid ω -izo-selenocyjaniano-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 1, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$ (Schemat I, droga A).



SCHEMAT I

Równolegle, sulfid ω-N-ftalimido-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 4, w którym R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$, poddaje się utlenieniu za pomocą kwasu m-chloronadbenzoesowego (m-CPBA), a uzyskany sulfotlenek ω-N-ftalimido-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 4, w którym R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$, po usunięciu bloku ftalimidowego za pomocą hydrazyny, przekształca się w sulfotlenek ω-amino-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 5, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$, który z kolei przeprowadza się przy użyciu chloroformu w mieszaninie dichlorometan – 50% roztwór wodny NaOH, w obecności chlorku benzylotrietyloamoniowego (TEBAC) – w warunkach katalizy dwufazowej w sulfotlenek ω-izocyjano-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 7, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$, który ostatecznie przekształca się w reakcji ze sproszkowanym selenem w obecności trietyloaminy w sulfotlenek ω-izoselenocyjaniano-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 1, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$. (Schemat I, droga B).

Sulfidy o wzorze **5**, gdzie $m = 0$ lub ich sole, zwłaszcza chlorowodorki, otrzymuje się z sulfidów o wzorze **4**, gdzie $m = 0$, w reakcji z wodzianem hydrazyny, a następnie produkt zakwasza się kwasem nieorganicznym, preferencyjnie kwasem solnym.

Sulfotlenki o wzorze **5**, gdzie $m = 1$ lub ich sole, zwłaszcza chlorowodorki, otrzymuje się z sulfotlenków o wzorze **4**, gdzie $m = 1$, w reakcji z wodzianem hydrazyny, a następnie produkt zakwasza się kwasem nieorganicznym, preferencyjnie kwasem solnym.

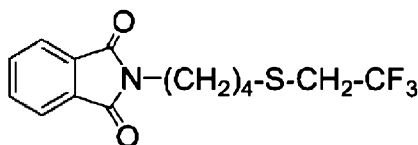
Sulfidy ω -amino-1-alkilowo-polifluoroalkilowego o wzorze **5**, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$ poddaje się reakcji z mrówczanem etylu uzyskując sulfidy ω -formamido-1-alkilowo-polifluoro-alkilowe(arylowe) o wzorze **6** gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$, który następnie traktuje się trifosgenem, trietyloaminą, a następnie sproszkowanym selenem, otrzymując finalne produkty, sulfidy ω -izoselenocyjaniano-1-alkilowo-polifluoroalkilowe(arylowe) o wzorze **1**, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$

Sulfotlenki o wzorze **5**, gdzie $m = 1$ przeprowadza się przy użyciu chloroformu w mieszaninie dichlorometan – 50% roztwór wodny NaOH, w obecności chlorku benzylotrietyloamoniowego (TEBAC) – w warunkach katalizy dwufazowej w sulfotlenki ω -izocyjano-1-alkilowo-polifluoroalkilowe(arylowe) o wzorze **7**, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$, które ostatecznie przekształca się w reakcji ze sproszkowanym selenem w obecności trietyloaminy w finalne produkty, sulfotlenki ω -izoselenocyjaniano-1-alkilowo-polifluoroalkilowe(arylowe) o wzorze **1**, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$.

Związki określone powyżej stosowane są jako leki o właściwościach cytostatycznych lub cytotoksycznych w terapiach przeciwnowotworowych, zwłaszcza w leczeniu chorób onkologicznych lub hematologicznych, zwłaszcza przeciwnowotworom sutka (*carcinoma mammae*) i czerniaka (*melanoma malignum*).

Przedmiot wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

P r z y k ł a d 1. Synteza sulfidu 4-N-ftalimidobutylo-2',2',2'-trifluoroetylowego 4a ($m = 0$, $R_F = CF_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 4$)



wzór 4a ($m=0$)

Przygotowano roztwór metanolanu sodu w metanolu, rozpuszczając sól (0.4 g, 17.225 mmol) w 15 ml MeOH. Roztwór schłodzono do 0°C i w atmosferze azotu wkroplono do niego roztwór 2,2,2-trifluoroetanotolu (2 g, 17.225 mmol) w 5 ml MeOH. Mieszano przez 15 min. w temperaturze pokojowej, po czym odpędzono metanol. Otrzymany stały 2,2,2-trifluoroetanotol sodu rozpuszczono w 15 ml dimetoksyetanu (DME) i otrzymany roztwór schłodzono do 0°C, utrzymując go w atmosferze azotu. Do tego roztworu wkroplono roztwór N-(4-bromobutylo)ftalimidu (4.86 g, 17.225 mmol) w 10 ml DME i pozostawiono mieszaninę na noc w temperaturze pokojowej. Dodano wodę (50 ml) i rozdzielono warstwy. Warstwę organiczną ekstrahowano wodą. Połączone warstwy wodne ekstrahowano dichlorometanem (4 x 25 ml). Ekstrakt organiczny suszono $MgSO_4$, po czym rozpuszczalnik usunięto pod obniżonym ciśnieniem. Po oczyszczeniu za pomocą chromatografii kolumnowej (CH_2Cl_2) otrzymano sulfid 4-N-ftalimidobutylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **4a** ($m = 0$, $R_F = CF_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 4$). Wydajność 5.25 g (86%).

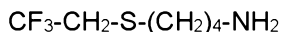
1H NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.58-1.85$ (m, 4H), 2.69 (t, 2H, $J = 7.07$ Hz), 3.04 (q, 2H, $J = 9.33$ Hz), 3.69 (t, 2H, $J = 6.81$ Hz), 7.67–7.86 (m, 4H)

^{19}F NMR ($CFCl_3$): $\delta = -65.82$

MS (Cl/izobutan): $m/z = 318.1$ [$M+1$]

HRMS: dla wzoru: $C_{14}H_{14}F_3NO_2S$ obliczono: m/z 318.07756, znaleziono: m/z 318.07742.

P r z y k ł a d 2. Synteza sulfidu 4-aminobutylo-2',2',2'-trifluometylowego 5a ($m = 0$, $R_F = CF_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 4$)



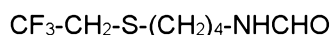
wzór 5a ($m = 0$)

Do kolby zawierającej sulfid **4a** ($m = 0$) (9.27 g, 29.23 mmol) rozpuszczony w 60 ml EtOH w atmosferze argonu wkroplono wodzian hydrazyny (1.75 g 35.07 mmol) rozpuszczony w 5 ml EtOH. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na weekend intensywnie mieszając. Następnie odsączono wytrącony osad, który przemywano schłodzonym EtOH. Po odparowaniu lotnych substancji, dodano 15 ml CHCl_3 i ponownie odsączono osad. Roztwór organiczny ekstrahowano 15 ml H_2O zakwaszonej 2 ml stężonego HCl. Po rozdzielaniu, warstwę organiczną ekstrahowano jeszcze 2 x 5 ml H_2O . Następnie odparowano lotne substancje. Otrzymano 2.58 g (40%) produktu w postaci chlorowodoru sulfidu 4-aminobutylo-2',2',2'-trifluoroetylowego **5a** ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 4$).

^1H NMR (200 MHz, D_2O) δ 3.28 (q, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.83–1.55 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, D_2O) δ -65.94 (t, $J = 10.3$ Hz).

P r z y k ł a d 3. Synteza sulfidu 4-formamidobutylo-2',2',2'-trifluoroetylowego 6a ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 4$)



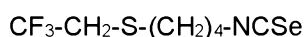
wzór 6a ($m = 0$)

Do kolby zawierającej **5a** ($m = 0$) (0.51 g, 2.71 mmol) dodano 0.6 ml (8.12 mmol) mrówczanu etylu, a następnie ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną (16 h) w atmosferze argonu. Następnie odparowano lotne substancje i oczyszczono metodą preparatywnej chromatografii (PLC) stosując jako eluent mieszaninę $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (20:1). Otrzymano 0.36 g (62%) sulfidu 4-formamidobutylo-2',2',2'-trifluoroetylowego **6a** ($m = 0$) $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 4$).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.32 (szer. s, 2H), 3.06 (q, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.69 (szer. s, 2H), 1.65 (szer. s, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -65.79 (t, $J = 9.9$ Hz).

P r z y k ł a d 4. Synteza sulfidu 4-izoselenocyjanianobutylo-2',2',2'-trifluoroetylowego 1a ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 4$)



wzór 1a ($m=0$)

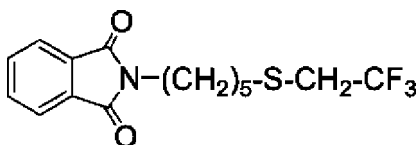
Mieszaninę **6a** ($m = 0$) (0.2 g, 0.95 mmol) z Et_3N (0.57 ml, 4.08 mmol) w 5 ml CH_2Cl_2 ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu, a następnie wkroplono trifosgen (0.15 g, 0.51 mmol) rozpuszczony w 1 ml CH_2Cl_2 ciągle utrzymując wrzenie. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę wrzenia przez 2.5 h. Po ochłodzeniu dodano sproszkowany selen (0.15 g, 1.90 mmol) i pozostawiono na noc mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 10 h. Po schłodzeniu odsączono pozostały osad i odparowano lotne substancje. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent CH_2Cl_2 . Otrzymano 0.13 g czystego sulfidu 4-izoselenocyjanianobutylo-2',2',2'-trifluoroetylowego **1a** ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 4$) z wydajnością 51%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.08 (q, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.98–1.64 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -65.75 (t, $J = 9.9$ Hz).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 277$ [$M+1$]

P r z y k ł a d 5. Synteza sulfidu 5-N-ftalimidopentylowo-2',2',2'-trifluoroetylowego 4b ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 5$).



wzór 4b ($m=0$)

Przygotowano roztwór metanolanu sodu w metanolu, rozpuszczając sól (0.99 g, 43.06 mmol) w 50 ml MeOH. Roztwór schłodzono do 0°C i w atmosferze argonu wkroplono do niego 2,2,2-trifluoro-

etanotiol (5 g, 43.06 mmol). Mieszano przez 90 min. w temperaturze pokojowej. Do otrzymanego roztworu dodano następnie N-(5-bromopentyl)ftalimid i pozostawiono mieszając w temperaturze pokojowej przez noc. Odparowano lotne substancje, następnie dodano 50 ml CHCl_3 i ekstrahowano 20% roztworem NaOH. Ekstrakt organiczny suszono MgSO_4 , po czym rozpuszczalnik usunięto pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent CH_2Cl_2 . Otrzymano sulfid 5-N-ftalimidopentyl-2',2',2'-trifluoroetylowy **4b** ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 5$). Wydajność 12.69 g (89%).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.90–7.63 (m, 4H), 3.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.05 (q, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.81–1.54 (m, 4H), 1.54–1.32 (m, 2H).

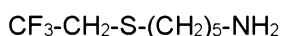
^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -65.78 (t, $J = 9.9$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.56 (s), 134.06 (s), 132.21 (s), 126.06 (q, $J = 276.4$ Hz), 123.33 (s), 37.78 (s), 34.40 (q, $J = 32.7$ Hz), 33.07 (s), 28.66 (s), 28.21 (s), 25.88 (s).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 332$ [$M+1$]

HRMS: dla wzoru: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ obliczono: m/z 332.093210, znaleziono: m/z 332.09272.

P r z y k ł a d 6. Synteza sulfidu 5-aminopentylowo-2',2',2'-trifluoroetylowego 5b ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 5$)



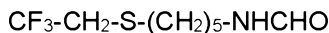
wzór 5b ($m = 0$)

Do kolby zawierającej sulfid **4b** ($m = 0$) (9 g, 27.16 mmol) rozpuszczony w 50 ml EtOH w atmosferze argonu wkroplono wodzian hydrazyny (1.7 g 32.84 mmol) rozpuszczony w 5 ml EtOH. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na weekend intensywnie mieszając. Następnie odsączono wytrącony osad, który przemywano schłodzonym EtOH, a następnie zatężono do 50 ml i dodano 3.5 ml stężonego kwasu solnego. Ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 3.5 h pod chłodnicą zwrotną. Po schłodzeniu odsączono wytrącony osad, a następnie odparowano lotne substancje. Otrzymano 4.09 g (63,9%) produktu w postaci chlorowodoru sulfidu 5-aminopentyl-2',2',2'-trifluoroetylowego **5b** ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 5$).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.17–2.85 (m, 4H), 2.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.80 (szer. s, 2H), 1.72–1.38 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -65.75 (t, $J = 9.9$ Hz).

P r z y k ł a d 7. Synteza sulfidu 5-formamidopentylowo-2',2',2'-trifluoroetylowego 6b ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 5$)



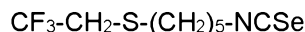
wzór 6b ($m = 0$)

Do kolby zawierającej **5b** ($m = 0$) (0.479 g, 2.38 mmol) dodano 0.53 ml (7.14 mmol) mrówczanu etylu, a następnie ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną (16 h) w atmosferze argonu. Następnie odparowano lotne substancje i oczyszczono metodą preparatywnej chromatografii (PLC) stosując jako eluent mieszaninę $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (20:1). Otrzymano 0,21 g (38%) sulfidu 5-formamidopentyl-2',2',2'-trifluoroetylowego **6b** ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 5$).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.38–3.16 (m, 2H), 3.05 (q, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.73–1.31 (m, 6H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -65.78 (t, $J = 9.9$ Hz).

P r z y k ł a d 8. Synteza sulfidu 5-izoselenocyjanianopentylowo-2',2',2'-trifluoroetylowego 1b ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 5$)



wzór 1b ($m = 0$)

Mieszaninę **6b** ($m = 0$) (0.207 g, 0.90 mmol) z Et_3N (0.39 ml, 3.86 mmol) w 3 ml CH_2Cl_2 z 0.74 g sit molekularnych 4 Å ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu, a następnie wkroplono trifosgen (0.14 g, 0.48 mmol) rozpuszczony w 1 ml CH_2Cl_2 ciągle utrzymując wrzenie. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę wrzenia przez 2.5 h. Po ochłodzeniu dodano sproszkowany selen (0.14 g, 1.81 mmol) i pozostawiono na noc mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 10 h. Po schłodzeniu odsączono pozostały

osad i odparowano lotne substancje. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent CH_2Cl_2 . Otrzymano 0.29 g czystego sulfidu 5-izoselenocyjanianopentylo-2',2',2'-trifluoroetylowego **1b** ($m = 0$, $R_F = \text{CF}_3$, $z = 1$, $x = 2$, $y = 5$) z wydajnością 97%.

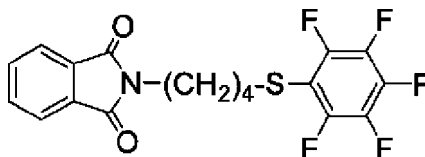
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.89–1.42 (m, 6H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -65.76 (t, $J = 10.0$ Hz).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 290$ [M+1]

HRMS: dla wzoru: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NSSe}$ obliczono: m/z 290.980729, znaleziono: m/z 229.981290.

Przykład 9. Synteza sulfidu 4-N-ftalimidobutylo-5-pentafluorofenyloвого **4c ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{F}_5$, $z = 0$, $y = 4$)**



wzór 4c ($m=0$)

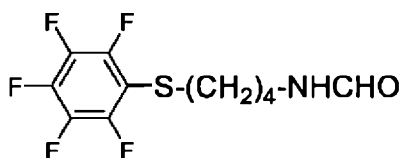
W kolbie przygotowano roztwór MeONa (1.35 g, 24.98 mmol) w 30 ml MeOH. Roztwór schłodzone do 0°C i w atmosferze argonu wkroplono do niego pentafluorofenylotiol (5 g, 24.98 mmol) rozpuszczony w 10 ml MeOH. Pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej, a następnie odparowano lotne substancje. Otrzymany po dodaniu 30 ml 1,2-DME roztwór pentafluorofenylotiolan sodu wkroplono do N-(4-bromobutylo)ftalimidu (12.15 g, 43.06 mmol) rozpuszczonego w 50 ml 1,2-DME. Pozostawiono mieszając w temperaturze pokojowej 48 h. Następnie sączono i odparowano lotne substancje, następnie dodano 50 ml CH_2Cl_2 i ekstrahowano 50 ml H_2O . Ekstrakt organiczny suszono MgSO_4 , po czym rozpuszczalnik usunięto pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany surowy produkt krystalizowano z etanolu. Otrzymano sulfid 4-N-ftalimidobutylo-5-pentafluorofenyloвого **4c** ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{F}_5$, $z = 0$, $y = 4$). Wydajność 7.07 g (70%).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.91–7.63 (m, 4H), 3.68 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.92–1.71 (m, 2H), 1.68–1.47 (m, 2H).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 402$ [M+1]

HRMS: dla wzoru: $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{NO}_2\text{S}$ obliczono: m/z 401.050891, znaleziono: m/z 401.050500.

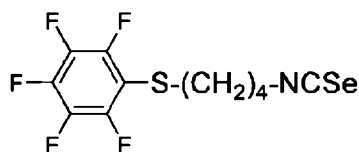
Przykład 10. Synteza sulfidu 4-formamidobutylo-5-pentafluorofenyloвого **6c ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{F}_5$, $z = 0$, $y = 4$)**



wzór 6c ($m=0$)

Do kolby zawierającej sulfid **4c** ($m = 0$) (2.38 g, 5.94 mmol) rozpuszczony w 30 ml EtOH w atmosferze argonu, ogrzewanej do 40°C , wkroplono wodnian hydrazyny (0.3 g, 5.94 mmol) rozpuszczony w 4 ml EtOH. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 4 h, pozostawiono na noc do ostygnięcia w temperaturze pokojowej. Następnie odsączono wytrącony osad, który przemycano schłodzonym EtOH. Po odparowaniu lotnych substancji, dodano 15 ml CHCl_3 i ponownie odsączono osad. Odparowano rozpuszczalnik. Następnie do otrzymanego w ten sposób surowego sulfidu 4-aminobutylo-5-pentafluorofenyloвого **5c** dodano 12 ml mrówczanu etylu i ogrzewano w kolbie wyposażonej w chłodnicę zwrotną w temperaturze wrzenia przez 5 h w atmosferze argonu. Po schłodzeniu odsączono wytrącony osad, a następnie odparowano lotne substancje. Otrzymano 1.48 g (83%) surowego sulfidu 5-formamidopentylo-5-pentafluorofenyloвого **6c** ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{F}_5$, $z = 0$, $y = 4$), który wykorzystano do następnego etapu bez oczyszczania.

