ZESZYTY NAUKOWE POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ

POLITECHNIKA ŚLĄSKA BIBLIOTEKA GŁÓWNA w Gliwicach

P. 3345/77

CHEMIA

Z. 82
GLIWICE
1977

SPIS TREŚCI

Str.

1. WSTĘP 3
2. SPIS WŁASNYCH PRAC PUBLIKOWANYCH ORAZ WYGŁOSZONYCH KOMUNIKATÓW ZWIĄZANYCH TEMATYCZNIE Z NINIEJSZĄ ROZPRAWĄ 5
3. OMÓWIENIE BADAŃ WŁASNYCH W OPARCIU O MATERIAŁ PUBLIKOWANY UPRZEDNIO 7
   3.1. Reakcje hydroksyloaminy z α,β-nienasyconymi związkami karbonylowymi 7
   3.1.1. Mechanizm reakcji α,β-nienasyconych związków karbonylowych z hydroksyloaminą w środowisku wodno-alkoholowym 8
   3.1.2. Tworzenie izoksazolin 9
   3.2. Synteza układu chinolinowego i akrydynowego w reakcji hydroksyloaminy ze związkami β-fenyloetylokarbonylowymi 11
   3.2.1. Cyklizacja oksymów β-fenyloetyloketonów 11
   3.2.2. Reakcja β-fenyloetyloketonów z hydroksyloaminą w środowisku organicznych kwasów protonowych 12
   3.3. Syntezy układów heterocyklicznych z hydroksyloaminy i niektórych kwasów karboksylowych 13
   3.3.1. Cyklizacja β-fenylo-α,β-nienasyconych kwasów hydroksamowych 14
   3.3.2. Próby cyklizacji kwasów fenyloalkanohydroksamowych . 14
   3.3.3. Próby syntezy benzolaktamów w reakcji hydroksyloaminy 15
   z niektórymi kwasami karboksylowymi 15
   3.4. Próby syntezy układów heterocyklicznych z O-sulfonylohydroksyloamin i związków β-hydroksy lub β-aminokarbonylowych 16
   3.5. Synteza N,N-połączonych dwu(heteroaryli) 17
   3.5.1. Próby syntezy soli N/N-arylo/pirydyniowych z N-hydroksyheterocykli 18
   3.5.2. Synteza N-aminoheterocykli 19
   3.5.3. Synteza N,N-połączonych dwu(heteroaryli) z N-aminoheterocykli 20
4. KLASYFIKACJA I CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA SYNTEZ UKŁADÓW HETEROCYKLICZNYCH Z POCHODNYCH HYDROKSYLOAMINY I HYDRAZYNY ORAZ DWUFUNKCYJNYCH ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH 23
   4.1. Syntezy układów cyklicznych z dwoma heteroatomami . . 26
   4.2. Syntezy układów heterocyklicznych z egzocykliczną grupą N-hydroksylową lub N-aminową 27
   4.3. Syntezy układów heterocyklicznych przebiegające z zerwaniem wiązania hydroksyloaminowego N-O lub hydrazynowego N-N 29
5. PODSUMOWANIE 35
6. PIŚMIENNICTWO CYTOWANE 36

STRESZCZENIA 39

POLITECHNIKA ŚLĄSKA

ZESZYTY NAUKOWE

Nr 536

POLITECHNIKA ŚLĄSKA BIBLIOTEKA GŁÓWNA w Gliwicach

JERZY SUWIŃSKI

P. 3345/77

STUDIA NAD SYNTEZĄ UKŁADÓW HETEROCYKLICZNYCH Z NIEKTÓRYCH POCHODNYCH HYDROKSYLOAMINY I HYDRAZYNY

PL ISSN 0372–9494

GLIWICE 1977

OPINIODAWCY

Prof. dr hab. inż. Stefan Goszczyński
Prof. dr hab. inż. Władysław Czuba

REDAKTOR NACZELNY WYDAWNICTW UCZELNIANYCH
POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ

Jan Bandrowski

REDAKTOR DZIAŁU

Genowefa Bieńkiewicz

SEKRETARZ REDAKCJI

Jan Znamirowski

OPRACOWANIE REDAKCYJNE

Anna Błażkiewicz

Wydano za zgodą
Rektora Politechniki Śląskiej

Dział Wydawnictw Politechniki Śląskiej
Gliwice, ul. Kujawska 2

Nakł. 150+85 Ark. wyd. 2,56 Ark. druk. 2,75 Papier offsetowy kl. III 70x100, 70 g
Oddano do druku 17.9 1977 Podpis. do druku 11 10 1977 Druk ukończ. w listopadzie 1977
Zam. 1223/77 Cena zł 6,—

Skład, fotokopie, druk i oprawę
wykonano w Zakładzie Graficznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach

P 255/78

1. WSTĘP

Badania prowadzone w latach 1962-1968 pod kierunkiem prof. Czesławy TROSZKIEWICZ w ramach przygotowywanej wówczas przeze mnie rozprawy doktorskiej dotyczyły zagadnień syntezy, stereochemii oraz kinetyki tworzenia α,β-nienasyconych oksymów. Tematyka ta była ściśle związana z głównym kierunkiem badawczym ówczesnej Katedry Chemii Organicznej Politechniki Śląskiej, a mianowicie z opracowywaną syntezą układu chinolinowego na drodze cyklizacji oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych związków karbonylowych.

Wielokierunkowy przebieg reakcji hydroksyloaminy z α,β-nienasyconymi związkami karbonylowymi, a szczególnie możliwość uzyskania w tych reakcjach takich układów jak chinolinowy, izochinolinowy czy izoksazolinowy skłonił do szerszego zainteresowania się zagadnieniem syntezy związków heterocyklicznych z pochodnych hydroksyloaminy. Przeprowadzony dość obszerny przegląd literatury pozwolił stwierdzić, że nie wszystkie potencjalnie możliwe syntezy z tego zakresu zostały przebadane. Wskazał on ponadto na daleko idące podobieństwo szeregu syntez układów heterocyklicznych z pochodnych hydroksyloaminy i hydrazyny, zachęcając do rozszerzenia zainteresowań i o tę ostatnią grupę związków. Bogaty materiał doświadczalny znaleziony w piśmiennictwie, gromadzony był w wielu ośrodkach na przestrzeni co najmniej kilkudziesięciu lat. Jest on więc niekiedy niespójny, częstokroć wyrywkowy i zawiera szereg luk. Nie daje on zatem pełnego obrazu możliwości wykorzystania pochodnych hydroksyloaminy i hydrazyny w syntezie układów heterocyklicznych.

W niniejszej pracy w oparciu o własny materiał publikowany uprzednio przedstawiono w skrócie wyniki prób szeregu nowych syntez z omawianej dziedziny, a następnie, wykorzystując uzyskane doświadczenie oraz dane literaturowe, starano się wskazać na istniejące prawidłowości, a tym samym na możliwość klasyfikacji reakcji pochodnych hydroksyloaminy i hydrazyny prowadzących do układów heterocyklicznych. Część eksperymentalna prac własnych wykonana została w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Śląskiej w Gliwicach oraz w Katedrze Fizycznej Chemii Organicznej Uniwersytetu Wschodniej Anglii w Norwich.

2. SPIS WŁASNYCH PRAC PUBLIKOWANYCH ORAZ WYGŁOSZONYCH KOMUNIKATÓW ZWIĄZANYCH TEMATYCZNIE Z NINIEJSZĄ ROZPRAWĄ

I. Badania nad otrzymywaniem, reaktywnością i wykorzystaniem pochodnych β-arylo-α,β-nienasyconych związków karbonylowych w syntezie dwupierścieniowych skondensowanych układów aromatycznych
Cz. Troszkiewicz, J. Glinka, S. Goszczyński, E. Salwińska, J. Suwiński, W. Zieliński
Komunikat Zjazdu PTCh Kraków (1969)

II. Badania mechanizmu reakcji α,β-nienasyconych ketonów z hydroksyloaminą
J. Suwiński, Cz. Troszkiewicz
ZN Politechniki Śląskiej Chemia 50, 81 (1970) (komunikat)

III. Mechanizm reakcji α,β-nienasyconych ketonów z hydroksyloaminą
J. Suwiński, Cz. Troszkiewicz
Roczn. Chemii 46, 1077 (1972)

IV. Cyklizacja oksymów 4-fenylobutanonu-2 i 4,4-dwufenylobutanonu-2 odpowiednio do 2-metylochinoliny i 2-metylo-4-fenylochinoliny
Cz. Troszkiewicz, J. Suwiński, S. Baj
Roczn. Chemii 44, 1341 (1970)

V. Nowa synteza układu akrydynowego
J. Suwiński
Komunikat Zjazdu PTCh Gliwice (1972)

VI. Próby syntezy układu chinolinowego w reakcji związków β-fenyloetylokarbonylowych z hydroksyloaminą
J. Suwiński
ZN Politechniki Śląskiej Chemia 75, 45 (1976)

VII. Dünnschicht chromatographische Trennung von Chinolinen und Isochinolinen
Cz. Troszkiewicz, J. Suwiński, W. Zieliński
Chem. Anal. 13, 3 (1968)

VIII. Cyklizacja β-fenylo-α,β-nienasyconych kwasów hydroksamowych w kwasie polifosforowym
Cz. Troszkiewicz, J. Suwiński, M. Sołtysek, W. Dreksa
Roczn. Chemii 46, 399 (1972)

IX. Badania reakcji kwasów fenyloalkanokarboksylowych z hydroksyloaminą w kwasie polifosforowym
J. Suwiński
ZN Politechniki Śląskiej Chemia (w druku)

X. Reakcje O-sulfonylohydroksyloamin z (2-pirydylo)alkanonami
J. Suwiński
Komunikat Zjazdu PTCh Warszawa (1976)

XI. Synthesis of 1,2-azoles from β-substituted carbonyl compounds and hydroxylamine-O-sulfonic acid
J. Suwiński
Roczn. Chemii 50, 2005 (1976)

XII. Reaction of hydroxylamine-O-sulphonic acid with 2-acetylpyridine
J. Suwiński
Roczn. Chem. 51, 395 (1977)

XIII. N,N-Linked Bi (Heteroaryls): Neutral Species, Cations, and Dications
A.R. Katritzky, J. Suwiński
Tetrahedron Letters 47, 4123 (1974)

XIV. The Synthesis of N,N-Linked Bi (Heteroaryls)
A.R. Katritzky, J. Suwiński
Tetrahedron 31, 1549 (1975)

XV. Reactions of Pyridinium and Sulphonium ylides with Pyrylium salts
A.R. Katritzky, S.Q.A. Rizvi, J. Suwiński
J. Chem. Soc. Perkin I 1975, 2849

Uwaga: Zawarte w powyższym spisie i referowane w tekście prace własne celowo ponumerowano liczbami rzymskimi dla lepszego odróżnienia ich od oznaczonych liczbami arabskimi cytowanych pozycji obcych zamieszczonych w spisie literatury na końcu pracy.

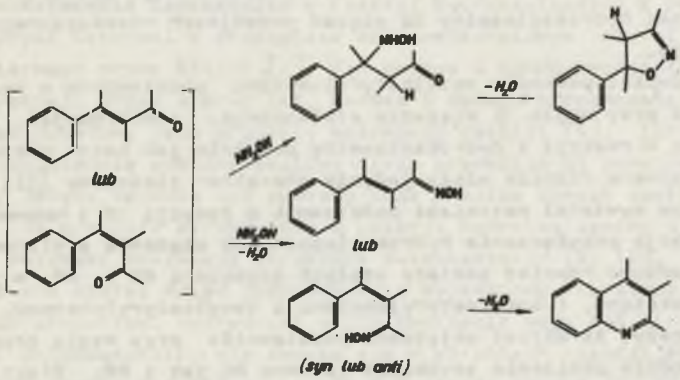
3. OMÓWIENIE BADAŃ WŁASNYCH W OPARCIU O MATERIAŁ PUBLIKOWANY UPRZEDNIO

3.1. Reakcje hydroksyloaminy z α,β-nienasyconymi związkami karbonylowymi [I]

Z hydroksyloaminy i β-fenylo-α,β-nienasyconych związków karbonylowych uzyskać można zarówno pochodne izoksazoliny [1] jak i chinoliny [2-5]. Kierunek reakcji zależy oczywiście od warunków doświadczalnych oraz od doboru modelowego związku karbonylowego. Ustalono, że związkami pośrednimi w tworzeniu izoksazolin są β-hydroksyaminoketony powstające w wyniku przyłączenia hydroksyloaminy do wiązania etylenowego substratu [6]. Związkami pośrednimi w syntezie chinolin są α,β-nienasycone oksymy [2, 3]. Wynika z tego, że rodzaj ewentualnego układu heterocyklicznego będącego ostatecznym produktem reakcji zdeterminowany zostaje już w jej pierwszym etapie kierunkiem ataku hydroksyloaminy na α,β-nienasycony związek karbonylowy, co przedstawiono na schemacie 1.

Schemat 1

Syntezy układów heterocyklicznych z hydroksyloaminy i β-fenylo-α,β-nienasyconych związków karbonylowych



Z danych literaturowych wynika także, że istotny wpływ na przebieg reakcji hydroksyloaminy z α,β-nienasyconymi związkami karbonylowymi wywiera kwasowość środowiska reakcji [7, 8]. Brak danych kinetycznych dotyczących tego zagadnienia zachęcał do przeprowadzenia odpowiednich badań.

3.1.1. Mechanizm reakcji α,β-nienasyconych związków karbonylowych z hydroksyloaminą w środowisku wodno-alkoholowym

Jako związek modelowy badań kinetycznych wybrano metylostyryloketon. W przypadku tego związku w warunkach dogodnych do przeprowadzenia eksperymentu przebiegały z porównywalnymi szybkościami dwie współbieżne reakcje: oksymowania (RO) i przyłączania hydroksyloaminy do wiązania etylenowego (RP) [II, III]. Obserwowane stałe szybkości obu reakcji zmieniały się wraz ze zmianą pH środowiska. Zależność obserwowanej stałej szybkości RO od pH wykazywała obecność maksimum w przedziale pH = 3,5-4,5, natomiast obserwowana stała szybkości RP malała ze wzrostem stężenia jonów hydronowych od pH $\sim$ 8 do pH $\sim$ 3 tj. w całym badanym zakresie pH.

