P 3345/81

ZESZYTY NAUKOWE POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ

CHEMIA

Z. 101
GLIWICE
1981

P.3345/81

POLITECHNIKA ŚLĄSKA

ZESZYTY NAUKOWE

Nr 710

POLITECHNIKA ŚLĄSKA BIBLIOTEKA GŁÓWNA Oddział

WOJCIECH ZIELIŃSKI

STUDIA NAD SYNTEZĄ N-ACYLOSTYRYLOAMIN I ICH CYKLIZACJĄ DO POCHODNYCH IZOCHINOLINY

GLIWICE 1981

OPINIODAWCA

Prof. dr hab. inż. Stefan Goszczyński

KOLEGIUM REDAKCYJNE

Jan Bandrowski (redaktor naczelny), *Genowefa Bieńkiewicz* (redaktor działu), *Wojciech Mikołajków* (sekretarz redakcji)

OPRACOWANIE REDAKCYJNE

Roma Łoś

Wydano za zgodą
Rektora Politechniki Śląskiej

PL ISSN 0372-9494

Dział Wydawnictw Politechniki Śląskiej
ul. Kujawska 2, 44-100 Gliwice

Nakł. 160+85 Ark. wyd. 2,98 Ark. druk. 3.25 Papier drukowy kl. V 70x100, 70 g
Oddano do druku 13.10.81 Podpis. do druku 9.11.81 Druk ukończ. w grudniu 1981
Zamówienie 1266|81 Cena zł 7,—

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

SPIS TREŚCI

Str.

1. WSTĘP 5

2. SPIS WŁASNYCH PRAC PUBLIKOWANYCH ORAZ WYGŁOSZONYCH KOMUNIKATÓW TEMATYCZNIE ZWIĄZANYCH Z NINIEJSZĄ ROZPRAWĄ 7

3. PRZEGLĄD METOD SYNTEZY N-ACYLOSTYRYLOAMIN 9

3.1. Synteza N-acylostyryloamin na drodze przegrupowania Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów 9

3.1.1. Otrzymywanie i budowa przestrzenna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów 9

3.1.2. Przegrupowanie Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów wobec PCl_5 11

3.1.2.1. Zachowanie się oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów o konfiguracji anti-styrylo w warunkach przegrupowania Beckmanna wobec PCl_5 w eterze dietylowym 12

3.1.2.2. Przegrupowanie Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów o konfiguracji syn-styrylo wobec PCl_5 w eterze dietylowym 16

3.1.2.3. Badania porównawcze względnych szybkości przegrupowania Beckmanna izomerycznych oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów wobec PCl_5 w eterze dietylowym 18

3.1.2.4. Przegrupowanie Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów wobec PCl_5 w dioksanie 19

3.1.3. Zachowanie się β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów wobec stężonego kwasu siarkowego 21

3.2. Synteza N-acylostyryloamin w reakcji związków benzylokarbonylowych z czynnikami nukleofilowymi zawierającymi azot 22

3.2.1. Otrzymywanie N-acylostyryloamin na drodze kondensacji związków benzylokarbonylowych z amoniakiem lub aminami i następczego acylowania 22

3.2.2. Otrzymywanie N-acylostyryloamin w reakcji związków benzylokarbonylowych z amidami kwasów karboksylowych 24

3.2.3. Reakcja związków karbonylowych z nitrylami 27

3.3. Otrzymywanie N-acylostyryloamin z 2-acyloamino-1-fenyloetanoli 31

3.4. Inne metody otrzymywania N-acylostyryloamin 33

Str.

4. USTALENIE BUDOWY PRZESTRZENNEJ N-ACYLOSTYRYLOAMIN 34

5. CYKLIZACJA N-ACYLOSTYRYLOAMIN, CHLORKÓW I DICHLOROFOSFORANÓW N--STYRYLOIMIDOLIOWYCH DO POCHODNYCH IZOCHINOLINY 36

5.1. Reakcje N-acylostyryloamin, chlorków i dichlorofosforanów N--styryloimidoliowych w podwyższonej temperaturze 36

5.2. Wpływ konfiguracji wiązania etylenowego w związkach N-(2-fenylowinylo)imidoliowych na przebieg reakcji cyklizacji do układu izochinolinowego 38

5.3. Wpływ podstawników obecnych w pierścieniu benzenowym związków N-(2-fenylowinylo)imidoliowych na przebieg reakcji cyklizacji do układu izochinolinowego 39

5.4. Reakcje dichlorofosforanów N-winyloimidoliowych z nitrylami i ketonami wobec $POCl_3$ 40

6. LITERATURA 43

STRESZCZENIA 47

1. WSTĘP

Synteza pochodnych izochinoliny wzbudza niesłabnące od kilkudziesięciu lat zainteresowanie chemików przede wszystkim z tego powodu, że układ izochinolinowy bardzo często wchodzi w skład naturalnych alkaloidów [1]. Znanych jest wiele metod syntezy izochinolin, jednakże większe znaczenie posiadają tylko trzy: stwarzające najszersze możliwości reakcja Bischlera--Napieralskiego [2], polegająca na cyklizacji N-acylo-2-fenyloetyloamin, reakcja Picteta-Spenglera [3], która polega na kondensacji aldehydów z 2-fenyloetyloaminami i cyklizacji utworzonych zasad Schiffa oraz reakcja Pomeranza-Fritscha [4], polegająca z kolei na kondensacji aromatycznych aldehydów z aminoacetalami. W reakcji Bischlera-Napieralskiego tworzą się 3,4-dihydroizochinoliny, a w reakcji Picteta-Spenglera - 1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny. Układ izochinolinowy otrzymuje się w tych przypadkach w następczych reakcjach odwodornienia lub utlenienia.

Zastosowanie w reakcji Bichlera-Napierelskiego N-acylo-2-fenyloetyloamin posiadających w położeniu 2 grupę hydroksylową lub alkoksylową (modyfikacja Picteta-Gamsa) pozwala na bezpośrednie otrzymanie pochodnych izochinoliny. Uważano [5-7], że cyklizację poprzedza reakcja eliminacji, w wyniku której tworzą się N-acylostyryloaminy jako pośrednie produkty reakcji. Taki przebieg reakcji sugeruje użycie N-acylostyryloamin do bezpośredniej syntezy izochinoliny i jej pochodnych. Jakkolwiek wiadomo teraz, że cyklizacja N-acylo-2-fenylo-2-hydroksyetyloamin do pochodnych izochinoliny przebiega przez stadium tworzenia się oksazolin [8] i jest w dużym stopniu prawdopodobne, że N-acylostyryloaminy nie są produktami pośrednimi w tym procesie [9, 10], to jednak reakcja cyklizacji N-acylostyryloamin może stanowić bezpośrednią, dogodną metodę syntezy układu izochinolinowego. Próby takie, chociaż nieliczne, prowadzono już wcześniej [11-13] i metodą tą otrzymano izochinolinę i kilka jej pochodnych podstawionych w pierścieniu pirydynowym. Dopiero jednak opracowanie w ostatnich latach ogólnych metod otrzymywania N-acylostyryloamin stworzyło warunki do szerszego wykorzystania tej metody do syntezy izochinolin.

Moje zainteresowanie syntezą N-acylostyryloamin i ich cyklizacją do układu izochinolinowego wiązało się bezpośrednio z pracą w byłej Katedrze Chemii Organicznej Politechniki Śląskiej, gdzie pod kierunkiem prof. dr Czesławy TROSZKIEWICZ w latach sześćdziesiątych podjęto badania nad otrzymywaniem, reaktywnością i wykorzystaniem związków zawierających układ β-arylo-α,β-nienasycony w syntezie skondensowanych związków heteroaromatycznych [1]. Badania prowadzone w tym czasie w ramach przygotowywanej

przeze mnie rozprawy doktorskiej, której promotorem był prof. dr hab. Stefan GOSZCZYŃSKI, dotyczyły przegrupowania Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów.

Niniejsza praca składa się z trzech części, w których kolejno scharakteryzowano metody otrzymywania N-acylostyryloamin, omówiono ich budowę przestrzenną oraz przedstawiono możliwości powstania izochinolin w wyniku cyklizacji N-acylostyryloamin i innych układów mogących tworzyć kationy N-(2-fenylewinylo)iminokarbeniowe.

Związane z niniejszym przeglądowym opracowaniem prace własne zestawione w punkcie 2 numerując je liczbami rzymskimi celem odróżnienia ich od oznaczonych liczbami arabskimi innych cytowanych pozycji literaturowych zamieszczonych w spisie literatury na końcu pracy. Część eksperymentalna prac własnych wykonana została w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Śląskiej, moim aktualnym miejscu pracy.

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

I. Badania nad otrzymaniem, reaktywnością i wykorzystaniem pochodnych β-arylo-α,β-nienasyconych związków karbonylowych w syntezie dwupierścieniowych skondensowanych układów aromatycznych
Troszkiewicz Cz., Glinka J., Goszczyński S., Salwińska E., Suwiński J., Zieliński W.
Wiadomości Chem., 23, 520 (1969) (komunikat)

II. Beckmann rearrangement of benzylideneacetone oximes and their derivatives. III. Rearrangement of 3-alkyl-4-aryl-3-butene-2-one oximes
Zieliński W.
Polish J. Chem., 52, 2233 (1978)

III. Preparation of 1-phenyl-3-methylisoquinoline and its derivatives from the oximes of 3-aryl-2-methyl-1-phenyl-3-propen-1-ones
Zieliński W.
Polish J. Chem., 54, 2209 (1980)

IV. Reakcje β-arylo-α,β-nienasyconych ketoksymów w warunkach przegrupowania Beckmanna
Zieliński W.
Materiały Zjazdu PTCh i SITPCh, Wrocław 1979, 1/3/20

V. Beckmann rearrangement of α-substituted β-aryl-α,β-unsaturated ketoximes in presence of PCl_5
Zieliński W.
Polish J. Chem., 54, 745 (1980)

VI. Przegrupowanie Beckmanna izomerycznych oksymów benzylidenoacetonu i jego pochodnych. II. Przegrupowania oksymów w dioksanie wobec PCl_5
Zieliński W., Goszczyński S.
Roczniki Chem., 43, 2061 (1969)

VII. Issledowanije gidroliza N-stirilacetamidow
Goszczyński S., Zieliński W.
Z. Org. Chim., 9, 2103 (1973)

VIII. Badania mechanizmu reakcji hydrolizy N-styryloacetamidów
Zieliński W., Goszczyński S.
Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej, Chemia nr 50, 86 (1969) (komunikat)

IX. Badania reaktywności N-styryloamidów kwasów karboksylowych
Zieliński W.
Prace Zjazdu PTCh i SITPCh, Warszawa 1971, 58

X. Poszukiwanie nowych dróg syntezy pochodnych izochinoliny o znaczeniu farmakologicznym
Zieliński W.
Biuletyn Naukowy IChTO Politechniki Śląskiej, 1974, 141

XI. Nowa metoda syntezy izochinoliny i jej pochodnych
Zieliński W.
Roczniki Chem., 46, 1455 (1972)

XII. Synthesis of heterocyclic nitrogen compounds from ketones and nitriles through Ritter type reaction
Zieliński W.
Materiały VII Międzynarodowego Sympozjum Związków Heterocyklicznych, Bratysława 1981, 50

XIII. Reakcja alkiloketonów z nitrylami wobec $POCl_3$
Zieliński W.
Materiały Zjazdu PTCh i SITPCh, Gdańsk 1981, 2/38

XIV. Preparation of pyrimidines and pyridines from alkyl ketones and nitriles in presence of $POCl_3$
Zieliński W.
Synthesis - w druku

XV. Reakcja związków benzylokarbonylowych z nitrylami
Zieliński W.
Materiały Zjazdu PTCh i SITPCh, Łódź 1978, 2/130

XVI. Reaction of benzyl ketones with nitriles in presence of $POCl_3$
Zieliński W.
Polish J. Chem. - w druku

XVII. A simple preparation of 1,3-dimethylisoquinoline and its derivatives
Zieliński W.
Synthesis, 1980, 70

XVIII. Cyklizacja styryloacetamidów do pochodnych izochinoliny w reakcji Bischlera i Napieralskiego. I. Wpływ konfiguracji przy wiązaniu etylenowym
Goszczyński S., Zieliński W.
Roczniki Chem., 44, 109 (1970)

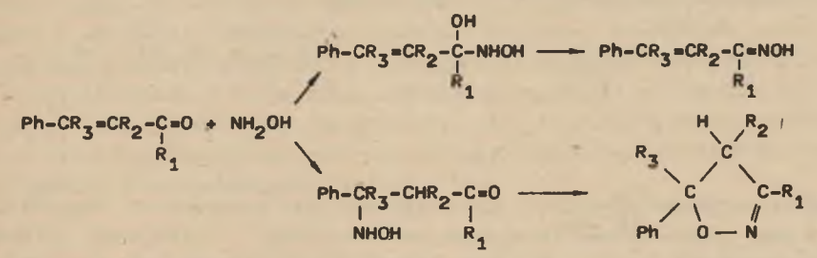
3. PRZEGLĄD METOD SYNTEZY N-ACYLOSTYRYLOAMIN

3.1. Synteza N-acylostyryloamin na drodze przegrupowania Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów

Przegrupowanie Beckmanna jest ogólną reakcją, w której z oksymów wobec katalizatorów typu kwasów protonowych lub kwasów Lewisa powstają monopodstawione amidy. Jakkolwiek znane są opracowania monograficzne dotyczące metod otrzymywania i budowy oksymów [14, 15] oraz ich przegrupowania Beckmanna [16, 17], to jednak zagadnienia te w odniesieniu do oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów zostały potraktowane marginalnie.

3.1.1. Otrzymywanie i budowa przestrzenna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów

β-Fenylo-α,β-nienasycone ketony zawierają dwa aktywne centra podatne na atak hydroksyloaminy jako czynnika nukleofilowego. Atak hydroksyloaminy na węgiel karbonylowy prowadzi do powstania oksymów, natomiast atak na węgiel wiązania etylenowego do β-hydroksyaminoketonów, które są związkami pośrednimi w tworzeniu izoksazolin [18].



Kierunek reakcji zależy od budowy wyjściowego ketonu oraz od pH środowiska. Stwierdzono [19], że wraz ze wzrostem objętości podstawnika przy węglu grupy karbonylowej (R_1) szybkość reakcji oksymowania zmniejsza się w większym stopniu niż szybkość reakcji addycji do wiązania etylenowego. Jednakże wprowadzenie podstawnika w położenie α wiązania etylenowego (R_2) hamuje całkowicie tworzenie się izoksazolin. Stwierdzono ponadto, że obserwowana stała szybkości reakcji oksymowania osiąga maksimum w przedziale pH od 3,5 do 4,5, natomiast obserwowana stała szybkości reakcji przyłączenia do wiązania etylenowego maleje ze wzrostem stężenia jonów

hydronowych. Dlatego też aby w maksymalny sposób ograniczyć tworzenie się izoksazolin w reakcji β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów z hydroksyloaminą, prowadzi się ją w środowisku kwaśnym (pH = 3-4.5) [15, 20-22].

Z uwagi na obecność dwu podwójnych wiązań: C=C i C=N w β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymach można przewidywać dla każdego z nich istnienie czterech izomerów przestrzennych.