P r z y k ł a d 11. Synteza sulfidu 4-izoselenocyjanianobutyloowo-pentafluorofenyłowego 1c ($m = 0$, $R_F = C_6F_5$, $z = 0$, $y = 4$)



wzór 1c ($m=0$)

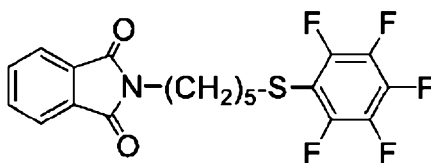
Mieszaninę **6c** ($m = 0$) (1.48 g, 4.95 mmol) z Et_3N (3.6 ml, 26.26 mmol) w 16 ml CH_2Cl_2 z 4.2 g sit molekularnych 4 Å ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu, a następnie wkroplono trifosgen (0.91 g, 3.05 mmol) rozpuszczony w 3 ml CH_2Cl_2 ciągle utrzymując wrzenie. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę wrzenia przez 1.5 h. Po ochłodzeniu dodano sproszkowany selen (0.96 g, 12.21 mmol) i pozostawiono na noc mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 8.5 h. Po schłodzeniu odsączono pozostały osad i odparowano lotne substancje. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę CH_2Cl_2 :heksan (1:1). Otrzymano 0.67 g czystego sulfidu 4-izoselenocyjanianobutyloowo-pentafluorofenyłowego **1c** ($m = 0$, $R_F = C_6F_5$, $z = 0$, $y = 4$) z wydajnością 31%.

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.99–1.79 (m, 2H), 1.78–1.58 (m, 2H).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -131.55 – -132.14 (m), -151.11 – -151.60 (m), -159.46 – -160.20 (m).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 361$ [$M+1$]

P r z y k ł a d 12. Synteza sulfidu 5-N-ftalimidopentylowo-pentafluorofenyłowego 4d ($m = 0$, $R_F = C_6F_5$, $z = 0$, $y = 5$)



wzór 4d ($m=0$)

Przygotowano roztwór metanolanu sodu w metanolu, rozpuszczając sól (0.57 g, 24.99 mmol) w 50 ml MeOH. Roztwór schłodzono do 0°C i w atmosferze argonu wkroplono do niego pentafluorofenylotiol (5 g, 24.98 mmol). Mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Do otrzymanego roztworu dodano następnie N-(5-bromopentyl)ftalimid i pozostawiono mieszając w temperaturze pokojowej przez noc. Odparowano lotne substancje, następnie dodano 50 ml $CHCl_3$ i ekstrahowano 50 ml H_2O . Ekstrakt organiczny suszono $MgSO_4$, po czym rozpuszczalnik usunięto pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany surowy produkt krystalizowano z etanolu. Otrzymano 6.25 g sulfidu 5-N-ftalimidopentylowo-pentafluorofenyłowego **4d** ($m = 0$, $R_F = C_6F_5$, $z = 0$, $y = 5$) z wydajnością 60.3%.

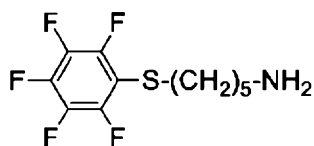
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88–7.64 (m, 4H), 3.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.83–1.33 (m, 6H)

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -131.75 – -132.22 (m), -152.20 – -152.56 (m), -160.11 – -160.62 (m).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 416$ [$M+1$]

HRMS: dla wzoru: $C_{19}H_{14}F_5NO_2S$ obliczono: m/z 415.066541, znaleziono: m/z 415.066470.

P r z y k ł a d 13. Synteza sulfidu 5-aminopentylowo-pentafluorofenyłowego 5d ($m = 0$, $R_F = C_6F_5$, $z = 0$, $y = 5$)

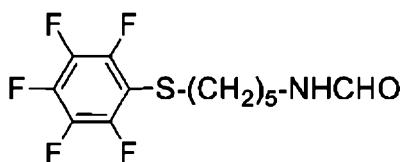
**wzór 5d (m=0)**

Do kolby zawierającej sulfid **4d** ($m = 0$) (2.90 g, 6.98 mmol) rozpuszczony w 50 ml EtOH w atmosferze argonu wkroplono wodzian hydrazyny (0.52 g 10.47 mmol) rozpuszczony w 10 ml EtOH. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc intensywnie mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie odsączono wytrącony osad, który przemywano schłodzonym EtOH. Odpędzono rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie dodano 20 ml CH_2Cl_2 i ponownie sączono. Ponownie odparowano rozpuszczalnik. Następnie ekstrahowano produkt rozpuszczony w 30 ml CHCl_3 nasyconym roztworem KHCO_3 . Po rozdzieleniu, z warstwy organicznej odparowano lotne substancje. Otrzymano surowy 0.86 g (43.4%) sulfid 5-aminopentyl-pentafluorofenylowy **5d** ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{F}_5$, $z = 0$, $y = 5$).

^1H NMR (200 MHz, D_2O) δ 3.06–2.78 (m, 4H), 1.76–1.32 (m, 6H).

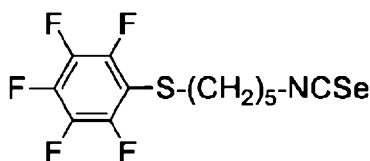
^{19}F NMR (188 MHz, D_2O) δ -133.03 – -133.52 (m), -152.76 – -153.25 (m), -161.17 – -161.74 (m).

P r z y k ł a d 14. Synteza sulfidu 5-formamidopentylowo-pentafluorofenylowego 6d ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{F}_5$, $z = 0$, $y = 5$)

**wzór 6d (m=0)**

Do kolby zawierającej **5d** ($m = 0$) (0.26 g, 0.91 mmol) w atmosferze argonu dodano 10 ml mrówczanu etylu, pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną (5 h). Następnie odparowano lotne. Otrzymano surowy 0.16 g (54.8%) sulfidu 5-formamidopentylowo-pentafluorofenylowego **6d** ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{F}_5$, $z = 0$, $y = 5$), który wykorzystano bez oczyszczania do następnego etapu.

P r z y k ł a d 15. Synteza sulfidu 5-izoselenocyjanianopentylowo-pentafluorofenylowego 1d ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{F}_5$, $z = 0$, $y = 5$)

**wzór 1d (m=0)**

Mieszaninę **6d** ($m = 0$) (0.16 g, 0.50 mmol) z Et_3N (0.3 ml, 2.14 mmol) w 3 ml CH_2Cl_2 z 0.41 g sit molekularnych 4 Å ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu, a następnie wkroplono trifosgen (0.07 g, 0.25 mmol) rozpuszczony w 0.5 ml CH_2Cl_2 ciągle utrzymując wrzenie. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę wrzenia przez 1.5 h. Po ochłodzeniu dodano sproszkowany selen (0.08 g, 0.99 mmol) i pozostawiono na noc mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 8.5 h. Po schłodzeniu odsączono pozostały osad i odparowano lotne substancje. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę CH_2Cl_2 :heksan (1:3). Otrzymano 0.04 g czystego sulfidu 5-izoselenocyjanianopentylowo-pentafluorofenylowego **1d** ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{F}_5$, $z = 0$, $y = 5$) z wydajnością 23%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.82–1.46 (m, 6H).

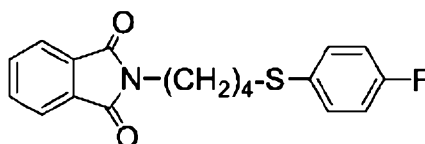
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.61 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.77–1.67 (m, 2H), 1.65–1.48 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -131.71 – -132.11 (m), -151.73 – -152.11 (m), -159.94 – -160.39 (m).

MS (Cl/izobutan): m/z = 375 [$M+1$]

HRMS: dla wzoru: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NSSe}$ obliczono: m/z 374.961898, znaleziono: m/z 374.961640.

Przykład 16. Synteza sulfidu 4-N-ftalimidobutylo-4'-fluorofenyłowego 4e ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 0$, $y = 4$)



wzór 4e ($m=0$)

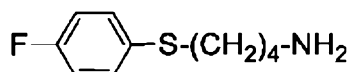
W kolbie przygotowano roztwór MeONa (2.11 g, 39.01 mmol) w 50 ml MeOH. Roztwór schłodzone do -5°C i w atmosferze argonu wkroplono do niego 4-fluorofenylotiol (5 g, 39.01 mmol) rozpuszczony w 15 ml MeOH, a następnie mieszano przez 2 h temperaturze pokojowej, odparowano lotne substancje. Do otrzymanego po dodaniu 40 ml 1,2-DME roztworu 4-fluorofenylotiolanu sodu, schłodzonego do 0°C , wkroplono N-(4-bromobutylo)ftalimid (11.01 g, 39.01 mmol) rozpuszczony w 80 ml 1,2-DME. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę 0°C przez 2 h, a następnie pozostawiono mieszając w temperaturze pokojowej na noc. Odparowano lotne substancje, następnie rozpuszczono w mieszaninie Et_2O :heksan (1:1.5) i odsączono osad. Po odparowaniu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano sulfid 4-N-ftalimidobutylo-4'-fluorofenyłowy **4e** ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_5\text{F}$, $z = 0$, $y = 4$) z wydajnością 12.63 g (98.3%).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.88–7.61 (m, 4H), 7.3–7.20 (m, 2H), 7.0–6.82 (m, 2H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.97–1.70 (m, 2H), 1.70–1.49 (m, 2H).

^{19}F { ^1H } NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -114.95 (s).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -114.81 – -115.16 (m).

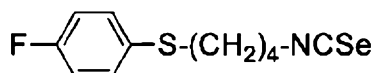
Przykład 17. Synteza sulfidu 4-N-aminobutylo-4'-fluorofenyłowego 5e ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 0$, $y = 4$)



wzór 5e ($m=0$)

Do kolby zawierającej sulfid **4e** ($m = 0$) (12.63 g, 38.35 mmol) rozpuszczony w 150 ml EtOH w atmosferze argonu wkroplono wodzian hydrazyny (1.92 g, 38.35 mmol) rozpuszczony w 10 ml EtOH. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 15 h. Następnie zatężono do objętości 50 ml i sączono. Po odparowaniu lotnych substancji otrzymano 2.48 g (32.5%) surowego sulfidu 4-aminobutylo-4'-fluorofenyłowego **5e** ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_5\text{F}$, $z = 0$, $y = 4$), który bez oczyszczania poddano następnej reakcji.

Przykład 18. Synteza sulfidu 4-N-izoselenocyanianobutylo-4'-fluorofenyłowego 1e ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 0$, $y = 4$)



wzór 1e ($m=0$)

Do kolby zawierającej **5d** ($m = 0$) (1.07 g, 5.35 mmol) w atmosferze argonu dodano 12 ml mrówczanu etylu, a następnie ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną (8 h). Następnie odparowano lotne substancje. Otrzymany w ten sposób surowy sulfid 4-formamidobutylo-4'-fluorofenyłowy **6e** ($m = 0$, $R_F = C_6H_5F$, $z = 0$, $y = 4$) zmieszano z Et_3N (3.2 ml, 23.02 mmol), 16 ml CH_2Cl_2 oraz 4 g sit molekularnych 4 Å ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu, a następnie wkroplono trifosgen (0.79 g, 2.68 mmol) rozpuszczony w 4 ml CH_2Cl_2 ciągle utrzymując wrzenie. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę wrzenia przez 2 h. Po ochłodzeniu dodano sproszkowany selen (0.84 g, 10.71 mmol) i pozostawiono na noc mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 12 h. Po schłodzeniu odsączono pozostały osad i odparowano lotne substancje. Następnie do mieszaniny poreakcyjnej dodano 20 ml CH_2Cl_2 i ekstrahowano H_2O , następnie warstwę wodną ekstrahowano 2x10 ml CH_2Cl_2 . Zebrane warstwy organiczne suszono bezwodnym $MgSO_4$, odsączono, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent CH_2Cl_2 . Otrzymano 0.05 g czystego sulfidu 4-izoselenocyjanianobutylo-4'-fluorofenyłowego **1e** ($m = 0$, $R_F = C_6H_5F$, $z = 0$, $y = 4$) z wydajnością 3.3%.

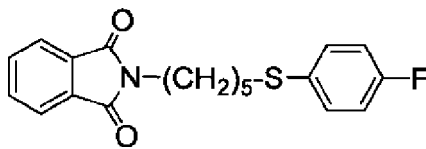
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44–7.28 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 12.0, 5.1$ Hz, 2H), 3.62 (t, $- = 6.2$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.96–1.59 (m, 4H).

$^{19}F\{^1H\}$ NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -114.37 (s).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -114.22 – -114.51 (m).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 289$ [M+1]

P r z y k ł a d 19. Synteza sulfidu 4-N-ftalimidopentylowo-4'-fluorofenyłowego 4f ($m = 0$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 0$, $y = 5$)



wzór 4f ($m=0$)

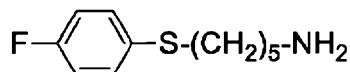
W kolbie przygotowano roztwór $MeONa$ (2.11 g, 39.01 mmol) w 50 ml $MeOH$. Roztwór schłodzone do $-5^\circ C$ i w atmosferze argonu wkroplono do niego 4-fluorofenylotiol (5 g, 39.01 mmol) rozpuszczony w 15 ml $MeOH$, a następnie mieszano przez 2 h temperaturze pokojowej, odparowano lotne substancje. Do otrzymanego po dodaniu 40 ml 1,2-DME roztworu 4-fluorofenylotiolanu sodu, schłodzonego do $0^\circ C$, wkroplono N-(5-bromopentyl)ftalimid (11.55 g, 39.01 mmol) rozpuszczony w 80 ml 1,2-DME. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę $0^\circ C$ przez 2 h, a następnie pozostawiono mieszając w temperaturze pokojowej na noc. Odparowano lotne substancje, następnie rozpuszczono w mieszaninie Et_2O :heksan (1:1.5) i odsączono osad. Po odparowaniu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano sulfid 5-N-ftalimidopentylowo-4'-fluorofenyłowy **4f** ($m = 0$, $R_F = C_6H_5F$, $z = 0$, $y = 5$) z wydajnością 13.02 g (97.2%).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91–7.59 (m, 4H), 7.37–7.18 (m, 1H), 7.03–6.82 (m, 2H), 3.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.81–1.53 (m, 4H), 1.53–1.31 (m, 2H).

$^{19}F\{^1H\}$ NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -115.31 (s).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ 115.17 – -115.46 (m).

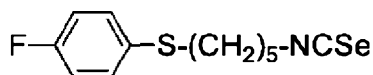
P r z y k ł a d 20. Synteza sulfidu 5-aminopentylowo-4'-fluorofenyłowego 5f ($m = 0$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 0$, $y = 5$)



wzór 5f ($m=0$)

Do kolby zawierającej sulfid **4f** ($m = 0$) (13.02 g, 37.91 mmol) rozpuszczony w 150 ml EtOH w atmosferze argonu wkroplono wodzian hydrazyny (1.90 g 37.91 mmol) rozpuszczony w 10 ml EtOH. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 15 h. Następnie zatężono do objętości 50 ml i sączone. Po odparowaniu lotnych substancji otrzymano 2.22 g (27.5 %) surowego sulfidu 5-aminopentylowo-4'-fluorofenylnego **5f** ($m = 0$, $R_F = C_6H_5F$, $z = 0$, $y = 5$), który bez oczyszczania poddano następnej reakcji.

P r z y k ł a d 21. Synteza sulfidu 5-izoselenocyjanianopentylowo-4'-fluorofenylnego 1f ($m = 0$, $R_F = C_6H_5F$, $z = 0$, $y = 5$)



wzór 1f ($m=0$)

Do kolby zawierającej **5f** ($m = 0$) (0.90 g, 4.21 mmol) w atmosferze argonu dodano 10 ml mrówczanu etylu, a następnie ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną (8 h). Następnie odparowano lotne substancje. Otrzymany w ten sposób surowy sulfid 5-formamidopentylowo-4'-fluorofenylny **6f** ($m = 0$, $R_F = C_6H_5F$, $z = 0$, $y = 5$) zmieszano z Et_3N (2.5 ml, 18.1 mmol), 13 ml CH_2Cl_2 oraz 3.3 g sit molekularnych 4 Å ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu, a następnie wkroplono trifosgen (0.62 g, 2.1 mmol) rozpuszczony w 3 ml CH_2Cl_2 ciągle utrzymując wrzenie. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę wrzenia przez 2 h. Po ochłodzeniu dodano sproszkowany selen (0.66 g, 8.42 mmol) i pozostawiono na noc mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 12 h. Po schłodzeniu odsączono pozostały osad i odparowano lotne substancje. Następnie do mieszaniny poreakcyjnej dodano 20 ml CH_2Cl_2 i ekstrahowano H_2O , następnie warstwę wodną ekstrahowano 2x10 ml CH_2Cl_2 . Zebrane warstwy organiczne suszono bezwodnym $MgSO_4$, odsączono, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CH_2Cl_2 :heksan w gradiencie. Otrzymano 0.05 g czystego sulfidu 5-izoselenocyjanianopentylowo-4'-fluorofenylnego **1f** ($m = 0$, $R_F = C_6H_5F$, $z = 0$, $y = 5$) z wydajnością 4.3%.

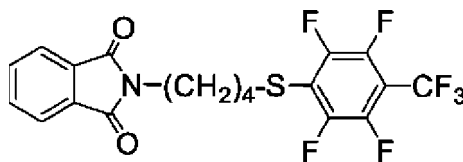
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.27 (m, 2H), 7.05–6.91 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.84–1.41 (m, 6H).

$^{19}F\{^1H\}$ NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -114.85 (s).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -114.85 (dq, $J = 8.7, 5.3$ Hz).