Obliczeniowa analiza wyników [III] wykazała, że RO przy pH $>$ 4 katalizowana była jonami hydronowymi. Udział katalizy kwasowej w RO w roztworach o pH $<$ 4 oraz w RP w całym zakresie pH był praktycznie niezauważalny. Stwierdzona w tych warunkach zależność stałych szybkości reakcji od pH wynikała jedynie z przesuwania się równowagi pomiędzy wolną hydroksyloaminą, a nukleofilowo nieaktywnym jonem NH_3^+OH.

Obserwowany w doświadczeniach silny wpływ wartości pH środowiska na kierunek reakcji metylostyryloketonu z hydroksyloaminą wyjaśniono poprzez przyjęcie, że następuje zmiana etapu limitującego szybkość reakcji oksymowania (RO) przy przejściu od środowiska kwaśnego do obojętnego, w którym (ściśle od pH 4,5) szybkość RO determinowana jest katalizowanym jonami hydronowymi etapem dehydratacji hydroksyaminokarbinolu. Ustalono dalej, że szybkość reakcji oksymowania w środowisku kwaśnym oraz reakcji przyłączania hydroksyloaminy do wiązania etylenowego w całym badanym zakresie pH limitowane są szybkościami niekatalizowanej nukleofilowej addycji cząsteczki hydroksyloaminy do wiązań podwójnych nienasyconego związku karbonylowego.

Badano również pochodne metylostyryloketonu podstawione w rodniku fenylowym oraz przy węglu β wiązania etylenowego, stwierdzając, że zachowują się one w reakcji z hydroksyloaminą podobnie jak keton niepodstawiony; zaobserwowane różnice miały jedynie charakter ilościowy [III]. Bardzo istotny wpływ wywierał natomiast podstawnik w pozycji α ; hamował on całkowicie reakcję przyłączenia hydroksyloaminy do wiązania etylenowego.

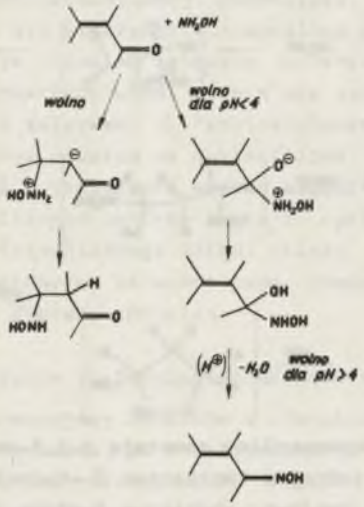
Przeprowadzono również pomiary stałych szybkości RO i RP w przypadku etylostyryloketonu, t-butylostyryloketonu i fenylostyryloketonu. Uzyskane wyniki wskazały, że wzrost objętości podstawnika przy węglu grupy karbonylowej powoduje obniżenie szybkości zarówno RO jak i RP. Efekt ten występuje silniej w przypadku RO; i tak np. t-butylostyryloketon praktycznie nie ulega oksymowaniu.

Powyższe wyniki stały się podstawą do zaproponowania szczegółowego mechanizmu reakcji hydroksyloaminy z α,β-nienasyconymi związkami karbonylowymi (schemat 2). Mogą być one również pomocne do wytłumaczenia sposobu tworzenia się izoksazolin. Zgodnie z tymi wynikami przyłączenie hydroksy-

loaminy do wiązania etylenowego α,β-nienasyconych związków karbonylowych i dalej tworzenie izoksazolin uwarunkowane jest w pierwszym rzędzie możliwością stabilizacji karboanionu w pozycji α do grupy karbonylowej (schemat 2).

Schemat 2

Mechanizm reakcji α,β-nienasyconych związków karbonylowych z hydroksyloaminą



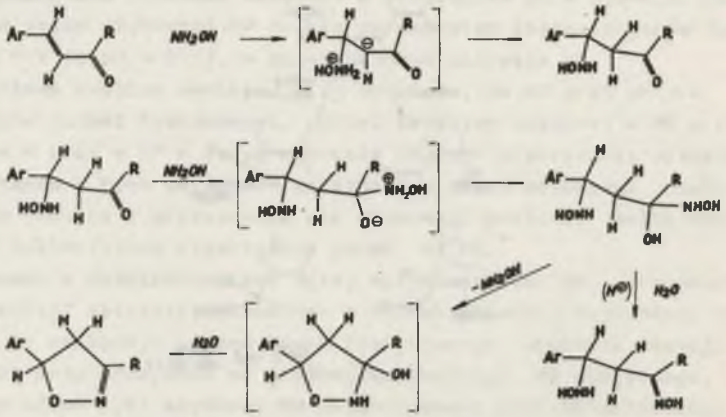
3.1.2. Tworzenie izoksazolin

Fakt powstawania izoksazolin w reakcji hydroksyloaminy z pewnymi α,β-nienasyconymi ketonami w środowisku wodno-alkoholowym został udowodniony po raz pierwszy przez Blatta [1]. Ich budowa i sposób tworzenia były przedmiotem dyskusji przez szereg lat. Barnes i Dodson proponowali przyjąć β-hydroksyaminoketony jako produkty pośrednie reakcji [6]. Ich cyklizacja poprzez odpowiednią odmianę enolową miała prowadzić do powstawania 3-izoksazolin. Dalsze badania nad syntezą oraz analiza danych spektroskopowych wykazały, że produkty otrzymywane w reakcji hydroksyloaminy z α,β-nienasyconymi ketonami posiadają strukturę 2-izoksazolin [9, 10]. Sposób ich tworzenia nie został dotąd jednoznacznie wyjaśniony. Ustalono jednak niezbicie, że produktami pośrednimi w ich tworzeniu mogą być β-hydroksyaminoketony. 2-Izoksazoliny nie tworzą się w warunkach reakcji ani z β-hydroksyaminooksymów ani też z oksymów α,β-nienasyconych [7, 9]. (Te ostatnie ulegają jednak cyklizacji do 2-izoksazolin np. w stężonym kwasie siarkowym) [7]. Wydajność izoksazolin w znacznym stopniu zależy od pH środowiska reakcji. Wzrasta ona wraz ze wzrostem pH, jednak powyżej pH 10-11 reakcja jest komplikowana tworzeniem się β-dwuoksymów i izoksazoli wskutek wtórnych reakcji odwodornienia [11].

Uwzględniając powyższe dane literaturowe i wyniki wcześniej przedstawionych badań kinetycznych [III], można zaproponować schemat 3 przemian prowadzących do tworzenia się 2-izoksazolin w reakcji hydroksyloaminy z α,β-nienasyconymi ketonami.

Schemat 3

Proponowany schemat syntezy izoksazolin z α,β-nienasyconych ketonów i hydroksyloaminy



Wg schematu 3, 2-izoksazoliny powstają z 1,3-dwu(hydroksyamino)-karbinoli w reakcji współbieżnej z tworzeniem β -hydroksyaminooksymów.

W środowisku słabo kwaśnym, obojętnym i słabo zasadowym szybkość reakcji oksymowania limitowana jest szybkością dehydratacji 1,3-dwu(hydroksyamino)karbinoli. Reakcja ta katalizowana jest jonami hydronowymi [III], szybkość jej spada więc wraz z obniżaniem się stężenia kwasu w środowisku. W miarę więc podwyższania pH rośnie szansa uzyskania układu izoksazolinowego w reakcji współbieżnej. Wniosek ten jest zgodny z danymi eksperymentalnymi. Wg przedstawionego schematu 3 na kierunek reakcji powinny wpływać również pewne czynniki strukturalne. I tak, jeśli podstawnik R hamuje szybkość reakcji oksymowania, to powinien on ułatwiać tworzenie izoksazolin. Wniosek ten znajduje proste potwierdzenie eksperymentalne. Przykładowo z metylostyryloketonu uzyskano 3-metylo-5-fenyloizoksazolinę zaledwie w ilościach śladowych, natomiast fenylostyryloketon reagował z hydroksyloaminą, tworząc 3,5-dwufenylo-izoksazolinę z wydajnością kilkudziesięciu procent. Za przyjęciem poglądu, iż tworzenie układu cyklicznego następuje z 1,3-dwu(hydroksyamino)-karbinoli, przemawiają również względy stereochemiczne. W tych ostatnich związkach panują bowiem wyjątkowo dogodne warunki steryczne dla cyklizacji. Odległość bowiem między węglem 3 a tlenem grupy hydroksyloaminowej przy węglu 1 w jednym z konformerów jest zbliżona do przeciętnej długości wiązania węgiel - tlen.

3.2. Synteza układu chinolinowego i akrydynowego w reakcji hydroksyloaminy ze związkami β-fenyloetylokarbonylowymi

Istnieją dwie istotne przyczyny, dla których synteza chinolin z β-fenylo-α,β-nienasyconych związków karbonylowych poprzez ich oksymy ograniczona jest do specjalnie dobranych związków modelowych.

Przyczynami tymi są: zwykle niekorzystna do cyklizacji trans-konfiguracja wiązania etylenowego substratów [12] oraz niekiedy zbyt niska elektrofilowa aktywność grupy karbonylowej, powodująca, iż utworzenie α,β-nienasyconego oksymu staje się kinetycznie niemożliwe [III].

Zastąpienie w syntezie chinolin związków β-fenylo-α,β-nienasyconych związkami β-fenyloetylokarbonylowymi wydaje się usuwać oba powyżej wymienione ograniczenia. W związkach β-fenyloetylokarbonylowych istnieje bowiem tylko jedno centrum podatne na nukleofilowy atak hydroksyloaminy, a swobodna rotacja wokół pojedynczych wiązań węgiel-węgiel zapewnia możliwość odpowiedniego zbliżenia centrów reakcji cyklizacji. Prowadzić powinna ona co prawda do (nieopisanego dotąd) układu 3,4-dwuwodorochinolinowego, lecz wobec spodziewanej łatwości jego odwodornienia wydawała się być dość dogodną metodą syntezy chinolin.

3.2.1. Cyklizacja oksymów β-fenyloetyloketonów

Analiza budowy konformacyjnej związków β-fenyloetylokarbonylowych i ich oksymów prowadzi do wniosku, że prawdopodobieństwo zbliżenia centrów reakcji cyklizacji (w wyniku rotacji wokół wiązań pojedynczych w tych związkach) zależy od doboru związku modelowego. W wybranych do badań oksymach benzyloacetonu, α-benzylocykloheksanonu i β-fenylobenzyloacetonu prawdopodobieństwo to rośnie w przybliżeniu w stosunkach 2:3:4, co mogło wywierać pewien wpływ na łatwość cyklizacji tych związków. Przypuszczenie powyższe znalazło potwierdzenie eksperymentalne [VI].

Syntezy oksymów związków β-fenyloetylokarbonylowych nie nastręczają poważniejszych trudności. Otrzymano je z wysokimi wydajnościami w wyniku działania soli hydroksyloaminy na ketony w roztworze wodno-alkoholowym, w środowisku słabo kwaśnym [VI].

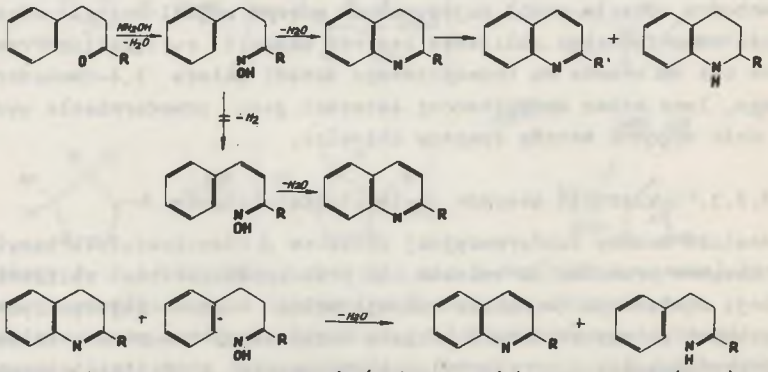
Próby cyklizacji oksymów prowadzono w kilku ośrodkach kondensujących o charakterze kwaśnym, najlepsze wyniki uzyskując przy zastosowaniu kwasów mrówkowego i propionowego, polecanych przez Glinkę w syntezie 4-fenylochinoliny z oksymów aldehydu β-fenylocynamonowego [4]. Ustalono, że zasadowe, lotne z parą wodną produkty, powstające w tych warunkach z oksymów związków β-fenyloetylokarbonylowych były mieszaninami odpowiednich chinolin [IV] i ich czterowodorowych pochodnych [VI]. Wydajności tych układów cyklicznych wahały się od kilku do trzydziestu kilku procent wydajności teoretycznych. W produktach reakcji brak było izochinolin, co stwierdzono przy pomocy chromatografii metodą opisaną uprzednio [VII]. Nie stwierdzono również w produktach obecności 3,4-dwuwodorochinolin. Udział

procentowy chinolin w mieszaninach nieznacznie wzrastał w miarę podwyższania temperatury i przedłużania czasu reakcji, zaś w produktach cyklizacji oksymu α-benzylocykloheksanonu poza ośmio- i czterowodoroakrydynami wykrywano wówczas obecność akrydyny [V, VI].

Pozostałość po oddzieleniu zasadowych produktów cyklizacji nie zawierała α,β-nienasyconych ketonów i ich oksymów. Pozwala to sądzić, że związkami pośrednimi w syntezie chinolin nie są oksymy β-fenylo-α,β-nienasycone, lecz 3,4-dwuwodorochinoliny. Te ostatnie jako nietrwałe ulegają częściowo zesmoleniu, częściowo zaś prawdopodobnie dysproporcjonowaniu bądź odwodornieniu, co przedstawiono na schemacie 4.

Schemat 4

Schemat syntezy chinolin ze związków β-fenyloetylokarbonylowych i hydroksyloaminy



Czynnikiem odwodorniającym może być oksym redukujący się do odpowiedniej ketoiminy, która w trakcie wydzielania produktów reakcji hydrolizuje do ketonu i amoniaku; obecność tych ostatnich obok znacznej ilości substancji smolistych wykrywano każdorazowo po alkalicznej hydrolizie mieszaniny poreakcyjnej. Należy zaznaczyć, że własności odwodorniające oksymów i możliwość ich redukcji do ketoimin zauważono już wcześniej, np. w trakcie badań nad cyklizacją oksymu 2-fenylocykloheksanonu do czterowodorokarbazolu [76-78] oraz nad syntezą izoksazolin i izoksazoli [11].