Jak wykazały badania budowy przestrzennej wyjściowych ketonów, styryloalkiloketony [20, 23] i styryloaryloketony [22] otrzymywane poprzez kondensację aldehydów aromatycznych z ketonami lub innymi drogami [20], bez względu na rodzaj podstawników obecnych w pierścieniu benzenowym lub przy węglach etylenowych, posiadają konfigurację E wiązania etylenowego. Porównanie widm elektronowych styryloketonów i ich oksymów [20, II, III] pozwala na stwierdzenie, że oksymy te zachowują konfigurację E wiązania etylenowego wyjściowych ketonów. Próby otrzymania oksymu benzylidenoacetonu o konfiguracji Z wiązania etylenowego na drodze oksymowania (Z)-benzylidenoacetonu nie powiodły się, ponieważ w trakcie oksymowania następowała izomeryzacja wiązania etylenowego i jedynym produktem był oksym (E)-benzylidenoacetonu [20]. Zmiana konfiguracji wiązania etylenowego w oksymach na drodze naświetlania promieniami UV [20] prowadzi nie tylko do zmiany konfiguracji tego wiązania oraz wiązania oksymowego, lecz również do innych ubocznych produktów np. produktów cyklizacji [24], wobec czego otrzymanie czystego izomeru oksymu jest w tym przypadku utrudnione.

Niesymetryczna budowa względem wiązania C=N β-fenylo-α, β-nienasyconych ketoksymów stwarza teoretyczną możliwość występowania ich w dwóch stereoizomerycznych odmianach I i II

I II

Jednakże możliwość utworzenia się poszczególnych izomerycznych oksymów zależna jest przede wszystkim od efektów sterycznych wywieranych głównie przez podstawniki R_1 i R_2 oraz efektów elektronowych podstawników obecnych w wyjściowych ketonach, a w wielu przypadkach również od środowiska reakcji.

Stosunek tworzących się stereoizomerycznych oksymów benzylidenoacetonu (R_1 = Me, R_2 = R_3 = R_4 = H) jest znacznie przesunięty na korzyść izomeru o konfiguracji E (stosunek w środowisku obojętnym w stanie równowagi izomeru E do izomeru Z wynosi 3.7) [25]. Zwiększenie podstawnika R_1 w wyjściowych ketonach poprzez wprowadzenie grupy etylowej [26] lub 2-aminoetylowej [27] przesuwa równowagę tworzących się oksymów na korzyść izomeru Z, a wprowadzenie grupy izopropylowej, tert-butylowej [28], czy fenylowej [29, 30] prowadzi do powstania już tylko jednego izomerycznego oksymu o konfiguracji syn-styrylo. Jednakże ketony, które posiadają przy węglu α wiązania etylenowego podstawnik alkilowy lub fenylowy (R_2) tworzą tylko jeden izomeryczny oksym anti-styrylo. Jest oczywiste, że wzrost objętości podstawników R_1 i R_2 powoduje zmniejszenie szybkości oksymowania wyjściowych ketonów [18] i tak np. α-fenylobenzylidenoacetofenon praktycznie nie ulega oksymowaniu w normalnych warunkach [31, 32].

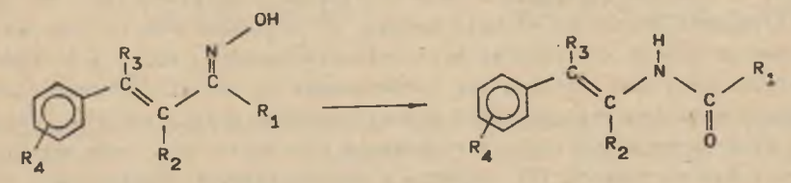
Gdy w reakcji oksymowania tworzą się dwa stereoizomeryczne oksymy, ich wzajemny stosunek zależy także od efektów elektronowych wywieranych przez podstawniki obecne w pierścieniu benzenowym grupy styrylowej (R_4) [25].

Przesunięcie równowagi w kierunku trudniej dostępnego izomeru oksymu można osiągnąć przeprowadzając oksymy w sprzężone z nimi kwasy kationowe [25]. Na tej drodze otrzymano (Z)-oksymy benzylidenoacetonu i jego pochodnych podstawionych w pierścieniu benzenowym [33-35].

3.1.2. Przegrupowanie Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów wobec PCl_5

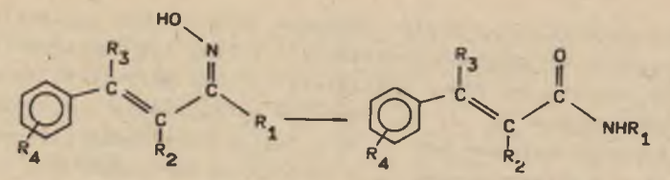
Oksymy β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów pod wpływem katalizatorów przegrupowania Beckmanna mogą tworzyć nie tylko spodziewane, podstawione amidy kwasowe. Obecność tak w wyjściowych oksymach, jak i w amidach innych aktywnych centrów prowadzić może do reakcji cyklizacji, addycji, fragmentacji i innych, które mogą zaciemniać obraz pierwotnych przemian. Powoduje to konieczność prowadzenia badań w warunkach, w których reakcje uboczne lub następcze będą ograniczone.

Uważa się [16], że najbardziej zachowawczą warunki przegrupowania Beckmanna osiąga się prowadząc reakcję wobec PCl_5 w bezwodnym eterze dietylowym w obniżonej temperaturze. Należało się więc spodziewać, że w tych warunkach wykluczających zmianę konfiguracji wiązania oksymowego przegrupowanie Beckmanna zachowa swoją stereospecyficzność i w wyniku migracji podstawników znajdujących się w pozycji anti do grupy hydroksylowej oksymy β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów o konfiguracji anti-styrylo (I) będą tworzyć N-acylostyryloaminy (II)



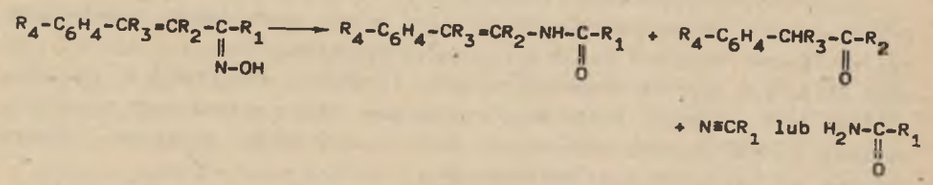
I II

natomiast oksymy o konfiguracji syn-styrylo (III) - N-podstawione amidy kwasów cynamonowych (IV)



III IV

Liczne dane literaturowe wskazują jednak, że zagadnienie przegrupowania Beckmanna oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów o konfiguracji anti-styrylo, a w szczególności podstawionych w pozycji α, nie jest tak proste, ponieważ przeważnie obok N-styryloamidów kwasów karboksylowych stwierdzano również obecność związków benzylokarbonylowych, niepodstawionych amidów kwasowych lub nitryli, które były niejednokrotnie jedynymi izolowanymi produktami reakcji, co mogło sugerować, że przegrupowaniu tej grupy oksymów nawet w tak łagodnych warunkach może towarzyszyć reakcja fragmentacji.

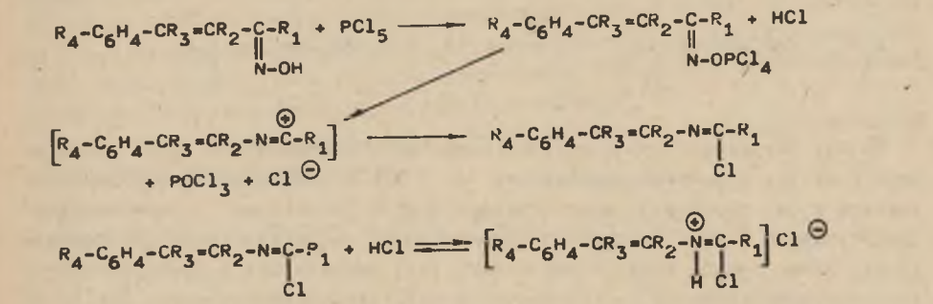


3.1.2.1. Zachowanie się oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów o konfiguracji anti-styrylo w warunkach przegrupowania Beckmanna wobec PCl_5 w eterze dietylowym

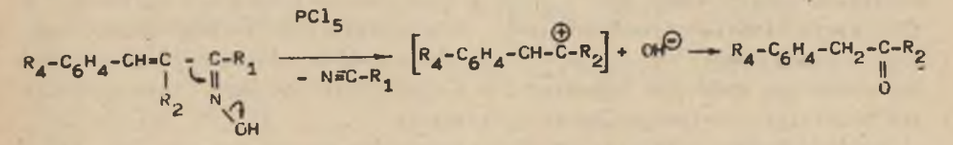
Szczegółowym badaniom poddano reakcję przegrupowania Beckmanna wobec PCl_5 w eterze dietylowym β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów podstawionych w pozycji α [IV, V], a więc tę grupę oksymów, której wcześniej [31, 36-39] przypisywano dużą łatwość tworzenia produktów fragmentacji. Oksymy te posiadają jedynie trwałą konfigurację anti-styrylo. Na podstawie śledzenia przebiegu reakcji metodą IR ustalono, że w wyniku przegrupowania tworzą się chlorki N-styryloimidoliowe i $POCl_3$ [V]. Chlorki N-styryloimidoliowe znajdują się w równowadze ze swoimi chlorowodorkami. Równowagę w kierunku imidochlorków można przesunąć przez usuwanie chlorowodoru bądź przez długotrwałe utrzymywanie mieszaniny pod zmniejszonym ciśnieniem, lub ogrzewanie [V], zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami dla innych układów [40]. W widmie IR produktów reakcji nie stwierdzono natomiast pasm charakterystycznych dla produktów fragmentacji, a więc dla związków benzylokarbonylowych, nitryli i niepodstawionych amidów.

Można więc przyjąć [V], że reakcja przegrupowania β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów w podanych wyżej warunkach przebiega w każdym przypad-

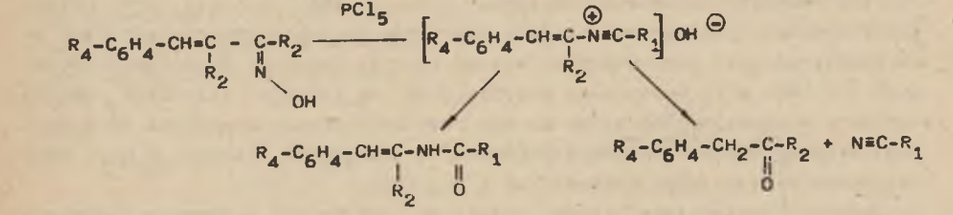
ku według schematu proponowanego wcześniej dla przegrupowania Beckmanna wobec ekwimolarnych ilości PCl_5 dla innych grup oksymów [41].



Koncepcja tworzenia się związków benzylokarbonylowych i nitryli przed hydrolizą produktów reakcji w wyniku fragmentacji oksymów przed migracją grupy styrylowej [37]:



lub kationu nitryliowego [39], który z jednej strony może tworzyć N-acylostyryloaminę, a z drugiej ulegać fragmentacji do związku benzylokarbonylowego i nitrylu:

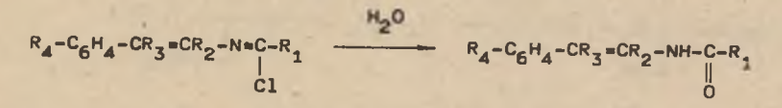


zakłada możliwość powstania wiązania C-O bez udziału wody. Utworzenie imidochlorków i $POCl_3$ jako produktów pośrednich przegrupowania oksymów wobec PCl_5 wyklucza taki przebieg reakcji.

W kontekście tych danych, możliwości tworzenia się związków benzylokarbonylowych, nitryli i niepodstawionych amidów należy szukać jedynie w reakcjach hydrolizy lub innych reakcjach chlorków N-styryloimidoliowych.

Hydrolize w zasadowym środowisku chlorków N-styryloimidoliowych, tworzących się jako produkty pośrednie przegrupowania Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów o konfiguracji anti-styrylo wobec PCl_5, prowa-

dzi do powstania N-acylostyryloamin na ogół z wysokimi wydajnościami, sięgającymi niejednokrotnie 90% w stosunku do wyjściowego oksymu.

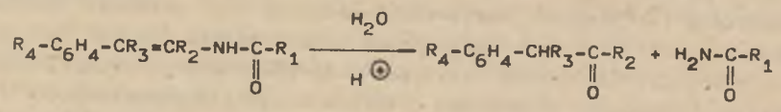


Na tej drodze otrzymano z (E)-oksymu benzylidenoacetonu [33, 34] oraz jego p-nitro- i p-metoksypochodnych [42 , 35] odpowiednio N-acetylostyryloaminę i jej p-nitro- i p-metoksypochodne, z (E)-oksymu α-metylobenzylidenoacetonu i jego pochodnych podstawionych w pierścieniu benzenowym (3-Cl, 3-Me, 3-MeO, 4-Cl, 4-Me, 4-MeO) [II] odpowiednie N-acetylo-2-fenylo-1-metylowinyloaminy, z (E)-oksymu β-metylobenzylidenoacetonu [35] - N-acetylo-2-fenylo-2-metylowinyloaminę, z (E)-oksymu α-fenylobenzylidenoacetonu [43] - N-acetylo-1,2-difenylowinyloaminę, z (E)-oksymu β-fenylobenzylidenoacetonu [20] - N-acetylo-2,2-difenylowinyloaminę, z oksymu dibenzylidenoacetonu [33] - N-cynamoilostyryloaminę, z (Z)-oksymu α-metylobenzylidenoacetofenonu [IV] - N-benzoilo-2-fenylo-1-metylowinyloaminę, z (E)-oksymu tienylidenoacetonu [44] - N-acetylo-2-tienylowinyloaminę. W wyniku przegrupowania (E)-oksymów α-chloro- i α-bromobenzylidenoacetonu [33] nie udało się wydzielić odpowiednich N-acetylostyryloamin, lecz produkt ich hydrolizy - N-(2-fenyloacetylo)acetamid.

Badania budowy przestrzennej N-acylostyryloamin metodami UV [VI, 43] i ^{1}H-NMR [II] wykazały, że otrzymane amidy zachowały konfigurację E wiązania etylenowego wyjściowych oksymów.

N-acylostyryloaminy są trwałe w środowisku zasadowym i obojętnym. Natomiast w środowisku kwaśnym ulegają niezwykle łatwo hydrolizie z utworzeniem związków benzylokarbonylowych [33, 44, 45]. Wysokie, praktycznie ilościowe, wydajności reakcji [43] pozwoliły na zastosowanie hydrolizy N-acylostyryloamin jako dogodnej metody syntezy związków benzylokarbonylowych [II, 46, 47]. Można było przypuszczać, że reakcja przebiega według typowego mechanizmu hydrolizy amidów podstawionych, a powstające obok kwasów karboksylowych pochodne winyloaminy w następczej reakcji z wodą tworzą odpowiedni związek karbonylowy i amoniak.

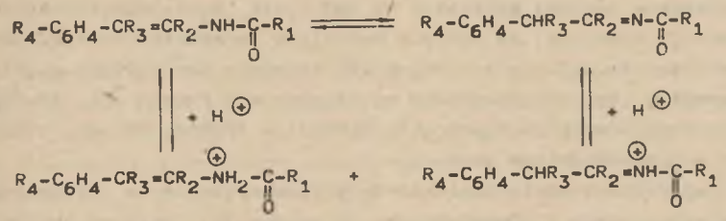
Jednakże zaskakująca łatwość hydrolizy tych amidów pozostająca w sprzeczności z ogólnie znaną odpornością amidów podstawionych na reakcję tego typu oraz stwierdzenie faktu, że obok związków benzylokarbonylowych tworzą się zawsze niepodstawione amidy kwasów karboksylowych [46, 48]



wskazują, że reakcja przebiega w nietypowy sposób.

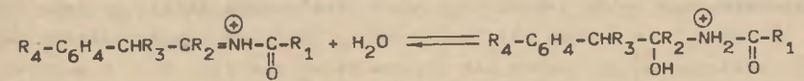
Taki przebieg reakcji hydrolizy N-acylostyryloamin, gdzie wiązanie amidowe nie ulega rozerwaniu, wymaga założenia występowania tautomerii amidowo-imidowej, analogicznej do stwierdzonej przy hydrolizie zasad Schiffa [50, 51]. Dla potwierdzenia tej hipotezy analizowano widma IR N-acetylo-2-fenyloetyloaminy i N-acetylo-2-fenylowinyloaminy i ich chlorowodorków [VII] stwierdzając, że w sprotonowanej formie N-acetylo-2-fenylowinyloamina występuje w tautomerycznej odmianie imidowej.