MS (CI/izobutan): $m/z = 304$ [$M+1$]

P r z y k ł a d 22. Synteza sulfidu 4-N-ftalimidobutylowo-4'-(trifluorometylo)-2,3,5,6-tetrafluorofenylnego 4g ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)_4$, $z = 0$, $y = 4$)



wzór 4g ($m=0$)

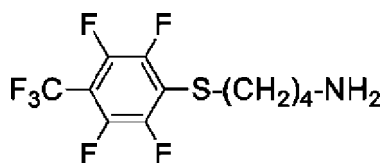
W kolbie przygotowano roztwór MeONa (1.05 g, 19.39 mmol) w 40 ml MeOH. Roztwór schłodzone do $-5^\circ C$ i w atmosferze argonu wkroplono do niego 4-(trifluorometylo)-2,3,5,6-tetrafluorofenylotiol (4.85 g, 19.39 mmol) rozpuszczony w 10 ml MeOH, a następnie mieszano przez 2 h w temperaturze pokojowej, odparowano lotne substancje. Do otrzymanego po dodaniu 30 ml 1,2-DME roztworu 4-(trifluorometylo)-2,3,5,6-tetrafluorofenylotiolanu sodu, schłodzonego do $0^\circ C$, wkroplono N-(4-bromobu-

tylo)ftalimid (5.47 g, 19.39 mmol) rozpuszczony w 40 ml 1,2-DME. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę 0°C przez 2 h, a następnie pozostawiono mieszając w temperaturze pokojowej na noc. Odparowano lotne substancje, następnie rozpuszczono w 50 ml CHCl₃ i ekstrahowano 50 ml H₂O. Ekstrakt organiczny suszono bezwodnym MgSO₄, sączono i odpędzono lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 4-N-ftalimidobutylo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylo-**4g** ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)F_4$, $z = 0$, $y = 4$) z wydajnością 8.65 g (98.8%).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.88–7.66 (m, 4H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.94–1.74 (m, 2H), 1.74–1.56 (m, 2H).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -55.59 (t, $J = 21.7$ Hz), -131.61 – -132.02 (m), -139.43 – -140.09 (m).

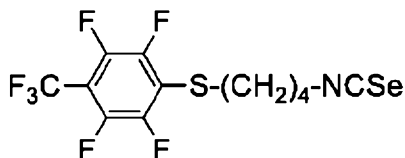
P r z y k ł a d 23. Synteza sulfidu 4-aminobutylo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylo-5g** ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)F_4$, $z = 0$, $y = 4$)**



wzór 5g ($m=0$)

Do kolby zawierającej sulfid **4g** ($m = 0$) (8.65 g, 19.16 mmol) rozpuszczony w 100 ml EtOH w atmosferze argonu wkroplono wodzian hydrazyny (0.96 g 19.16 mmol) rozpuszczony w 10 ml EtOH. Mieszanie reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 15 h. Następnie zatężono do objętości 50 ml i sączono. Po odparowaniu lotnych substancji otrzymano 2.93 g (47%) surowego sulfidu 4-N-aminobutylo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylo-**5g** ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)F_4$, $z = 0$, $y = 4$), który bez oczyszczania poddano następnej reakcji.

P r z y k ł a d 24. Synteza sulfidu 4-izoselenocyjanianobutylo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylo-1g** ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)F_4$, $z = 0$, $y = 4$)**



wzór 1g ($m=0$)

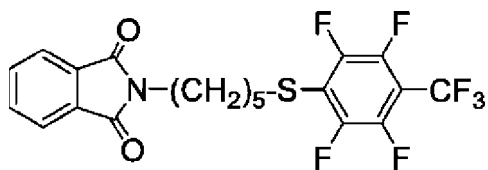
Do kolby zawierającej **5g** ($m = 0$) (1.31 g, 4.09 mmol) w atmosferze argonu dodano 10 ml mrówczanu etylu, a następnie ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną (8 h). Następnie odparowano lotne substancje. Otrzymany w ten sposób surowy sulfid 4-formamidobutylo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylo-**6g** ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)F_4$, $z = 0$, $y = 4$) zmieszano z Et₃N (2.45 ml, 17.59 mmol), 13 ml CH₂Cl₂ oraz 3 g sit molekularnych 4 Å ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu, a następnie wkroplono trifosgen (0.61 g, 2.04 mmol) rozpuszczony w 3 ml CH₂Cl₂ ciągle utrzymując wrzenie. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę wrzenia przez 2 h. Po ochłodzeniu dodano sproszkowany selen (0.64 g, 8.18 mmol) i pozostawiono na noc mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia 5 przez 12 h. Po schłodzeniu odsączono pozostały osad i odparowano lotne substancje. Następnie do mieszaniny poreakcyjnej dodano 20 ml CH₂Cl₂ i ekstrahowano H₂O, następnie warstwę wodną ekstrahowano 2x10 ml CH₂Cl₂. Zebrane warstwy organiczne suszono bezwodnym MgSO₄, sączono, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CH₂Cl₂:heksan w gradiencie. Otrzymano 0.12 g czystego sulfidu 4-izoselenocyjanianobutylo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylo-**1g** ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)F_4$, $z = 0$, $y = 4$) z wydajnością 7.3%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.65 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.01–1.65 (m, 4H).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -55.64 (t, $J = 21.7$ Hz), -131.64 – -131.93 (m), -138.91 – -139.57 (m).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 412$ [M+1]

P r z y k ł a d 25. Synteza sulfidu 5-N-ftalimidopentylowo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylowego 4h ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)_4$, $z = 0$, $y = 5$)



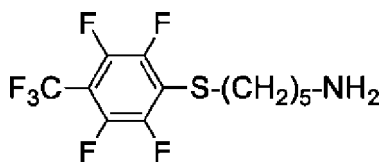
wzór 4h (m=0)

W kolbie przygotowano roztwór MeONa (1.05 g, 19.39 mmol) w 40 ml MeOH. Roztwór schłodzone do -5°C i w atmosferze argonu wkroplono do niego 4-(trifluorometylo)-2,3,5,6-tetrafluorofenylotiol (4.85 g, 19.39 mmol) rozpuszczony w 10 ml MeOH, a następnie mieszano przez 2 h w temperaturze pokojowej, odparowano lotne substancje. Do otrzymanego po dodaniu 30 ml 1,2-DME roztworu 4-(trifluorometylo)-2,3,5,6-tetrafluorofenylotiolanu sodu, schłodzonego do 0°C , wkroplono N-(5-bromopentyl)ftalimid (5.74 g, 19.39 mmol) rozpuszczony w 40 ml 1,2-DME. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę 0°C przez 2 h, a następnie pozostawiono mieszając w temperaturze pokojowej na noc. Odparowano lotne substancje, następnie rozpuszczono w 50 ml CHCl_3 i ekstrahowano 50 ml H_2O . Ekstrakt organiczny suszono bezwodnym MgSO_4 , sączono i odpędzono lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 5-N-ftalimidopentylowo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylowy **4h** ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)_4$, $z = 0$, $y = 5$) z wydajnością 8.99 g (99.6%).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.89–7.64 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.82–1.56 (m, 2H), 1.54–1.36 (m, 1H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -55.58 (t, $J = 21.7$ Hz), -131.90 – -132.41 (m), -139.56 – -140.35 (m).

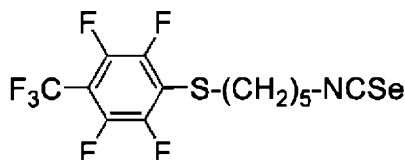
P r z y k ł a d 26. Synteza sulfidu 5-aminopentylowo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylowego 5h ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)_4$, $z = 0$, $y = 5$)



wzór 5h (m=0)

Do kolby zawierającej sulfid **4h** ($m = 0$) (8.99 g, 19.33 mmol) rozpuszczony w 100 ml EtOH w atmosferze argonu wkroplono wodzian hydrazyny (0.97 g, 19.43 mmol) rozpuszczony w 10 ml EtOH. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 15 h. Następnie zatężono do objętości 50 ml i sączono. Po odparowaniu lotnych substancji otrzymano 1.73 g (26.7%) surowego sulfidu 5-N-aminopentylowo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylowego **5h** ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)_4$, $z = 0$, $y = 5$), który bez oczyszczania poddano następnej reakcji.

P r z y k ł a d 27. Synteza sulfidu 5-izoselenocyanianopentylowo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylowego 1h ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)_4$, $z = 0$, $y = 5$)



wzór 1h (m=0)

Do kolby zawierającej **5h** ($m = 0$) (0.82 g, 2.46 mmol) w atmosferze argonu dodano 10 ml mrówczanu etylu, a następnie ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną (8 h). Następnie odparowano lotne

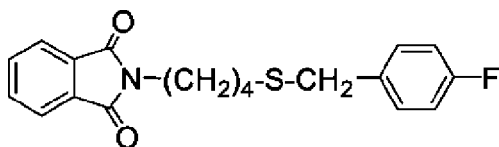
substancje. Otrzymany w ten sposób 5-formamidopentylowo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenyłowy **6h** ($m = 0$, $R_F = C_6(CF_3)F_4$, $z = 0$, $y = 5$) zmieszano z Et_3N (1.47 ml, 10.58 mmol), 8 ml CH_2Cl_2 oraz 2 g sit molekularnych 4 Å ogrzano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu, a następnie wdroplono trifosgen (0.36 g, 1.23 mmol) rozpuszczony w 2 ml CH_2Cl_2 ciągle utrzymując wrzenie. Po zakończeniu wkraplania utrzymywano temperaturę wrzenia przez 2 h. Po ochłodzeniu dodano sproszkowany selen (0.39 g, 4.92 mmol) i pozostawiono na noc mieszając w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 12 h. Po schłodzeniu odsączono pozostały osad i odparowano lotne substancje. Następnie do mieszaniny poreakcyjnej dodano 20 ml CH_2Cl_2 i ekstrahowano H_2O , następnie warstwę wodną ekstrahowano 2x10 ml CH_2Cl_2 . Zebrane warstwy organiczne suszono bezwodnym $MgSO_4$, odsączono, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CH_2Cl_2 :heksan w gradiencie. Otrzymano 0.25 g czystego sulfidu 5-izoselenocyjanianopentylowo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenyłowego **1h** ($R_F = C_6(CF_3)F_4$, $z = 0$, $y = 4$) z wydajnością 23.5%.

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.87–1.44 (m, 6H).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -55.62 (t, $J = 21.7$ Hz), -131.7– -132.09 (m), -139.30 – -139.98 (m).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 426$ [M+1]

Przykład 28. Synteza sulfidu 4-N-ftalimidobutylowo-4'-fluorobenzylowego 4i ($m = 0$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 1$, $y = 4$, $x = 2$)



wzór 4i ($m=0$)

W kolbie przygotowano roztwór $MeONa$ (1.10 g, 20.31 mmol) w 20 ml $MeOH$. Roztwór schłodzone do $0^\circ C$ i w atmosferze argonu wdroplono do niego 4-fluorobenzylotiol (2.89 g, 20.31 mmol) rozpuszczony w 16 ml $MeOH$, a następnie mieszano przez 1 h w temperaturze pokojowej. Do roztworu 4-fluorobenzylotiolanu sodu dodano N-(4-bromobutyl)ftalimid (5.73 g, 20.31 mmol). Po dodaniu, pozostawiono mieszając w temperaturze pokojowej na weekend. Odparowano lotne substancje, następnie rozpuszczono w 50 ml CH_2Cl_2 , ekstrahowano 50 ml H_2O , po rozdzielaniu warstwę organiczną suszono bezwodnym $MgSO_4$, odsączono i odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CH_2Cl_2 :heksan w gradiencie. Otrzymano siarczek 4-N-ftalimidobutylowo-4'-fluorobenzylowy **4i** ($m = 0$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 1$, $y = 4$, $x = 2$) z wydajnością 6.35 g (91.1%).

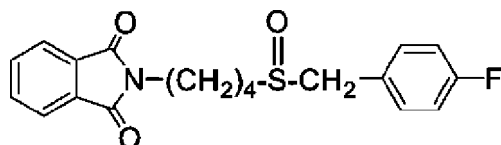
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88–7.64 (m, 4H), 7.30–7.17 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.72–3.60 (m, 4H), 2.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.82–1.48 (m, 4H).

$^1H\{^{19}F\}$ NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92–7.60 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.82–1.47 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -114.97 – -115.26 (m).

$^{19}F\{^1H\}$ NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -115.12 (s).

Przykład 29. Synteza sulfotlenku 4-N-ftalimidobutylowo-4'-fluorobenzylowego 4i ($m = 1$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 1$, $y = 4$, $x = 2$)



wzór 4i ($m=1$)

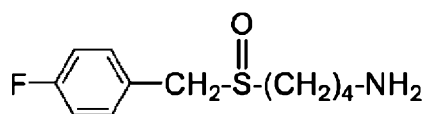
Do kolby okrągłodennej, schładzanej do -20°C , zawierającej **4i** ($m = 0$) (5.03 g, 14.66 mmol) rozpuszczonego w 40 ml chlorku metylenu w atmosferze argonu wkroplono powoli kwas metachloronadbenzoesowy (2.52 g, 14.66 mmol) rozpuszczony w 50 ml chlorku metylenu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę reakcyjną schładzano jeszcze przez 0.5 h, następnie przez 1 h w temperaturze pokojowej. Mieszaninę ekstrahowano nasyconym roztworem NaHCO_3 , ekstrakt organiczny suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ w gradiencie. Otrzymano 3.69 g czystego sulfotlenku 4-N-ftalimidobutylo-4'-fluorobenzylowego **4i** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 1$, $y = 4$, $x = 2$) z wydajnością 70.1%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.87–7.64 (m, 4H), 7.33–7.17 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.74–2.48 (m, 2H), 1.99–1.70 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -112.47 – -112.75 (m).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -112.60 (s).

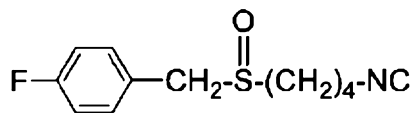
P r z y k ł a d 30. Synteza sulfotlenku 4-aminobutylo-4'-fluorobenzylowego 5i ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 1$, $y = 4$, $x = 2$)



wzór 5i ($m=1$)

Do kolby zawierającej sulfotlenek **4i** ($m = 1$) (3.07 g, 8.54 mmol) rozpuszczony w 60 ml EtOH w atmosferze argonu wkroplono wodzian hydrazyny (0.51 g, 10.25 mmol). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na weekend. Odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem, następnie dodano 30 ml H_2O , zakwaszono stężonym HCl i sączono przez Celite-545. Następnie zalkalizowano przy użyciu wodnego roztworu NaOH i ekstrahowano trzykrotnie CH_2Cl_2 . Warstwę organiczną suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono. Po odparowaniu lotnych substancji otrzymano 1.09 g (42%) surowego sulfotlenku 4-N-aminobutylo-4'-fluorobenzylowego **5i** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 1$, $y = 4$, $x = 2$), który bez oczyszczania poddano następnej reakcji.

P r z y k ł a d 31. Synteza sulfotlenku 4-izocyjanobutylo-4'-fluorobenzylowego 7i ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 1$, $y = 4$, $x = 2$)



wzór 7i ($m=1$)

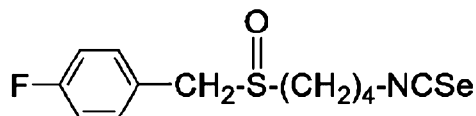
Do osłoniętej od dostępu światła kolby zawierającej 1.33 ml 50 % roztwór NaOH ogrzewanej do 45°C , w atmosferze argonu, wkroplono powoli mieszaninę sulfotlenku **5i** ($m = 1$) (0.99 g, 3.31 mmol), CHCl_3 (0.39 g, 3.31 mmol), chlorku trietylobutyloamoniowego (TEBAC) (24 mg) w 4 ml CH_2Cl_2 . Mieszaninę reakcyjną ogrzewano (45°C) przez 8 h intensywnie mieszając pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu. Oddzielono od siebie warstwy, warstwę wodną ekstrahowano trzykrotnie po 10 ml CH_2Cl_2 . Ekstrakt organiczny suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono i odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ w gradiencie. Otrzymano 0.20 g czystego sulfotlenku 4-izocyjanobutylo-4'-fluorobenzylowego **7i** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 1$, $y = 4$, $x = 2$) z wydajnością 19.6%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.20 (m, 2H), 7.17–6.99 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.06–1.74 (m, $J = 11.6, 6.8$ Hz, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -112.20 – -112.43 (m).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -112.32 (s).

Przykład 32. Synteza sulfotlenku 4-izoselenocyjanianobutylo-4'-fluorobenzylowego 1i ($m = 1$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 1$, $y = 4$, $x = 2$)



wzór 1i ($m=1$)

W kolbie okrągłodennej osłoniętej od dostępu światła, w atmosferze argonu, umieszczono sulfotlenek **7i** ($m = 1$) (0.19 g, 0.79 mmol), sproszkowany selen (0.07 g, 0.87 mmol) w 5 ml THF. Następnie wkroplono Et_3N (0.08 g, 0.79 mmol) i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, intensywnie mieszając przez 3.5 h. Pozostawiono na weekend mieszając w temperaturze pokojowej. Odsączono pozostały selen przez Celite-545, odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników $CH_2Cl_2:MeOH$ (20:1). Otrzymano 0.18 g czystego sulfotlenku 4-izoselenocyjanianobutylo-4'-fluorobenzylowego **1i** ($m = 1$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 1$, $y = 4$, $x = 2$) z wydajnością 81.7%.

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.20 (m, 2H), 7.08 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.06–1.74 (m, 4H).

$^1H\{^{19}F\}$ NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.03–1.77 (m, 4H).

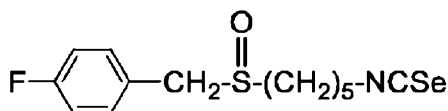
^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -112.18 – -112.37 (m).

$^{19}F\{^1H\}$ NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -112.27 (s).

MS (EI): $m/z = 318$ [M]

HRMS: dla wzoru: $C_{12}H_{14}NOFSSe$ obliczono: m/z 318.994290, znaleziono: m/z 318.994290.