3.2.2. Reakcja β-fenyloetyloketonów z hydroksyloaminą w środowisku organicznych kwasów protonowych

Zastąpienie badanych oksymów mieszaninami odpowiednich ketonów i chlorowodorku hydroksyloaminy nie wpłynęło praktycznie na opracowywaną syntezę chinolin [VI]. Skład produktów i uzyskiwane wydajności w obu przypadkach były zbliżone. Wskazuje to jednoznacznie na oksymy jako produkty pośrednie w badanej reakcji oraz pozwala sądzić, że proces oksymowania przebiega z szybkością wyższą od procesu cyklizacji.

Zaobserwowaną w tych warunkach zależność pomiędzy budową ketonu wyjściowego a szybkością tworzenia chinoliny można tłumaczyć więc różnicami w łatwości cyklizacji poszczególnych oksymów. Interpretacja uzyskanych wyników nie dała jednoznacznej odpowiedzi, na jakiej drodze dochodzi do utworzenia układu heterocyklicznego z oksymów β-fenyloetyloketonów. Na podstawie wyników badań nad cyklizacją aldoksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych do chinolin [4, 5] oraz odwodnieniem aldoksymów do nitryli [65] wiadomo, że w podwyższonej temperaturze w środowisku kwasu mrówkowego (a prawdopodobnie i innych kwasów organicznych) oksymy ulegają estryfikacji. Z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że estryfikacja oksymów jest również jednym z etapów badanej syntezy chinolin. W estrach oksymów, zwłaszcza w silnie polarnym środowisku kwaśnym, wiązanie N-O jest osłabione. Jego zerwanie doprowadzić by mogło do utworzenia aktywnego kationu iminiowego, który stabilizowałby się w reakcji cyklizacji, pobierając elektrony z pierścienia benzenowego. Przy założeniu takiego mechanizmu cyklizacji nie udaje się jednak wytłumaczyć stwierdzonych różnic w szybkościach reakcji badanych związków. Również inne dyskutowane mechanizmy [VI] wydają się być niezbyt adekwatne.

3.3. Syntezy układów heterocyklicznych z hydroksyloaminy i niektórych kwasów karboksylowych

Wyniki badań nad syntezą chinolin z oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych oraz β-fenyloetylokarbonylowych związków, a więc z alkilidenowych pochodnych hydroksyloaminy, zachęciły do przeprowadzenia prób cyklizacji odpowiednich N-acylowych pochodnych hydroksyloaminy, tj. kwasów hydroksamowych.

Założone znaczne podobieństwo w budowie szkieletu węglowego wybranych związków modelowych pozwalało spodziewać się w obu reakcjach zbliżonego wpływu czynników strukturalnych. Mimo istniejących różnic w rozkładzie ładunków w grupach =C=NOH i O=C-NHOH, ich oddziaływanie z kwaśnymi ośrodkami kondensującymi (stosowanymi w reakcjach cyklizacji) nie powinno się różnić zbyt istotnie. Z badań bowiem nad przegrupowaniem Beckmanna oksymów i przegrupowaniem Lossena kwasów hydroksamowych wynika [72], że kwaśne ośrodki kondensujące (np. kwas polifosforowy) przeprowadzają zarówno oksymy jak i kwasy hydroksamowe w odpowiednie O-acylowe pochodne, w których wiązanie N-O jest silnie osłabione. O-acylowanie kwasów hydroksamowych w porównaniu z oksymami jest raczej utrudnione wskutek tendencji do przebiegu konkurencyjnej reakcji N-acylowania. W stężonych roztworach kwasów protonowych oksymy, kwasy hydroksamowe i ich O-acylowe pochodne występują jako kwasy sprzężone [72]. W przypadku oksymów z możliwych odmian tautomerycznych zdecydowanie przeważa forma $R_2C=\overset{\oplus}{N}HOH$ w przypadku kwasów hydroksamowych zaś prawdopodobnie forma $R-C(OH)=\overset{\oplus}{N}HOH$. W obu więc przypadkach protonowanie zwiększa charakter elektrofilowy węgla zwię-

zanego z azotem; charakter ten z natury znacznie silniej zaznacza się w kwasach hydroksamowych niż w oksymach.

3.3.1. Cyklizacja β-fenylo-α,β-nienasyconych kwasów hydroksamowych

Opierając się na wynikach Troszkiewicz, Glinki i Goszczyńskiego [3, 4, 12] uzyskanych przy cyklizacji oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych, jako dogodne do badań związki modelowe wybrano kwasy β-fenylocynamohydroksamowy i o-fenylobenzohydroksamowy [VIII]. W obu kwasach zapewnione jest przestrzenne sąsiedztwo azotu hydroksyloaminowego i węgla - orto pierścienia benzenowego, co powinno ułatwić spodziewaną reakcję cyklizacji.

Nieopisane w literaturze kwasy hydroksamowe otrzymano poprzez acylowanie wolnej hydroksyloaminy odpowiednimi chlorkami kwasowymi lub estrami [VIII]. Kwasy hydroksamowe w ośrodkach polecanych jako dogodne do cyklizacji oksymów nie ulegały spodziewanym przemianom do benzolaktamów. Tworzenie tych ostatnich zaobserwowano natomiast w reakcjach prowadzonych w kwasie polifosforowym w podwyższonej temperaturze.

Z kwasu o-fenylocynamohydroksamowego w tych warunkach otrzymano z wysoką wydajnością 9,10-fenantrydon [VIII]. Przed zakończeniem reakcji w mieszaninie obecne były również fluorenon i jego oksym. Kwas β-fenylocynamohydroksamowy ogrzewany w kwasie polifosforowym dawał dość skomplikowaną mieszaninę zawierającą między innymi dimer 3-fenyloindenonu i jego oksymy [VIII].

Analizując zmiany składu mieszanin reakcyjnych w miarę upływu czasu i wzrostu temperatury powyższych reakcji ustalono, że jedną z dróg tworzenia benzolaktamów z β-fenylo-α,β-nienasyconych kwasów hydroksamowych w kwasie polifosforowym są kolejne konwersje kwasów do pochodnych indenonu, następnie do ich oksymów i przegrupowanie Beckmanna tych ostatnich. Ustalono, że zgodnie z takim schematem przemian o powodzeniu syntezy decyduje w pierwszym rzędzie trwałość pośrednio tworzącego się indenonu [VIII].

Uzyskane wyniki nie wykluczyły możliwości syntezy benzolaktamów i na innych drogach, np. poprzez bezpośrednią cyklizację kwasu hydroksamowego lub też poprzez jego przegrupowanie Lossena do izocyjanianu i cyklizację tego ostatniego. Dążąc do uzyskania pełniejszego obrazu przemian, jakim kwasy hydroksamowe ulegają w kwasie polifosforowym, podjęto próby cyklizacji kwasów fenyloalkanohydroksamowych.

3.3.2. Próby cyklizacji kwasów fenyloalkanohydroksamowych

Działaniem wolnej hydroksyloaminy na estry odpowiednich kwasów karboksylowych zsyntezowano kwasy fenyloacetohydroksamowy, β-fenylopropiohydroksamowy i γ-fenylomasłohydroksamowy [IX].

Dobór związków modelowych różniących się od siebie oddaleniem potencjalnych centrów cyklizacji dawał możliwość uzyskania dodatkowych informacji o przemianach kwasów hydroksamowych i sposobie ich cyklizacji w kwasie polifosforowym.

Kwas β-fenylopropiohydroksamowy w optymalnych warunkach cyklizował do dwuwodorokarbostyrylu z wydajnością ponad 90% wydajności teoretycznej. Cyklizując natomiast kwas γ-fenylomasłohydroksamowy, uzyskano zaledwie kilkanaście procent homodwuwodorokarbostyrylu. Opierając się na wynikach prób cyklizacji kwasów hydroksamowych β-fenylo-α,β-nienasyconych [VIII] należało przypuszczać, że produktami pośrednimi w syntezie benzolaktamów są odpowiednio indanon lub tetralon i ich oksymy.

Próby przegrupowania Beckmanna oksymów indanonu i tetralonu [IX] w warunkach cyklizacji dość niespodziewanie wykazały, że wydajności benzolaktamów kształtują się tu inaczej niż z kwasów hydroksamowych. Oksym indanonu przegrupowywał się do dwuwodorokarbostyrylu powoli i z niewielką wydajnością. Przegrupowanie oksymu tetralonu do homodwuwodorokarbostyrylu zachodziło szybko i z wydajnością ponad 90% wydajności teoretycznej.

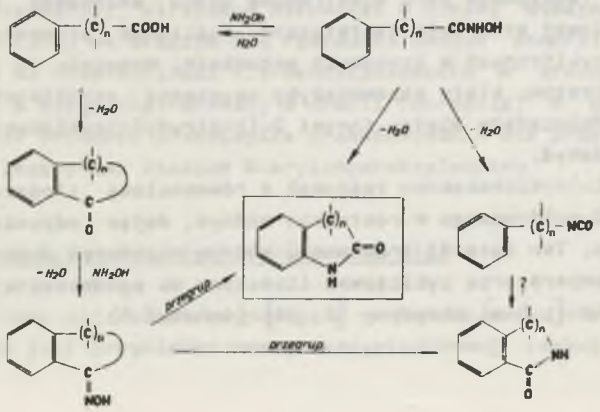
Ciekawie przedstawiał się wynik ogrzewania kwasu fenyloacetohydroksamowego w kwasie polifosforowym [IX]. W produktach reakcji nie wykryto oksindolu. Natomiast już z roztworu reakcyjnego krystalizował związek, który zidentyfikowano jako produkt addycji kwasu fenylooctowego do benzyloizocyjanianu. Jego tworzenie można wytłumaczyć jedynie przy założeniu, że kwas hydroksamowy w kwasie polifosforowym ulega współbieżnym reakcjom: przegrupowania Lossena i hydrolizy do kwasu karboksylowego.

3.3.3. Próby syntezy benzolaktamów w reakcji hydroksyloaminy z niektórymi kwasami karboksylowymi [VIII, IX]

Przedstawiony powyżej wynik reakcji kwasu fenyloacetohydroksamowego potwierdził wysuniętą już wcześniej hipotezę [VIII] o ustalającej się w kwasie polifosforowym równowadze pomiędzy hydroksyloaminą i kwasem karboksylowym z jednej, a kwasem hydroksamowym z drugiej strony, jak to przedstawiono na schemacie 5.

Schemat 5

Schemat syntezy benzolaktamów z kwasów karboksylowych i hydroksyloaminy



Celowe więc wydawało się przebadanie możliwości syntezy układów heterocyklicznych w reakcji odpowiednich kwasów karboksylowych z solą hydroksyloaminy. Zgodnie z przewidywaniem wyniki tych prób były podobne do wyników prób cyklizacji kwasów hydroksamowych. Na tej podstawie proponuje się schemat 5 przemian, z jakimi należy liczyć się w badanych reakcjach. Zgodnie z tym schematem do utworzenia układu benzolaktamowego dochodzi się dwoma drogami. Pierwsza z nich to cyklizacja bezpośrednia kwasu hydroksamowego. Druga droga prowadzi poprzez kwas karboksylowy, keton cykliczny i jego oksym. O tym, który z procesów ma większy udział w tworzeniu związku heterocyklicznego, decyduje struktura substratu. Przykładowo spośród syntezowanych benzolaktamów 9,10-fenantrydon i homodwuwodorokarbostyryl powstają głównie z oksymów, zaś dwuwodorokarbostyryl prawie wyłącznie w wyniku bezpośredniej cyklizacji kwasu hydroksamowego [VIII, IX].

3.4. Próby syntezy układów heterocyklicznych z O-sulfonylohydroksyloamin i związków β-hydroksy lub β-aminokarbonylowych

Reakcje hydroksyloaminy ze związkami β-fenylokarbonylowymi i kwasami β-fenylokarboksylowymi prowadzące do układów heterocyklicznych przebiegają wg schematów reakcyjnych zawierających podobne elementy. Są nimi:

a) atak azotu hydroksyloaminowego na elektrofilowe centrum substratu,
b) protonowanie bądź acylowanie tlenu pochodnej hydroksyloaminowej prowadzące do osłabienia wiązania N-O,
c) cyklizacja, która jest wynikiem zerwania wiązań N-O i C-H i utworzenia wiązania C-N.

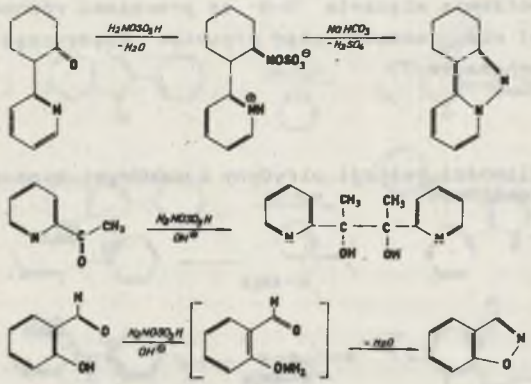
Dotychczas badane reakcje zachodziły jedynie w ostrych warunkach komplikujących ich przebieg. Przyczynami tego były prawdopodobnie dość wysoka trwałość wiązania N-O w stosowanych pochodnych hydroksyloaminy oraz jedynie słabo nukleofilowy charakter węgla orto- rodnika fenylowego.

Zastąpienie hydroksyloaminy jej O-sulfonowymi pochodnymi, a pary elektronów rodnika fenylowego parą elektronową azotu aminowego lub tlenu z grupy hydroksylowej stwarzało teoretyczną możliwość prowadzenia syntez układów heterocyklicznych w łagodnych warunkach. Wymagało to jednak doboru takich substratów, które zapewniałyby uzyskanie stabilnych produktów. Warunkom tym odpowiadały między innymi 2-(2-pirydylo)cykloheksanon i o-hydroksybenzaldehyd.

2-(2-Pirydylo)cykloheksanon reagował z równomolową ilością kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego w roztworze wodnym, dając odpowiedni wodorosiarczan oksymu. Ten ostatni traktowany wodnym roztworem wodorowęglanu sodu w niskiej temperaturze cyklizował ilościowo do spodziewanej 2,3-czterometylenopirazolo [1,5-a] pirydyny [X, XI] (schemat 6).

Schemat 6

Reakcje kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego z niektórymi związkami karbonylowymi. Syntezy 1,2-azoli



Wydajność syntezy spadała, jeśli pirydylocykloheksanon traktowano kwasem hydroksyloamino-O-sulfonowym bezpośrednio w roztworze alkalicznym. Badania przeprowadzone z 2-acetylo- i 2-acetonylopirydyną wykazały, że w środowisku alkalicznym pirydyloalkanony ulegają nieopisanej dotąd dwucząsteczkowej (pinakolinowej) redukcji produktem rozkładu kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego, przechodząc w odpowiednie glikole [X, XII] (schemat 6).