Można więc przyjąć, że w reakcji hydrolizy N-acylostyryloamin pierwszym stadium jest protonowanie amidu:

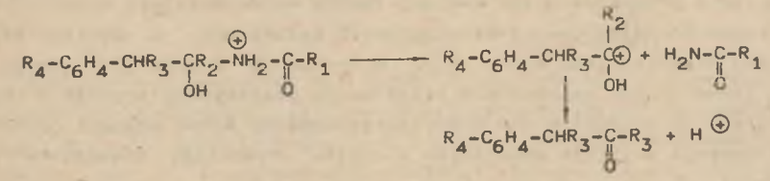


co potwierdzają badania zależności szybkości hydrolizy amidów od pH środowiska [VII].

W kolejnym etapie następuje przyłączenie wody do sprotonowanej imidowej odmiany amidu



Kolejnym, decydującym o szybkości reakcji, stadium jest heterolityczne rozerwanie wiązania C-N z wytworzeniem niepodstawionego amidu kwasu karboksylowego i jonu karboniowego, który stabilizuje się przez oderwanie protonu i utworzenie związku benzylokarbonylowego



Na podstawie kinetycznych pomiarów ustalono zależności między budową N-acylostyryloamin a szybkością ich hydrolizy [IV, VII, VIII]. Stwierdzono, że szybkość hydrolizy wzrasta wraz z obniżeniem się zasadowości amidu NH_2-CO-R_1 jako grupy opuszczającej. Znaczne zwiększenie szybkości hydrolizy powoduje wprowadzenie podstawników alkilowych i arylowych w pozycję 1 grupy winylowej (R_2), co związane jest ze zwiększeniem stabilizacji two-

rzącego się jonu karboniowego. Mniejsza szybkość hydrolizy (Z)-N-acylo-1,2-difenylowinyloamin wynika z faktu, że w tym izomerze amidu obecny jest silnie sprzężony układ (E)-stilbenowy, który utrudnia tworzenie się podatnej na hydrolizę tautomerycznej odmiany imidowej. Wprowadzenie do pierścienia aromatycznego podstawników (R_4) wykazujących efekt sorzężenia obniża szybkość hydrolizy z uwagi na większą stabilizację niepodatnej na hydrolizę tautomerycznej odmiany amidowej N-acylostyryloamin. Dane te w pełni potwierdzają przyjęty mechanizm hydrolizy N-acylostyryloamin w środowisku kwaśnym.

Scharakteryzowana powyżej podatność na hydrolizę N-acylostyryloamin w środowisku kwaśnym powoduje, że podczas hydrolizy produktów przegrupowania Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów - szczególnie podstawionych w pozycji α, bez zobojętniania tworzących się kwasów [31, 36-39] - wyodrębnia się prawie wyłącznie produkty hydrolizy amidów, związki benzylokarbonylowe i niepodstawione amidy.

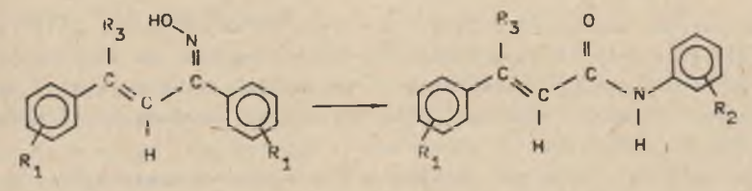
Szybkości hydrolizy N-acylo-1-alkilo-2-fenylowinyloamin w środowisku kwaśnym do benzyloketonów i niepodstawionych amidów [IV, VII] są porównywalne z szybkościami hydrolizy $POCl_3$ do kwasu fosforowego [51] i imidochlorków do podstawionych amidów [52]. Można więc przyjąć [V], że w warunkach, które nie zapewniają całkowitej hydrolizy mieszaniny po przegrupowaniu Beckmanna badanych oksymów, mogą obok niezhydrolizowanych związków ($POCl_3$, imidochlorki, "amidochlorki") znajdować się produkty ich hydrolizy (niepodstawione amidy i benzyloketony), które mogą dalej ze sobą reagować. Wiadomo, że w wyniku działania $POCl_3$ [53] lub "amidochlorków" [54] na niepodstawione amidy tworzą się bardzo łatwo nitryle już w pokojowej temperaturze. W świetle powyższych danych obecność nitryli obok związków benzylokarbonylowych jako produktów powstałych w warunkach przegrupowania Beckmanna α-alkilostyryloketoksymów [37, 38] można wytłumaczyć poprzez następcze reakcje związków obecnych w mieszaninie po częściowej hydrolizie produktów przegrupowania, co zostało potwierdzone doświadczalnie [IV].

Na podstawie przedstawionych powyżej faktów można przyjąć, że przegrupowanie Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów o konfiguracji anti-styrylo przebiegające wobec PCl_5 w bezwodnym eterze dietylowym, w obniżonej temperaturze zachowuje w pełni swoją stereospecyficzność, a tworzenie się innych produktów niż N-acylostyryloaminy można wyjaśnić poprzez następcze reakcje związków powstałych w wyniku hydrolizy mieszaniny po przegrupowaniu.

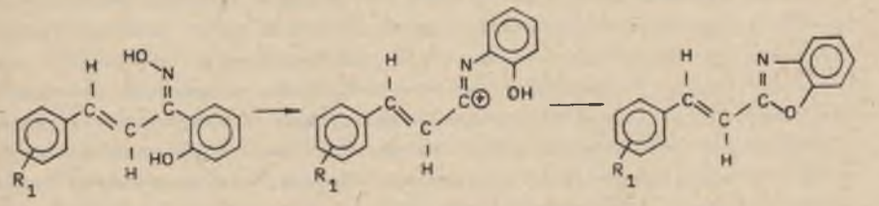
3.1.2.2. Przegrupowanie Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów o konfiguracji syn-styrylo wobec PCl_5 w eterze dietylowym

Przegrupowanie Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów o konfiguracji syn-styrylo w warunkach zapewniających stereospecyficzność reakcji powinno prowadzić do podstawionych amidów kwasów cynamonowych. Do-

stępność oksymów o tej konfiguracji w obrębie pochodnych benzylidenoacetofenonu spowodowała, że spotkać można w literaturze liczne próby ich przegrupowania.



W wyniku przegrupowania (E)-oksymu benzylidenoacetofenonu [36] otrzymano anilid kwasu cynamonowego, a (E)-oksymu (2,2-difenylowinylo)fenyloketonu (R_3 = Ph) [31] - anilid kwasu α-fenylocynamonowego. Również (E)-oksymy benzylidenoacetofenonu podstawione w pierścieniu benzenowym grupy styrylowej (R_1 = 2-MeO, 3-MeO) [55] oraz grupy fenylowej (R_2 = 2'-MeO, 3'-MeO [55], 4'-MeO [36], 2'-Cl, 4'-Br [56]) tworzą w wyniku przegrupowania Beckmanna odpowiednio podstawione pochodne anilidu kwasu cynamonowego. Jedynie (E)-oksymy (2-fenylowinylo)-2'-hydroksyfenyloketonów (R_1 = H [57], 4-MeO, 4-EtO, 4-Me, 4-Cl, 4-Br, 4-J, 4-NO_2, 3,4-$(MeO)_2$, 3,4,5-$(MeO)_3$ [30], R_2 = 2'-OH) w wyniku przegrupowania nie tworzą odpowiednich amidów, lecz 2-styrylobenzoksazole, które powstają najprawdopodobniej w wyniku wewnątrzcząsteczkowego, nukleofilowego ataku tlenu grupy hydroksylowej na kation iminokarbeniowy:



Badając przegrupowanie Beckmanna (Z)-oksymów benzylidenoacetonu i jego pochodnych stwierdzono, że w warunkach zapewniających stereospecyficzność reakcji oksymy benzylidenoacetonu i o-nitrobenzylidenoacetonu [34, 35] nie ulegają reakcji. Przegrupowaniu ulegają tylko te oksymy, które są uaktywnione poprzez efekty elektronowe lub steryczne. W wyniku przegrupowania (Z)-oksymu p-metoksybenzylidenoacetonu [34, 42] otrzymano N-metyloamid kwasu p-metoksycynamonowego, a w wyniku przegrupowania (Z)-oksymu 4-fenylo-3-penten-2-onu [35] oraz (Z)-oksymu 4,4-difenylo-3-buten-2-onu [20, 43], odpowiednio N-metyloamidy kwasów β-metylo- i β-fenylocynamonowego. Z (Z)-oksymu tienylidenoacetonu [44] otrzymano N-metyloamid kwasu 3-tienyloakrylowego.

3.1.2.3. Badania porównawcze względnych szybkości przegrupowania Beckmanna izomerycznych oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów wobec PCl_5 w eterze dietylowym

Zastosowanie metody TLC [58] i metody kolorymetrycznej [59] do badań przegrupowania β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów w warunkach zapewniających stereospecyficzność reakcji pozwoliło na określenie w przybliżony sposób zależności między budową oksymów a szybkością ich przegrupowania [II, IV, 35, 43].

Wobec ogólnie przyjętego poglądu [17] stadium determinującym szybkość przegrupowania Beckmanna oksymów jest heterolityczne rozerwanie wiązania N-O ze współbieżnie przebiegającą migracją podstawnika znajdującego się w położeniu anti do grupy opuszczającej. Porównanie uzyskanych danych kinetycznych z szybkościami przegrupowania innych grup oksymów oraz sprzężenie w obrębie grupy styrylowej pozwala ją traktować jako układ aromatyczny zdolny do utworzenia układu azirynowego jako stanu przejściowego przegrupowania. Możliwość tworzenia stanu przejściowego o budowie azirynowej tłumaczy znacznie większą szybkość przegrupowania (E)-oksymów benzylidenoacetonu i jego pochodnych w stosunku do oksymów o konfiguracji Z, analogicznie do przegrupowania oksymów aromatyczno-alifatycznych [60].

Liczne prace dotyczące szybkości przegrupowania Beckmanna oksymów doprowadziły autorów [61-63] do zgodnego wniosku, że migrację podstawników aromatycznych i alkilowych przyspieszać będą efekty powodujące zwiększenie polaryzacji wiązania N-O w kierunku tlenu. Zmniejszenie energii sprzężenia między grupą styrylową a grupą oksiminową na skutek efektów sterycznych wywieranych przez podstawniki obecne w łańcuchu bocznym grupy styrylowej, powodujące zakłócenie koplanarności drobiny poprzez wychylenie płaszczyzny wiązania C=N z płaszczyzny grupy styrylowej [20], ułatwia heterolityczne rozerwanie wiązania N-O oraz utworzenie pierścienia azirynowego, zwiększając bardzo znacznie szybkość przegrupowania oksymów o konfiguracji anti-styrylo [35], analogicznie do oksymów o-podstawionych pochodnych acetofenonu [64]. Stwierdzono również, jak w oksymach pochodnych acetofenonu [65] i benzofenonu [61], że podstawniki obecne w pierścieniu benzenowym grupy styrylowej wywierające dodatni efekt mezomeryczny (p-MeO) zwiększają szybkość jej migracji, natomiast grupy o ujemnym efekcie mezomerycznym (p-NO_2) zmniejszają tę szybkość [35, 43].

Ponieważ efekty steryczne i elektronowe wywierane przez podstawniki obecne w grupie styrylowej, powodujące zwiększenie szybkości migracji tej grupy w oksymach o konfiguracji anti-styrylo, oddziaływują również na ułatwienie heterolitycznego rozerwania wiązania N-O w oksymach o konfiguracji syn-styrylo, zwiększa się także szybkość ich przegrupowania [35].

Uzyskane prawidłowości między budową oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów a szybkościami ich przegrupowania wyjaśniają w pełni, dlaczego (Z)-oksymy benzylidenoacetonu i p-nitrobenzylidenoacetonu nie ulegają przegrupowaniu w warunkach zapewniających stereospecyficzność reakcji [34, 35].

3.1.2.4. Przegrupowanie Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów wobec PCl_5 w dioksanie

Zbliżone stałe dielektryczne eteru dietylowego i dioksanu powodują, że szybkości przegrupowania oksymów w obu rozpuszczalnikach są jednakowe [66, 67]. Jednakże dioksan, aczkolwiek zbliżony charakterem do eteru dietylowego, wykazuje zasadnicze różnice w oddziaływaniu na proces izomeryzacji oksymów prowadzony wobec chlorowodoru [VI]. W roztworze dioksanowym następuje izomeryzacja, natomiast w eterze dietylowym proces ten nie zachodzi. Śledzenie przebiegu reakcji metodą TLC [58] pozwoliło na stwierdzenie, że różnice te występują również w warunkach przegrupowania Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów prowadzonego wobec PCl_5. Działanie PCl_5 na dioksanowe roztwory (E) i (Z)-oksymów benzylidenoacetonu i jego pochodnych niepodstawionych w pozycji α prowadzi do szybkiej izomeryzacji oksymów aż do ustalenia się stosunku obu izomerów w przybliżeniu jak 1:1 [VI, 68]. Te oksymy, które posiadają jedynie trwałą jedną konfigurację (np. podstawione w pozycji α oksymy styryloketonów [II, IV]) nie ulegają (jak również i wobec HCl) izomeryzacji.

Ponieważ szybkość izomeryzacji β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów jest nieporównywalnie większa od szybkości ich przegrupowania, więc mimo tego, że izomeryczne oksymy reagują z różnymi szybkościami, ich stosunek pozostaje niezmieniony aż do końca reakcji. W związku z tym bez względu na konfigurację wyjściowego oksymu głównym produktem przegrupowania jest amid powstający z tego izomeru oksymu, którego szybkość przegrupowania jest większa. Wobec dużo większych szybkości przegrupowania oksymów benzylidenoacetonu i jego pochodnych o konfiguracji E w mieszaninach uzyskiwanych po przegrupowaniu Beckmanna bez względu na wyjściową konfigurację oksymów uzyskiwano w większości przypadków jedynie odpowiednie N-acetylostyryloaminy [VI]. Również w wyniku przegrupowania oksymów 5-dietylo-amino-1-fenylo-1-penten-3-onu bez względu na wyjściową konfigurację otrzymywano taki sam produkt - 2-fenylonaftalen - powstały w wyniku kondensacji aldehydu fenylooctowego, produktu hydrolizy N-acylostyryloaminy [27]. Spośród badanych związków tylko w przypadku przegrupowania izomerycznych oksymów β-fenylobenzylidenoacetonu, gdzie różnice w szybkościach przegrupowania są mniejsze [43], wydzielano obok N-acetylo-2,2-difenylowinylo-aminy jako głównego produktu reakcji około 10% N-metyloamidu kwasu 2,2-difenyloakrylowego [VI].

Obecność niesymetrycznie podstawionego wiązania etylenowego w badanych związkach stwarza możliwość występowania izomerii geometrycznej. Poddając przegrupowaniu wobec PCl_5 w dioksanie oksymy (E)-β-fenylo-α,β-nienasyconych ketonów, stwierdzano powstawanie obok (E)-N-acylostyryloamin również izomery o konfiguracji Z. W wyjściowych oksymach w tych warunkach nie

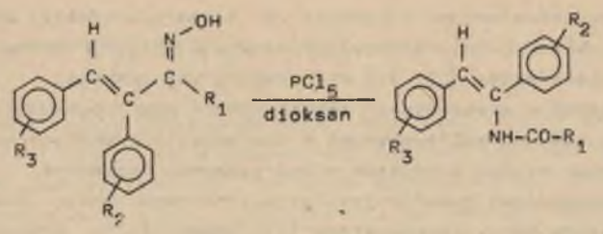
stwierdzano izomeryzacji wokół wiązania etylenowego [VI]. Należało więc przyjąć, że izomeryzacja zachodzi po migracji grupy styrylowej w tworzących się układach N-styryloimidoliowych lub produktach ich hydrolizy, N-acylostyryloaminach [VI].