Przykład 33. Synteza sulfidu 5-N-ftalimidopentylowo-4'-fluorobenzylowego 4j ($m = 0$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$)



wzór 1j ($m=1$)

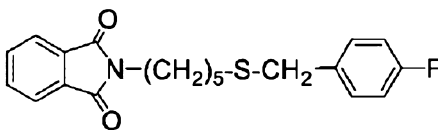
W kolbie przygotowano roztwór $MeONa$ (1.10 g, 20.31 mmol) w 20 ml $MeOH$. Roztwór schłodzono do $0^\circ C$ i w atmosferze argonu wkroplono do niego 4-fluorobenzylotiol (2.89 g, 20.31 mmol) rozpuszczony w 16 ml $MeOH$, a następnie mieszano przez 1 h w temperaturze pokojowej. Do roztworu 4-fluorobenzylotiolanu sodu dodano N-(5-bromopentyl)ftalimid (5.47 g, 18.45 mmol). Po dodaniu, pozostawiono mieszając w temperaturze pokojowej na weekend. Odparowano lotne substancje, następnie rozpuszczono w 50 ml CH_2Cl_2 , ekstrahowano 50 ml H_2O , po rozdzieleniu warstwę organiczną suszono bezwodnym $MgSO_4$, odsączono i odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CH_2Cl_2 :heksan w gradiencie. Otrzymano sulfid 4-N-ftalimidobutylo-4'-fluorobenzylowy **4i** ($m = 0$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$) z wydajnością 5.82 g (88.3%).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92–7.60 (m, 4H), 7.35–7.17 (m, 2H), 6.97 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.66 (m, 4H), 2.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.75–1.50 (m, 4H), 1.50–1.23 (m, 2H).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -115.12 – -115.32 (m).

$^{19}F\{^1H\}$ NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -115.22 (s).

P r z y k ł a d 34. Synteza sulfotlenku 5-N-ftalimidopentylowo-4'-fluorobenzylowego 4j
($m = 1$, $R_F = C_6H_4F_1$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$)



wzór 4j ($m=0$)

Do kolby okrągłodennej, schłodzonej do -20°C , zawierającej **4j** ($m = 0$) (4.49 g, 12.57 mmol) rozpuszczonego w 30 ml chlorku metylenu w atmosferze argonu wkroplono powoli kwas metachloronadbenzoesowy (2.16 g, 12.57 mmol) rozpuszczony w 40 ml chlorku metylenu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę reakcyjną schładzano jeszcze przez 0.5 h, następnie przez 1 h w temperaturze pokojowej. Mieszaninę ekstrahowano nasyconym roztworem NaHCO_3 , ekstrakt organiczny suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ w gradiencie. Otrzymano 2.84 g czystego sulfotlenku 5-N-ftalimidopentylowo-4'-fluorobenzylowego **4j** ($m = 1$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$) z wydajnością 60.7%.

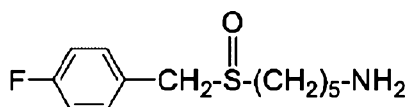
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.89–7.65 (m, 4H), 7.32–7.19 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.61–2.45 (m, 2H), 1.97–1.34 (m, 6H).

$^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.91–7.66 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.63–2.47 (m, 2H), 1.93–1.32 (m, 6H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -112.67 (tt, $J = 8.3$, 5.3 Hz), -162.83 (s), -211.45 (s).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -112.67 (s).

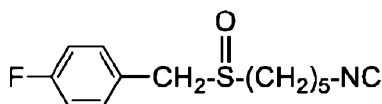
P r z y k ł a d 35. Synteza sulfotlenku 5-aminopentylowo-4'-fluorobenzylowego 5j ($m = 1$, $R_F = C_6H_4F_1$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$)



wzór 5j ($m=1$)

Do kolby zawierającej sulfotlenek **4j** ($m = 1$) (2.84 g, 7.60 mmol) rozpuszczony w 50 ml EtOH w atmosferze argonu wkroplono wodzian hydrazyny (0.46 g, 9.13 mmol). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na weekend. Odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem, następnie dodano 30 ml H_2O , zakwaszono stężonym HCl i sączone przez Celite-545. Następnie zalkalizowano przy użyciu wodnego roztworu NaOH i ekstrahowano trzykrotnie CH_2Cl_2 . Warstwę organiczną suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono. Po odparowaniu lotnych substancji otrzymano 1.41 g (76%) surowego sulfotlenku 5-N-aminopentylowo-4'-fluorobenzylowego **5j** ($m = 1$, $R_F = C_6H_4F$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$), który bez oczyszczania poddano następnej reakcji.

P r z y k ł a d 36. Synteza sulfotlenku 5-izocyjanopentylowo-4'-fluorobenzylowego 7j
($m = 1$, $R_F = C_6H_4F_1$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$)



wzór 7j ($m=1$)

Do osłoniętej od dostępu światła kolby zawierającej 2.33 ml 50% roztwór NaOH ogrzewanej do 45°C , w atmosferze argonu, wkroplono powoli mieszaninę sulfotlenku **5j** ($m = 1$) (1.41 g, 5.82 mmol), CHCl_3 (0.69 g, 5.82 mmol), chlorku trietylobutyloamoniowego (TEBAC) (20 mg) w 5 ml CH_2Cl_2 . Mieszaninę reakcyjną ogrzewano (45°C) przez 3 h intensywnie mieszając pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu. Następnie pozostawiono na weekend w temperaturze pokojowej. Oddzielono od siebie

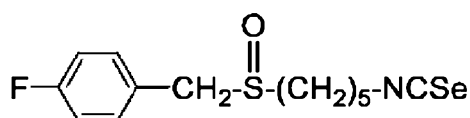
warstwy, warstwę wodną ekstrahowano trzykrotnie po 15 ml CH_2Cl_2 . Ekstrakt organiczny suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono i odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (100:1). Otrzymano 0.27 g czystego sulfotlenku 5-N-izocyjanopentylowo-4'-fluorobenzylowego **7j** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$) z wydajnością 18.7%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.19 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.64–2.48 (m, 2H), 1.94–1.47 (m, 6H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -112.36 – -112.56 (m).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -112.46 (s).

P r z y k ł a d 37. Synteza sulfotlenku 5-izoselenocyjanianopentylowo-4'-fluorobenzylowego 1j ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$)



wzór 1j (m=1)

W kolbie okrągłodennej osłoniętej od dostępu światła, w atmosferze argonu, umieszczono sulfotlenek **7j** ($m = 1$) (0.15 g, 0.57 mmol), sproszkowany selen (0.05 g, 0.63 mmol) w 5 ml THF. Następnie wdroplono Et_3N (0.06 g 0.57 mmol) i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, intensywnie mieszając przez 4 h. Pozostawiono na weekend mieszając w temperaturze pokojowej. Odsączono pozostały selen przez Celite-545, odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (20:1). Otrzymano 0.18 g czystego sulfotlenku 5-izoselenocyjanianopentylowo-4'-fluorobenzylowego **1j** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$) z wydajnością 93.7%.

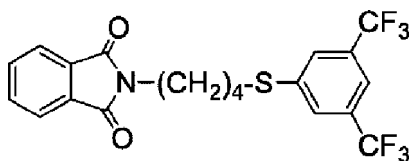
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.19 (m, 2H), 7.08 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.61 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.64–2.49 (m, 2H), 1.91–1.43 (m, 6H).

$^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.19 (m, 2H), 7.12–7.02 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.66–2.48 (m, 2H), 1.91–1.43 (m, 6H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -112.29 – -112.58 (m).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -112.43 (s).

P r z y k ł a d 38. Synteza sulfidu 4-N-ftalimidobutylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego 4k ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 4$)



wzór 4k (m=0)

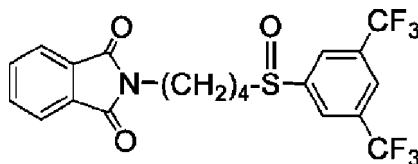
W kolbie przygotowano roztwór MeONa (1.04 g, 19.30 mmol) w 15 ml MeOH . Roztwór schłodzone do 0°C i w atmosferze argonu wdroplono do niego 3,5-bis-(trifluorometylo)benzenotiol (4.75 g, 19.30 mmol) rozpuszczony w 10 ml MeOH , a następnie mieszano przez 3 h w temperaturze pokojowej. Do roztworu 3,5-bis-(trifluorometylo)benzenotiolanu sodu dodano N-(4-bromobutyl)ftalimid (5.44 g, 19.30 mmol). Po dodaniu, pozostawiono mieszając w temperaturze pokojowej na weekend. Odparowano lotne substancje, następnie rozpuszczono w 50 ml CH_2Cl_2 i odsączono, osad przemyto CH_2Cl_2 , ponownie odparowano rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CH_2Cl_2 :heksan w gradiencie. Otrzymano sulfid 4-N-ftalimidobutylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowy **4k** ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 4$) z wydajnością 8.55 g (99.1%).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.88–7.68 (m, 4H), 7.65 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 3.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.98–1.62 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -62.41 (s).

MS (CE): $m/z = 447$ [M]

P r z y k ł a d 39. Synteza sulfotlenku 4-N-ftalimidobutylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylo-owego 4k ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 4$)



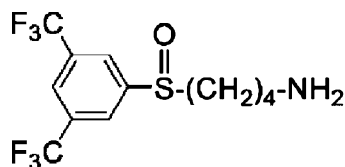
wzór 4k ($m=1$)

Do kolby okrągłodennej, schłodzonej do -15°C , zawierającej sulfid **4k** ($m = 0$) (4.54 g, 10.16 mmol) rozpuszczony w 25 ml chlorku metylenu w atmosferze argonu wklepiono powoli kwas metachloronadbenzoesowy (1.75 g, 10.16 mmol) rozpuszczony w 30 ml chlorku metylenu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę reakcyjną schładzano jeszcze przez 0.5 h, następnie przez 2.5 h w temperaturze pokojowej. Mieszaninę ekstrahowano nasyconym roztworem NaHCO_3 , ekstrakt organiczny suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ w gradencji. Otrzymano 4.49 g czystego sulfotlenku 4-N-ftalimidobutylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylo-owego **4k** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 4$) z wydajnością 95.3%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87–7.67 (m, 4H), 3.71 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.09–2.80 (m, 2H), 2.01–1.75 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -62.22 (s).

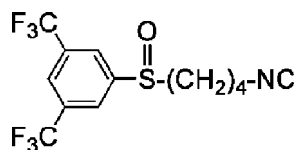
P r z y k ł a d 40. Synteza sulfotlenku 4-aminobutylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylo-owego 5k ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$)



wzór 5k ($m=1$)

Do kolby zawierającej sulfotlenek **4k** ($m = 1$) (3.12 g, 6.73 mmol) rozpuszczony w 60 ml EtOH w atmosferze argonu wklepiono wodzian hydrazyny (0.40 g, 8.07 mmol). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na weekend. Odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem, następnie dodano 30 ml H_2O , zakwaszono stężonym HCl i sączono przez Celite-545. Następnie zalkalizowano przy użyciu wodnego roztworu NaOH i ekstrahowano trzykrotnie CH_2Cl_2 . Warstwę organiczną suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono. Po odparowaniu lotnych substancji otrzymano 1.28 g (56.9%) surowego sulfotlenku 4-aminobutylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylo-owego **5k** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 4$), który bez oczyszczania poddano następnej reakcji.

P r z y k ł a d 41. Synteza sulfotlenku 4-izocyjanobutylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylo-owego 7k ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 4$).



wzór 7k ($m=1$)

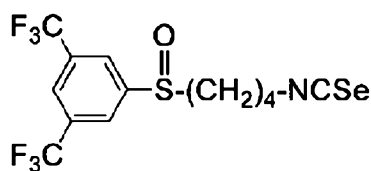
Do osłoniętej od dostępu światła kolby zawierającej 0.99 ml 50% roztwór NaOH ogrzewanej do 45°C, w atmosferze argonu, wdroplono powoli mieszaninę sulfotlenku **5k** ($m = 1$) (0.82 g, 2.45 mmol), CHCl_3 (0.29 g, 2.45 mmol), chlorku trietylobutyloamoniowego (TEBAC) (9 mg) w 3 ml CH_2Cl_2 . Mieszaninę reakcyjną ogrzewano (45°C) przez 8 h intensywnie mieszając pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu. Następnie pozostawiono na weekend w temperaturze pokojowej. Oddzielono od siebie warstwy, warstwę wodną ekstrahowano trzykrotnie po 15 ml CH_2Cl_2 . Ekstrakt organiczny suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono i odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CH_2Cl_2 :MeOH w gradiencie. Otrzymano 0.30 g czystego sulfotlenku 4-izocyjanobutylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenyloвого **7k** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 4$) z wydajnością 36%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 3.46 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.08–2.77 (m, 2H), 2.00–1.76 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -62.25 (s).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 344$ [M+1]

P r z y k ł a d 42. Synteza sulfotlenku 4-N-izoselenocyjanianobutylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenyloвого 1k ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 4$)



wzór 1k ($m=1$)

W kolbie okrągłodennej osłoniętej od dostępu światła, w atmosferze argonu, umieszczono sulfotlenek **7k** ($m = 1$) (0.20 g, 0.58 mmol) i sproszkowany selen (0.05 g, 0.64 mmol) w 5 ml THF. Następnie wdroplono Et_3N (0.06 g, 0.58 mmol) i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, intensywnie mieszając przez 5.5 h. Pozostawiono na weekend mieszając w temperaturze pokojowej. Odsączono pozostały selen przez Celite-545, odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CH_2Cl_2 :MeOH (20:1). Otrzymano 0.20 g czystego sulfotlenku 4-izoselenocyjanianobutylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenyloвого **1k** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 4$) z wydajnością 81.3%.

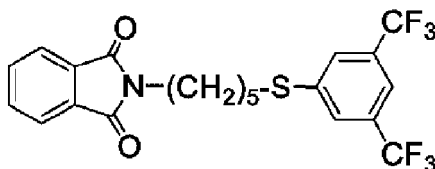
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 3.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.10–2.71 (m, 2H), 2.15–1.73 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -62.22 (s).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 423$ [M+1]

HRMS: dla wzoru: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NOSelF}_6$ obliczono: m/z 422.963051, znaleziono: m/z 422.962220.

P r z y k ł a d 43. Synteza sulfidu 5-N-ftalimidopentylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego 4l ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 5$)



wzór 4l ($m=0$)

W kolbie przygotowano roztwór MeONa (1.04 g, 19.30 mmol) w 15 ml MeOH. Roztwór schłodzono do 0°C i w atmosferze argonu wdroplono do niego 3,5-bis-(trifluorometylo)benzenotiol (4.75 g, 19.30 mmol) rozpuszczony w 10 ml MeOH, a następnie mieszano przez 3 h w temperaturze pokojowej. Do roztworu 3,5-bis-(trifluorometylo)benzenotiolanu sodu dodano N-(5-bromopentylo)ftalimid (5.72 g,

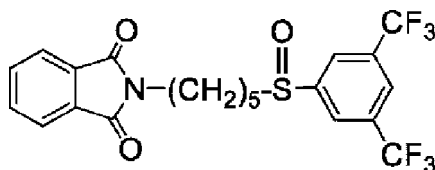
19.30 mmol). Po dodaniu pozostawiono, mieszając w temperaturze pokojowej, na weekend. Odparowano lotne substancje, następnie rozpuszczono w 50 ml CH_2Cl_2 i odsączono, osad przemyto CH_2Cl_2 , ponownie odparowano rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CH_2Cl_2 :heksan w gradiencie. Otrzymano sulfid 5-N-ftalimidopentylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowy **4I** ($m = 0$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 5$) z wydajnością 8.91 g (99.9%)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.90–7.67 (m, 4H), 7.64 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 3.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.85–1.62 (m, 4H), 1.52 (dd, $J = 12.8, 6.3$ Hz, 2H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -62.42 (s).

MS (EI): $m/z = 461$ [$M+1$]

P r z y k ł a d 44. Synteza sulfotlenku 5-N-ftalimidopentylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego 4I ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 5$)



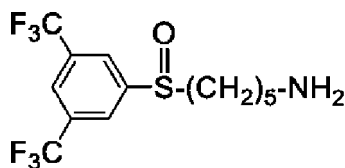
wzór 4I ($m=1$)

Do kolby okrągłodennej, schładzanej do -15°C , zawierającej sulfid **4I** ($m = 0$) (4.72 g, 10.24 mmol) rozpuszczonego w 25 ml chlorku metylenu w atmosferze argonu wkleplono powoli kwas metachloronadbenzoesowy (1.76 g, 10.25 mmol) rozpuszczony w 30 ml chlorku metylenu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę reakcyjną schładzano jeszcze przez 0.5 h, następnie przez 2.5 h w temperaturze pokojowej. Mieszaninę ekstrahowano nasyconym roztworem NaHCO_3 , ekstrakt organiczny suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CH_2Cl_2 :MeOH w gradiencie. Otrzymano 4.57 g czystego sulfotlenku 5-N-ftalimidopentylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego **4I** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 5$) z wydajnością 93.6%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.88–7.64 (m, 4H), 3.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02–2.66 (m, 2H), 2.08–1.81 (m, 2H), 1.80–1.60 (m, 2H), 1.60–1.35 (m, 2H).

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -62.23 (s).

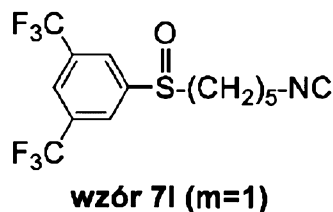
P r z y k ł a d 45. Synteza sulfotlenku 5-aminopentylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego 5I ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 0$, $y = 5$)



wzór 5I ($m=1$)

Do kolby zawierającej sulfotlenek **4I** ($m = 1$) (2.09 g, 4.37 mmol) rozpuszczony w 40 ml EtOH w atmosferze argonu wkleplono wodzian hydrazyny (0.26 g 5.00 mmol). Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na weekend. Odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem, następnie dodano 30 ml H_2O , zakwaszono stężonym HCl i sączono przez Celite-545. Następnie zalkalizowano przy użyciu wodnego roztworu NaOH i ekstrahowano trzykrotnie CH_2Cl_2 . Warstwę organiczną suszono bezwodnym MgSO_4 , odsączono. Po odparowaniu lotnych substancji otrzymano 0.92 g (60%) surowego sulfotlenku 5-aminopentylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego **5I** ($m = 1$, $R_F = \text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2$, $z = 1$, $y = 5$, $x = 2$), który bez oczyszczania poddano następnej reakcji.