2,3-Czterometylenopirazolo [1,5-a] pirydynę uzyskano [X] również w reakcji 2(2-pirydylo)cykloheksanonu z O-mezytylenosulfonylohydroksyloaminą w roztworze dwuchlorometanu. Jej tworzeniu towarzyszyły reakcje uboczne [X].

Nie powiodły się natomiast próby syntezy 2-metylopirazolo- [1,5-a] pirydyny z acetonylopirydyny i kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego lub O-mezytylenosulfohydroksyloaminy. Tworzące się w pierwszym etapie reakcji estry oksymów ulegały zesmoleniu podczas prób cyklizacji [X, XI].

W reakcji aldehydu orto-hydroksybenzoesowego z równomolową ilością kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego prowadzonej w środowisku wodnym nie uzyskano zdefiniowanego produktu. Spodziewany produkt cykliczny, a mianowicie 4,5-benzoizoksazol, otrzymano natomiast z niezłą wydajnością podczas reakcji prowadzonej we wrzącym 20% roztworze wodnym wodorotlenku potasu [XI]. Z uwagi na niestabilność 4,5-benzoizoksazolu w środowisku reakcji musiał być on z niego ekstrahowany w chwili tworzenia. W powyższych warunkach synteza produktu przebiegała prawdopodobnie nie przez wodorosiarczan oksymu, lecz przez stadium O-arylohydroksyloaminy.

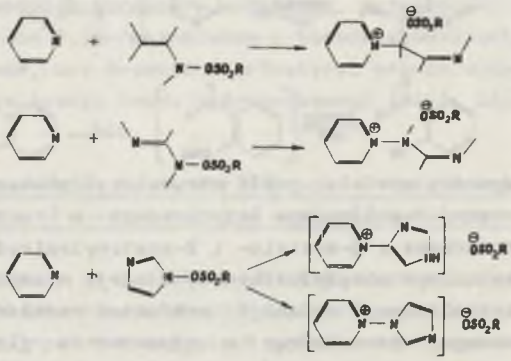
3.5. Synteza N,N-połączonych dwu(heteroaryli)

Synteza układu pirazolopirydynowego z wodorosiarczanu oksymu pirydylocykloheksanonu jest przykładem wewnątrzcząsteczkowej reakcji, w trakcie

której następuje zerwanie wiązania N-O w pochodnej hydroksyloaminy i utworzenie wiązania N-N charakterystycznego dla pochodnych hydrazyny. Przyjmując, że powyższa reakcja zachodzi w ten sposób, że zerwanie wiązania N-O i utworzenia wiązania N-N są procesami równoczesnymi, podjęto próby realizacji nieopisanych dotąd przemian międzycząsteczkowych przedstawionych na schemacie 7.

Schemat 7

Potencjalne możliwości reakcji pirydyny z niektórymi N-podstawionymi O-sulfonylohydroksyloaminami



Spodziewano się, że przemiany takie mogą znaleźć zastosowanie w syntezie soli N-heteroarylopirydyniowych z N-hydroksyheterocykli i pirydyny, prowadząc między innymi do otrzymania N,N-połączonych dwu(heteroaryli).

3.5.1. Próby syntezy soli N(N-arylo)pirydyniowych z N-hydroksyheterocykli

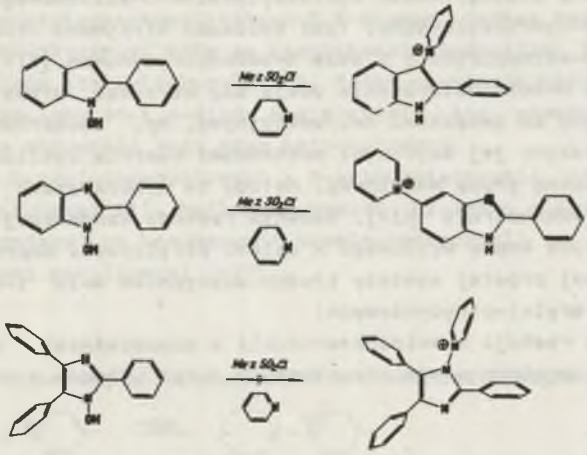
1-Hydroksy-2-fenyloindol [62] oraz 1-hydroksy-2-fenylobenzoimidazol [93] traktowane chlorkiem mezytylenosulfonylowym w środowisku pirydyny tworzyły [XIV] mieszaniny produktów, z których w wyniku ekstrakcji wodą i wysycenia roztworu wodnego nadchloranem sodu wydzielono niewielkie ilości soli N-arylopirydyniowych. Ustalono, że były to odpowiednio: nadchloran N(2-fenylo-indolylo-3)pirydyniowy i nadchloran N(2-fenylobenzoimidazolylo-5)pirydyniowy [XIV]. Ich syntezę przedstawiono na schemacie 8.

Dążąc do ograniczenia możliwości mniej pożądanego ataku pirydyny na węgiel, następne próby syntezy soli N(N-imidazolylo)pirydyniowych prowadzono, stosując jako substrat 1-hydroksy-2,4,5-trójfenyloimidazol. Wynik tych prób był jednak negatywny. Przyczyny niepowodzeń nie były jasne. Brak było bowiem w piśmiennictwie danych mówiących o trwałości N,N-połączonych dwu(heteroaryli).

N,N-Połączone dwu(heteroaryle) można podzielić na trzy klasy: cząsteczki obojętne, monokationy i dwukationy [XIII]. Spośród kilkunastu związków opisanych w literaturze żaden nie miał charakteru soli pirydyniowej; były

Schemat 8

Syntezy soli N-heteroarylopirydyniowych z N-hydroksyheterocykli

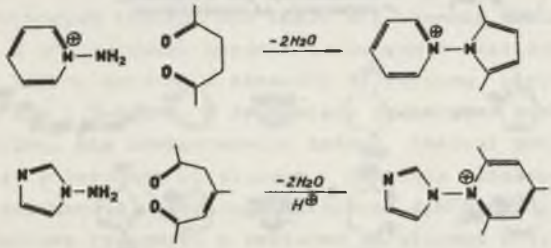


to związki obojętne, na ogół symetryczne dwupiryle mające niekiedy tendencje do rodnikowego rozpadu wiązania N,N. Ta skąpa ilość danych była powodem podjęcia pierwszych systematycznych badań nad syntezą i własnościami tych szczególnych pochodnych hydrazyny.

Jak się wydaje, jednym z prostszych sposobów syntezy niesymetrycznych N,N-połączonych dwu(heteroaryli) powinna być kondensacja N-aminoheterocykli ze związkami organicznymi zawierającymi dwie grupy funkcyjne, np. karbonylowe zdolne do reakcji z grupą N-aminową w sposób przedstawiony na schemacie 9.

Schemat 9

Schematy potencjalnych możliwości syntezy soli N(N-heteroarylo)pirydyniowych z N-aminoheterocykli i związków dwukarbonylowych



Uzyskanie około dwudziestu nowych połączeń z interesującej grupy związków potwierdziło praktyczną przydatność wybranej drogi ich syntezy.

3.5.2. Synteza N-aminoheterocykli

Realizacja reakcji przedstawionych na schemacie 9 wymagała w pierwszym rzędzie syntezy N-aminoheterocykli.

Na podstawie przeglądu literatury ustalono, że dogodną metodą otrzymywania N-aminoheterocykli jest działanie na związek heterocykliczny (lub jego pochodną sodową) kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego lub O-mezytylenosulfonylo-hydroksyloaminy. Tymi metodami otrzymano stosowane w dalszych badaniach N-aminopirydony i sole N-aminopirydyniowe [XIV].

Niektóre N-aminoheterocykle udaje się otrzymać przez kondensację wolnej hydrazyny ze związkami dwufunkcyjnymi, np. dwukarbonylowymi. Zastąpienie hydrazyny jej acylowymi pochodnymi ułatwia cyklizację do pochodnej z egzocykliczną grupą N-aminową. Metody te wykorzystano między innymi w syntezie N-aminopiroli [XIV]. Badania reakcji kondensacji estru t-butylowego hydrazydu kwasu węglowego z solami piryliowymi doprowadziły do opracowania nowej prostej syntezy trudno dostępnych soli 1-amino-2,4,6-trójalkilo(lub arylo)-pirydyniowych.

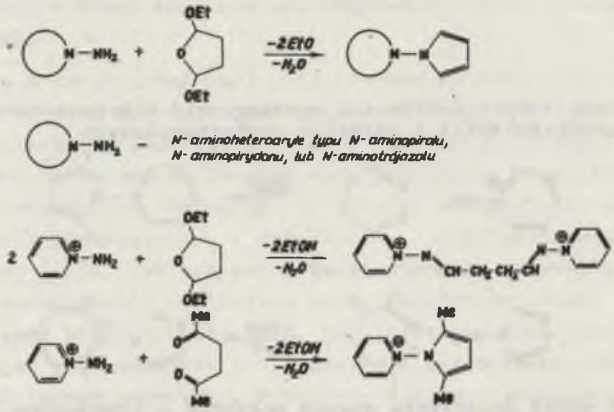
W wyniku reakcji N-aminoheterocykli z odpowiednimi komponentami organicznymi uzyskano wiele nieopisanych dotąd układów N,N-dwu(heteroarylowych).

3.5.3. Syntezy N,N-połączonych dwu(heteroaryli) z N-aminoheterocykli

Związki typu N,N-piryloheteroaryli otrzymano w reakcji N-aminoheterocykli z 2,5-dwuetoksyczterowodorofuranem w kwasie octowym (schemat 10). Uzyskiwane wydajności ze związków typu N-aminopiroli były na ogół wysokie [XIII, XIV].

Schemat 10

Syntezy N(N-heteroarylo)piroli z N-aminoheterocykli



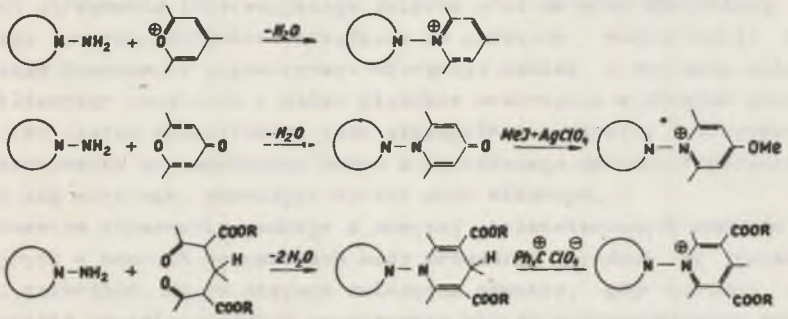
Nie powiodła się jedynie próba otrzymania w podobnej reakcji soli N,N-pirylopirydyniowej. Kation N-aminopirydyniowy nawet wobec dziesięciokrotnego nadmiaru 2,5-dwuetoksyczterowodorofuranu reagował w kierunku tworzenia układu liniowego [XIV]. Zastąpienie 2,5-dwuetoksyczterowodorofuranu mniej aktywnym heksan-2,5-dionem doprowadziło do zamknięcia pierścienia pirolowego zarówno w przypadku N-aminoheterocykli typu N-aminopirolu jak

i kationu N-aminopirydyniowego [XIV]. Ostatnia reakcja wymagała jednak zastosowania środowiska silnie kwaśnego. Nawet w tych warunkach produktem ubocznym był związek liniowy. Podobnie, lecz łatwiej N-aminoheterocykle reagowały z 3,4-dwuetoksykarbonyloheksan-2,5-dionem, jednak reakcja (prowadzona w środowisku kwaśnym) była tu komplikowana hydrolizą i dekarboksylacją podstawników etoksykarbonylowych. Próby użycia do syntezy N,N-arylopiroli 1,4-dwufenylobutan-1,4-dionu nie powiodły się prawdopodobnie z uwagi na zbyt małą aktywność jego grup karbonylowych.

Syntezy soli N,N-arylopirydyniowych z N-aminoheterocykli zrealizowano trzema sposobami (schemat 11). Najlepsze wyniki uzyskano w syntezie jednostopniowej polegającej na kondensacji N-aminoheterocykli z 2,4,6-podstawionymi kationami piryliowymi [XIV].

Schemat 11

Syntezy soli N(N-heteroarylo)pirydyniowych z N-aminoheterocykli



Pozostałe dwie metody były dwustopniowe. Pierwsza z nich polegała na kondensacji N-aminoheterocyklu z 4-pironem i O-metylowaniu produktu [XIV]. Druga prowadziła w pierwszym etapie do utworzenia pochodnej dwuwodoropirydyny, której aromatyzację uzyskiwano działaniem nadchloranu trójfenylometylowego [XIV].

W żadnej z powyższych reakcji nie udało się uzyskać dwukationu N,N-dwu (pirydyniowego). W środowiskach kwaśnym i obojętnym kation N-aminopirydyniowy pozostawał bierny zarówno w stosunku do kationu piryliowego jak i pochodnej pironu czy 1,5-dionu. W środowisku zasadowym powstawały skomplikowane mieszaniny. Nie zaobserwowano żadnej reakcji pomiędzy N(benzoiloimino)pirydyną, a kationem piryliowym. Ostatnia obserwacja mogła budzić szczególne zdziwienie, gdyż izoelektronowe z N(benzoiloimino)pirydynami ylidy pirydyniowe reagowały z kationem piryliowym w łagodnych warunkach. Podobnie łatwo zachodziła też reakcja z ylidami sulfoniowymi, choć w obu przypadkach jej przebieg był raczej nieoczekiwany [XV].

N,N-Połączone dwu(heteroaryle) o charakterze dwukationów otrzymano poprzez alkilowanie niektórych monokationów fluorosulfonianem metylu lub nadchloranem metylu ($MeJ + AgClO_4$) [XIV].

Wszystkie otrzymane N,N-połączone dwu(heteroaryle) były związkami względnie trwałymi. Nie ulegały one zmianie w roztworach o charakterze obojętnym i kwaśnym. Działanie natomiast zasad lub innych czynników o charakterze nukleofilowym doprowadzało niekiedy do zerwania wiązania N-N. W widmach masowych neutralnych N,N-połączonych dwu(heteroaryli) widoczne były wyraźne pasma jonów macierzystych. Ich fragmentacja nie zawsze rozpoczynała się od zerwania wiązania N-N.