Prawdopodobieństwo występowania danego izomeru amidu w stanie równowagi zależy od jego budowy przestrzennej. Porównanie budowy przestrzennej izomerycznych N-acylostyryloamin określonej na podstawie analizy ich widm elektronowych z oznaczonym doświadczalnie procentowym ich udziałem [II, IV, VI] wskazuje, że w mieszaninie izomerycznych amidów w stanie równowagi występuje w przewadze zawsze ten izomer, który ma budowę bardziej koplanarną, a więc jest stabilizowany większą energią rezonansu. Procentowy udział bardziej trwałego izomeru jest tym większy, im większe są różnice w budowie przestrzennej izomerów E i Z.

Duże różnice w trwałości izomerycznych N-acylo-2-fenylowinyloamin niepodstawionych przy wiązaniu etylenowym lub podstawionych w pozycji 2 sprawia, że w stanie równowagi występują głównie koplanarne izomery o konfiguracji E, natomiast izomery Z, gdzie występuje znaczny efekt zawady przestrzennej, tworzą się w niewielkiej ilości. Stwierdzono, że (Z)-N-acetylo-2-fenylowinyloamina występuje w stanie równowagi z izomerem E w około 10%, a obecności (Z)-N-acetylo-2-fenylo-2-metylowinyloaminy w ogóle nie stwierdzono [VI].

W N-acylo-1-alkilo-2-fenylowinyloaminach różnice w trwałości poszczególnych izomerów są niewielkie z uwagi na znaczny efekt steryczny powodujący zakłócenie koplanarności w amidach o konfiguracji E, wywierany przez podstawniki alkilowe obecne w pozycji 1. Dlatego też w stanie równowagi izomeryczne amidy występują tutaj w stosunku bliskim 1:1, co stwierdzono w przypadku N-acetylo-2-fenylo-1-metylowinyloaminy [VI, 69], jej pochodnych podstawionych w pierścieniu benzenowym grupy styrylowej (R = m-Cl, m-Me, m-MeO, p-Cl, p-Me, p-MeO) [II] oraz N-benzoilo-2-fenylo-1-metylowinyloaminy [IV]. Nie zawsze jednak w sposób preparatywny udawało się wydzielić z mieszaniny poreakcyjnej oba izomeryczne amidy. W wyniku przegrupowania oksymu α-metylobenzylidenoacetonu [45] i jego pochodnych podstawionych w pierścieniu benzenowym grupy styrylowej (R = 3-Cl, 3-F, 4-NO_2) [39] otrzymano N-acetylo-2-fenylo-1-metylowinyloaminy, których konfiguracji nie określono, jednakże przez porównanie własności fizycznych i widm NMR [II] można im było przypisać konfigurację Z.

W N-acylo-1,2-difenylowinyloaminach najdłuższym układem sprzężonym jest układ stilbenowy, którego konfiguracja ma zasadniczy wpływ na trwałość drobiny. Dlatego też w reakcji przegrupowanie Beckmanna wobec PCl_5 w dioksanie oksymów 1,2-difenylowinyloketonów o konfiguracji E wiązania etylenowego tworzą się jedynie (Z)-N-acylo-1,2-difenylowinyloeminy, gdzie występuje płaski układ (E)-stilbenowy.

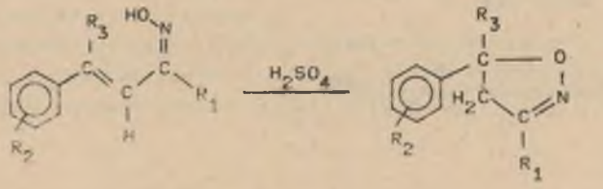


W ten sposób z oksymu (E)-(1,2-difenylowinylo)metyloketonu otrzymano jako jedyny produkt (Z)-N-acetylo-1,2-difenylowinyloaminę [VI]. Otrzymano również cały szereg N-acylo-1,2-difenylowinyloamin (R_1 = Me, Et, Pr, R_2 = H, R_3 = H, 4-Me, 4-MeO, 4-i-Pr [38], R_1 = Me, R_2 = 4-MeO, R_3 = H, 4-MeO [70]) i N-acylo-1-fenylo-2-heteroarylowinyloamin (R_1 = Me, Et, Pr; heteroaryl = 2-tienyl, 2-furyl, 5-NO_2-2-furyl) [70] w wyniku przegrupowania Beckmanna odpowiednich oksymów wobec PCl_5 w roztworze dioksanowo-eterowym. Co prawda nie określono konfiguracji powstałych amidów, ale przez porównanie własności fizycznych niektórych z nich [VI] oraz fakt, że otrzymywano je stosując hydrolizę w środowisku kwaśnym, co świadczy o małej podatności tej grupy amidów na hydrolizę [VII], można przypuszczać, że posiadają one konfigurację Z.

3.1.3. Zachowanie się β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów wobec stężonego kwasu siarkowego

W wielu przypadkach przegrupowanie Beckmanna oksymów wobec stężonego kwasu siarkowego prowadzi do otrzymania amidów z wysokimi wydajnościami [16]. Jednakże obecność w β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymach wiązania C=C oraz układów aromatycznych podatnych na działanie stężonego kwasu siarkowego stwarza możliwość reakcji ubocznych.

Badając działanie stężonego kwasu siarkowego na oksymy o konfiguracji syn-styrylo benzylidenoacetofenonu [71] i jego pochodnych (R_2 = R_3 = H, R_1 = 2-$MeOC_6H_4$, 3-$MeOC_6H_4$ [55], 4-BrC_6H_4 [56]; R_1 = Ph, R_3 = H, R_2=2-MeO, 3-MeO, 4-MeO [55]; R_1 = Ph, R_2 = H, R_3 = Me [56], Ph [31, 71]) i dibenzylidenoacetonu (R_1 = CH=CH-Ph) [33] stwierdzono, że głównymi produktami reakcji są pochodne 1,2-oksazoliny:



Natomiast oksymy podstawione w pozycji α a jedynie trwałej konfiguracji anti-styrylo (oksymy α-chlorobenzylidenoacetonu [33], α-bromo- i α-fenylobenzylidenoacetofenonu [31, 71] nie ulegają tej reakcji.

Niejednokrotnie w mieszaninach poreakcyjnych poza 1,2-oksazolinami stwierdzano obecność oksymów sulfonowanych w pierścieniu aromatycznym [55], nie znajdowano jednak amidów, produktów przegrupowania Beckmanna.

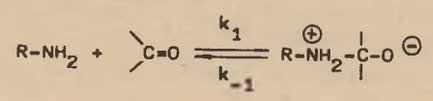
Bardziej szczegółowe badania działania stężonego kwasu siarkowego na izomeryczne oksymy benzylidenoacetonu [43] pozwoliły na stwierdzenie, że bez względu na wyjściową konfigurację oksymu następuje najpierw szybka izomeryzacja wiązania oksymowego do ustalenia się równowagi izomerów w stosunku około 1:1, a następnie zachodzą równolegle trzy konkurencyjne reakcje: cyklizacja (Z)-oksymu do 5-fenyle-3-metylo-1,2-oksazoliny, przegrupowanie Beckmanna (E)-oksymu do N-acetylostyryloaminy i sulfonowania pierścienia aromatycznego prowadzące do oksymu p-sulfobenzylidenoacetonu. Reakcja prowadzona w pokojowej temperaturze przebiega niezwykle wolno, a wydajność N-acetylostyryloaminy nie przekracza 10%.

3.2. Synteza N-acylostyryloamin w reakcji związków benzylokarbonylowych z czynnikami nukleofilowymi zawierającymi azot

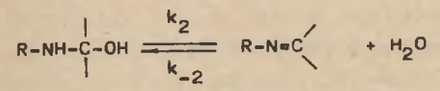
Nukleofilowy atak trójwiązalnego azotu na węgiel karbonylowy prowadzi do utworzenia nowego wiązania węgiel - azot. Ta ogólna reakcja może znaleźć zastosowanie do syntezy N-acylostyryloamin bądź poprzez otrzymywanie styryloamin i ich acylowanie, bądź też w bezpośrednim ataku na węgiel karbonylowy niepodstawionych amidów lub nitryli.

3.2.1. Otrzymywanie N-acylostyryloamin na drodze kondensacji związków benzylokarbonylowych z amoniakiem lub aminami i następczego acylowania

Reakcja amoniaku lub pierwszorzędowych amin ze związkami karbonylowymi prowadzi do powstania imin lub zasad Schiffa. Reakcja ta według Cordesa i Jencksa [72, 73], Williego [74, 75] i innych [50] przebiega według dwustopniowego mechanizmu. Pierwsze stadium reakcji - atak wolnej zasady na grupę karbonylową (I) - decyduje o szybkości reakcji w środowisku kwaśnym. Natomiast drugie stadium reakcji - dehydratacja tworzącego się pośrednio aminokarbinolu (II) - decyduje o szybkości reakcji w środowisku zasadowym lub obojętnym.



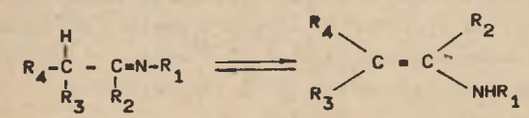
(I)



(II)

W przypadku silnie zasadowego atomu azotu (NH_3, aminy alifatyczne) reakcja nie jest katalizowana kwasami ani zasadami lub jest katalizowana bardzo słabo. Stwierdzono [50], że stała szybkości tworzenia zasad Schiffa otrzymanych z amin o dużej zasadowości, jak również stałe szybkości ich hydrolizy różnią się nieznacznie, jeżeli reakcja prowadzona jest w środowisku kwaśnym i zasadowym (np. stałe szybkości tworzenia N-p-chlorobenzylideno-1,1-dimetyloetyloaminy w przedziale pH od 2 do 12 są prawie jednakowe).

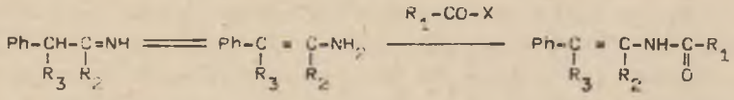
Jeżeli w iminach przy węglu 2 znajduje się wodór, mogą one ulegać przemianie tautomerycznej do enamin:



Teoretyczne studia nad trwałością poszczególnych form w najprostszym układzie ($R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$) [76] wykazały, że etanoimina jest energetycznie trwalsza od winyloaminy. Jednakże podstawniki przy węglu 2 (R_3) posiadające podwójne wiązanie z elektroujemnym heteroatomem, takie jak grupa karbonylowa [77], nitrylowa [78], czy nitrowa [79, 80] w tak znacznym stopniu stabilizują formę enaminową, że w stanie równowagi nie stwierdza się odmiany iminowej.

Badania nad syntezą oraz równowagami tautomerycznymi między 2-aryloetanoiminami a styryloaminami nie były jak dotąd prowadzone systematycznie. Wyrywkowe prace Krabbego i współpracowników [81] dotyczące reakcji 2,2-difenyloetanalu i 2-fenylo-2-metyloetanalu z amoniakiem, gdzie strukturę otrzymanych produktów ustalano metodą ozonolizy, doprowadziły autorów do wniosku, że trwałymi formami są 2,2-difenylowinyloamina oraz 2-fenylo-2-metyloetanoimina. Również Ahlbrecht i Rauchschwalbe [82] otrzymując 1,2-difenyloetanoiminy stwierdzili, że są one w równowadze z 1,2-difenylowinyloaminami. Pewne światło na stosunki imin do enamin w stanie równowagi rzucają badania zasad Schiffa otrzymanych ze związków benzylokarbonylowych i amin aromatycznych i alifatycznych [83], gdzie został omówiony wpływ efektów elektronowych i sterycznych na trwałość poszczególnych odmian tautomerycznych.

Acylowanie produktów reakcji związków benzylokarbonylowych z amoniakiem bez względu na wzajemny stosunek odmian tautomerycznych prowadzi do otrzymania N-acylostyryloamin [81, 82].



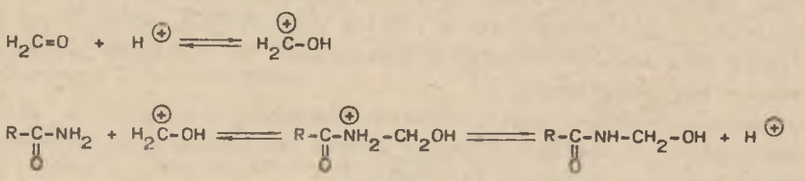
Na tej drodze otrzymano N-acetylowe i N-benzoilowe pochodne 1,2-difenylowinylcaminy [13, 81], 2-fenylo-2-metylowinyloaminy [81] oraz N-fenacylo-2-fenylo-2-metylowinyloaminę [13]. Porównując temperatury topnienia pochodnych N-acetylowych z danymi dla tych związków otrzymanych na innej drodze [VI] można stwierdzić, że w obu przypadkach mają one konfigurację E, mimo tego że przynajmniej w N-acetylo-1,2-difenylowinyloaminie należało spodziewać się z uwagi na możliwość izomeryzacji enamin przez formę iminową otrzymania bardziej trwałego izomeru Z, w którym mógłby występować płaski układ (E)-stilbenowy.

Wydaje się, że reakcja ta, która może być wykorzystana do syntezy N-acylostyryloamin, których nie można otrzymać na innych drogach (np. N-benzoilo-2-fenylowinyloaminy niepodstawione w pozycji 1) wymaga bardziej szczegółowych badań tak w etapie syntezy amin, jak i ich acylowania.

3.2.2. Otrzymywanie N-acylostyryloamin w reakcji związków karbonylowych z amidami kwasów karboksylowych

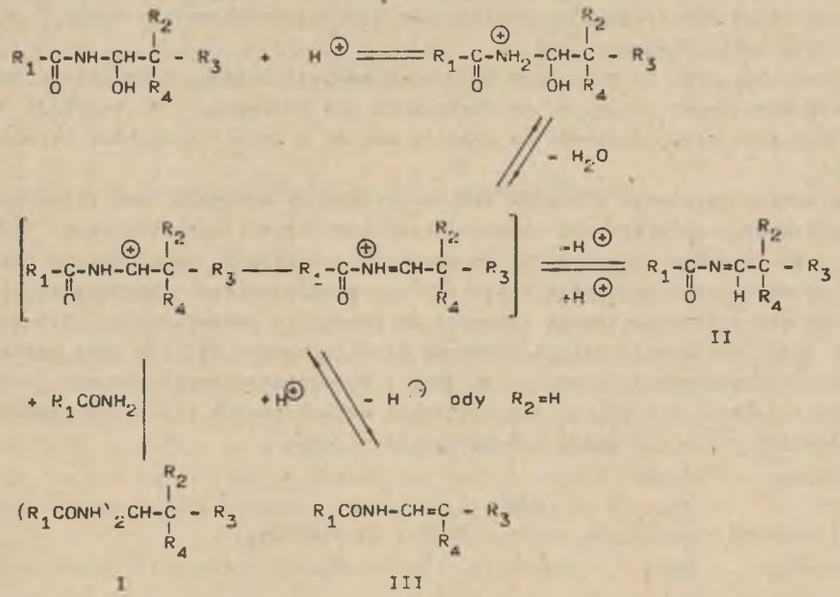
Nukleofilowy atak azotu amidowego amidów niepodstawionych lub mononodstawionych na węgiel karbonylowy aldehydów lub ketonów prowadzi w pierwszym etapie do N-acyloaminoalkoholi. Aminoalkohole nie zawsze udaje się wyodrębnić, ponieważ ulegają one dalszym reakcjom z wytworzeniem alkilideno- lub arylidenodiamidów (tzw. "bis-amidów") lub jeżeli związek karbonylowy zawiera wodór przy węglu α, w wyniku eliminacji cząsteczki wody mogą tworzyć się N-acylowinyloaminy [84, 85].