Przykład 46. Synteza sulfotlenku 5-N-izocyjanopentylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego 7I ($m = 1$, $R_F = C_6H_3(CF_3)_2$, $z = 0$, $y = 5$)



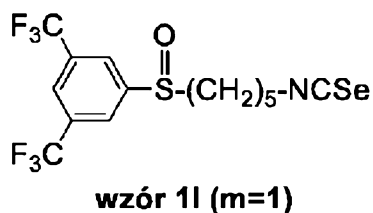
Do osłoniętej od dostępu światła kolby zawierającej 0.60 ml 50% roztwór NaOH ogrzewanej do 45°C, w atmosferze argonu, wkroplono powoli mieszaninę sulfotlenku **5I** ($m = 1$) (0.61 g, 1.75 mmol), $CHCl_3$ (0.21 g, 1.75 mmol), chlorku trietylobutyloamoniowego (TEBAC) (8.2 mg) w 2 ml CH_2Cl_2 . Mieszaninę reakcyjną ogrzewano (45°C) przez 5 h intensywnie mieszając pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu. Następnie pozostawiono na weekend w temperaturze pokojowej. Oddzielono od siebie warstwy, warstwę wodną ekstrahowano trzykrotnie po 15 ml CH_2Cl_2 . Ekstrakt organiczny suszono bezwodnym $MgSO_4$, odsączono i odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników $CH_2Cl_2:MeOH$ (100:1). Otrzymano 0.29 g czystego sulfotlenku 5-izocyjanopentylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego **7I** ($m = 1$, $R_F = C_6H_3(CF_3)_2$, $z = 0$, $y = 5$) z wydajnością 46%.

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 3.50–3.32 (m, 2H), 3.04–2.72 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.81–1.48 (m, 4H).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -62.25 (s).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 358$ [$M+1$]

Przykład 47. Synteza sulfotlenku 5-izoselenocyjanianopentylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego 1I ($m = 1$, $R_F = C_6H_3(CF_3)_2$, $z = 0$, $y = 5$)



W kolbie okrągłodennej osłoniętej od dostępu światła, w atmosferze argonu, umieszczono sulfotlenek **7I** ($m = 1$) (0.17 g, 0.46 mmol), sproszkowany selen (0.05 g, 0.69 mmol) w 5 ml THF. Następnie wkroplono Et_3N (0.06 g, 0.46 mmol) i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, intensywnie mieszając przez 3 h. Pozostawiono na noc mieszając w temperaturze pokojowej. Odsączono pozostały selen przez Celite-545, odparowano lotne substancje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano za pomocą preparatywnej chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników $CH_2Cl_2:MeOH$ w gradiencie, a następnie doczyszczono za pomocą chromatografii cienkowarstwowej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników $CH_2Cl_2:MeOH$ (20:1). Otrzymano 0.17 g czystego sulfotlenku 5-izoselenocyjanianopentylowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego **1I** ($m = 1$, $R_F = C_6H_3(CF_3)_2$, $z = 0$, $y = 5$) z wydajnością 81.7%.

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 3.63 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.03–2.72 (m, 2H), 2.07–1.42 (m, 6H).

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -62.23 (s).

MS (Cl/izobutan): $m/z = 438$ [$M+1$]

HRMS: dla wzoru: $C_{14}H_{13}NOSSeF_6$ obliczono: m/z 436.978697, znaleziono: m/z 436.978470.

BADANIA BIOLOGICZNE

W badaniach biologicznych użyte zostały cztery linie komórkowe: MCF-7, MDA-MB-231 – komórki nowotworowe gruczołów piersiowych, CRL 1790 – prawidłowe komórki okrężnicy oraz MALME-3M – komórki nowotworowe czerniaka.

Linia komórkowa MCF-7

Komórki linii MCF-7 są komórkami gruczolakoraka piersi pobranymi z wysięku do opłucnej od 69-letniej kobiety rasy kaukaskiej. Komórki wytwarzają receptory estrogenowe i progesteronowe, w związku z czym są wrażliwe na hormony. Na wzrost komórek wpływać można również za pomocą TNF α oraz cytokreatyny. W komórkach wykryto ekspresję onkogenu WNT7B oraz genu, którego produktem jest IGFBP (insulin-like growth factor binding protein), czyli białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu. Jest to linia epitelialna, adherentna, szybko rosnąca co ułatwia badania.

Linia komórkowa MDA-MB-231

Linia MDA-MB-231 jest linią szybko rosnącą, adherentną i epitelialną gdyż są to komórki gruczolakoraka piersi pobrane z przerzutów do opłucnej od kobiety rasy kaukaskiej w wieku 51 lat. Jak wyżej, komórki wykazują ekspresję onkogenu WNT7B a ponadto ekspresję EGF (epidermal growth factor) oraz TGF α transforming growth factor α). W odróżnieniu od linii MCF-7, komórki nie wykazują ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych więc nie są wrażliwe na leczenie hormonalne.

Linia komórkowa CRL 1790

Komórki CRL 1790 są to prawidłowe komórki pobrane z jelita płodu płci żeńskiej w 21 tygodniu ciąży. Morfologicznie przypominają one komórki nabłonka, jednak nie zawierają keratyny i brakuje jednoznacznych dowodów potwierdzających ich pochodzenie.

Linia komórkowa Malme-3M

Komórki Malme -3M to komórki czerniaka, pobrane z przerzutów do płuc od 43-letniego mężczyzny rasy kaukaskiej. Komórki morfologicznie przypominają fibroblasty, wykazują ekspresję antygenów leukocytarnych: HLA A2, Aw30, B13, B40, DRw7.

Rozbankowanie komórek

Fiolki z komórkami (ATCC), przechowywane w zbiorniku z ciekłym azotem w temperaturze -196°C wyjęto i szybko rozmrożono. Otrzymany roztwór komórek w DMSO przeniesiono do falkonu z 4 ml pożywki i odwirowano (5 min, 1200 obrotów/min temperatura 25°C). Supernatant wylano w celu usunięcia DMSO a komórki przeniesiono z 10 ml pożywki do butelki i inkubowano w środowisku zawierającym 5% CO_2 , 95% powietrza w temperaturze 37°C .

Pasażowanie

Po osiągnięciu przez komórki pokrycia dna butelki przekraczającego 75% konieczne było ich przesianie. W tym celu odciągnięto pożywkę z butelki, płukano 5 ml roztworu PBS i po dokładnym jego usunięciu dodano 1,5 ml 0,25% roztworu trypsyny z dodatkiem EDTA. Inkubowano do czasu oderwania się komórek od dna butelki, inaktywowano trypsynę używając 10 ml pożywki. Za pomocą pipety rozmieszano i rozcieńczono przenosząc odpowiednią ilość roztworu komórek do nowej butelki uzupełniając pożywką do 10 ml.

Część prawidłowych komórek jelita po zakończonej 5-minutowej trypsynizacji nadal pozostawała na ściankach naczynia (wydłużenie tego procesu mogłoby zaszkodzić komórkom), wymagały więc mechanicznego usunięcia z powierzchni ścianek za pomocą skrobaka.

Test żywotności CVDE (Crystal Violet Dye Elution)

Po zakończeniu ustalonego czasu inkubacji komórek ze związkami (24, 48, 72 godziny), z 96-dółkowych płytek ostrożnie usuwano pożywkę znad komórek a następnie przepłukano je ok. 100 μl roztworu PBS. Po dokładnym odsączeniu dodawano do każdego dołka po 50 μl 0,5% fioletu krystalicznego i inkubowano 10 min w temperaturze pokojowej. Po tym czasie roztwór fioletu odpipetowywano i każdy dołek z komórkami przemywano czterokrotnie wodą destylowaną. Po zakończeniu płukania wodę starannie odsączono i dodano do każdego dołka po 100 μl laurylosiarczanu sodowego 1% (SDS). Aby przyspieszyć lizę komórek, płytki umieszczano na wytrząsarce i czekali ok 15 minut do momentu uzyskania roztworu o jednolitym zabarwieniu. Z gotowej płytki odczytywano absorbancję przy $\lambda = 595$ nm używając spektrofotometru mikropłytkowego POWER WAVE XS.

Test żywotności MTT

Po zakończeniu ustalonego czasu inkubacji komórek ze związkami (24, 48, 72 godziny) z płytek 96-dołkowych odciągnięto pożywkę. Każdy dołek przemyto roztworem PBS w ilości ok. 100 μ l, który następnie dokładnie odciągnięto. Dodano po 50 μ l MTT (250 μ g/ml) i wstawiono na 3 godziny do inkubatora (37°C). Po tym czasie płytki zalano izopropanolem po 200 μ l na każdy dołek, owinięto parafilmem aby zapobiec wyparowaniu odczynnika i odstawiono do lodówki. Następnego dnia odczytywano absorbancję przy $\lambda = 570$ nm.

Cytotoksyczność wybranych stężeń każdego związku na wszystkich liniach zbadano w co najmniej dwóch niezależnych powtórzeniach zawierających po 4 powtórzenia zależne ($n > 8$). Wyniki skorygowano przez odjęcie absorbancji tła. Policzono średnią z pomiarów, odchylenie i błąd standardowy dla wszystkich stężeń. Porównując dane do kontroli, obliczono żywotność komórek inkubowanych z badanymi związkami.

Następnie, za pomocą programu Graphpad Prism 5, oszacowano wartości indeksu IC_{50} czyli stężenia związków powodujące śmierć 50% komórek. Indeks ten pozwala porównać skale efektu poszczególnych związków między sobą. Indeks ten wyznacza się poprzez dopasowanie krzywej Hill'a (równanie 1) do punktów doświadczalnych:

$$y = 100 / (1 + 10^{-(\log IC_{50} - x)^H}) \quad (\text{równanie 1})$$

gdzie:

y - żywotność komórek;

x - logarytm dziesiętny ze stężenia badanego związku;

H - współczynnik Hill'a

Policzone zostały również indeksy selektywności (SI) według równanie 2. Indeks ten pozwala określić ile razy silniej dany związek działa na komórki nowotworowe niż na prawidłowe.

$$SI = (IC_{50} \text{ linii prawidłowej}) / (IC_{50} \text{ linii nowotworowej}) \quad (\text{równanie 2})$$

Cytotoksyczność sulforafanu (SFN) względem trzech linii komórkowych: CRL-1790 – prawidłowe komórki jelita, MCF-7 – komórkami gruczolakoraka piersi oraz MDA-MB-231 – komórki gluczolakoraka piersi po 24, 48 i 72 godz. inkubacji określone testem żywotności MTT i CVDE (Crystal Violet Dye Elution) została przedstawiona na Rysunku 1.

Cytotoksyczność otrzymanych związków względem trzech linii komórkowych: CRL-1790 – prawidłowe komórki jelita, MCF-7 – komórkami gruczolakoraka piersi oraz MDA-MB-231 – komórki gluczolakoraka piersi po 24, 48 i 72 godzinach inkubacji określone testem żywotności MTT i CVDE (Crystal Violet Dye Elution) została przedstawiona na rysunkach:

- sulfid 4-izoselenocyjanianobutylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **1a** – rysunek 2,
- sulfid 5-izoselenocyjanianopentylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **1b** – rysunek 3,
- sulfid 4-izoselenocyjanianobutylo-pentafluorofenylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **1c** – rysunek 4,
- sulfid 5-izoselenocyjanianopentylo-pentafluorofenylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **1d** – rysunek 5,
- sulfid 4-izoselenocyjanianobutylo-4'-fluorofenylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **1e** – rysunek 6,
- sulfid 5-izoselenocyjanianopentylo-4'-fluorofenylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **1f** – rysunek 7,
- sulfid 4-izoselenocyjanianobutylo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6-tetrafluorofenylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **1g** – rysunek 8,
- sulfidu 5-izoselenocyjanianopentylo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6-tetrafluorofenylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **1h** – rysunek 9,
- sulfotlenek 4-izoselenocyjanianobutylo-4'-fluorobenzylowy **1i** – rysunek 10,
- sulfotlenek 5-izoselenocyjanianopentylo-4'-fluorobenzylowy **1j** – rysunek 11,
- sulfotlenek 4-izoselenocyjanianobutylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **1k** – rysunek 12,
- sulfotlenek 5-izoselenocyjanianopentylo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylo-2',2',2'-trifluoroetylowy **1l** – rysunek 13.

Wartości IC_{50} [μ mol/l] i współczynniki selektywności (SI) badanych związków dla poszczególnych linii komórkowych w zależności od metody badania i czasu inkubacji przedstawiono w Tabeli 1, a w Tabeli 2 przedstawiono wartości indeksu IC_{50} dla związków 1i–1l w komórkach melanomy MALME-3M.

Tabela 1. Wartości IC₅₀ [μmol/l] i współczynniki selektywności (SI) badanych związków dla poszczególnych linii komórkowych w zależności od metody badania i czasu inkubacji

związek		test	MTT	CVDE	MTT	CVDE	MTT	CVDE
		czas linia	24h	24h	48h	48h	72h	72h
SFN	wartość IC ₅₀	MCF-7	38,92	54,00	20,06	12,38	10,15	6,73
		MDA-MB-231	115,70	27,40	16,04	9,60	11,55	7,26
		CRL-1790	27,43	33,32	27,43	19,01	18,37	17,94
	współczynnik selektywności	MCF-7	0,7	0,6	1,4	1,5	1,8	2,7
		MDA-MB-231	0,2	1,2	1,7	2,0	1,6	2,5
1a	wartość IC ₅₀	MCF-7	16,20	12,66	13,49	6,29	7,14	3,63
		MDA-MB-231	12,30	26,60	3,63	4,81	12,83	10,40
		CRL-1790	28,79	>100	22,60	73,53	18,05	54,56
	współczynnik selektywności	MCF-7	1,8	>8	1,7	11,7	2,5	15,0
		MDA-MB-231	2,3	>3	6,2	15,3	1,4	5,2
1b	wartość IC ₅₀	MCF-7	10,27	12,10	8,83	10,62	3,56	4,79
		MDA-MB-231	8,67	20,95	3,14	5,46	8,40	7,85
		CRL-1790	16,29	>30	14,98	23,26	12,55	25,85
	współczynnik selektywności	MCF-7	1,59	>2,5	1,70	2,19	3,53	5,40
		MDA-MB-231	1,88	>1	4,78	4,26	1,49	3,29
1c	wartość IC ₅₀	MCF-7	7,36	4,02	5,98	6,36	3,21	2,77
		MDA-MB-231	3,11	4,81	7,50	6,35	3,70	3,60
		CRL-1790	10,39	21,32	10,04	13,62	9,24	16,21
	współczynnik selektywności	MCF-7	1,4	5,3	1,9	2,1	2,9	5,9
		MDA-MB-231	3,3	4,4	1,3	2,1	2,5	4,5
1d	wartość IC ₅₀	MCF-7	5,37	5,62	4,26	4,73	2,36	1,81
		MDA-MB-231	2,56	4,27	5,04	3,47	2,76	4,38
		CRL-1790	10,64	10,12	8,07	7,24	7,46	7,92
	współczynnik selektywności	MCF-7	2,0	1,8	1,9	1,5	3,2	4,4
		MDA-MB-231	4,2	2,4	1,6	2,1	2,7	1,8

1e	wartość IC50	MCF-7	16,26	13,97	12,90	13,03	8,15	6,69
		MDA-MB-231	10,94	25,73	3,46	6,23	13,83	9,71
		CRL-1790	23,61	>30	23,03	25,08	21,24	29,81
	współczynnik selektywności	MCF-7	1,4	>3	1,79	1,92	2,61	4,46
1f	wartość IC50	MCF-7	17,77	15,12	15,66	13,52	10,54	11,11
		MDA-MB-231	20,79	26,42	9,152	9,632	12,13	10,21
		CRL-1790	23,55	>30	21,95	34,63	20,35	25,1
	współczynnik selektywności	MCF-7	1,3	>2	1,4	2,6	1,9	2,3
1g	wartość IC50	MCF-7	4,59	5,691	4,21	6,616	3,38	2,622
		MDA-MB-231	5,349	3,29	2,791	2,396	2,94	2,565
		CRL-1790	14,37	16,7	10,35	12,04	10,74	10,5
	współczynnik selektywności	MCF-7	3,1	2,9	2,5	1,8	3,2	4,0
1h	wartość IC50	MCF-7	5,19	6,545	2,96	3,222	2,96	2,285
		MDA-MB-231	6,221	6,153	4,859	2,205	5,283	3,803
		CRL-1790	24,71	20,77	20,36	16,75	18,26	10,18
	współczynnik selektywności	MCF-7	4,8	3,2	6,9	5,2	6,2	4,5
1i	wartość IC50	MCF-7	6,96	5,30	4,16	3,466	3,86	3,47
		MDA-MB-231	5,36	4,7	3,62	2,53	3,91	2,72
		CRL-1790	28,48	33,65	28	27,41	29,1	34,22
	współczynnik selektywności	MCF-7	4,09	6,35	6,74	7,91	7,53	9,88
		MDA-MB-231	5,31	7,16	7,74	10,86	7,45	12,60