4. KLASYFIKACJA I CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA SYNTEZ UKŁADÓW HETEROCYKLICZNYCH Z POCHODNYCH HYDROKSYLOAMINY I HYDRAZYNY ORAZ DWUFUNKCYJNYCH ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH

W olbrzymiej większości artykułów czy monografii omawiających syntezy związków heterocyklicznych za podstawę klasyfikacji materiału przyjmuje się rodzaj syntezowanego układu heterocyklicznego, bądź też typ podstawowego komponenta organicznego biorącego udział w syntezie. Pierwszy z systemów klasyfikacyjnych ma oczywiste zalety praktyczne, gdyż korzystanie z materiałów opartych na nim pozwala na szybkie zorientowanie się w możliwościach otrzymania interesującego związku oraz na wybór optymalnego wariantu jego syntezy. Natomiast przyjęcie za podstawę klasyfikacji typu podstawowego komponenta organicznego biorącego udział w syntezie związku heterocyklicznego umożliwia z kolei głębokie wniknięcie w chemizm procesu syntezy. Ten system klasyfikacji jest szczególnie korzystny i przejrzysty przy prezentowaniu szczegółowych badań z określonego zakresu tematycznego; posłużono się więc nim, omawiając wyniki prac własnych.

Konsekwentne stosowanie jednego z powyżej przedstawionych systemów klasyfikacyjnych w pewnych przypadkach może prowadzić jednak do zatarcia spójności materiału. Ma to miejsce zwłaszcza wówczas, gdy zarówno wyjściowe związki organiczne jak i syntezowane układy heterocykliczne różnią się znacznie swoim charakterem chemicznym. W takiej sytuacji za podstawę klasyfikacji materiału doświadczalnego lepiej jest przyjąć to, co stanowi istotę każdego procesu syntezy układu heterocyklicznego, a więc sposób, w jaki dochodzi do cyklizacji.

W reakcjach omawianych w niniejszej pracy związkami wyjściowymi do syntez układów heterocyklicznych były najczęściej hydroksyloamina, hydrazyna lub ich pochodne oraz różne związki organiczne zawierające dwie grupy funkcyjne zdolne w odpowiednich warunkach do reakcji z hydroksyloaminą czy hydrazyną i znajdujące się w związku organicznym w położeniach dogodnych do przebiegu syntezy układu heterocyklicznego. Badane reakcje przebiegały w ten sposób, że w ich najistotniejszym etapie, a więc w etapie cyklizacji, dochodziło do utworzenia wiązania pomiędzy jednym z atomów (azotu lub tlenu) hydroksyloaminy czy hydrazyny, a powiązanym z nim poprzez układ wiązań odpowiednim drugim centrum reakcji. Przechodząc więc do klasyfikacji i charakterystyki omawianych syntez, w pierwszym rzędzie należy zastanowić się nad reaktywnością cząsteczek hydroksyloaminy i hydrazyny i wynikającymi z niej różnymi możliwościami przebiegu reakcji cyklizacji ich pochodnych. Ten sposób podejścia do zagadnienia oraz konieczność moż-

liwie zwięzłego przedstawienia materiału zmuszają jednak do szeregu istotnych uproszczeń oraz zastosowania niekiedy niekonwencjonalnej symboliki w schematach reakcyjnych.

Hydroksyloamina i hydrazyna oraz ich pochodne nie mające charakteru soli posiadają po dwa centra o charakterze nukleofilowym determinującym ich reaktywność. Charakter nukleofilowy obu centrów jest zróżnicowany (z wyjątkiem hydrazyn symetrycznych). Zróżnicowanie to jest z natury na ogół większe w pochodnych hydroksyloaminy, mniejsze w hydrazynach. Zastąpienie w hydroksyloaminie czy hydrazynie wodorów grupami acylowymi lub alkilidenowymi powoduje obniżenie nukleofilowości atomów z nimi związanych; zastąpienie wodorów grupami alkilowymi wywiera efekt przeciwny. W przypadku pochodnych acylowych obniżenie nukleofilowości jest głównie wynikiem sprzężenia wolnej pary elektronowej azotu lub tlenu z grupą karbonylową rodnika acylowego - w przypadku pochodnych alkilidenowych wynikiem przejścia wolnej pary elektronowej azotu z orbitalu sp^3 na orbital sp^2 o energii niższej. Oddziaływanie podstawników alkilowych ma charakter indukcyjny.

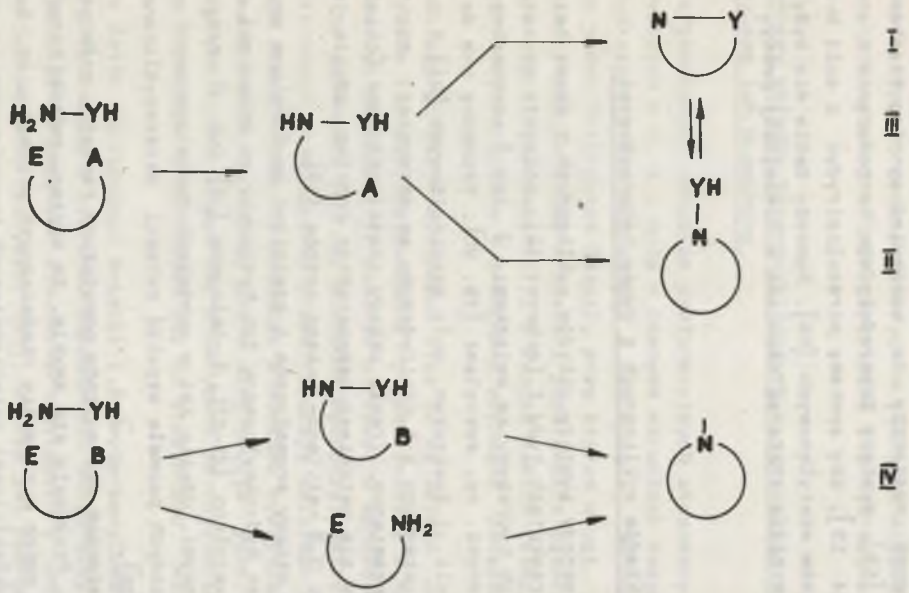
Wiązania N-O i N-N obecne w pochodnych hydroksyloaminy i hydrazyny charakteryzują się stosunkowo niewielką trwałością. Ich polaryzacja w hydroksyloaminie i jej pochodnych, spowodowana większą elektroujemnością atomu tlenu niż azotu i ewentualnie dodatkowo efektem wpływu podstawników przy tlenie, a w przypadku hydrazyn niesymetrycznych jedynie efektem wpływu podstawników przy jednym z atomów azotu, może w odpowiednich warunkach doprowadzić do heterolitycznego zerwania wiązań N-O lub N-N. W takim przypadku fragment cząsteczki z atomem azotu o deficycie elektronowym może reagować ze związkami organicznymi zdolnymi do oddania pary elektronowej, zachowując się w tych reakcjach jak czynnik elektrofilowy.

Obydwie możliwości reakcyjne wykorzystywane są w syntezach układów heterocyklicznych. Większość z nich przebiega w ten sposób, że obydwa heteroatomy hydroksyloaminy, hydrazyny lub ich pochodnych uczestniczą w utworzeniu związku cyklicznego (schemat 12, reakcja I). W tym przypadku oba centra reakcyjne komponenta organicznego muszą wykazywać charakter elektrofilowy.

Znacznie rzadziej utworzony cykl zawiera tylko jeden heteroatom (azotu) pochodzący z hydroksyloaminy lub hydrazyny. Drugi z heteroatomów (tlen lub azot) może być obecny w produkcie reakcji w postaci egzocyklicznego podstawnika przy azocie (reakcja II); komponent organiczny posiadać powinien w tym przypadku dwa centra elektrofilowe. W innych reakcjach wiązanie N-O lub N-N ulega zerwaniu w trakcie syntezy (reakcja IV), przy czym może mieć to miejsce zarówno przed jak i równocześnie z zamknięciem układu heterocyklicznego. W obu przypadkach komponent organiczny w reakcji IV musi posiadać tak centrum elektrofilowe jak i nukleofilowe. W większości znanych przypadków w pierwszym etapie reakcji uczestniczy centrum elektrofilowe.

Schemat 12

Możliwości syntezy układów heterocyklicznych z pochodnych hydroksyloaminy lub hydrazyny i dwufunkcyjnych komponentów organicznych



H_2N-YH - *hydroksyloamina, hydrazyna lub ich pochodne*

E A E B - *komponenty organiczne, w których E, A — centra elektrofilowe*
B — centrum nukleofilowe

Znane są również reakcje typu III wzajemnych odwracalnych przegrupowań produktów reakcji I i II. Związki pośrednie występujące w reakcjach I, II i IV niekiedy dogodniej jest otrzymać w odmienny sposób, niż to przedstawiono na schemacie. Stosuje się czasem przekształcenie obecnego już przy łańcuchu węglowym podstawnika, np. grupy nitrowej czy azowej, odpowiednio w grupę hydroksyloaminową czy hydrazynową.

W odróżnieniu od reakcji I, II i IV istnieje pewna ilość syntez układów heterocyklicznych, w których do cyklizacji dochodzi w wyniku tworzenia wiązań węgiel-węgiel.

Z bardziej znanych wystarczy tu wspomnieć syntezę Fischera indoli z fenylohydrazonów [13], syntezę Scheradsky'ego benzofuranów z eterów fenylowych oksymów [14, 15], czy syntezę pirazolopirydyn z soli N-aminopirydyniowych i związków acetylenowych [16]. Syntezy takie nie były przedmiotem prezentowanych badań i nie są omawiane w niniejszej pracy.

4.1. Syntezy układów cyklicznych z dwoma heteroatomami

Najważniejsze metody syntezy układów cyklicznych z dwoma heteroatomami, a więc oparte na reakcjach typu I (schemat 12), polegają na kondensacjach hydroksyloaminy lub hydrazyny ze związkami β lub γ-dwukarbonylowymi [17, 18] lub ich pochodnymi, np. acetalami [19, 20]. Prowadzą one do uzyskania izoksazoli, pirazoli, 1,2-oksazyn, soli azapiryliowych [21] i 1,2-pirydazyn [22, 23]; 1,2-oksazyny i 1,2-pirydazyny są zazwyczaj niestabilne i ulegają dalszym przemianom. Trwałe układy sześcioczłonowe (oksazony i pirydazony) uzyskuje się natomiast bezpośrednio poprzez użycie jako komponenta organicznego α,β-etyleno-γ-keto estrów [17].

Pięcioczłonowe układy aromatyczne i częściowo uwodornione uzyskuje się również w reakcjach hydroksyloaminy lub hydrazyny ze związkami α,β-acetyleno [24], α,β-etyleno [25-27], β-halogeno [26] lub β-trójalkiloamonio [27] karbonylowymi. Użycie zaś w syntezach dwuhalogenowych pochodnych węglowodorów nasyconych pozwala uzyskać związki heterocykliczne całkowicie uwodornione [28].

Szczegółowym badaniom mechanizmów powyższych reakcji poświęcono niewielką ilość prac. Przyjmuje się zwykle, że synteza związku heterocyklicznego składa się z dwóch w zasadzie niezależnych procesów, np. kondensacji lub substytucji nukleofilowej przebiegających konsekutywnie wg znanych mechanizmów ustalonych w badaniach na związkach modelowych, a nie na stosowanych w omawianych syntezach. Faktyczny obraz przemian wydaje się być bardziej skomplikowany. Dla potwierdzenia tego wystarczy zauważyć, że np. syntezy izoksazolin z odpowiednio podstawionych ketonów i hydroksyloaminy zachodzą w warunkach łagodniejszych niż tworzenie izoksazolin z oksymów

α,β-nienasyconych, β-halogenowych lub β-trójalkiloamoniowych uważanych zwykle za związki pośrednie w syntezie jednostopniowej. Złożonego charakteru omawianych syntez dowodzą badania przedstawione w rozdziale 3.1.2 niniejszej pracy i dotyczące sposobu tworzenia izoksazolin z hydroksyloaminy i α,β-nienasyconych ketonów. Wskazują one między innymi na to, że powstające w wyniku addycji hydroksyloaminy do grupy karbonylowej geminalne hydroksyloaminokarbinole są w środowisku reakcyjnym względnie stabilne i pod względem sterycznym dogodniejsze do cyklizacji niż oksymy.

Nie dostrzegano dotąd, że podobna sytuacja może mieć miejsce i w innych syntezach typu I, podczas których w jednym z etapów zachodzi kondensacja grupy karbonylowej z hydroksyloaminą lub hydrazyną.

4.2. Syntezy układów heterocyklicznych z egzocykliczną grupą N-hydroksylową lub N-aminową

Szereg organicznych związków dwufunkcyjnych stosowanych w reakcjach typu I omówionych w p. 4.1 może w pewnych warunkach reagować z hydroksyloaminą, hydrazyną i ich pochodnymi w ten sposób, że utworzony cykl zawiera tylko jeden heteroatom (azot), przy którym drugi z heteroatomów (tlen lub azot) znajduje się w postaci podstawnika egzocyklicznego, są to więc reakcje typu II (schemat 12). W wyniku takich reakcji otrzymuje się interesujące N-hydroksylowe i N-aminowe pochodne związków heterocyklicznych.

Związkami pośrednimi w syntezach typu II są zwykle niecykliczne N-alkilowe, arylowe lub acylowe pochodne hydroksyloaminy i hydrazyny. Dla celów praktycznych dogodniej je czasami otrzymać w sposób odmienny od przedstawionego na schemacie 12, np. pochodne hydroksyloaminy poprzez redukcję związków nitrowych, a hydrazyny przez redukcję związków azowych.

Większość reakcji typu II zachodzi z niskimi wydajnościami. Związki N-hydroksylowe i N-aminowe tworzą się w nich zwykle jako uboczne produkty reakcji głównych typu I. Stąd też praktyczne zastosowanie syntez typu II napotyka na trudności i ogranicza się do stosunkowo niewielkiej liczby przykładów.

Niektóre łatwo enolizujące związki 1,4-dwukarbonylowe reagują z hydroksyloaminą i hydrazyną w kierunku odpowiednio N-hydroksy [30-31] i N-aminopiroli [32-34]. Ze związków 1,5-dwukarbonylowych i hydrazyny można otrzymać 1-amino-1,4-dwuwodoropirydyny [35], użycie zaś hydroksyloaminy prowadzi do syntezy bezpośrednio pirydyn (metoda Knoevenagela) prawdopodobnie wskutek nietrwałości pośrednio tworzących się 1-hydroksy-1,4-dwuwodoropirydyn [36]. Przebieg reakcji typu II ze związków dwukarbonylowych ułatwiają podstawniki sprzyjające ich enolizacji np. grupy COOR, CN itp. Działaniem dwu(α-chlorobenzylideno)-hydrazyny na hydroksyloaminę i hydrazynę otrzymano 4-hydroksy- i 4-amino-1,2,4-trójazole [37-39].