Z uwagi na bardzo słabą zasadowość azotu amidowego, reakcja amidów ze związkami karbonylowymi musi przebiegać w warunkach ogólnej katalizy kwasowo-zasadowej [50]. Jak wykazały badania szybkości addycji różnych amidów do formaldehydu [86, 87], reakcja jest pierwszego rzędu w stosunku do stężenia amidu, formaldehydu i katalizującego reakcję kwasu, co świadczy o tym, że determinującym szybkość reakcji stadium jest atak amidu na uaktywnioną cząsteczkę formaldehydu.



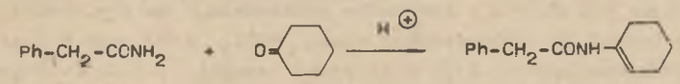
N-acyloaminoalkohole udało się wyodrębnić kiedy reakcji poddawano formaldehyd [50] lub związki karbonylowe posiadające elektroakceptorowe pod-

stawniki, takie jak chloral [88] lub sym-dichlorotetrafluoroaceton [89]. W innych przypadkach, szczególnie wobec kwasów, które katalizują dehydratację N-acyloaminokarbinoli [90] wyodrębnia się produkty reakcji następczych.



Prawie wszystkie aldehydy aromatyczne i większość alifatycznych tworzy w reakcji z amidami w środowisku kwaśnym arylideno- lub alkilidenodiamidy (I) [91]. Wyjątkowo o-, m- i p-hydroksybenzaldehydy z niektórymi amidami tworzą w tych samych warunkach N-(hydroksybenzylideno)amidy (II) [92,93]. W przypadku stosowania w reakcji aldehydów alifatycznych posiadających wodór przy węglu α, w wyniku eliminacji wody mogą tworzyć się N-winyloamidy (III) bądź jako jedyne produkty reakcji [94], bądź też w mieszaninie z "bis-amidami" [95].

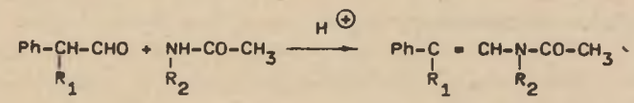
Aldehydy o wiele łatwiej reagują z amidami niż ketony [90]. Dlatego też reakcje ketonów z amidami w środowisku kwaśnym są rzadko spotykane. Jednak przykład reakcji fenyloacetamidu z cykloheksanonem [96] wskazuje, że w reakcji amidów z ketonami można spodziewać się tworzenia N-acylowinyloamin



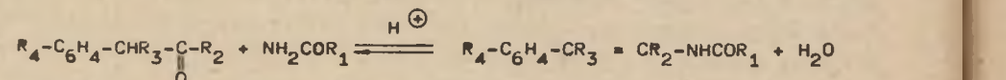
Jak wykazały badania reakcji związków karbonylowych ze związkami azotu o słabej zasadowości, w przeciwieństwie do reakcji z mocnymi zasadami, szybkość dwustadiowych reakcji przebiegających poprzez addycję azotu do węgla karbonylowego i eliminację wody jest znacznie większa w środowisku kwaśnym niż zasadowym [50]. Niewielkie zwiększenie szybkości reakcji w silnie zasadowym środowisku wynika z możliwości utworzenia $RC^{\ominus}NH$ jako czynnika nukleofilowego [90].

Nieliczne dane literaturowe dotyczące reakcji amidów ze związkami benzylokarbonylowymi wskazują, że reakcje te nie odbiegają w zasadzie od ogólnie przyjętych poglądów na reakcje amidów z innymi związkami karbonylowymi.

W wyniku działania aldehydu fenylooctowego na acetamid bez stosowania katalizatorów powstaje obok innych produktów N-acetylostyryloamina [33]. Zastosowanie kwasu p-toluenosulfonowego jako kwaśnego katalizatora reakcji aldehydu fenylooctowego z acetamidem, propionamidem, benzamidem lub amidem kwasu fenylooctowego prowadzi do powstania odpowiednich "bis-amidów" [97]. Natomiast reakcja aldehydu fenylooctowego [97] lub jego pochodnych podstawionych przy węglu α [98] z monopodstawionymi amidami (N-metylo- i N-fenyloacetamid), lub laktamami w tych samych warunkach prowadzi do powstania N-podstawionych N-acetylostyryloamin.



Benzyloketony z amidami bez udziału katalizatorów kwaśnych praktycznie nie reagują. Wobec kwasu p-toluenosulfonowego tworzą się N-acylostyryloaminy [IX, X].

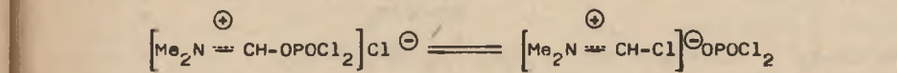


Ponieważ jednak odwrotna reakcja hydrolizy N-acylostyryloamin jest również katalizowana przez kwasy [VII], ustala się stan równowagi znacznie przesunięty w kierunku benzyloketonów. Obecność N-acylostyryloamin stwierdzono tu jedynie metodą TLC i spektrofotometrycznie.

Zastosowanie katalizatorów wiążących wodę, takich jak $POCl_3$ lub P_2O_5 [X, XI, 99], stwarza możliwość wyodrębnienia N-acylostyryloamin z mieszaniny poreakcyjnej po hydrolizie w zasadowym środowisku. Na tej drodze, w reakcji benzylometyloketonu z acetamidem wobec $POCl_3$ otrzymano N-acetylo-2-fenylo-1-metylowinyloaminę [X], a w wyniku reakcji 1-(3-metylofenylo)-1-cyjanoacetonu oraz 1-(3,5-dimetylofenylo)-1-cyjanoacetonu z formamidem, odpowiednie N-formylo-2-arylo-2-cyjano-1-metylowinyloaminy [99].

Niejednokrotnie wydzielenie N-acylostyryloamin napotyka w tej reakcji na znaczne trudności, ponieważ reakcję trudno zatrzymać jest w stadium, w którym po hydrolizie otrzymuje się oczekiwane amidy. Reakcja przebiega dalej, a końcowymi produktami są azotowe związki heterocykliczne [X, XI, 99].

Bardzo zbliżone warunki reakcji związków benzylokarbonylowych z formamidem wobec $POCl_3$ do reakcji Vilsmeyera zasugerowały autorom [99, 100] analogiczny mechanizm reakcji. Podstawą reakcji Vilsmeyera jest utworzenie w wyniku działania $POCl_3$ na N,N-dimetyloformamid "kompleksu Vilsmeyera" [101]

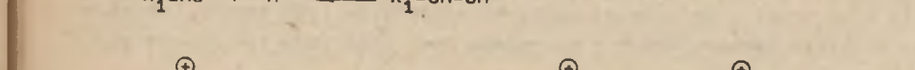


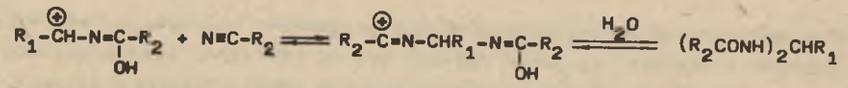
który spełnia rolę czynnika elektrofilowego w reakcjach substytucji aromatycznej. Powstanie analogicznego, trwałego "kompleksu" formamidu lub innych niepodstawionych amidów i $POCl_3$ jest mało prawdopodobne, ponieważ ulega on bardzo szybko przekształceniom z wytworzeniem nitrylu [53, 102] już w pokojowej temperaturze. Ponieważ atak na węgiel karbonylowy może odbywać się jedynie za pomocą azotu posiadającego wolną parę elektronową [50] przyjęto, że w reakcji amidów ze związkami karbonylowymi wobec $POCl_3$ w pierwszym stadium tworzy się nitryl, który reaguje ze związkiem karbonylowym w reakcji podobnej do reakcji Rittera [X, XI].

3.2.3. Reakcja związków karbonylowych z nitrylami

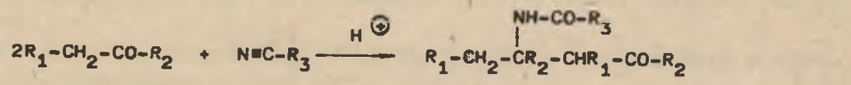
W odróżnieniu od katalizatorów zasadowych, które powodując ekstrakcję protonu przy węglu α nitrylu stwarzają możliwość otrzymania w reakcji ze związkami karbonylowymi β-hydroksynitryli lub α,β-nienasyconych nitryli [103-106], katalizatory kwaśne powinny uaktywniać węgiel karbonylowy na nukleofilowy atak azotu nitrylowego. Badania tej reakcji podobnej do reakcji Rittera [107] podjęto dopiero w ostatnich latach, a brak wystarczającego materiału doświadczalnego stwarza niejednokrotnie trudności w interpretacji otrzymanych wyników.

Bardziej szczegółowe opracowania istnieją jedynie dla reakcji aldehydów z nitrylami prowadzącej do "bis-amidów" [108, 109]. Związki te tworzą się w wyniku ataku azotu nitrylowego na uaktywniony pod wpływem kwasów protonowych węgiel karbonylowy aldehydu i następczej reakcji z drugą cząsteczką nitrylu.

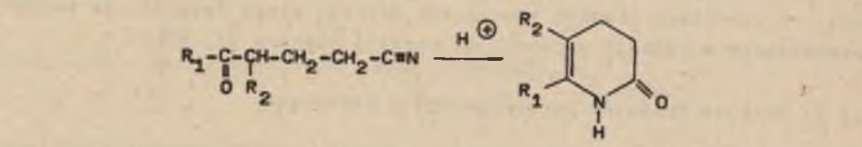




Uważano jednak [110], że katony pod wpływem stężonego kwasu siarkowego nie reagują bezpośrednio z nitrylami, lecz w pierwszym etapie ulegają kondensacji aldolowej do β-hydroksyketonów lub α,β-nienasyconych ketonów. Azot nitrylowy atakuje węgiel β tych związków z wytworzeniem β-acyloaminoketonów

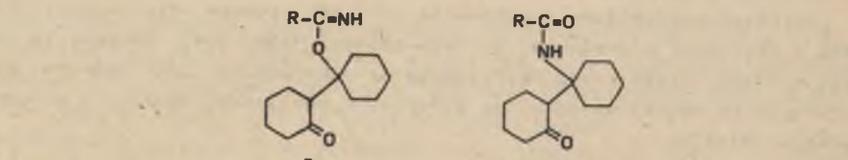


Wydaje się jednak, że reakcja może zachodzić według innego mechanizmu, w którym w pierwszym etapie następuje atak nitrylu na węgiel karbonylowy ketonu, a następnie w wyniku reakcji z drugą cząsteczką ketonu tworzą się acyloaminoketony. Za takim przebiegiem reakcji przemawia możliwość utworzenia 3,4-dihydro-2-pirydonów z δ-ketonitryli pod wpływem stężonego kwasu siarkowego lub chlorowodoru [109]



oraz reakcje nitryli z ketonami wobec związków typu kwasów Lewisa ($AlCl_3$) lub $POCl_3$.

Jakkolwiek Bruson i współpracownicy [111] stwierdzili, że reakcja cyklohekanonu z acetonitrylem i benzonitrylem wobec $AlCl_3$ prowadzi do iminoketonów (I), jednak bardziej szczegółowe badania wykazały [110], że są to β-acyloaminoketony (II).

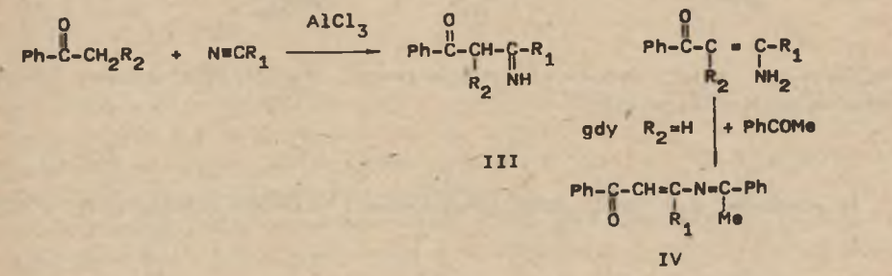


I II

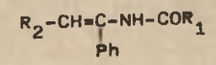
Należało więc wnosić, że oddziaływanie katalizatorów typu kwasów Lewisa w reakcji związków karbonylowych z nitrylami jest takie samo jak kwasów protonowych.

Co prawda badania reakcji ketonów alkilowo-arylowych z nitrylami aromatycznymi i alifatycznymi wobec $AlCl_3$ doprowadziły autorów [112] do

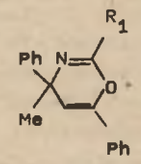
wniosku, że w zależności od budowy wyjściowych ketonów tworzą się β-iminoketony (III) lub γ-keto-α,β-nienasycone iminy (IV), co mogło wskazywać, że w początkowej fazie procesu $AlCl_3$ przyłącza się do wolnej pary elektronowej azotu nitrylowego, a nie do pary elektronowej tlenu związku karbonylowego.



Jednakże Auricchio i współpracownicy [113] korygując wyniki tej pracy udowodnili, że związki, którym przypisywano budowę β-aminoketonów (III) są N-acylo-1-fenylowinyloaminami

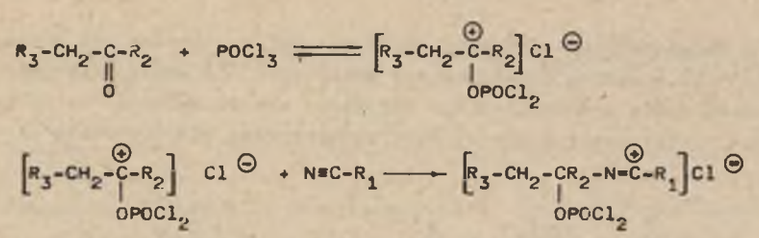


a substancje, którym przypisywano budowę γ-keto-α,β-nienasyconych imin (IV), to pochodne 4-H-1,3-oksazyny

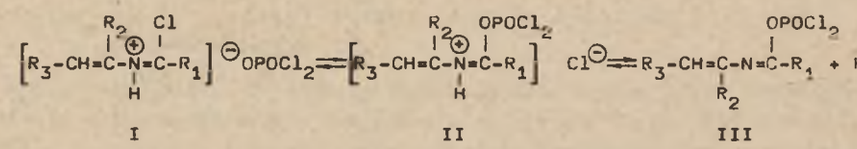


co stwierdzono dla R_1 = Ph oraz R_2 = H, Me.

Bardziej szczegółowe dane odnośnie do reaktywności związków karbonylowych z nitrylami uzyskano prowadząc badania reakcji alkiloketonów [XII--XIV] i benzyloketonów [XII, XV, XVI] z nitrylami alifatycznymi i aromatycznymi wobec $POCl_3$. Badania te wykazały, że w temperaturze wrzenia reagentów substraty reagują ze sobą w równomolowych stosunkach tworząc dichlorofosforany N-winyloimidoliowe, które znajdują się w równowadze ze swoimi chlorowodorkami lub innymi solami imoniowymi. Można więc przyjąć, że w pierwszym etapie reakcja podobna jest do reakcji Rittera

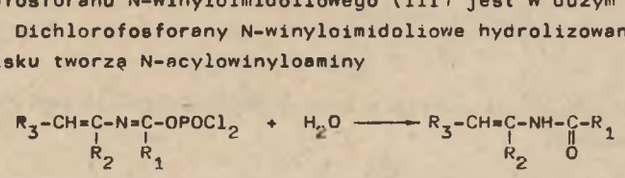


Tworzący się układ w wyniku eliminacji kwasu dichlorofosforowego ulega dalszym przekształceniom:



Co prawda badania równowag w solach imoniowych [114] wskazują, że równowaga ta powinna być przesunięta w kierunku (I), jednak w podwyższonej temperaturze, gdzie HCl opuszcza środowisko reakcji [40] utworzenie dichlorofosforanu N-winyloimidoliowego (III) jest w dużym stopniu prawdopodobne.