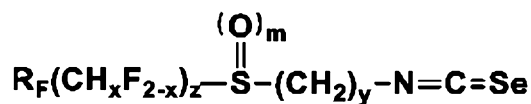
1j	wartość IC ₅₀	MCF-7	5,28	5,481	3,09	2,94	3,41	2,98
		MDA-MB-231	3,94	3,89	2,57	2,10	3,42	2,00
		CRL-1790	10,93	>30	15,20	15,10	11,89	14,11
	współczynnik selektywności	MCF-7	2,1	>5	4,9	5,1	3,5	4,7
1k	wartość IC ₅₀	MCF-7	3,96	3,42	2,74	2,46	2,68	2,59
		MDA-MB-231	4,40	3,09	2,79	2,19	3,33	2,41
		CRL-1790	27,47	25,37	27,97	15,5	30,09	23,99
	współczynnik selektywności	MCF-7	6,94	7,41	10,23	6,29	11,22	9,27
1l	wartość IC ₅₀	MCF-7	3,71	4,19	2,85	2,71	2,96	3,20
		MDA-MB-231	3,77	2,25	2,47	2,37	4,33	3,15
		CRL-1790	18,84	20,09	9,893	10,07	17,46	12,79
	współczynnik selektywności	MCF-7	5,1	4,8	3,5	3,7	5,9	4,0
1l	wartość IC ₅₀	MCF-7	3,71	4,19	2,85	2,71	2,96	3,20
		MDA-MB-231	3,77	2,25	2,47	2,37	4,33	3,15
		CRL-1790	18,84	20,09	9,893	10,07	17,46	12,79
	współczynnik selektywności	MCF-7	5,1	4,8	3,5	3,7	5,9	4,0
1l	wartość IC ₅₀	MCF-7	3,71	4,19	2,85	2,71	2,96	3,20
		MDA-MB-231	3,77	2,25	2,47	2,37	4,33	3,15
		CRL-1790	18,84	20,09	9,893	10,07	17,46	12,79
	współczynnik selektywności	MCF-7	5,1	4,8	3,5	3,7	5,9	4,0

T a b e l a 2. Wartości IC₅₀ dla związków 1i–1l w komórkach melanomy MALME-3M

związek	MTT 24h	MTT 48h	MTT 72h
1i	9,768	9,526	9,888
1j	8,8	8,432	9,122
1k	8,089	7,922	9,216
1l	7,182	7,058	9,23

Zastrzeżenia patentowe

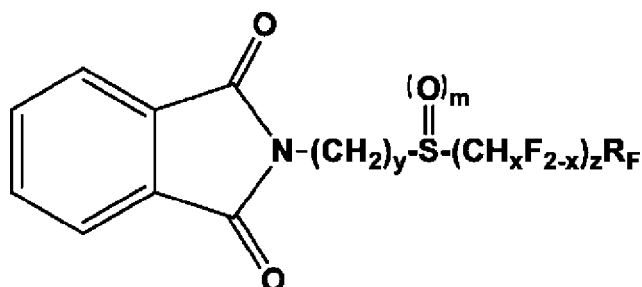
1. Analogi sulforafanu, w postaci sulfidów lub sulfotlenków ω -izoselenocyjanianoalkilowo-1-alkilowo-polifluoroalkilowych(arylowych) o wzorze 1,



wzór 1

w którym R_F oznacza grupę fluoroalkilową o wzorze C_nF_{2n+1} , gdzie n oznacza liczbę naturalną od 1 do 7, albo grupę fluoroarylową o wzorze $C_6H_k(CF_3)_pF_{5-k-p}$, gdzie k oznacza liczbę naturalną od 0 do 4, p oznacza liczbę 0, 1 lub 2, przy czym x oznacza liczbę 0, 1 lub 2, z oznacza liczbę 0, 1 lub 2, m oznacza liczbę 0 lub 1, a y oznacza liczbę naturalną od 3 do 6.

2. Prekursory analogów sulforafanu, w postaci sulfidów lub sulfotlenków ω -N-ftalimido-1-alkilowo-polifluoroalkilowych(arylowych) o wzorze 4,



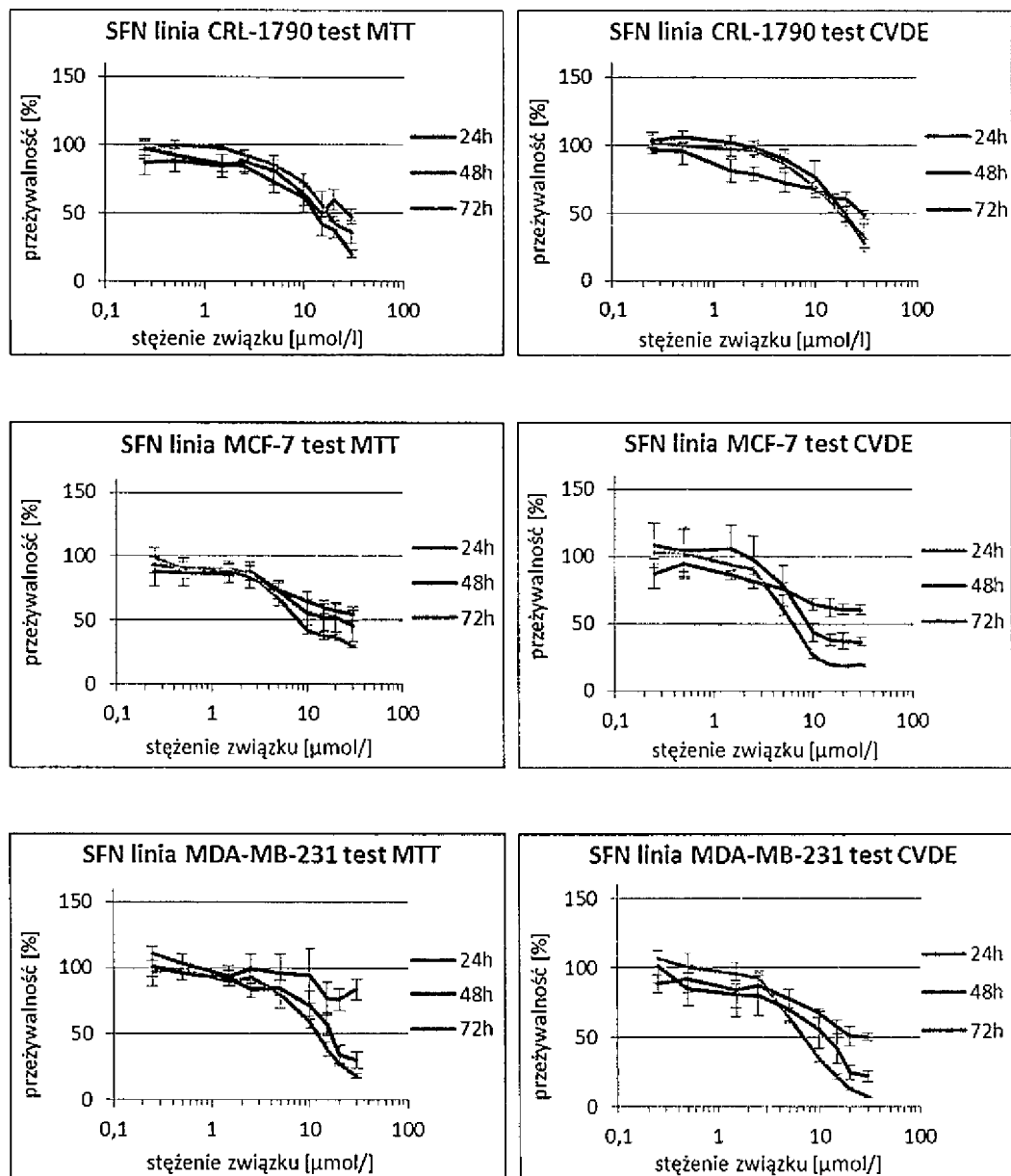
wzór 4

w którym R_F oznacza grupę fluoroarylową o wzorze $C_6H_k(CF_3)_pF_{5-k-p}$, gdzie k oznacza liczbę naturalną od 0 do 4, p oznacza liczbę 0, 1 lub 2, x oznacza liczbę 0, 1 lub 2, z oznacza liczbę 0, 1 lub 2, m oznacza liczbę 0 lub 1, y oznacza liczbę naturalną od 3 do 6 zwłaszcza: sulfidy o wzorze 4, gdy $m = 0$, sulfotlenki o wzorze 4, gdy $m = 1$.

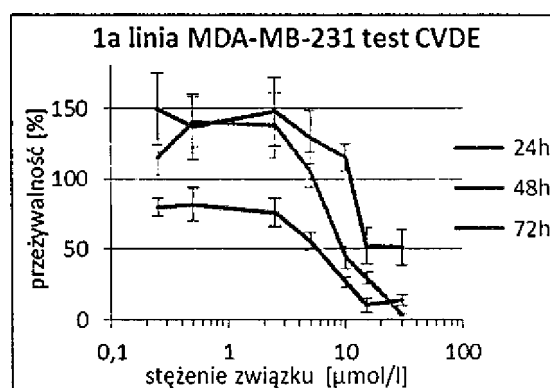
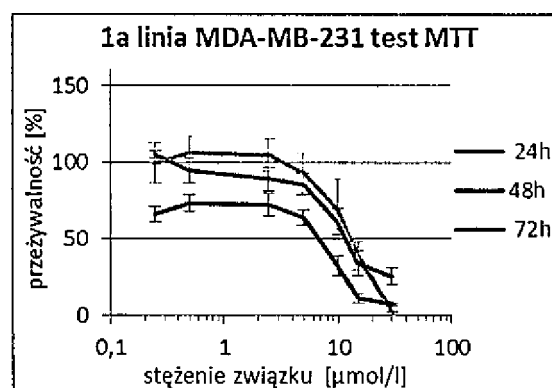
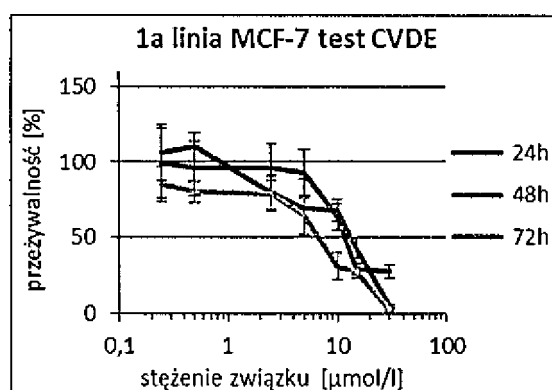
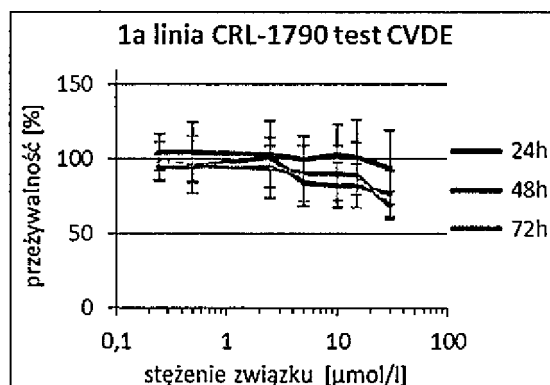
3. Sposób wytwarzania analogów sulforafanu o wzorze 1, w którym R_F , n , x , y i z mają wyżej podane znaczenie, a $m = 0$, **znamienny tym**, że roztwór polifluoroalkano(areno)tolanu o wzorze 2, w którym R_F , n , x , z mają podane wyżej znaczenie, w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza metanolu lub 1,2-dimetoksyetanu (DME), wkrapla się do roztworu w metanolu lub DME ω -N-ftalimido-1-halogenoalkanu o wzorze 3, w którym y ma podane wyżej znaczenie, a Hal oznacza halogen, miesza się, następnie odparowuje substancje lotne, a do pozostałości dodaje się dichlorometan i powstały roztwór ekstrahuje 20% wodnym roztworem NaOH, po czym fazę organiczną suszy się $MgSO_4$, odparowuje rozpuszczalnik uzyskując surowy produkt, który oczyszcza się za pomocą chromatografii cieczowej (SiO_2 , $CHCl_3$), do otrzymania czystego produktu – nowego sulfidu ω -N-ftalimido-1-alkilowo-polifluoroalkilowego(arylowego) o wzorze 4, w którym R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$, z którego blok ftalimidowy usuwa się za pomocą hydrazyny, co prowadzi do nowego sulfidu ω -amino-1-alkilowo-polifluoroalkilowego(arylowego) o wzorze 5, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$, natomiast otrzymaną aminę poddaje się reakcji z mrówczanem etylu uzyskując sulfid ω -formamido-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 6 gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$, po czym sulfid ten po potraktowaniu trifosgenem, trietyloaminą, a następnie sproszkowanym selenem daje sulfid ω -izoselenocyjaniano-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 1, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$.

4. Sposób wytwarzania analogów sulforafanu o wzorze 1, w którym R_F , n , x , y i z mają wyżej podane znaczenie, a $m = 1$, **znamienny tym**, że sulfid ω -N-ftalimido-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 4, w którym R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$, poddaje się utlenieniu za pomocą kwasu m-chloronadbenzoesowego (m-CPBA), a uzyskany sulfotlenek ω -N-ftalimido-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 4, w którym R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$, po usunięciu bloku ftalimidowego za pomocą hydrazyny, przekształca się w sulfotlenek ω -amino-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 5, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$, który z kolei przeprowadza się przy użyciu chloroformu w mieszaninie dichlorometan – 50% roztwór wodny NaOH, w obecności chlorku benzylotrietyloamoniowego (TEBAC) – w warunkach katalizy dwufazowej w sulfotlenek ω -izocyjano-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 7, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$, który ostatecznie przekształca się w reakcji ze sproszkowanym selenem w obecności trietyloaminy w sulfotlenek ω -izoselenocyjaniano-1-alkilowo-polifluoroalkilowy(arylowy) o wzorze 1, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$.
5. Sposób według zastrz. 3 albo 4, **znamienny tym**, że sulfidy o wzorze 5, gdzie $m = 0$ lub ich sole, zwłaszcza chlorowodorki, otrzymuje się z sulfidów o wzorze 4, gdzie $m = 0$, w reakcji z wodzianem hydrazyny, a następnie produkt zakwasza się kwasem nieorganicznym, preferencyjnie kwasem solnym.
6. Sposób według zastrz. 3 albo 4, **znamienny tym**, że sulfotlenki o wzorze 5, gdzie $m = 1$ lub ich sole, zwłaszcza chlorowodorki, otrzymuje się z sulfotlenków o wzorze 4, gdzie $m = 1$, w reakcji z wodzianem hydrazyny, a następnie produkt zakwasza się kwasem nieorganicznym, preferencyjnie kwasem solnym.
7. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że sulfidy ω -amino-1-alkilowo-polifluoroalkilowego o wzorze 5, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$ poddaje się reakcji z mrówczanem etylu uzyskując sulfidy ω -formamido-1-alkilowo-polifluoroalkilowe(arylowe) o wzorze 6 gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$, który następnie traktuje się trifosgenem, trietyloaminą, a następnie sproszkowanym selenem, otrzymując finalne produkty, sulfidy ω -izoselenocyjaniano-1-alkilowo-polifluoroalkilowe(arylowe) o wzorze 1, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 0$.
8. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że sulfotlenki o wzorze 5, gdzie $m = 1$ przeprowadza się przy użyciu chloroformu w mieszaninie dichlorometan – 50% roztwór wodny NaOH, w obecności chlorku benzylotrietyloamoniowego (TEBAC) – w warunkach katalizy dwufazowej w sulfotlenki ω -izocyjano-1-alkilowo-polifluoroalkilowe(arylowe) o wzorze 7, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$, które ostatecznie przekształca się w reakcji ze sproszkowanym selenem w obecności trietyloaminy w finalne produkty, sulfotlenki ω -izoselenocyjaniano-1-alkilowo-polifluoroalkilowe(arylowe) o wzorze 1, gdzie R_F , x , z i y mają podane wyżej znaczenie, a $m = 1$.
9. Związki o wzorze 1 określonym w zastrz. 1, do zastosowania jako leki w terapiach przeciwnowotworowych, działające selektywnie przeciw komórkom nowotworowym, w leczeniu chorób onkologicznych lub hematologicznych, zwłaszcza przeciw nowotworom sutka (*carcinoma mammae*) i czerniaka (*melanoma malignum*).