Niekiedy dobre rezultaty uzyskuje się przez zastąpienie w omawianych syntezach związków 1,5-dwukarbonylowych produktami ich odwodnienia, a mianowicie heterocyklicznymi związkami tlenowymi. I tak użycie 2 lub 4-pironów może doprowadzić do uzyskania 1-hydroksy lub 1-aminopirydonów [40-44]. Sole piryliowe [45-46] i N(2,4-dwunitrofenylo)pirydyniowe [47-49] z hydroksyloaminą i hydrazyną tworzą (choć na ogół z bardzo niskimi wydajnościami) N-tlenki pirydyniowe i sole N-aminopirydyniowe. Objętościowe i silnie elektronodonorowe podstawniki znajdujące się przy węglu czwartym tych substratów sprzyjają powyższym reakcjom, utrudniając przebieg syntez typu I. Związki cykliczne N-podstawione można również uzyskać w reakcjach hydroksyloaminy lub hydrazyny z bezwodnikami lub imidami cyklicznych kwasów dwukarboksylowych [50].

Podstawienie wodoru przy tlenie hydroksyloaminowym lub azocie hydrazynowym ułatwia na ogół syntezy typu II. Związane jest to z wystąpieniem przeszkód przestrzennych utrudniających przebieg konkurencyjnych przemian typu I lub też z obniżeniem nukleofilowości tlenu lub azotu, gdy podstawniki z nimi związane mają charakter elektronoakceptorowy.

Szczególnie interesujące są takie podstawniki jak grupy t-butoksykarbonylowa [51-53] i benzyloksykarbonylowa [54], których usunięcie z produktu reakcji jest wyjątkowo proste. Przykładowo reakcja 2,4,6-trójpodstawionych soli piryliowych z t-butoksykarbonylohydrazyną (p. 3.5.2) prowadzi do uzyskania soli N-aminopirydyniowej z niezłą wydajnością, przy czym usunięcie podstawnika od egzocyklicznej grupy N-aminowej następuje w trakcie syntezy. W reakcji natomiast hydrazyny niepodstawionej głównym produktem jest pochodna pirazolu.

Hydrazyny z dwoma podstawnikami przy tym samym azocie ulegają reakcjom typu II dość trudno; ograniczona w przypadku tych związków możliwość przebiegu reakcji typu I powoduje jednak, że uzyskiwane wydajności N-podstawionych związków heterocyklicznych bywają wysokie. Jedną z ciekawszych reakcji jest tu synteza azyrydyn [55] przebiegająca w środowisku utleniającym przy użyciu olefin jako komponentów organicznych. Inne przykłady to otrzymywanie N-ftalimidoheteroaryli [56, 57] (związków pośrednich w syntezie niektórych trudno dostępnych N-aminoheterocykli) oraz syntezy N,N-połączonych dwu(heteroaryli) opisane w rozdziale 3.5.3. Szczególnie dobre rezultaty uzyskano, stosując w tych ostatnich reakcjach jako komponenty organiczne 2,5-dwuetoksyczterowodorofuran i 2,4,6-trójpodstawione sole piryliowe [XIII, XIV].

Wyjątkowo trudno przebiegają syntezy układów heterocyklicznych z soli hydrazyniowych. Prawdopodobnie pierwszą reakcją tego typu była synteza nadchloranu 1-(2,5-dwumetylopirol-1-ylo)pirydyniowego z nadchloranu N-aminopirydyniowego i heksan-2,5-dionu (p. 3.5.3) [XIV]. Później opisano podobne reakcje soli N-aminopirydyniowych z niektórymi pironami [58].

Jak już wspomniano, syntezy związków cyklicznych N-hydroksylowych i N-aminowych mogą być realizowane również w wyniku cyklizacji N-podstawio-

nych pochodnych hydroksyloaminy i hydrazyny zawierających w podstawniku grupę funkcyjną o charakterze elektrofilowym. Pewne kwasy 5-karbonylohydroksamowe i hydrazydy kwasów 5-karbonylokarboksylowych cyklizują z utworzeniem N-hydroksy- lub N-aminopirydonów [59]. Podobnie cyklizacja kwasów 4-hydroksyloamino lub 4-hydrazyno karboksylowych prowadzi do otrzymania N-hydroksy i N-amino pochodnych pięcioczłonowych układów heterocyklicznych [60, 61]. W reakcjach tych pochodną hydroksyloaminową otrzymuje się przez redukcję związku nitrowego i bez wydzielania poddaje cyklizacji.

Mechanizmy reakcji omawianych w niniejszym rozdziale nie były dotychczas badane.

4.3. Syntezy układów heterocyklicznych przebiegające z zerwaniem wiązania hydroksyloaminowego N-O lub hydrazynowego N-N

Z teoretycznego punktu widzenia najciekawsze wydają się być te reakcje pochodnych hydroksyloaminy i hydrazyny, w których następuje zerwanie wiązań N-O lub N-N. Reakcje tego typu są już dość rozpowszechnione i nabierają coraz szerszego znaczenia w syntezie. Im też poświęcono najwięcej uwagi w prezentowanych badaniach [III-VI, VIII-XII]. Jak już wspomniano poprzednio, z uwagi na różną trwałość wiązań N-O i N-N zachodzą one na ogół łatwiej w przypadku pochodnych hydroksyloaminy niż hydrazyny. Istotny wpływ na trwałość tych wiązań wywierają podstawniki przy tlenie i azocie. Ogólnie można stwierdzić, że zerwanie wiązań zachodzi tym łatwiej, im bardziej są one spolaryzowane i im słabszą zasadę jest opuszczająca grupa (odchodząca od azotu).

Z tych powodów do zerwania wiązania N-O (hydroksyloaminowego) dochodzi zwykle w pochodnych O-acylowych i O-sulfonylowych; do zerwania wiązania N-N(hydrazynowego) w solach hydrazyniowych. Należy wspomnieć, że dla zerwania wiązania N-N stosuje się najczęściej metodę polegającą na N-nitrozowaniu hydrazyny i przekształceniu jej w pochodną kwasu azotowodorowego. Reakcja ta wybiega poza ramy niniejszej pracy i nie będzie tu omawiana. Celowe natomiast wydaje się przedstawienie chociażby schematycznie podstawowych reakcji pochodnych hydroksyloaminy i hydrazyny przebiegających z zerwaniem wiązań N-O lub N-N. Należą do nich reakcje eliminacji, substytucji oraz przegrupowań wewnątrzcząsteczkowych (schemat 13).

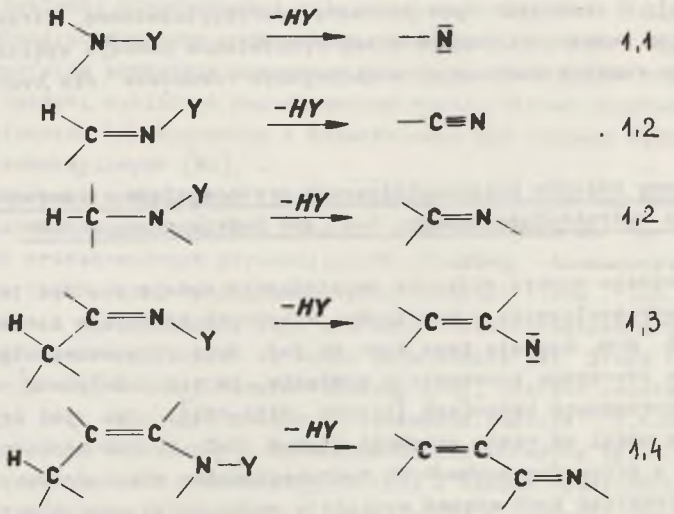
Niektóre z tych reakcji znajdują zastosowanie w syntezach układów heterocyklicznych, inne z kolei jako reakcje uboczne komplikują przebieg tych syntez.

Reakcje eliminacji 1,1 i 1,3 prowadzą do tworzenia nietrwałych nitrenów. W eliminacjach 1,2 i 1,4 tworzą się wiązania wielokrotne węgiel - azot. Do bardziej znanych eliminacji powyższych typów należą: rozkład kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego w środowisku alkalicznym [63] oraz eliminacje estrów oksymów i czwartorzędowych soli hydrazoniowych do nitryli [64, 65].

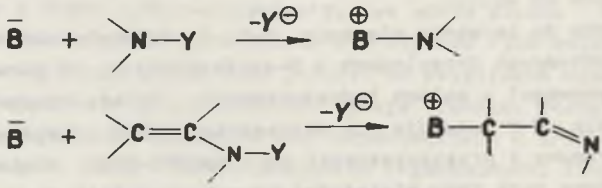
Schemat 13

Reakcje pochodnych hydroksyloaminy i hydrazyny przebiegające z zerwaniem wiązań N-O lub N-N

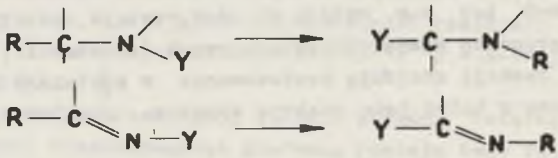
Reakcje eliminacji



Reakcje substytucji



Reakcje przegrupowań



Y – *grupa opuszczająca związana z azotem poprzez tlen lub azot*
B – *czynnik nukleofilowy*

Do reakcji substytucji zaliczyć można aminowanie węglowodorów aromatycznych hydroksyloaminą i jej pochodnymi alkilowymi [66], O-benzoilowymi [67] i kwasem hydroksyloamino-O-sulfonowym [68] zachodzące wobec kwasów Lewisa. Ich praktyczne znaczenie jest niewielkie z uwagi na niskie wydajności uzyskiwanych amin. Wg schematu reakcji substytucji przebiegają również reakcje N-aminowania i S-aminowania O-sulfonylowymi pochodnymi hydroksyloaminy, jednak niewykluczony jest w tych reakcjach udział nitrenów [69-71]. Dotychczas znane substytucje winylowych pochodnych hydroksyloaminy ograniczają się prawdopodobnie do reakcji N-hydroksyheterocykli omówionych w rozdziale 3.5.1. Przegrupowania obejmują znane przemiany N-alkilo-, alkilideno- lub acylohydroksyloamin oraz ich estrów do N-alkiloketimin, amidów podstawionych i izocyjanianów, noszą one zwyczajowe nazwy przegrupowań Stieglitza, Tiemanna, Beckmanna i Lossena [72]. Reakcjom podobnym do przegrupowania Lossena ulegają też pochodne hydrazyny a mianowicie N-acyloiminopirydyny [73].

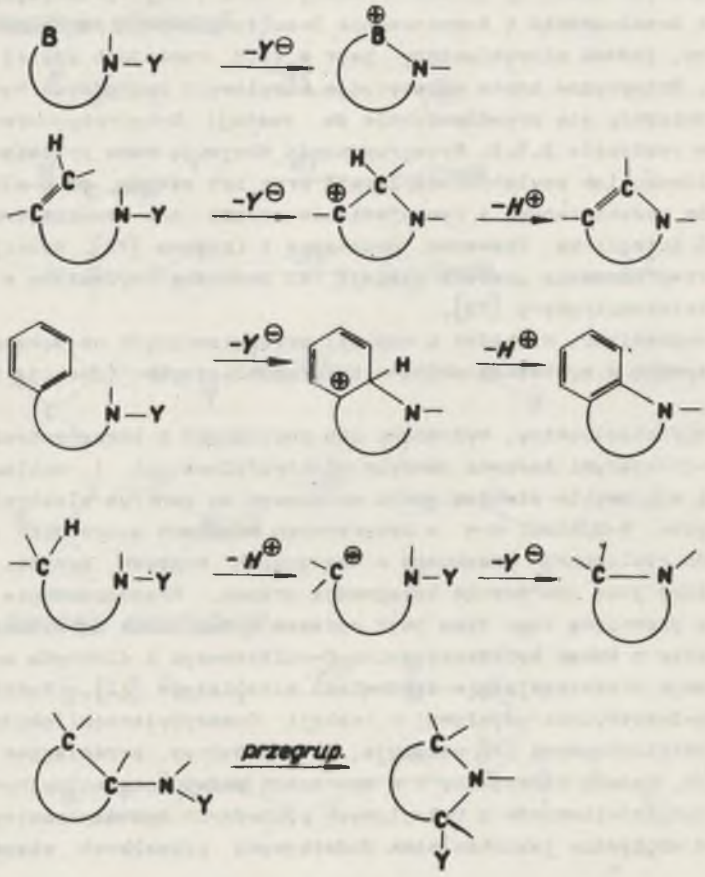
Jak już wspomniano, niektóre z reakcji przedstawionych na schemacie 13 są wykorzystywane w syntezach układów heterocyklicznych (reakcje typu IV, schemat 12).

Reakcje hydroksyloaminy, hydrazyny lub pochodnych z komponentami organicznymi zawierającymi zarówno centrum elektrofilowe jak i nukleofilowe rozpoczynają się zwykle atakiem azotu aminowego na centrum elektrofilowe. Zerwanie wiązań N-O lub N-N w utworzonych związkach pośrednich i utworzenie układu cyklicznego przebiega w następnych etapach syntez. Teoretycznie możliwe jest odwrócenie kolejności etapów. Prawdopodobnie jedyną zrealizowaną przemianą tego typu jest opisana w rozdziale 3.4 synteza 4,5-benzoizoksazolu z kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego i aldehydu o-hydroksybenzoesowego przebiegająca w środowisku alkalicznym [XI]. Wydzielenie soli N-amino-2-acetylopirydyniowej w reakcji O-mezytylenosulfohydroksyloaminy z 2-acetylopirydyną [X] wskazuje, że z podobnym przebiegiem reakcji, być może, należy liczyć się i w syntezach układu pirazolopirydynowego z 2(2-pirydylo)alkanonów i O-acylowych pochodnych hydroksyloaminy. Brak jednak w tym względzie jakichkolwiek dodatkowych przesłanek eksperymentalnych.