Dichlorofosforany N-winyloimidoliowe hydrolizowane w zasadowym środowisku tworzą N-acylowinyloaminy

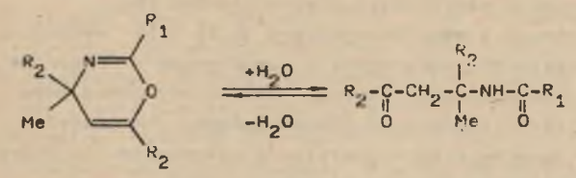


Na tej drodze wyodrębniono N-benzoilo-1-fenylowinyloaminę (R_1 = H, R_2 = = R_3 = Ph) [XII], N-benzoilo-1-(p-nitrofenylo)winyloaminę (R_1 = Ph, R_2 = = p-NO_2-C_6H_4, R_3 = H) [XII] oraz N-acetylo-2-fenylo-1-metylowinyloaminę (R_1 = R_2 = Me, R_3 = Ph) jako mieszaninę izomerów E i Z [XVI]. Jakkolwiek nie wyodrębniano innych N-acylowinyloamin na drodze zasadowej hydrolizy dichlorofosforanów N-winyloimidoliowych, otrzymanych w wyniku reakcji innych badanych ketonów alkilowych i benzylowych z nitrylami, ponieważ reakcję prowadzono dalej w kierunku azotowych układów heterocyklicznych, to jednak należy przyjąć, że jest to ogólna metoda otrzymywania tych związków [XII, XVI].

Stwierdzono również w produktach reakcji acetofenonu z acetonitrylem wobec $POCl_3$ obecność 2,4-dimetylo-4,6-difenylo-4-H-1,3-oksazyny i 3-acetamino-1,3-difenylo-1-butanonu, które tworzą się w reakcji następczej dichlorofosforanu 1-fenylowinyloacetimidoliowego z drugą cząsteczką acetofenonu [XII, XIV].

Biorąc pod uwagę fakt, że 4-H-1,3-oksazyny niezwykle łatwo hydrolizują w środowisku kwaśnym do β-acetaminoketonów [XIV, 115], jak również to, że

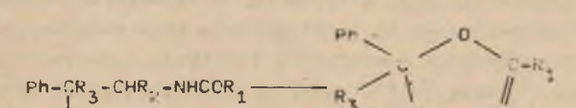
β-acetaminoketony można przeprowadzić w 4-H-1,3-oksazyny pod wpływem czynników odwadniających [115]



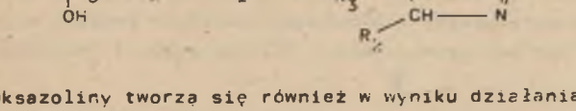
można przyjąć, że reakcja ketonów z nitrylami wobec kwasów protonowych, kwasów Lewisa lub związków typu $POCl_3$, które są zdolne do uaktywnienia grupy karbonylowej na nukleofilowy atak azotu nitrylowego, przebiegają w pierwszym etapie według mechanizmu podobnego do reakcji Rittera, a ewentualne trudności z otrzymaniem na tej drodze N-acylowinyloamin wynikają z dużej podatności pośrednich związków do wchodzenia w reakcje następcze.

3.3. Otrzymywanie N-acylostyryloamin z 2-acylamino-1-fenyloetanoli

Jedną z najpopularniejszych metod otrzymywania wiązania C=C jest odwodnienie alkoholi posiadających wodór przy węglu β wobec kwasów protonowych lub innych środków odwadniających. Łatwość odszczepienia wody wzrasta przy przechodzeniu od alkoholi pierwszorzędowych do trzeciorzędowych, a zachodzi szczególnie łatwo, kiedy tworzące się wiązanie podwójne może sprzęgać się z podwójnymi wiązaniami istniejącymi w cząsteczce [116]. Dlatego też podejmowano liczne próby odwodnienia 2-acyloamino-1-fenyloetanoli do N-acylostyryloamin, mimo tego że wyjściowe alkohole otrzymuje się przeważnie w wyniku skomplikowanych, wieloetapowych syntez [117].



Stosowanie kwasów protonowych jako katalizatorów eliminacji prowadzi do powstania oksazolin [7].



Oksazoliny tworzą się również w wyniku działania P_2O_5 i $POCl_3$ na 2-acyloamino-2-alkilo-1-fenyloetanole, jeżeli reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalników węglowodorowych [118]. Jednakże w przypadku 2-acetyloamino-1,1-difenyloetanolu i 2-acetyloamino-1,1,2-trifenylo-

etanolu, stosując analogiczne warunki reakcji, otrzymano odpowiednie N-acetylostyryloaminy [6]. Nie jest jednak wykluczone, że reakcja ta przebiega poprzez stadium zamknięcia pierścienia oksazolinowego [9].

Jak wykazały badania Krabbego i współpracowników [119] oraz Heynsa i Pyruse [120], eliminację cząsteczki wody można z powodzeniem przeprowadzić pod wpływem bromku etylomagnezowego. Na tej drodze otrzymano N-benzoilostyryloaminę, N-benzoilo-2-fenylo-2-metylowinyloaminę, N-acetylo- i N-benzoilo-2,2-difenylowinyloaminę oraz N-acetylo- i N-benzoilo-1,2,2-trifenylowinyloaminę z wydajnościami nie przekraczającymi 50%.

Jednakże najlepsze efekty osiągnęli Drefahl i Hartmann [117] prowadząc eliminację 2-acyloamino-1-fenyloetanoli we wrzącym ksylenie wobec jodu jako katalizatora i otrzymując N-acetylo-1,2-difenylowinyloaminę, N-acetylo-1-fenylo-2-(p-metoksyfenylo)winyloaminę, N-acetylo-1,2-di(p-metoksyfenylo)winyloaminę, N-acetylo-1-fenylo-2-metylo-2-(p-metoksyfenylo)winyloaminę, N-acetylo-1-fenylo-2-etylo-2-(p-metoksyfenylo)winyloaminę, N-acetylo-1,2-difenylo-2-(p-metoksyfenylo)winyloaminę, N-acetylo-1-fenylo-2,2-di(p-metoksyfenylo)winyloaminę oraz N-acetylo-2-fenylo-1,2-di(p-metoksyfenylo)winyloaminę z wydajnościami 50 do 70%.

Poza tymi metodami stosowano odwodnienie 2-acetyloamino-1,1-difenyloetanolu wobec bezwodnika kwasu octowego [120] lub odwodnienie w trakcie destylacji 2-formyloamino-1,1-difenyloetanolu [6]. Ogrzewając 2-amino-1-metylo-1-(p-metoksyfenylo)etanol z kwasem mrówkowym otrzymano bezpośrednio N-formylo-2-metylo-2-(p-metoksyfenylo)winyloaminę [121].

Prowadzone reakcje eliminacji N-acyloetanoli dotyczyły przede wszystkim związków zawierających grupę hydroksylową przy trzeciorzędowym atomie węgla związanym z dwoma pierścieniami benzenowymi. Powstające N-acylo-2,2-difenylowinyloaminy z uwagi na symetryczne podstawienie węgla 2 nie tworzą izomerów cis-trans. Budowa przestrzenna niesymetrycznie podstawionych N-acetylo-2-fenylowinyloamin otrzymanych przez Drefahla i Hartmanna [117] nie została ustalona. Ponieważ jednak wobec jodu we wrzącym ksylenie, a więc w warunkach, w których prowadzona była eliminacja, zachodzi również izomeryzacja N-acylo-2-fenylowinyloamin [VI], należało oczekiwać, że otrzymane związki będą przyjmować konfigurację izomeru bardziej trwałego energetycznie. Potwierdzeniem tego faktu było otrzymanie w omawianych warunkach (Z)-N-acetylo-1,2-difenylowinyloaminy (konfiguracja tego związku została ustalona na podstawie porównania temperatury topnienia z danymi dla izomerów otrzymanych na innej drodze [VI]), zawierającej trwały układ (E)-stilbenowy, z d,l-treo-2-acetyloamino-1,2-difenyloetanolu w reakcji eliminacji [117] jak również poprzez izomeryzację (E)-N-acetylo-1,2-difenylowinyloaminy [VI].

3.4. Inne metody otrzymywania N-acylostyryloamin

Prowadzone były próby wykorzystania do syntezy N-acylostyryloamin reakcji substytucji nukleofilowej przy winylowym atomie węgla. Prowadząc długotrwałe ogrzewanie w wysokowrzących rozpuszczalnikach węglowodorowych bromostyrenu lub jego pochodnych z ftalimidkiem potasowym lub benzamidem wobec miedzi lub jej soli [5] otrzymano N-styryloftalimid, N-benzoilostyryloaminę, N-benzoilo(p-metoksyfenylo)winyloaminę i N-benzoilo(3,4-metylenodioksyfenylo)winyloaminę. Również ogrzewanie octanu 2-fenylowinylowego z acetamidem prowadzi do powstania między innymi N-acetylostyryloaminy [33].

$$Ph\text{-}CH = CH\text{-}X + H_2NCOR_1 \longrightarrow Ph\text{-}CH = CH\text{-}NHCOR_1 + HX$$

X = Br, OCOMe

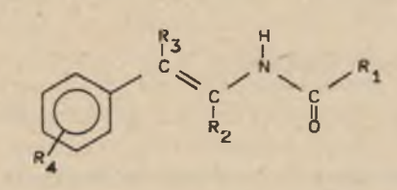
Reakcja addycji monopodstawionych amidów i laktamów do fenyloacetylenu wobec wodorku sodowego [122] prowadzi również do powstania N-styrylopochodnych.

$$Ph\text{-}C{\equiv}CH + HNR\text{-}COMe \xrightarrow{NaH} Ph\text{-}CH{=}CH\text{-}NR\text{-}COMe$$

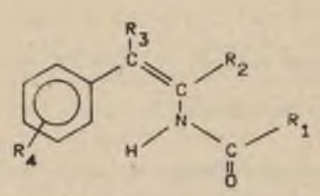
Jak wykazały badania za pomocą metod NMR i TLC otrzymane N-metylo- i N-fenylo-N-acetylostyryloamina są mieszaniną izomerów E i Z.

4. USTALENIE BUDOWY PRZESTRZENNEJ N-ACYLOSTYRYLOAMIN

N-acylostyryloaminy z uwagi na niesymetrycznie podstawione wiązanie C=C mogą występować w dwóch izomerycznych odmianach E (I) i Z (II).



I



II

Dla określenia konfiguracji poszczególnych izomerów stosowano metody NMR i UV.

Różnice w widmach NMR izomerycznych N-acylo-2-fenylowinyloamin niepodstawionych w pozycjach 1 i 2 polegają przede wszystkim na różnicach w stałych sprzężenia protonów winylowych. Zgodnie z ogólnymi zasadami [123] protony winylowe w N-acylostyryloaminach znajdujące się względem siebie w położeniu trans, wykazują większe stałe sprzężenia (ok. 15 Hz) od protonów znajdujących się w położeniu cis (8-10 Hz) [122].

W widmach NMR izomerycznych N-acylo-2-fenylowinyloamin podstawionych w pozycji 1 występują istotne różnice w wartościach przesunięć chemicznych dla protonu winylowego 2-H. Na podstawie określenia wpływu grup funkcyjnych na proton winylowy w izomerycznych N-acetylo-1-alkilo-2-fenylowinyloaminach [II] w porównaniu z wartościami przesunięć chemicznych tego protonu w styrenie i jego pochodnych [124] ustalono, że wartości δ przesunięć chemicznych dla protonu winylowego 2-H w (E)-N-acetylo-1-alkilo-2-fenylowinyloaminach wynoszą od 6.7 do 7.3 ppm, a dla izomerów o konfiguracji Z są przesunięte w kierunku silniejszego pola (δ = 5.6-5.9 ppm) [II]. Prawidłowości te zachowane są również dla pochodnych N-benzoilowych [IV].

Zastosowanie widm elektronowych do ustalenia konfiguracji N-acylostyryloamin jest przydatne zwłaszcza wtedy, gdy poszczególne izomery znacznie różnią się budową przestrzenną, ponieważ steryczne zahamowanie rezonansu układu sprzężonego powoduje wzrost energii stanu wzbudzonego w większym stopniu niż stanu podstawowego, co znajduje odbicie w przesunięciu hipsochromowym oraz zmniejszeniu intensywności pasm. Jeżeli różnice w budowie przestrzennej izomerów są niewielkie, to interpretacja widm elektronowych celem ustalenia ich konfiguracji napotyka duże trudności [II].

Porównanie widm elektronowych (E)- i (Z)-N-acetylostyryloamin [VI] wskazuje, że znaczne zmniejszenie absorpcji molowej najbardziej długofalowego maksimum w (Z)-N-acetylostyryloaminie w stosunku do koplanarnego izomeru E, spowodowane jest wychyleniem pierścienia benzenowego z płaszczyzny cząsteczki na skutek zawady przestrzennej istniejącej między grupą acetyloaminową a wodorem orto pierścienia benzenowego. Kąt skręcenia obliczony ze wzoru $\varepsilon/\varepsilon_0 = \cos^2\sigma$ [123] wynosi około 38°. Bardzo zbliżone dane spektroskopowe dla (Z)-N-acetylo-2-fenylowinyloaminy [VI] i (Z)-N-acetylo-1-alkilo-2-fenylowinyloamin [II, VI] wskazują na analogiczną budowę przestrzenną. W (E)-N-acetylo-1-metylo-2-fenylowinyloaminach [II] zaburzenia steryczne powoduje nie grupa acetyloaminowa, lecz mniej objętościowa grupa metylowa, stąd też wychylenie grupy arylowej z płaszczyzny cząsteczki zmniejsza się, co znajduje odbicie w efekcie bato- i hiperchromowym najbardziej długofalowego maksimum absorpcji. Jednakże efekt ten nie jest duży. Analogiczną budowę jak (E)-N-acetylo-1-metylo-2-fenylowinyloaminy posiadają pochodne (E)-N-benzoilowe [IV]. Wprowadzenie w pozycję 1 zamiast grupy metylowej innych grup alkilowych zwiększa w izomerach E efekt zawady przestrzennej [II].

W N-acetylo-1,2-difenylowinyloaminie najdłuższym układem sprzężonym jest układ stilbenowy, który wywiera zasadniczy wpływ na charakter widma elektronowego amidu. Duże podobieństwo widma elektronowego (E)-N-acetylo-1,2-difenylowinyloaminy do widma (Z)-stilbenu wskazuje, że płaszczyzny obydwu pierścieni benzenowych w amidzie ulegają znacznemu skręceniu w stosunku do płaszczyzny podwójnego wiązania. Natomiast (Z)-N-acetylo-1,2-difenylowinyloamina, której widmo jest bardzo zbliżone do widma (E)-stilbenu, posiada płaski układ pierścieni benzenowych [VI].

Wprowadzenie grupy metylowej lub fenylowej w pozycję 2 (E)-N-acetylo-2-fenylowinyloaminy w niewielkim tylko stopniu powoduje zmianę charakteru jej widma elektronowego. Wobec powyższego (E)-N-acetylo-2-fenylo-2-metylowinyloamina ma układ prawie koplanarny [VI], natomiast w N-acetylo-2,2-difenylowinyloaminie pierścień aromatyczny, znajdujący się aktualnie w pozycji trans do grupy acetyloaminowej, leży w płaszczyźnie wiązania etylenowego, a pierścień aromatyczny znajdujący się w pozycji cis w płaszczyźnie prostopadłej do tego wiązania [43].