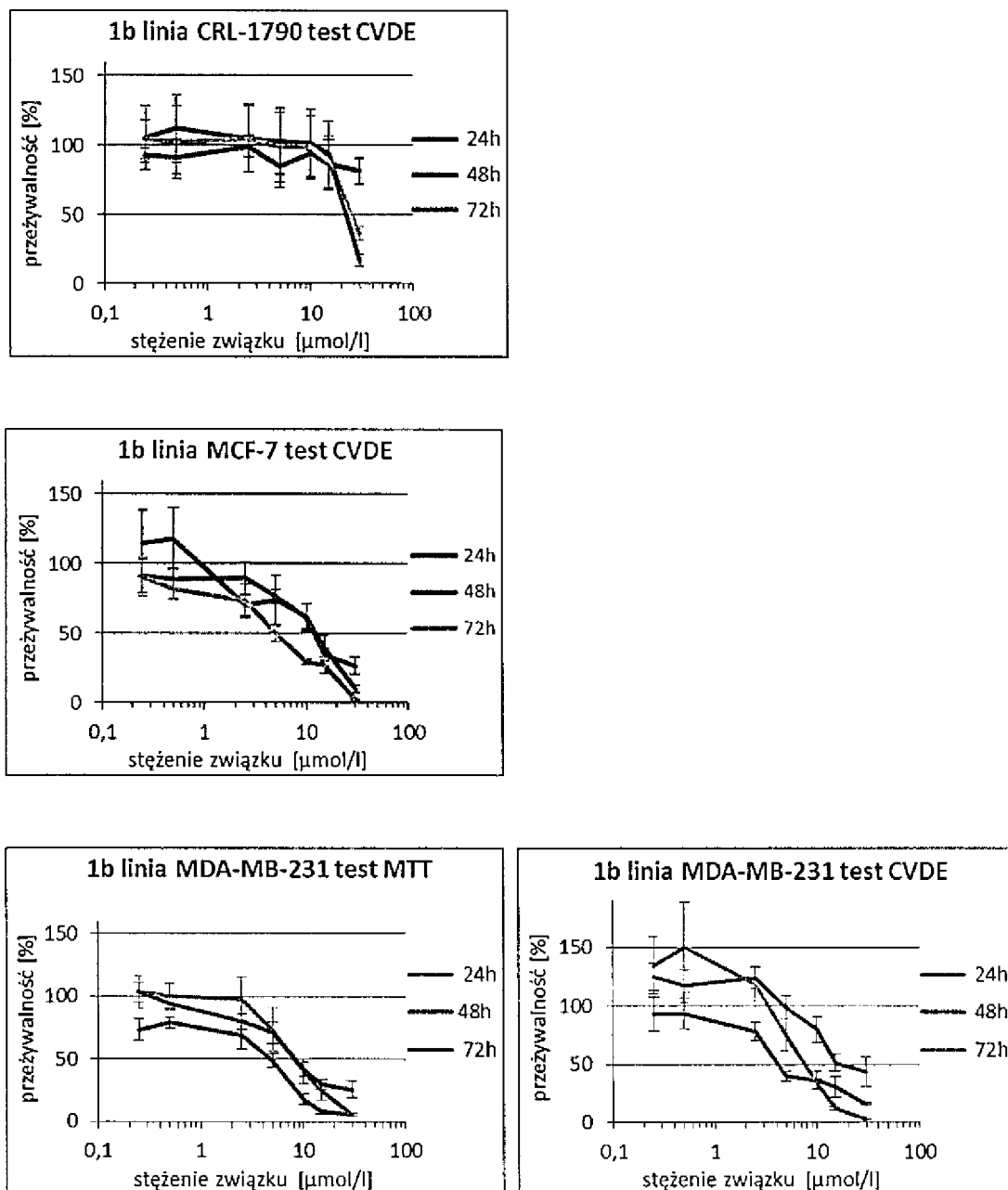
Rysunki



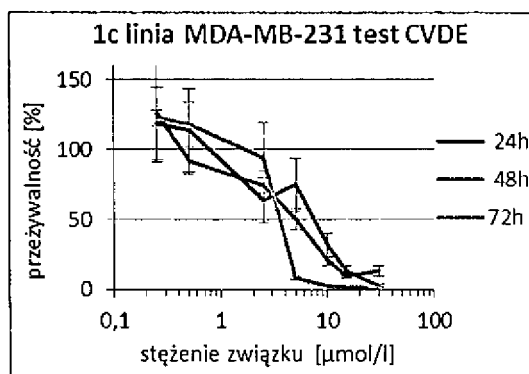
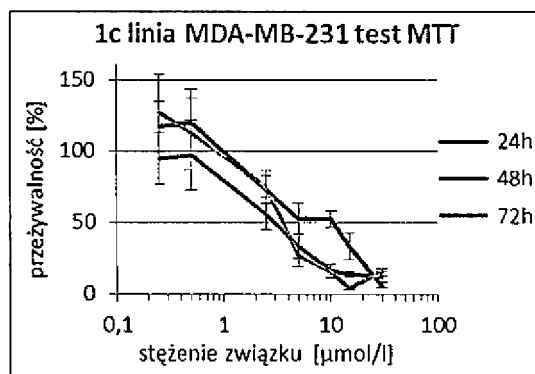
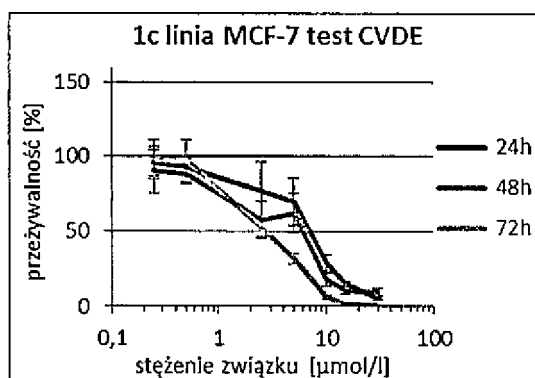
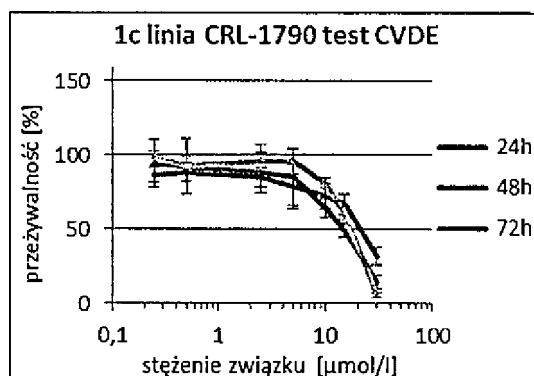
Rysunek 1. Cytotoksyczność sulforafanu (SFN) względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



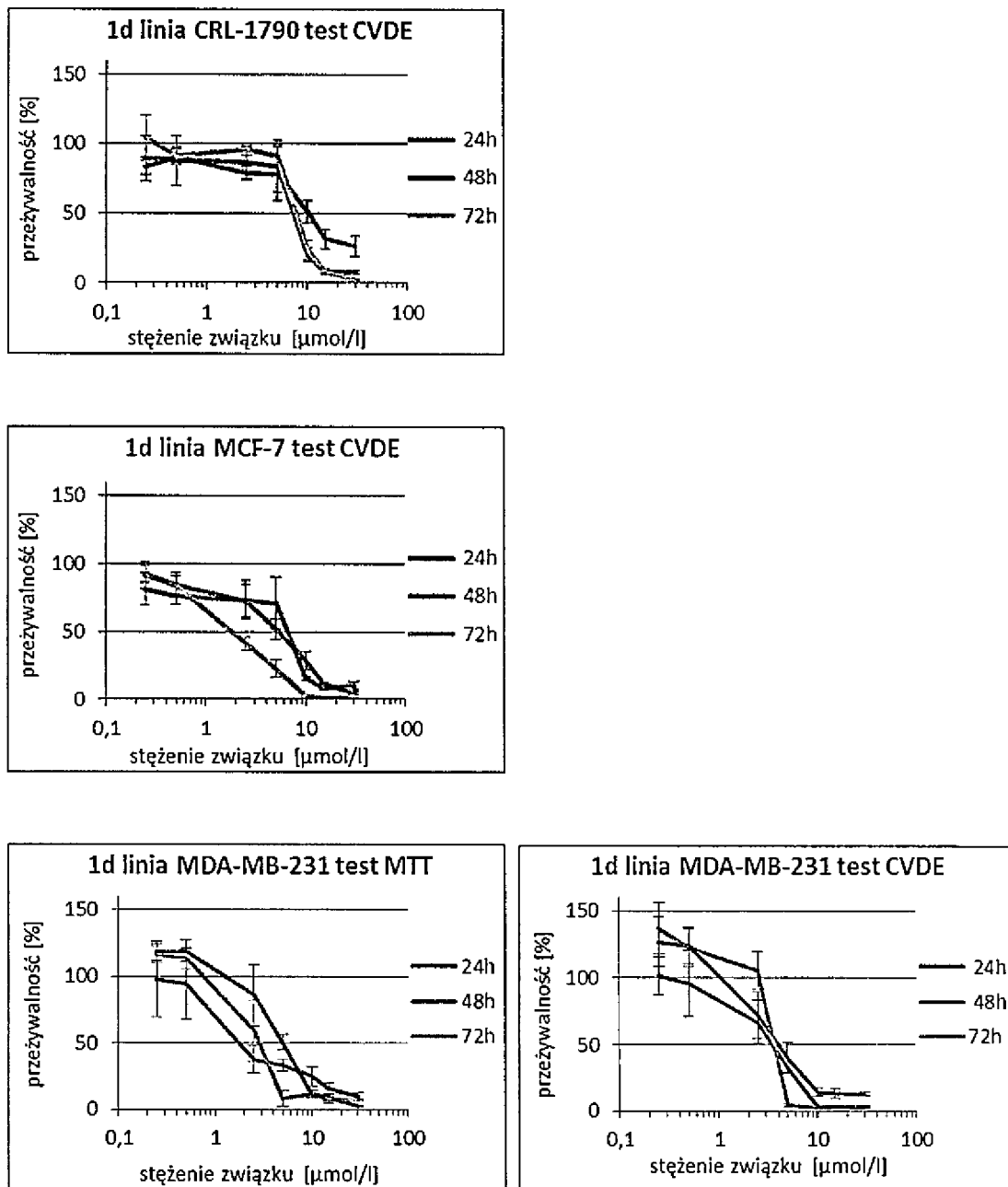
Rysunek 2. Cytotoksyczność sulfidu 4-izoselenocyanianobutylo-2',2',2'-trifluoroetylowego 1a względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



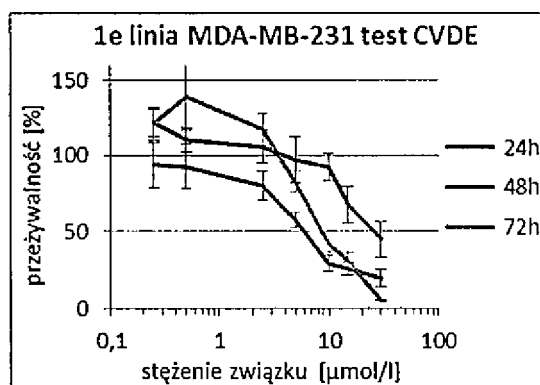
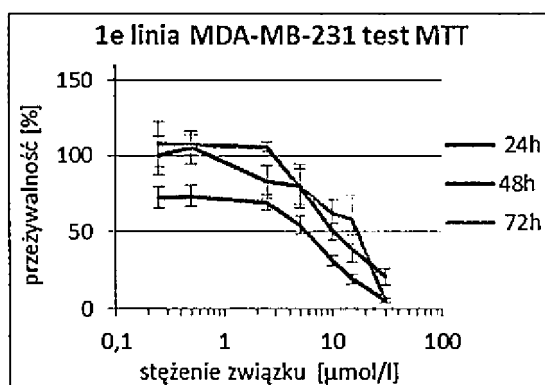
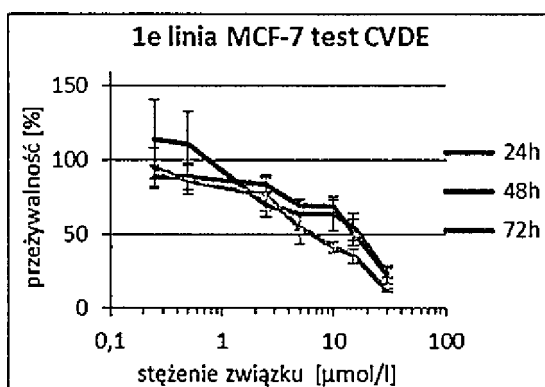
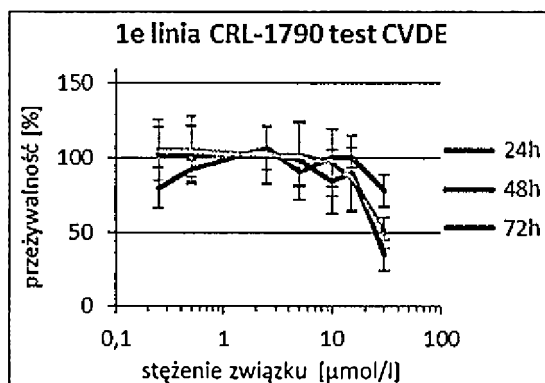
Rysunek 3. Cytotoksyczność sulfidu 5-izoselenocyjanianopentylowo-2',2',2'-trifluoroetylowego **1b** względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



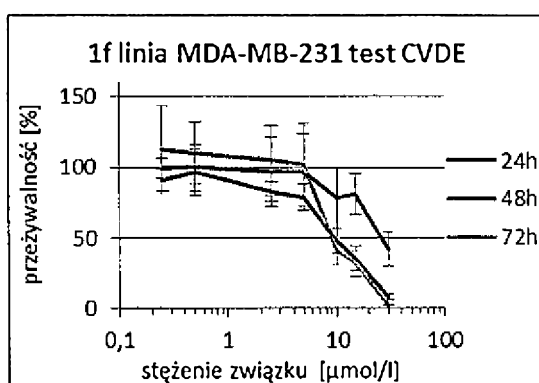
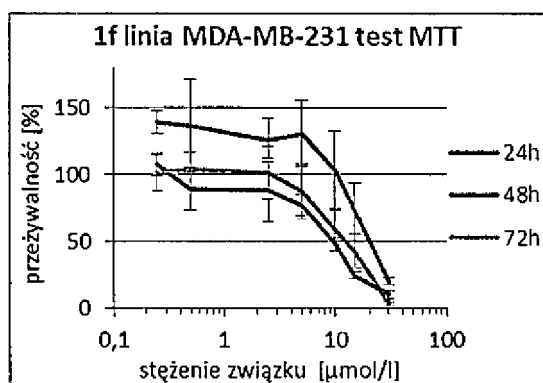
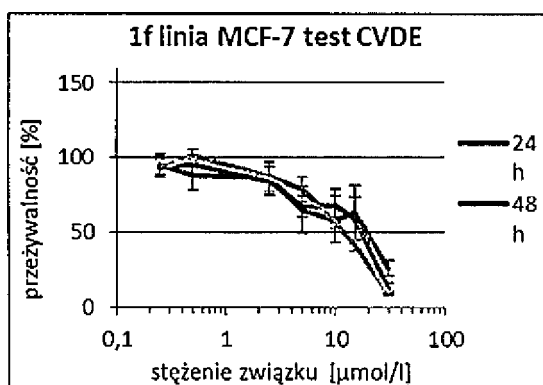
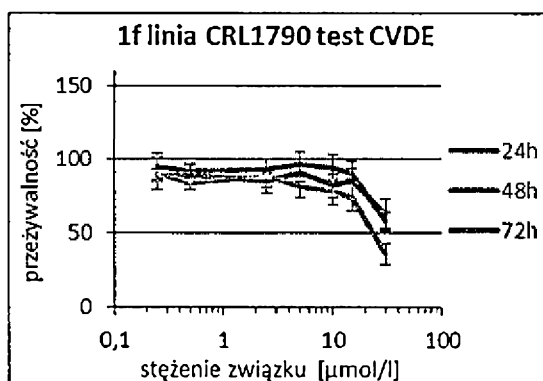
Rysunek 4. Cytotoksyczność sulfidu 4-izoselenocyjanianobutylowo – pentafluorofenyłowego 1c względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



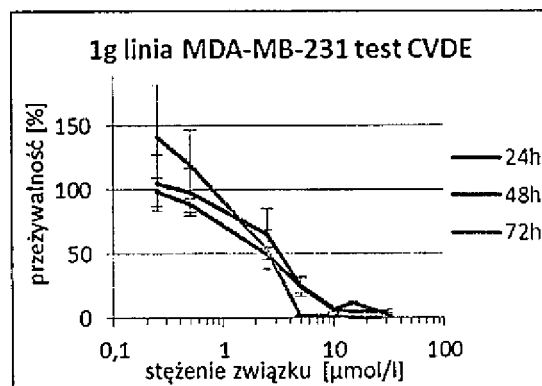
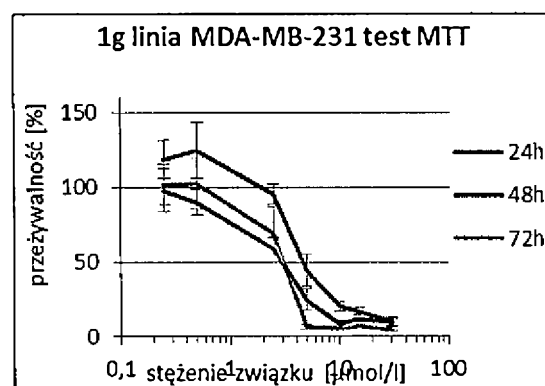
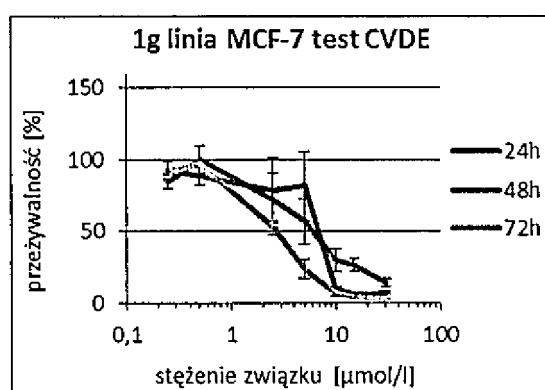
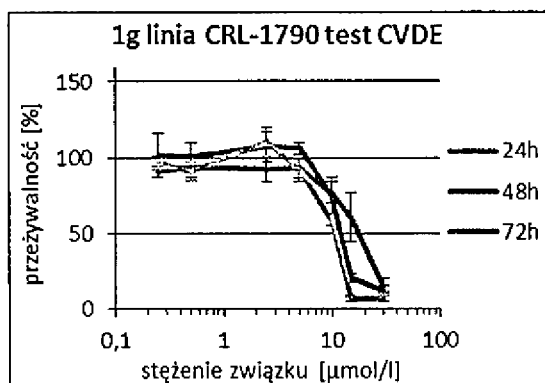
Rysunek 5. Cytotoksyczność sulfidu 5-izoselenocyanianopentylowo – pentafluorofenyłowego 1d względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