Zwykle w wyniku reakcji hydroksyloamin lub hydrazyn z komponentem organicznym zawierającym zarówno centrum elektrofilowe jak i nukleofilowe (reakcje typu IV, schemat 12) otrzymuje się najpierw ich pochodne N-alkilowe, N-alkilidenowe lub N-acylowe. W drugim stadium syntezy w pochodnych tych ulegają zerwaniu wiązania N-O lub N-N i w wyniku ataku pary elektronowej z centrum nukleofilowego następuje zamknięcie układu heterocyklicznego (schemat 14). Para elektronowa pobierana przez azot może być wolną parą elektronową heteroatomu, parą elektronów typu π z wiązania etylenowego lub układu aromatycznego lub też pochodzić z aktywnego wiązania σ łączącego węgiel z wodorem lub dwa węgle. Możliwości te przedstawione zostały na schemacie 14. Formalnie reakcje te mogą być reakcjami substytucji, eliminacji lub przegrupowań wewnątrzcząsteczkowych.

Schemat 14

Syntezy układów heterocyklicznych z N-podstawionych pochodnych hydroksyloaminy i hydrazyny przebiegające z zerwaniem wiązań N-O lub N-N



Y - grupa opuszczająca związana z azotem poprzez tlen lub azot

— łańcuch węglowy ; B - centrum nukleofilowe

Jedyną chyba dotąd znaną reakcję cyklizacji, która zarówno z formalnego jak i mechanistycznego punktu widzenia traktowana być musi jako wewnątrzcząsteczkowa substytucja, jest termiczny rozkład N(dwuacetylowinylo-imino)-2,4,6-trójmetylopirydyny do 3-metylo-4-acetyloizoksazolu i trójmetylopirydyny [74]. Możliwe, że podobne reakcje leżą również u podstaw niektórych syntez oksazyrydyn i dwuazyrydyn [75].

Pozostałe syntezy to reakcje cyklizacji z eliminacją cząsteczki HY lub reakcje przegrupowań wewnątrzcząsteczkowych. W reakcjach cyklizacji z eliminacją cząsteczki HY otrzymanie stabilnego cyklicznego produktu wymaga utworzenia wiązania C-N oraz zerwania wiązań C-H i N-Y. Teoretycznie procesy zrywania wiązań C-H i N-Y mogą poprzedzać cyklizację, następować po niej lub też jeden z nich, a nawet obydwa mogą zachodzić równocześnie z tworzeniem wiązania C-N.

Jeśli zerwanie wiązania C-H poprzedza cyklizację, to reakcja powinna być katalizowana zasadą. W drugim jej etapie następuje wówczas najprawdopodobniej zerwanie wiązania N-Y i utworzenie nitrenu. Sama cyklizacja jest tu procesem wtórnym mającym na celu przekształcenie reaktywnego nitrenu w bardziej stabilny związek cykliczny. W ten sposób przebiega prawdopodobnie cyklizacja estrów oksymu 2-fenylocykloheksanonu do czterowodorokarbazolu [76-78] i cyklizacje estrów p-toluenosulfonylowych oksymów [79-81] lub trójalkilowych pochodnych hydrazonów [82, 83] (zawierających przy węglu α aktywny wodór) do układu azyrynowego.

Nie ma dowodów na to, by w jakiejkolwiek ze znanych syntez zerwanie wiązania C-H następowało równocześnie z cyklizacją i ewentualnie z zerwaniem wiązania N-Y.

Brak również bezpośrednich potwierdzeń, by w omawianych syntezach utworzenie wiązania C-N, a więc cyklizacja poprzedzała proces zrywania wiązań C-H i N-Y. Wg poglądu autora niniejszej pracy warunki dla przebiegu reakcji w powyższy sposób istnieją jednak przynajmniej w niektórych reakcjach cyklizacji oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych do układu chinolinowego. Oksymy te nie cyklizują pod wpływem silnych kwasów stosowanych w przegrupowaniu Beckmanna [12], stanowiącym ewentualną reakcję konkurencyjną w stosunku do cyklizacji. W odróżnieniu do przegrupowania Beckmanna, którego szybkość rośnie proporcjonalnie do mocy kwasu estryfikującego katalizującego reakcję, w reakcjach cyklizacji można zauważyć ekstremalną zależność między mocą kwasu stanowiącego środowisko reakcji a wydajnością uzyskiwanych chinolin [4]. Estry oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych ulegają łatwo cyklizacji podczas ich ogrzewania nawet w rozpuszczalnikach niepolarnych jak dekalina lub ksylen [12]. Konfiguracja wiązania C=N w oksymach i ich estrach wywiera tylko nieznaczny wpływ na cyklizację [12]. Dla powyższych reakcji proponowano [12] mechanizm polegający na zerwaniu wiązania hydroksyloaminowego N-O, dalej ataku utworzonego kationu iminiowego na pierścień benzenowy, utworzeniu przejściowo kompleksu σ i następnie szybkim odejściu protonu. Mechanizm ten wydaje

się niezbyt prawdopodobny. Fakty doświadczalne dotyczące cyklizacji oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych i ich estrów nie stoją w sprzeczności z innym mechanizmem zakładającym, że cyklizacja tych związków polega na odwracalnym elektrocyklicznym przekształceniu ich w N-podstawione pochodne 1,9-dwuwodorochinoliny, zaś aromatyzacja układu jest procesem wtórnym zachodzącym w wyniku eliminacji cząsteczki kwasu HY. Mechanizm taki nie był dotychczas proponowany.

W odróżnieniu od oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych oksym 2(2-chinolilo)cykloheksanonu pod wpływem PCl_5 w eterze daje produkt cyklizacji: pochodną pirazolochinolinową [84]. W tym ostatnim przypadku z uwagi na obecność silnie nukleofilowego centrum reakcji w oksymie (azot pirydynowy) odejście protonu jest prawdopodobnie procesem wtórnym w stosunku do cyklizacji. Potwierdzeniem tego jest fakt, że wodorosiarczan oksymu pirydylocykloheksanonu (rozdział 3.4) cyklizuje w środowisku obojętnym natychmiast po uwolnieniu wolnej zasady z soli pirydyniowej [XI]. Poza wspomnianymi powyżej syntezami układów chinolinowego lub pirazolopirydynowego znane są również cyklizacje oksymu cynamylidenoacetonu do 2-metylo-6-fenylopirydyny [85], oksymu aldehydu o-fenylobenzoesowego do fenantrydyny [86, 87], fenylohydrazonu oksymu dwuacetylu do 2-fenylo-4,5-dwumetylotrójazolu [88] oraz cyklizacje pewnych fenylohydrazonów do fenotriazyn [89]. Brak bliższych danych na temat sposobu przebiegu tych syntez. Do tej samej grupy - cyklizacji należy zaliczyć również niektóre z syntez benzolaktamów z kwasów hydroksamowych [VIII, IX] opisane w rozdziale 3.3. Ich przebieg może być komplikowany tworzeniem się pośrednich związków karbocyklicznych.

Reakcje przegrupowań prowadzące do układów heterocyklicznych dotyczą pochodnych hydroksyloaminy lub hydrazyny zawierających przy azocie podstawnik karbocykliczny. Znane są tu przegrupowania oksymów cyklicznych ketonów, N-cykloalkilohydroksyloamin i spiropochodnych oksazyrydyn. Przykładowo oksymy cykloalkanonów przegrupowują się do odpowiednich laktamów [90], 1-hydroksyloamino-1-metylocyklopentan do 2-metyloczterowodoropirydyny [91] a 1-izobutylo-3-pięciometylenooksazyrydyna do N-izobutylokaprolaktamu [92].

W większości reakcji omówionych w tym rozdziale zaznacza się bardzo istotny wpływ czynników stereochemicznych na przebieg reakcji decydujący w wielu przypadkach o ewentualnym powodzeniu syntezy. Dlatego choć wiele z nich przebiegało z niezłymi wydajnościami na specjalnie dobranych związkach modelowych, zapewniających swobodne zbliżenie centrów reakcji cyklizacji w substracie i umożliwiających powstanie względnie sterycznie stabilnego stanu przejściowego, to nie znalazły one jednak szerszego zastosowania w syntezie.

5. PODSUMOWANIE

W toku przygotowywania niniejszej rozprawy przeprowadzono badania, w wyniku których między innymi:

a) opracowano dla związków modelowych nieopisane dotąd syntezy następujących układów heterocyklicznych:

- chinolinowego (z β-fenyloetyloketonów i soli hydroksyloaminy lub z oksymów β-fenyloetylowych),
- akrydynowego (z α-benzylocykloheksanonu i soli hydroksyloaminy lub z oksymu α-benzylocykloheksanonu),
- fenantrydynowego (z kwasu o-fenylobenzohydroksamowego),
- benzolaktamowego (z β- lub γ-fenylo-podstawionych kwasów hydroksamowych lub z odpowiednich kwasów karboksylowych i soli hydroksyloaminy),
- pirazolopirydynowego (z pirydylocykloheksanonu i kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego),
- benzoizoksazolowego (z aldehydu o-hydroksybenzoesowego i kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego);

b) otrzymano nieopisane dotąd układy heterocykliczne takie, jak:

- sole N,N-heteroarylopirydyniowe,
- niektóre N,N-piryloheteroaryle

oraz ustalono ich budowę i niektóre własności;

c) wyjaśniono mechanizmy:

- reakcji α,β-nienasyconych związków karbonylowych z hydroksyloaminą w środowisku wodno-alkoholowym, uwzględniając również sposób tworzenia się izoksazolin w powyższej reakcji,
- reakcji cyklizacji kwasów β i γ-fenylo-podstawionych hydroksamowych do odpowiednich benzolaktamów w kwasie polifosforowym;

d) otrzymano szereg nieopisanych dotąd oksymów, kwasów hydroksamowych i ich pochodnych O-acylowych oraz określono ich własności.

W ostatnim rozdziale pracy w oparciu o badania własne i przegląd literatury zaproponowano klasyfikację materiału doświadczalnego dotyczącego syntez układów heterocyklicznych z organicznych pochodnych hydroksyloaminy i hydrazyny. Klasyfikacja ta, oparta na różnicach w sposobie, w jaki następuje cyklizacja, umożliwia krytyczne porównanie wielu niekiedy pozornie odrębnych reakcji.

6. PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] Blatt A.H.; J. Am. Chem. Soc., 53, 1133 (1931).

[2] Troszkiewicz C., Glinka J.; Roczn. Chem. 36, 1387 (1962).

[3] Troszkiewicz C., Goszczyński S.; Ibid., 37, 919 (1963).

[4] Glinka J.; Ibid., 40, 1043 (1966).

[5] Glinka J.; Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej Chemia 69, 7 (1975).

[6] Barnes R.P., Dodson L.; J. Am. Chem. Soc., 57, 132 (1945).

[7] Auwers K., Muller H.; J. pr. Chem., 137, 81 (1933).

[8] Suwiński J.; Praca doktorska (1968) i odnośniki tamże.

[9] Barnes R.P., Pinkey G.E.; J. Am. Chem. Soc., 76, 276 (1954).

[10] Blatt A.H.; Ibid. 71, 1861 (1949); Z. Kyi, W. Wilson; J. Chem. Soc. 1953, 798.

[11] Elderfield R.C. (ed.); Heterocyclic Chemistry, Vol. V (1962) i odnośniki tamże.

[12] Goszczyński S.; Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej, Chemia 122, 1 (1964).

[13] Sundberg R.J.; The Chemistry of Indoles, New York (1970).

[14] Sheradsky T.; Tetrahedron Letters, 1966, 5225.

[15] Grandberg I.I., Sorokin W.I.; Uspiechy Chimii, 43, 266 (1974).

[16] Timpe H.J.; Z. Chem., 12, 250 (1972).

[17] Katritzky A.R., Lagowski J.M.; The Principles of Heterocyclic Chemistry, London (1967).

[18] Paquette L.A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry New York (1968).

[19] Justoni R., Pessina R.; Gaz. Chim. Ital. 85, 34 (1955).

[20] Woodman D.J., Murphy Z.L.; J. Org. Chem., 34, 1468 (1969).

[21] Szeljapin O.P., Samarcewa I.W., Pawłowa L.A.; Żurn. Org. Chimii, 10, 1513 (1974).

[22] Levisailles J.; Bull. Soc. Chem. France, 1957, 1004.

[23] Schenk G.O.; Chem. Ber., 80, 289 (1947).

[24] Auwers K., Seyfried M.; Ann. 484, 178 (1930).

[25] Auwers K., Schmidt W.; Ber., 58, 528 (1925).

[26] Koczetkow N.K., Nesmejanow A.N., Semenow N.S., Izw. Akad. Nauk ZSRR, 1952, 87.

[27] Balaban A.T.; Tetrahedron 24, 5059 (1968).

[28] King H.; J. Chem. Soc., 1942, 432.

[29] Kyi Z., Wilson W.; J. Chem. Soc., 1953, 798.

[30] Knorr L.; Ann. 236, 302 (1886).

[31] Bais E.; Compt. rend., 158, 1688 (1914).

[32] Borsche C.; Ber., 37, 3193 (1904).

[33] Bülow C., Santmeister C.; Ibid., 35, 4311 (1902).

[34] Ching Chang, Adams R.; J. Am. Chem. Soc., 53, 2353 (1931).

[35] Merz, Richter; Arch. Pharm., 275, 294 (1937) (wg Beilsteina).

[36] Knoevenagel; Ann., 281, 25 (1894) (wg Beilsteina).

[37] Pinner A.; Ber., 27, 1004 (1894).

[38] Stolle R.; J. pr. Chem., 73, 277 (1903).

[39] Stolle R., Thoma K.; Ibid., 76, 299 (1906).

[40] Rees C.W., Yelland M.; J. Chem. Soc. P.I., 1972, 77.

[41] Gewald K.; J. pr. Chem.; 31, 205 (1966).

[42] El-Kholy I.E.S., Rafla F., Soliman C.; J. Chem. Soc., 1961, 4490.

[43] Pechmann H., Mills W.H.; Ber. 37, 3836 (1904).

[44] Panson P.L., Proctor G.R., Rodger W.J.; J. Chem. Soc. 1965, 3037.

[45] Pedersen C.L., Harit N., Burchardt O.; Acta Chim. Scand., 24, 3435 (1970).

[46] Schmitz E.; Chem. Ber., 91, 1488 (1958).

[47] Dorofeenko G.N., Narkiewicz A.N., Żdanow Ju.A., Szelepin D.E., Soroka T.G.; Chim. Get. Soed., 1970, 223.

[48] Zungietu G.I., Rewenko E.A., Czukri F.N.; Ibid., 1973, 347.