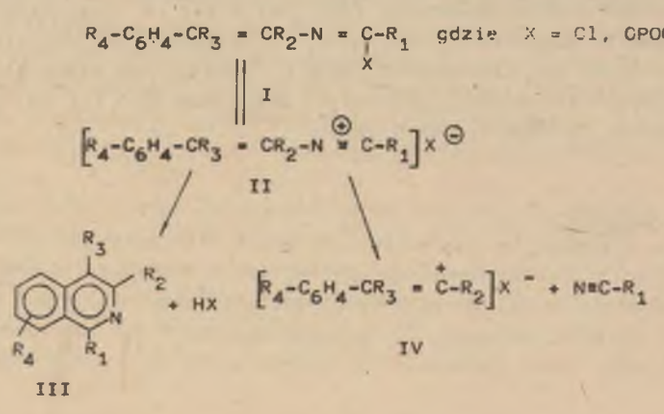
5. CYKLIZACJA N-ACYLOSTYRYLOAMIN, CHLORKÓW I DICHLOROFOSFORANÓW N-STYRYLOIMIDOLIOWYCH DO POCHODNYCH IZOCHINOLINY

W omawianych reakcjach otrzymywania N-acylostyryloamin jako produkty pośrednie tworzą się chlorki lub dichlorofosforany N-styryloimidoliowe, które analogicznie do N-acylostyryloamin ulegają cyklizacji do pochodnych izochinoliny. Fakt ten skłonił mnie do przedstawienia w niniejszym rozdziale możliwości wykorzystania w reakcji cyklizacji do układu izochinolinowego również tych związków imidoliowych.

5.1. Reakcje N-acylostyryloamin, chlorków i dichlorofosforanów N-styryloimidoliowych w podwyższonej temperaturze

N-acylostyryloaminy ogrzewane bez katalizatorów w inertnych rozpuszczalnikach są względnie trwałe. Należy przyjąć [125], że wprowadzenie do roztworu amidu pięciotlenku fosforu jako katalizatora cyklizacji stwarza możliwość powstania w pierwszym stadium reakcji fosforanów N-styryloimidoliowych.

W podwyższonej temperaturze w fosforanach, dichlorofosforanach lub chlorkach N-styryloimidoliowych (I) ulega rozerwaniu silnie spolaryzowane wiązanie C-X (gdzie X = Cl, $OPOCl_2$ lub OPO_2) [XVI, XVII, 126]. Tworzące się ambidentne kationy imoniowe (II) w wyniku wewnątrzcząsteczkowej substytucji elektrofilowej mogą cyklizować do pochodnych izochinoliny (III) [XVI-XVIII], mogą ulegać fragmentacji w wyniku heterolitycznego rozerwania wiązania C-N z wytworzeniem nitryli i karbokationów (IV) [V] (reakcja von Brauna [127]) lub tworzyć produkty samokondensacji [V].



Sprzężony układ podwójnych wiązań w kationach N-(2-fenylowinylo)-imidoliowych stabilizuje cząsteczkę i trwałość wiązania C-N jest tutaj znacznie większa niż w kationach N-(2-fenyloetylo)imidoliowych [128]. Szczególnie różnice te zaznaczają się w przypadku związków podstawionych w pozycji 1, gdzie z azotem związany jest trzeciorzędowy atom węgla.

Podstawione w pozycji 1 N-acylo-2-fenyloetyloaminy lub N-acylo-2-fenylo-2-hydroksyetyloaminy w warunkach reakcji Bischlera-Napieralskiego niezwykle łatwo ulegają reakcji fragmentacji [53, 129], co powoduje, że w wielu przypadkach nie otrzymuje się spodziewanych 3,4-dihydroizochinolin lub izochinolin podstawionych w pozycji 3 lub ich wydajności są bardzo niskie [2].

Badania reaktywności chlorków N-(2-fenylo-1-metylowinylo)acetimidoliowego i benzimidoliowego we wrzącym czterechlorku węgla [VI] wykazały, że mimo tego, iż podstawnik w pozycji 1 powoduje odkształcenie od koplanarności, a tym samym osłabione jest sprzężenie wewnątrz drobiny, heterolityczne rozerwanie wiązania C-N następuje jedynie wtedy, gdy cyklizacja kationu do pochodnych izochinoliny jest utrudniona ze względów st rycznych lub elektronowych, a szybkość fragmentacji ulega zwiększeniu z uwagi na obniżenie zasadowości nitrylu jako grupy opuszczającej. Tworzące się obok nitryli kationy karbeniowe w zależności od budowy wyjściowych związków i warunków reakcji stabilizują się tworząc fenyloacetyleny, fenyloalleny lub β-chlorostyreny [V].

Reakcja cyklizacji związków N-(2-fenylowinylo)imidoliowych jest ogólną metodą syntezy układu izochinolinowego. Jednakże szczególnie korzystne jest zastosowanie tych związków, tworzących trwałe w warunkach reakcji kationy N-(2-fenylowinylo)iminokarbeniowe, w syntezie izochinolin podstawionych w pozycji 3 [III, XVII, XVIII], ponieważ stwarza to możliwość pokonania trudności w ich otrzymywaniu, które napotyka się w przypadku zastosowania innych ogólnych metod syntezy układu izochinolinowego [2-4].

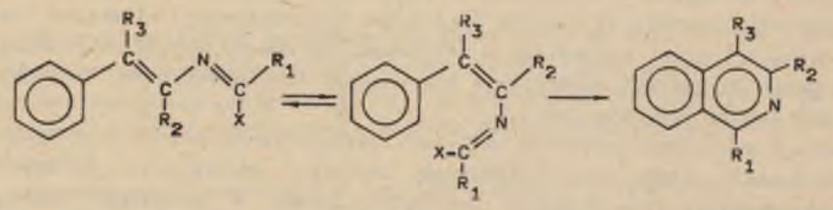
Najkorzystniejsze warunki cyklizacji związków N-(2-fenylowinylo)-imidoliowych osiąga się prowadząc ją we wrzącej dekalinie. Zastosowanie dekaliny jako medium reakcyjnego ważne jest z dwóch powodów. Stwierdzono [XVIII], że pochodne izochinoliny otrzymuje się z wyższymi wydajnościami, jeżeli cyklizację prowadzi się w temperaturze wrzenia dekaliny (185°C), a więc w temperaturze o kilkadziesiąt stopni wyższej od zwykle stosowanej w reakcji Bischlera-Napieralskiego (110-140°C). Poza tym dekalina jest związkiem niepolarnym, nie posiadającym nukleofilowych centrów, co w znacznym stopniu ogranicza uboczne reakcje fragmentacji i alkilowania rozpuszczalnika [XVII].

Cyklizacja dichlorofosforanów N-(2-fenylowinylo)imidoliowych, które otrzymuje się w reakcji benzyloketonów z nitrylami i $POCl_3$, prowadzona w środowisku stosowanego w nadmiarze tlenochlorku fosforu, z uwagi na niższą temperaturę reakcji i polarne środowisko, przebiega z niższymi wydajnościami [XVI].

5.2. Wpływ konfiguracji wiązania etylenowego w związkach N-(2-fenylowinylo)imidoliowych na przebieg reakcji cyklizacji do układu izochinolinowego

W odróżnieniu od cyklizacji N-acylo-2-fenyloetyloamin, w cyklizacji związków N-(2-fenylowinylo)imidoliowych zasadnicze znaczenie ma konfiguracja przy wiązaniu etylenowym.

Jak wykazały badania cyklizacji N-acetylo-2-fenylowinyloamin [XVIII], konfiguracja Z wiązania etylenowego jest korzystna z punktu widzenia możliwości zamknięcia pierścienia izochinolinowego. Stwarza ona warunki elektrofilowego ataku tworzącego się pośrednio kationu iminokarbeniowego na znajdujący się w niewielkiej odległości pierścień benzenowy. Nie bez znaczenia dla ułatwienia elektrofilowego ataku jest również fakt, że pierścień benzenowy z uwagi na efekt zawady przestrzennej jest wychylony z płaszczyzny cząsteczki (punkt 4). W związku z powyższym wydajności cyklizacji wszystkich badanych (Z)-N-acetylo-2-fenylowinyloamin [XVIII] (R_2 = R_3 = H; R_2 = Me, Ph; R_3 = Me, Ph) są wysokie i wahają się w granicach 60-80%.



Natomiast wydajności odpowiednich izochinolin różnią się znacznie w zależności od budowy wyjściowych (E)-N-acylo-2-fenylowinyloamin. Zależności te są ściśle związane z możliwością przemiany izomerów E w podatne do cyklizacji izomery Z.

Podatność związków na izomeryzację wokół wiązania etylenowego zależy od wysokości bariery energetycznej, jaką należy pokonać do przyjęcia przez związek pośredniego stanu wzbudzonego, a także od wzajemnego stosunku poziomów energetycznych poszczególnych izomerów, który decyduje o stosunku izomerów w stanie równowagi.

Badania wielkości energii aktywacji izomeryzacji N-acylo-2-fenylowinyloamin wokół wiązania etylenowego nie były prowadzone. Jednakże z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć na podstawie badań prowadzonych dla pochodnych kwasu cynamonowego [123], że dla koplanarnej cząsteczki (E)-N-acetylo-2-fenylowinyloaminy wartość energii aktywacji jest znaczna i wynosi około 165 kJ/mol. Powoduje to, że szybkości izomeryzacji (E)-N-acylo-2-fenylowinyloamin oraz ich pochodnych podstawionych w pozycji 2, gdzie zostaje zachowany prawie koplanarny układ cząsteczki, są w warunkach reakcji niewielkie. Znaczne różnice w poziomach energetycznych izomerów E

i Z w tych związkach wynikające z niekoplanarnej budowy izomerów Z powoduje, że równowaga w tym przypadku jest znacznie przesunięta w kierunku niepodatnego na cyklizację izomeru E. Fakty te znajdują odbicie w niskich wydajnościach izochinolin uzyskiwanych w wyniku cyklizacji (E)-N-acylo-2-fenylowinyloamin i ich pochodnych podstawionych w pozycji 2. W wyniku cyklizacji (E)-N-acetylostyryloaminy [XVIII] i (E)-N-fenacylostyryloaminy [13] uzyskano odpowiednie izochinoliny z wydajnościami nie przekraczającymi 10%, a cyklizacja (E)-N-acetylo-2-fenylo-2-metylowinyloaminy [XVIII] przebiegała z wydajnością około 15%. Również Bamberger i Goldschmidt [11, 12] wychodząc z oksymów aldehydu cynamonowego oraz benzylidenoacetonu otrzymali izochinolinę i 1-metyloizochinolinę z niskimi wydajnościami, nie przekraczającymi 10%.

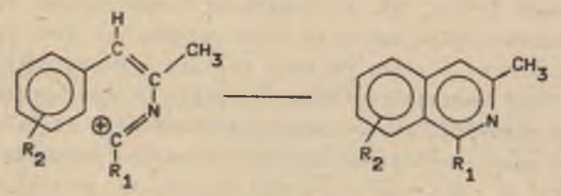
Energia aktywacji izomeryzacji może ulec znacznemu obniżeniu poprzez podwyższenie poziomu energetycznego izomeru ulegającego izomeryzacji (w tym przypadku izomeru E) na skutek obecności zawady przestrzennej bądź też poprzez wpływ podstawników powodujących polaryzację podwójnego wiązania. Wpływy te zaobserwowano w wyraźny sposób w (E)-N-acylo-1-alkilo-2-fenylowinyloaminach [XVIII, V]. Na podstawie badań metodą TLC [58, 130] stwierdzono, że izomeryzacja zachodzi tutaj szybko i stan równowagi (w którym stosunek izomerów z uwagi na małe różnice w ich budowie przestrzennej wynosi około 1:1) zostaje zachowany w czasie całego procesu cyklizacji. Dużo większa szybkość izomeryzacji w stosunku do szybkości cyklizacji w przypadku N-acylo-1-alkilo-2-fenylowinyloamin powoduje, że wszystkie badane izomery E (R_1 = Me, R_2 = Me, Et, Pr, Bu [XVIII]; R_1 = Ph, R_2 = Me [V]) cyklizują z równie wysoką wydajnością (60-80%) jak izomery Z.

5.3. Wpływ podstawników obecnych w pierścieniu benzenowym związków N-(2-fenylowinylo)imidoliowych na przebieg reakcji cyklizacji do układu izochinolinowego

Cyklizacja N-acylo-2-fenyloetyloamin w warunkach reakcji Bischlera-Napieralskiego uważana jest powszechnie za reakcję elektrofilowej substytucji aromatycznej [2], w której rolę czynnika elektrofilowego spełnia tworzący się pośrednio ambidentny kation nitryliowy [128, 129]. Jednakże mimo bardzo licznych przykładów cyklizacji N-acylo-2-fenyloetyloamin podstawionych w pierścieniu benzenowym brak jest prac charakteryzujących wpływ tych podstawników na przebieg reakcji. Biorąc pod uwagę fakt, że efekty wywierane przez podstawniki obecne w pierścieniu benzenowym w bardzo niewielkim stopniu oddziaływują na kation iminokarbeniowy oddzielony od pierścienia benzenowego grupą etylową [131], można się tutaj spodziewać korelacji z wielkościami σ^+ przy znacznych ujemnych wartościach ρ, charakterystycznych dla międzycząsteczkowych reakcji elektrofilowej substytucji aromatycznej. Może to znaleźć częściowe potwierdzenie w tym, że 3,4-dihydroizochinoliny otrzymuje się z wysokimi wydajnościami wtedy, gdy

pierścień aromatyczny amidu jest uaktywniony na atak kationu iminokarbeniowego przez elektronodawcze grupy znajdujące się w położeniu meta. Obecność podstawników dezaktywujących położenie orto pierścienia (p-MeO, p-, m-NO_2) powoduje, że amidy te w ogóle nie cyklizują lub wydajności cyklizacji są znikome [2].

Jak wykazały badania cyklizacji chlorków i dichlorofosforanów N-(2-fenylo-1-metylowinylo)benzimidoliowych (R_1 = Ph) [III, XVI] i acetimidoliowych (R_1 = Me) [XVI, XVII], gdzie problem konfiguracji przy wiązaniu etylenowym nie odgrywa roli z uwagi na dużą w tym przypadku szybkość izomeryzacji, efekty elektronowe podstawników obecnych w pierścieniu benzenowym (R_2 = o-, m-, p-Cl, o-, m-, p-MeO, o-, p-NO_2, m-, p-Me) w reakcji wewnątrzcząsteczkowej substytucji elektrofilowej tworzących się pośrednio kationów N-(2-fenylowinylo)iminokarbeniowych nie ograniczają się jedynie do zmian gęstości elektronowej w obrębie pierścienia benzenowego, lecz poprzez sprzężony układ wiązań oddziałują także na elektrofilową aktywność kationu karbeniowego.



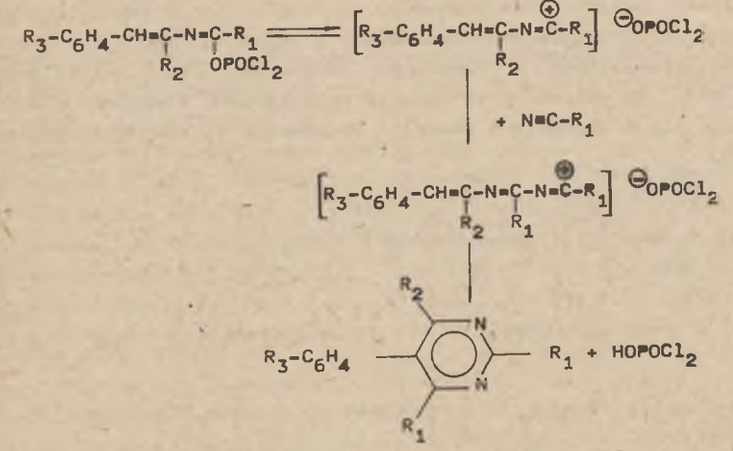
Ten ostatni efekt znaczny dla podstawników znajdujących się w pozycji para, dla podstawników w pozycji orto zostaje ograniczony ze względów sterycznych.