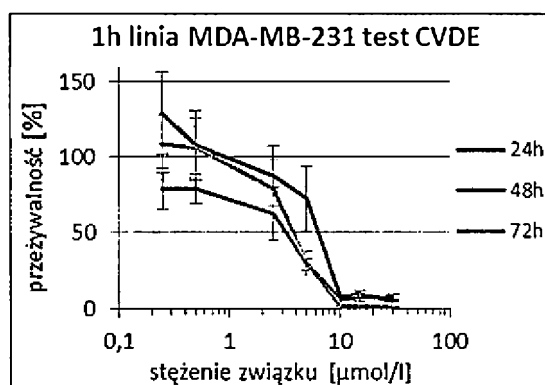
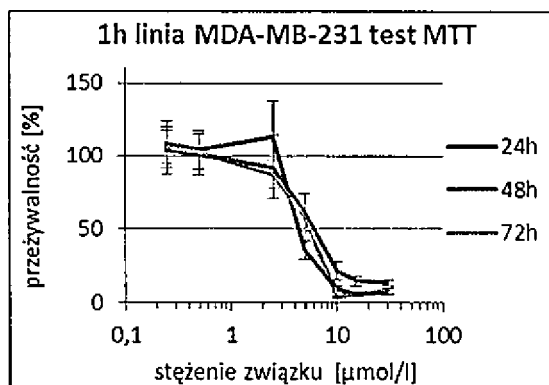
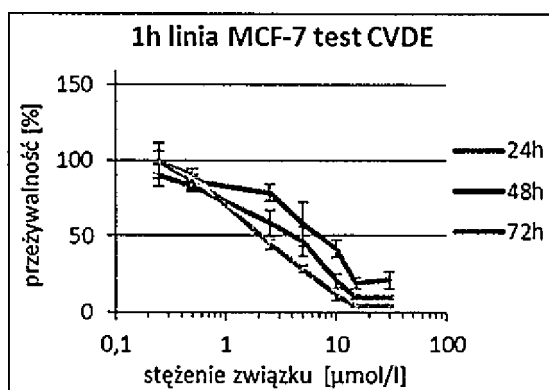
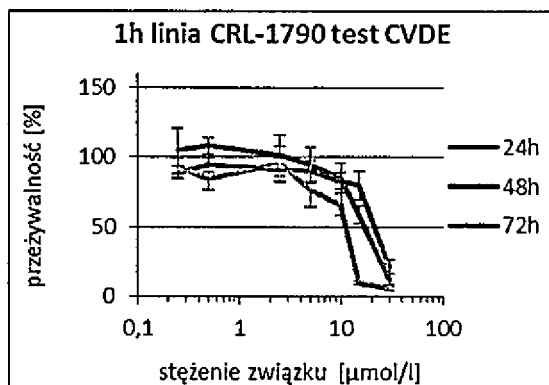
Rysunek 6. Cytotoksyczność sulfidu 4-izoselenocyjanianobutylo-4'-fluorofenylo- **1e** względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



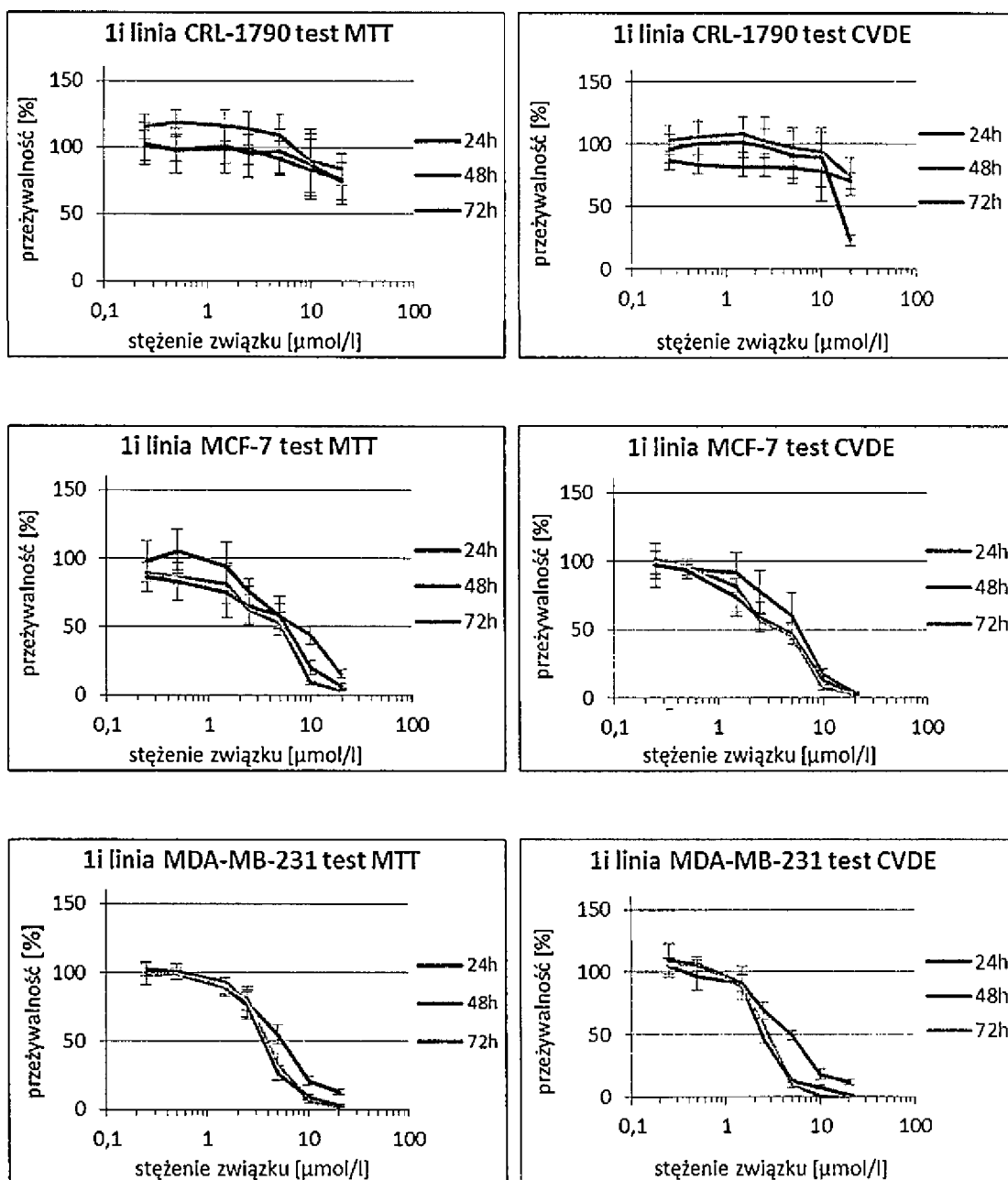
Rysunek 7. Cytotoksyczność sulfidu 5-izoselenocyanianopentylowo-4'-fluorofenyłowego **1f** względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



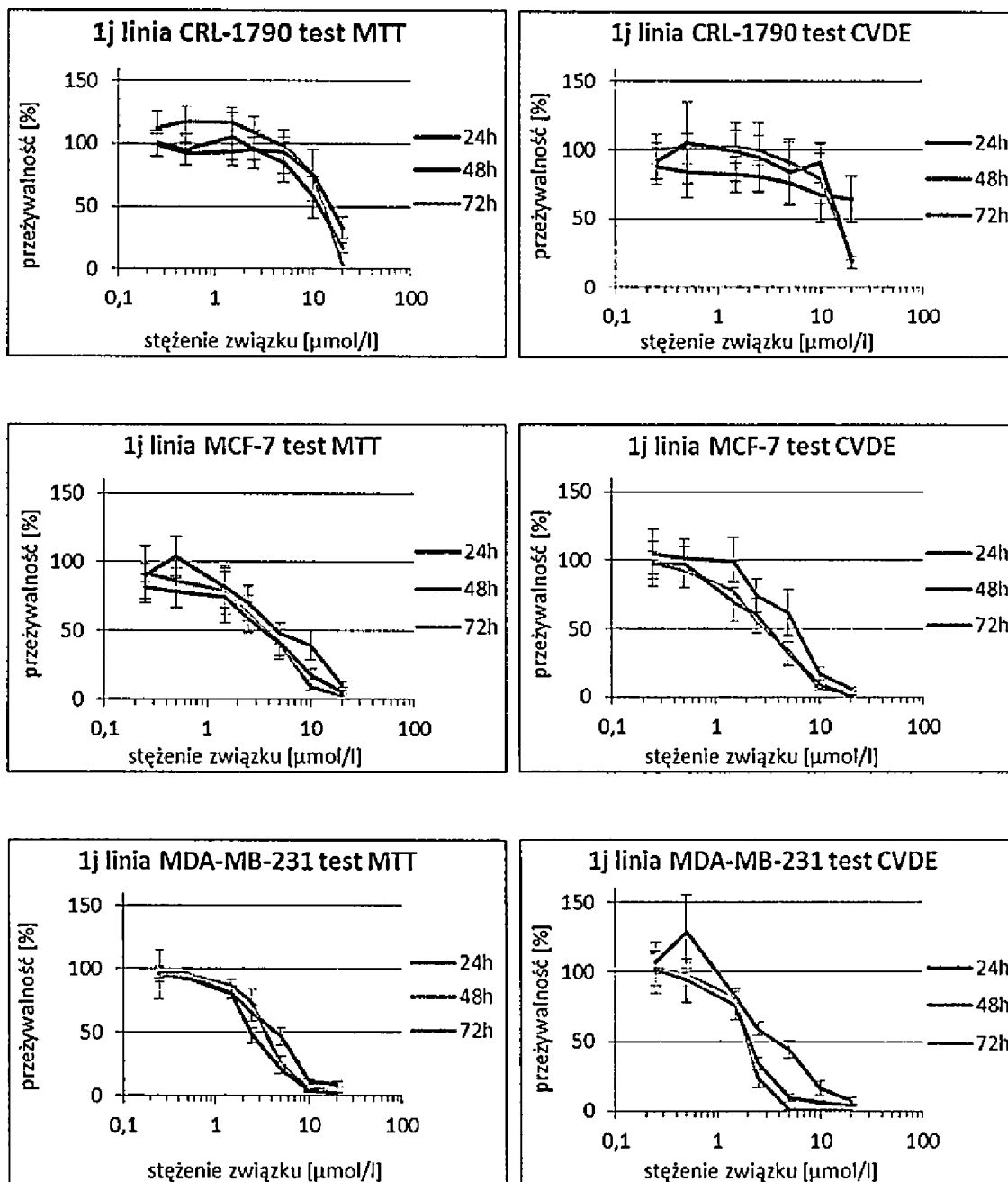
Rysunek 8. Cytotoksyczność sulfidu 4-izoselenocyanianobutylo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylo-1g względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



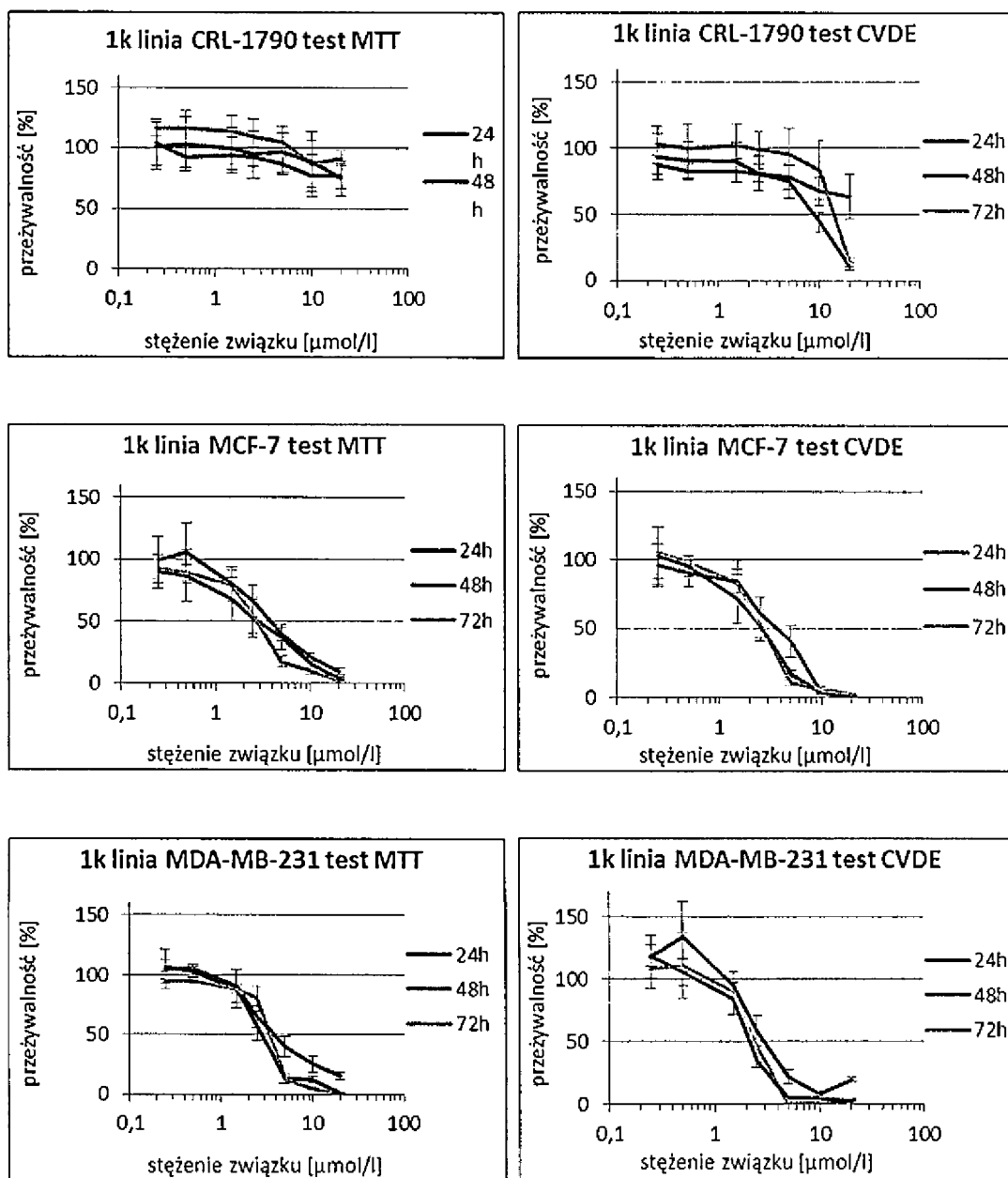
Rysunek 9. Cytotoksyczność sulfidu 5-izoselenocyjanianopentylowo-4'-(trifluorometylo)-2',3',5',6'-tetrafluorofenylowego 1h względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



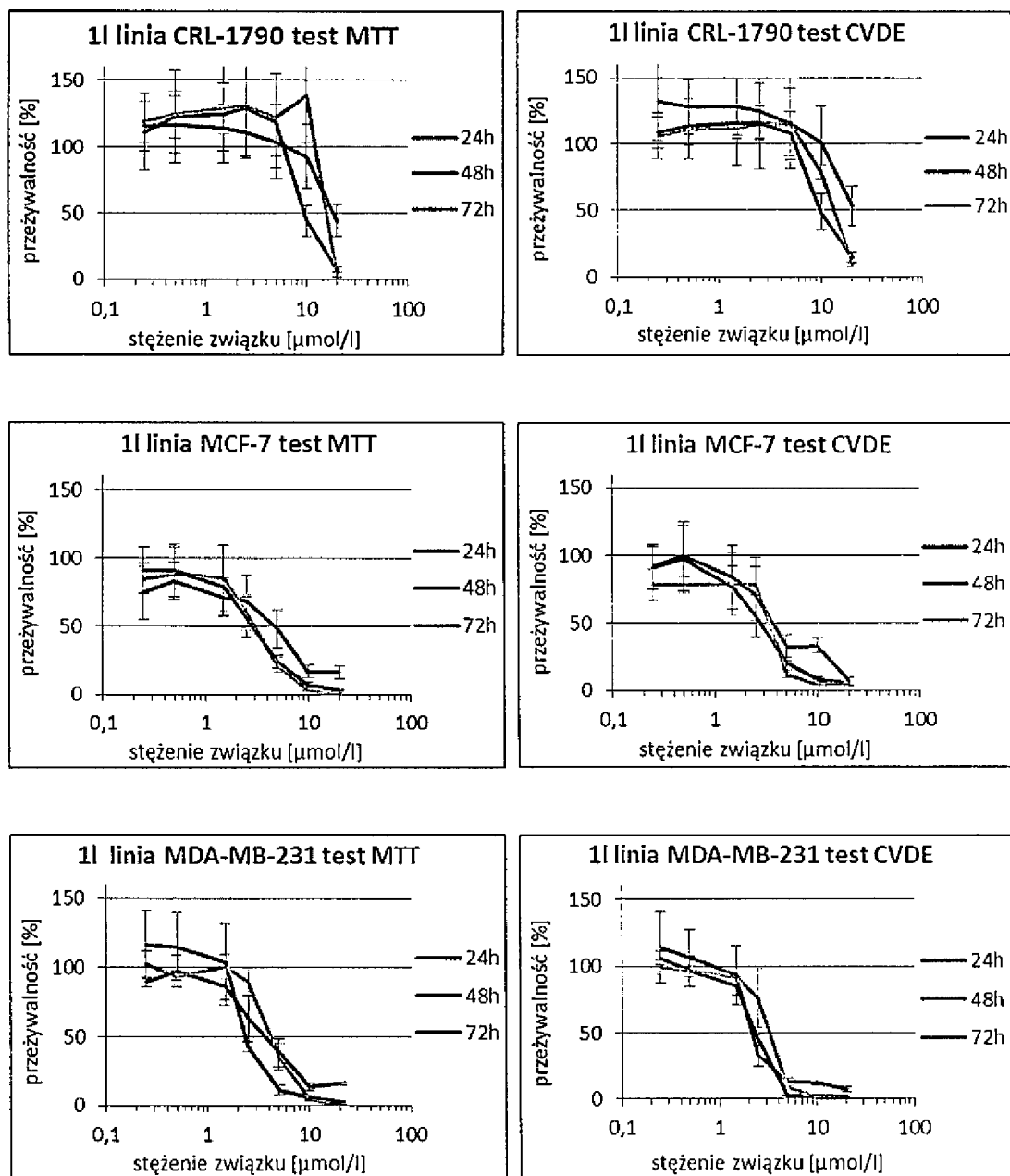
Rysunek 10. Cytotoksyczność sulfotlenku 4-izoselenocyjanianobutylowo-4'-fluorobenzylowego 1i względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



Rysunek 11. Cytotoksyczność sulfotlenku 5-izoselenocyjanianopentylowo-4'-fluorobenzylowego 1j względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



Rysunek 12. Cytotoksyczność sulfotlenku 4-izoselenocyanianobutyłowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego 1k względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.



Rysunek 13. Cytotoksyczność sulfotlenku 5-izoselenocyjanianopentyłowo-3',5'-bis-(trifluorometylo)fenylowego **1I** względem linii komórkowych CRL-1790, MCF-7 oraz MDA-MB-231 oznaczona metodą MTT oraz CVDE.