[49] Tamura Y., Trujimoto N., Mano M.; Chem. Pharm. Bull., 19, 130 (1971).

[50] Drew H.D.K., Hatt H.H.; J. Chem. Soc., 1937, 16.

[51] Carpino L.A.; J. Am. Chem. Soc., 85, 2144 (1963).

[52] Carpino L.A., Perrari J., Goweete S., Herlinek S.; J. Org. Chem. 34, 2009 (1969).

[53] Krause J.G., Kwon S., Georgk B.; Ibid., 37, 2040 (1972).

[54] Overberger C.Y., Palmer L.C., Marks B.S., Byrd N.R.; J. Am. Chem. Soc., 77, 4100 (1955).

[55] Mayer K.K.; Tetrahedron Letters, 29, 2899 (1972).

[56] Epton R.; Chem. Ind., 1965, 425.

[57] Flitsch W., Kramer V., Zimmermann H.; Chem. Ber., 102, 3268 (1969).

[58] Katritzky A.R., Sammes M.P.; J. Chem. Soc., Chem. Com., 1975, 247.

[59] Rees G.W., Yelland M.; J. Chem. Soc., P.I., 1972, 77.

[60] Neber P.W.; Ber., 55, 841 (1924).

[61] Babat J.B., Black D.St., Clair N.G.; Aust. J. Chem., 27, 1591 (1974).

[62] Fischer E.; Ber., 28, 585 (1895); 29, 2068 (1896).

[63] Gosl R., Meuwsen A.; Chem. Ber., 92, 2521 (1959).

[64] Buehler C.A., Pearson D.E.; Survey of Organic Synthesis (1970).

[65] Es T.; J. Chem. Soc., 1965, 1564.

[66] Kovacic P., Foote J.L.; J. Am. Chem. Soc., 83, 743 (1961) i inne odnośniki wg G.A. Olah Friedel-Crafts and Related Reactions Vol. III Part II.

[67] Kovacic P., Bennett R.P., Foote J.L.; J. Org. Chem., 26, 3013 (1961).

[68] Keller R.N., Smith P.A.S.; J. Am. Chem. Soc., 66, 1122 (1944), 68, 899 (1946).

[69] Gosl R., Meuwsen A.; Org. Synth, 43, 1 (1963).

[70] Tamura Y., Minamikawa J., Miki Y., Matsugashita S., Ikeda M.; Tetrahedron Letters, 1972, 4133.

[71] Tamura Y., Smuoto K., Minamikawa J., Ikeda M.; Ibid., 1972, 3137.
[72] Smith P.A.S.; Rearrangements Involving Migration to an Electron Deficient Nitrogen or Oxygen, [w:] Molecular Rearrangements (1963) (ed. P. Mayo).
[73] Tamura Y., Ishibashi M., Taujimoto N., Ikeda M.; Chem. Pharm. Bull., 14, 512 (1966).
[74] Tamura Y., Miki Y., Ikeda M.; J. Chem. Soc. P.I. 1973, 2580.
[75] Schmitz E., Murawski D.; Ber., 98, 2525 (1965).
[76] Ginsburg D., Pappo R.; J. Am. Chem. Soc., 75, 1094 (1953).
[77] Loffler A., Ginsburg D.; Nature, 172, 820 (1953).
[78] Wenkert E., Barnett B.F.; J. Am. Chem. Soc., 82, 4671 (1960).
[79] Neber P., Friedelsheim A.; Ann., 449, 109 (1926).
[80] Hateh M.J., Cram D.J.; J. Am. Chem. Soc., 75, 38 (1953).
[81] Cram D.J., Hateh M.J.; Ibid. 75, 33 (1953).
[82] Parcell R.F.; Chem. Ind., 1963, 1396.
[83] Morrow D.F., Butler M.E., Huang E.C.J.; J. Org. Chem., 30, 579 (1963).
[84] Hamana M., Noda H., Uchida J.; J. Pharm. Soc. Japan, 90, 991 (1970).
[85] Schaltz M.; Ber., 28, 1726 (1895).
[86] Pictet A., Gonset A.; Chem. Zentr. 1897, I, 413.
[87] Glinka J.; Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej 266, 96 (1970).
[88] Pechman H.; Ber., 21, 2759 (1888).
[89] Bamberger E., Goldschmidt C.; Ibid., 27, 1954 (1894).
[90] Chapman A.W.; J. Chem. Soc., 1935, 1223; 1934, 1550.
[91] Barber H.J., Lunt E.; Ibid., 1960, 1187.
[92] Bordwell F.G., Pitt B.M.; J. Am. Chem. Soc., 77, 572 (1955).
[93] Stacy G.W., Ettling B.V., Papa A.J.; J. Org. Chem. 29, 1537 (1964).

STUDIA NAD SYNTEZĄ UKŁADÓW HETEROCYKLICZNYCH
Z NIEKTÓRYCH POCHODNYCH HYDROKSYLOAMINY I HYDRAZYNY

S t r e s z c z e n i e

Niniejsza rozprawa dotyczy głównie zagadnień związanych z syntezą związków heterocyklicznych w reakcjach hydroksyloaminy lub hydrazyny z dwufunkcyjnymi komponentami organicznymi. Jej pierwsze rozdziały zawierają krótkie omówienie badań własnych autora publikowanych uprzednio. W części tej przedstawiono przede wszystkim wyniki badań nad syntezami heterocykli z hydroksyloaminy lub hydrazyny i modelowych odpowiednio podstawionych związków karbonylowych.

Działaniem hydroksyloaminy na α-benzylidenoketony otrzymano α,β-nienasycone oksymy oraz produkty przyłączenia hydroksyloaminy do wiązania etylenowego. Obserwowano również tworzenie się izoksazolin. Wyjaśniono wpływ kwasowości środowiska na kierunek reakcji i zaproponowano jej mechanizm. Kondensując hydroksyloaminę z α-benzyloketonami, otrzymano ich oksymy. Oksymy te ogrzewane w środowisku kwasów organicznych ulegały cyklizacji do chinolin. Działaniem hydroksyloaminy na pochodne kwasów karboksylowych otrzymano kwasy hydroksamowe. Niektóre z nich zawierające przy węglu β podstawnik fenylowy cyklizowały w kwasie polifosforowym, dając benzolaktamy. Wyjaśniono sposób tworzenia się układu benzolaktamowego. W reakcji kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego z pirydyloalkanonami uzyskano trwałe wodorosiarczany ich oksymów. Wodorosiarczan oksymu pirydylocyklohekseanonu cyklizował do układu pirazolopirydynowego już w bardzo łagodnych warunkach. Reakcja kwasu hydroksyloamino-O-sulfonowego z o-hydroksybenzaldehydem w środowisku alkalicznym doprowadziła do uzyskania benzizoksazolu. Działaniem O-sulfonylohydroksyloamin na niektóre azotowe związki heterocykliczne otrzymano ich N-aminowe pochodne. Te ostatnie uzyskano również kondensując hydrazynę lub jej pochodne z niektórymi dwufunkcyjnymi komponentami organicznymi. Reakcje N-aminoheterocykli z odpowiednimi związkami dwukarbonylowymi lub z solami piryliowymi, pironami czy dwuetoksyczterowodorofuranem zostały wykorzystane do otrzymania N,N-połączonych dwu(heteroaryli).

Zarówno wymienione powyżej reakcje badane przez autora jak i szereg innych podobnych syntez znanych z literatury chemicznej są przedmiotem dyskusji w ostatnim rozdziale niniejszej pracy. Przedstawiono tam ogólną charakterystykę materiału eksperymentalnego oraz propozycję jego klasyfikacji. Zgodnie z tą propozycją dyskutowane reakcje mogą być podzielone na

trzy grupy. Pierwsza z nich obejmuje syntezy pierścieni z dwoma heteroatomami. W grupie drugiej zebrano syntezy N-hydroksy i N-amino pochodnych związków heterocyklicznych. W grupie trzeciej znalazły się syntezy azotowych związków heterocyklicznych, w trakcie których ulega zerwaniu wiązanie hydroksyloaminowe N-O lub hydrazynowe N-N. Przedyskutowano zależność między budową organicznej pochodnej hydroksyloaminy lub hydrazyny a kierunkiem reakcji cyklizacji.

ИССЛЕДОВАНИЯ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ ИЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИЛАМИНА И ГИДРАЗИНА

Р е з ю м е

Настоящая диссертация главным образом касается вопроса синтеза гетероциклических соединений в реакциях гидроксиламина или гидразина с двухфункциональными органическими компонентами. Её первые главы - это краткое изложение собственных, изданных раньше работ автора. В этой части прежде всего представлены результаты исследований синтеза гетероциклов из гидроксиламина или гидразина и модельных соответсвенно замещенных карбонильных соединений.

Путем воздействия гидроксиламина на α-бензилиденокетоны получены α,β-ненасыщенные оксимы и продукты присоединения гидроксиламина для этиленовой связи. В результате реакции образовались также изоксазолины. Было определено влияние среды на направление реакции и установлен её механизм. Конденсация гидроксиламина с α-бензилокетонами привела к образованию их оксимов. Циклизация оксимов при нагревании их в среде органических кислот дала хинолины. Путем воздействия гидроксиламина на производные карбоновых кислот были получены гидроксамовые кислоты. В полифосфорной кислоте некоторые из них с фенильным заместителем при β-атоме углерода циклизовались до бензолактамов. Был выяснен ход реакции синтеза бензолактамов. В реакции гидроксиламино-О-сульфоновой кислоты с пиридилалканонами были получены водоросульфаты оксимов. Производная такого рода, синтезированная из α-пиридилциклогексанона превращалась в циклическую пиразолпиридиновую систему, уже в очень мягких условиях. Путем воздействия гидроксиламино-О-сульфоновой кислоты на о-гидроксибензальдегид был получен бензизоксазол. Реакция С-сульфонилгидроксиламинов с азот-содержащим гетероциклами дала N-аминогетероциклы. Они образовались тоже в реакциях конденсации гидразинов с некоторыми двухфункциональными органическими компонентами. Конденсация N-аминогетероциклов с двухкарбонильными соединениями, пирилевыми солями, пиронами или с диэтокситетрагидрофураном привела к синтезу N,N-соединенных бис(гетероарилов).

И выше указанные исследованные автором реакции и ряд других подобных синтезов, известных из химической литературы обсуждены в последней главе диссертации. Там представлена общая характеристика экспериментального материала и предложена его классификация. Согласно с этой классификацией обсуждаемые синтезы можно разделить на три группы. Первая из них включает синтезы циклов с двумя гетероатомами, во второй группе собраны синтезы N-гидрокси и N-амино гетероциклов. К третьей группе относятся синтезы N-гетероциклов протекающие с расщеплением гидроксиламиновой N-O или гидразиновой N-N связи. В этой главе рассматривалась тоже зависимость между строением органической производной гидроксиламина или гидразина и направлением реакции циклизации.

A STUDY ON SYNTHESES OF HETEROCYCLIC SYSTEMS
FROM DOME HYDROXYLAMINE AND HYDRAZINE DERIVATIVES

S u m m a r y

The present study is mainly concerned with syntheses of heterocyclic compounds from hydroxylamine or hydrazine and bifunctional organic components. It contains first a short review of author's own papers published earlier. Mostly the results of syntheses involving condensation of hydroxylamines or hydrazines with model conveniently substituted carbonyl compounds are presented in this part of the study.

Treatment of hydroxylamine with α-benzylideneketones resulted into formation of α,β -unsaturated oximes and products of addition of hydroxylamine to ethylene bond. Isoxazolines formation was also observed. Effect of acidity of reaction medium on a course of the reaction and its mechanism was explained. Hydroxylamine reacted with α-benzylketones to give their oximes. At heating in organic acids oximes were converted into corresponding quinolines. Treatment of hydroxylamine with carboxylic acids derivatives resulted into formation of hydroxamic acids. Some of them, containing phenyl-substituent at β -carbon, cyclised in polyphosphoric acid to give benzolactams. A route for their synthesis was proposed. By condensation of hydroxylamine-O-sulphonic acid with pyridylalkanones stable oxime hydrosulphates were obtained. Such derivative of α -pyridylcyclohexanone cyclised to pyrrazolpyridine system under very mild conditions. Reaction of hydroxylamine-O-sulphonic acid with o-hydroxybenzaldehyde when conducted in alkaline solution produced benzisoxazole. In reaction of O-sulphonylhydroxylamines with N-heterocycles there were obtained N-aminoheterocycles. The same type of compound was formed by condensation of hydrazine or its derivatives with some bifunctional organic components. Treatment of N-aminoheterocycles with convenient dicarbonyl compound, pyrylium salt, pyrone or diethoxytetrahydrofuran resulted into formation of N,N-linked bi(heteroaryls).

Reaction mentioned above investigated by the author as well as a number of other similar syntheses known from chemical literature are discussed in last chapter of the study. There is given a general description of experimental material and its classification. According to this classification all discussed reactions can be divided into three groups. First out of them contains syntheses of cycles with two heteroatoms. Second group brings together syntheses of N-hydroxy and N-amino heterocycles. Syn-

theses of nitrogen containing cycles which occur with a breake-up of hydroxylamine N-O or hydrazine N-N bond are gathered in third group. Relationships between structure of organic hydroxylamine or hydrazine derivatives and a course of syntheses of heterocyclic compounds are discussed at last.

BIBLIOTEKA GŁÓWNA
Politechniki Śląskiej
P 3345/77/82

WYDAWNICTWA NAUKOWE I DYDAKTYCZNE POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ MOŻNA NABYĆ W NASTĘPUJĄCYCH PLACÓWKACH:

Gliwice — Księgarnia Techniczna, ul. M. Strzody 14b;
Gliwice — Punkt sprzedaży Studenckiej Spółdzielni Pracy, ul. Wrocławska 4/6;
Katowice — Księgarnia nr 004, ul. Warszawska 11;
Katowice — Księgarnia nr 015, ul. Żwirki i Wigury 33;
Chorzów — Księgarnia nr 063, ul. Wolności 22;
Dąbrowa Górnicza — Księgarnia nr 081, ul. ZBoWiD-u 2;
Rybnik — Księgarnia nr 126, Rynek 1;
Warszawa — Ośrodek Rozpowszechniania Wydawnictw PAN, Pałac Kultury i Nauki.

Wszystkie wydawnictwa naukowe i dydaktyczne zamawiać można poprzez Składnicę Księgarską w Warszawie, ul. Mazowiecka 9.