Fakty te znajdują odbicie w różnicach, jakie występują w wydajnościach pochodnych izochinoliny otrzymanych w wyniku cyklizacji związków N-(2-fenylowinylo)imidoliowych i pochodnych 3,4-dihydroizochinoliny powstających podczas cyklizacji N-acylo-2-fenyloetyloamin. Przykładowo chlorek N-(2-metylo-2-p-nitrofenylowinylo)benzimidoliowy cyklizuje z wydajnością powyżej 30% [III], ponieważ grupa nitrowa w tym przypadku nie tylko dezaktywuje pierścień benzenowy, co zmniejsza szybkość cyklizacji, lecz wywiera również przeciwstawne, zwiększające szybkość cyklizacji oddziaływanie powodujące wzrost elektrofilowej aktywności kationu karbeniowego. Ponieważ w N-benzoilo-2-p-nitrofenyloetyloaminie ten ostatni efekt nie występuje, cyklizacja zachodzi tutaj z wydajnością jedynie 1,9% [2].

5.4. Reakcje dichlorofosforanów N-winyloimidoliowych z nitrylami i ketonami wobec $POCl_3$

Dichlorofosforany N-(2-fenylowinylo)imidoliowe powstające w reakcji nitryli z ketonami wobec $POCl_3$, w warunkach reakcji mogą nie tylko cykli-

zować do pochodnych izochinoliny i ulegać reakcjom fragmentacji lub samokondensacji. Tworzące się pośrednio kationy N-(2-fenylowinylo)iminokarbeniowe mogą reagować również ze znajdującymi się w środowisku reakcji nitrylami, co prowadzi w efekcie do powstania układu pirymidynowego [XV, XVI].

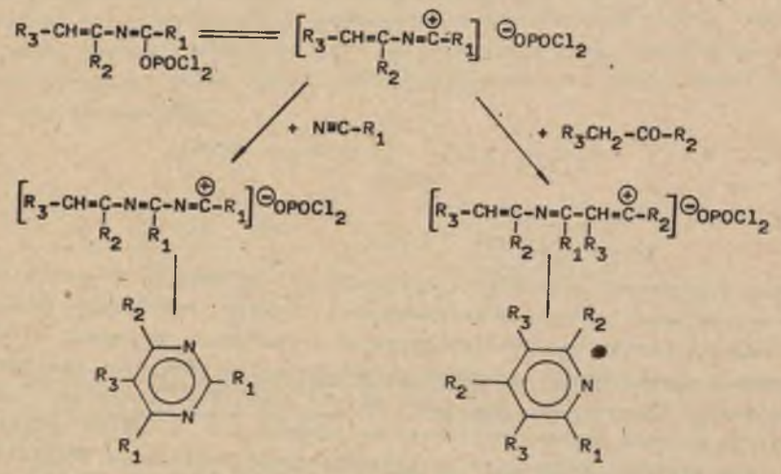


Wydajności otrzymanych pochodnych izochinoliny i pirymidyny znacznie różnią się w zależności od budowy stosowanych w reakcji substratów. Jak wykazały badania reakcji benzyloalkiloketonów z różnymi nitrylami [XVI], wzrost zawady przestrzennej spowodowany zwiększeniem objętości podstawników R_1 i R_2 (R_1 = H, Me, CH_2 - Ph, Ph; R_2 = Me, Et) zmniejsza szybkość reakcji kationu iminokarbeniowego do pirymidyn w o wiele większym stopniu, niż szybkość zamknięcia pierścienia izochinolinowego. Potwierdzeniem tego efektu jest zwiększenie stosunku izochinolin do pirymidyn przy równoczesnym spadku ich sumarycznej wydajności.

Podstawniki obecne w pierścieniu benzenowym (R_3 = H, o-, m-, p-Cl, m-, p-Me, o-, m-, p-MeO) kationów N-(2-fenylowinylo)iminokarbeniowych poprzez oddziaływanie na zmianę gęstości elektronowej w obrębie pierścienia benzenowego oraz na elektrofilową aktywność kationu karbeniowego, mają istotny wpływ na szybkości reakcji cyklizacji do izochinolin oraz reakcji z nitrylami prowadzącej do pirymidyn [XVI]. Efekty elektronowe podstawników powodujące zmniejszenie ładunku dodatniego kationu iminokarbeniowego zmniejszają szybkości reakcji otrzymywania izochinolin i pirymidyn, co powoduje spadek wydajności obu zasadowych produktów. Natomiast efekty zmniejszające gęstość elektronową w położeniu orto pierścienia benzenowego wpływają jedynie na zmniejszenie szybkości cyklizacji do izochinolin, powodując obniżenie ich wydajności. Efekty odwrotne powodują wzrost wydajności odpowiednio izochinolin i pirymidyn lub tylko izochinolin. W zależności od rodzaju podstawnika i jego położenia w pierścieniu efekty su-

mują się bądź są przeciwstawne, co ma istotny wpływ na wzajemne wydajności otrzymywanych zasadowych produktów reakcji.

Jak stwierdzono [XII-XIV], tworzenie się pierścienia pirymidynowego w reakcji ketonów z nitrylami wobec $POCl_3$ jest reakcją ogólną. Reakcji tej ulegają nie tylko benzyloketony, ale również ketony dialkilowe lub alkiloarylowe. Jeżeli jednak w tym przypadku szybkość reakcji tworzącego się pośrednio kationu N-winyloiminokarbeniowego z nitrylem zmniejsza się na skutek efektów sterycznych i obniżenia zasadowości azotu nitrylowego (R_1 = CH_2Ph, Ph), to możliwa jest reakcja tego kationu z węglem α ketonu znajdującego się w środowisku reakcji, prowadząca do powstania pochodnych pirydyny.



R_1 = Me, Et, CH_2Ph, Ph, p-MeO-C_6H_4

R_2 = Me, Ph, p-Cl-C_6H_4, p-NO_2-C_6H_4

R_3 = H, Me

Tworzenia się układu pirydynowego nie obserwowano w reakcji benzyloketonów z nitrylami.

6. LITERATURA

1. Shamma M., The Isoquinoline Alkaloids, Academic Press, New York 1972.
2. Whaley W.M., Govindachari T.R., Org. Reactions, 6, 74 (1951).
3. Ibid., 6, 177 (1951).
4. Geneler W.J., Org. Reactions, 6, 219 (1951).
5. Rosenmund K.W., Nothnagel M., Riesenfeld H., Ber., 60B, 392 (1927).
6. Krabbe W., Böhlk H.H., Schmidt K.H., Ber., 71, 64 (1938).
7. Krabbe W., Eisenlohr W., Schöne H.G., Ber., 73B, 656 (1940).
8. Goszczyński S., Kopczyński T., J. Org. Chem., 38, 1245 (1973).
9. Ardabilchi N., Fitton O.A., J. Chem. Research (S), 1979, 310.
10. Kopczyński T., Goszczyński S., Materiały Zjazdu PTCh i SITPCh, Wrocław 1979, 1/2/13.
11. Bamberger E., Goldschmidt C., Ber., 27, 1954 (1894).
12. Goldschmidt C., Ber., 28, 818 (1895).
13. Krabbe W., Schmidt K.H., Eisenlohr W., Ber., 74, 1905 (1941).
14. Freudenberg K., Stereochemie, Deutlicke S., Leipzig-Wien 1933, s. 981.
15. Unterhalt B., "Oximes" w "Methodicum Chimicum" t. 6, Wyd. Zymalkowski F., Academic Press, New York 1975, s. 403.
16. Donamura L.G., Heldt W.Z., Org. Reactions, 11, 1 (1960).
17. De Mayo P. (Ed.), Molecular Rearrangements, Interscience Publishers, New York 1963, t. 1, s. 483.
18. Suwiński J., Zesz. Nauk. Politechniki Śląskiej, Chemia 82, 7 (1977).
19. Suwiński J., Troszkiewicz Cz., Roczniki Chem., 46, 1077 (1972).
20. Goszczyński S., Zesz. Nauk. Politechniki Śląskiej, Chemia 25, 1 (1964).
21. Unterhalt B., Arch. Pharm., 299, 626 (1966).
22. Black W.B., Lutz R.E., J. Am. Chem. Soc., 77, 5134 (1955).
23. Bogert M.T., Dawidson D., J. Am. Chem. Soc., 54, 334 (1932).
24. Glinka J., Polish J. Chem., 53, 2134 (1979).
25. Suwiński J., Roczniki Chem., 42, 1893 (1968).
26. Unterhalt B., Arch. Pharm., 311, 262 (1978).
27. Andrisano A., Pappalardo G., Gazz. chim. ital., 88, 113 (1958).
28. Unterhalt B., Koehler H., Reinhold H.J., Arch. Pharm., 311, 604 (1978).
29. Unterhalt B., Arch. Pharm., 299, 274 (1966).
30. Witczak Z., Królikowska M., Polish J. Chem., 53, 1033 (1979).
31. Blatt A.H., Stone J.F., J. Am. Chem. Soc., 53, 4134 (1931).
32. Zieliński W., dane niepublikowane.
33. Auwers K., Brink H., J. prakt. Chem., 133, 154 (1932).
34. Goszczyński S., Zieliński W., Prace Zjazdu PTCh, Szczecin 1966, 24.
35. Zieliński W., Goszczyński S., Zesz. Nauk. Politechniki Śląskiej, Chemia 39, 59 (1967).

36. Auwers K., Seyfried M., Ann. Chem., 484, 178 (1930).
37. Unterhalt B., Arch. Pharm., 299, 608 (1966).
38. Ibid., 300, 748 (1967).
39. Unterhalt B., Reinhold H.J., Arch. Pharm., 308, 41 (1975).
40. Grdinic N., Hahn V., J. Org. Chem., 30, 2381 (1965).
41. Coleman G.H., Pyle R.E., J. Am. Chem. Soc., 68, 2007 (1946).
42. Corbett R.E., Davey C.L., J. Chem. Soc., 1955, 296.
43. Zieliński W., Praca doktorska (1968).
44. Pappalardo G., Gazz. chim. ital., 89, 1736 (1959).
45. Angeloni A.S., Pappalardo G., Ann. chim. (Roma), 53, 641 (1963).
46. Goszczyński S., Zieliński W., Zesz. Nauk. Politechniki Śląskiej, Chemia 24, 239 (1964).
47. Goszczyński S., Rusińska-Roszak D., Łożyński M., Polish J. Chem., 53, 849 (1979).
48. Goszczyński S., Zieliński W., Zesz. Nauk. Politechniki Śląskiej, Chemia 39, 53 (1967).
49. Bonner T.G., Barnard M., J. Chem. Soc., 1958, 4176.
50. Jencks W.P., Progress in Physical Organic Chemistry, Ed. Cohen S.G., Taft R.W., Interscience Publishers, New York - 1963, s. 342.
51. Hudson R.F., Moss G., J. Chem. Soc., 1962, 3599.
52. Ugi J., Beck F., Fetzer U., Chem. Ber., 95, 126 (1962).
53. Prajsnar B., Zesz. Nauk. Politechniki Śląskiej, Chemia 20, 1 (1963).
54. Eilingsfeld H., Seefelder M., Weidinger H., Angew. Chem., 72, 836 (1960).
55. Auwers K., Brink H., Ann. Chem., 493, 218 (1932).
56. Blatt A.H., J. Am. Chem. Soc., 53, 1133 (1931).
57. Witczak Z., Królikowska M., Polish J. Chem., 52, 2479 (1978).
58. Troszkiewicz Cz., Suwiński J., Zieliński W., Chem. Anal., 12, 633 (1967).
59. Goszczyński S., Zieliński W., Chem. Anal., 8, 925 (1963).
60. Huisgen R., Witte J., Ugi I., Chem. Ber., 90, 1844 (1957).
61. Chapman A.W., Fidler F.A., J. Chem. Soc., 1936, 448.
62. Scott P.T., Pearson D.E., Bircher L.J., J. Org. Chem., 19, 1815 (1954).
63. Huisgen R., Witte J., Jira W., Ann., 604, 191 (1957).
64. Pearson D.E., Cole W.E., J. Org. Chem., 20, 488 (1955).
65. Pearson D.E., Baxter J.F., Martin J.C., J. Org. Chem., 17, 1511 (1952).
66. Chapman A.W., Howis C.C., J. Chem. Soc., 1933, 806.
67. Chapman A.W., J. Chem. Soc., 1934, 1550.
68. Zieliński W., Goszczyński S., Prace Zjazdu PTCh, Gdańsk - 1968, 379.
69. Vineard Bd., Knowles W.S., Sabacky M.J., Bachmán G.L., Weinkauff D.J., J. Am. Chem. Soc., 99, 5946 (1977).
70. Unterhalt B., Reinhold H.J., Arch. Pharm., 308, 346 (1975).
71. Auwers K., Müler H., J. prakt. Chem., 137, 102 (1933).
72. Cordes E.H., Jencks W.P., J. Am. Chem. Soc., 85, 2843 (1963).
73. Ibid., 84, 832, 4319 (1962).
74. Willi A.V., Helv. Chim. Acta, 39, 1193 (1956).
75. Willi A.V., Robertson R.E., Can. J. Chem., 31, 361 (1953).

76. Teysseyre J., Arriau J., Dargelos A., Elguero J., Katritzky A.R., Bull. soc. chim. Belg., 85, 39 (1976).
77. Brown N.M.D., Nonhebel D.C., Tetrahedron, 24, 5655 (1968).
78. Baldwin S., J. Org. Chem., 26, 3288 (1961).
79. Freeman J.P., Emmons W.D., J. Am. Chem. Soc., 78, 3405 (1956).
80. Dębrowska-Urbańska H., Katritzky A.R., Urbański T., Tetrahedron, 25, 1617 (1969).
81. Krabbe W., Seher A., Polzin E., Ber., 74, 1892 (1941).
82. Ahlbrecht H., Rauchschwalbe G., Tetrahedron Lett., 51, 4897 (1971).
83. Ahlbrecht H., Fischer S., Tetrahedron, 26, 2837 (1970).
84. Reich A., Monatsh., 25, 933 (1904).
85. Du Mont H.L., Ratzel G., Ber., 72B, 1500 (1939).
86. Imoto M., Kobeyashi M., Bull. Chem. Soc. Japan, 33, 1651 (1960).
87. Ungelstad J., de Jonge J., Rec. trav. chim., 76, 919 (1957).
88. Weygand F., Steglich W., Lengyel I., Frauenberger F., Maierhofer A., Oettmeier W., Ber., 99, 1944 (1966).
89. Newallis P.E., Rumanowski E.J., J. Org. Chem., 29, 3114 (1964).
90. Challis B.C., Challis J.A., The Chemistry of Amides, Wyd. Zabicky J., Interscience Publishers, London 1970, s. 754.
91. Zaugg H.E., Martin W.B., Org. Reactions, 14, 52 (1965).
92. Mehra R.K., Pandya K.C., Proc. Indian Acad. Sci., 10A, 279 (1939) [C.A., 34, 1980 (1940)], ibid., 10A, 285 (1939) [C.A., 34, 1981 (1940)].
93. Manzur M., Pandya K.C., Proc. Indian Acad. Sci., 10A, 282 (1939) [C.A., 34, 1980 (1940)].
94. Eiden F., Nagar B.S., Arch. Pharm., 296, 445 (1963).
95. Giger R., Ben-Ishai D., Isr. J. Chem., 5, 253 (1967).
96. Zehavi U., Ben-Ishai D., J. Org. Chem., 26, 1097 (1961).
97. Möhrle H., Kilian R., Arch. Pharm., 300, 917 (1967).
98. Eiden F., Nagar B.S., Arch. Pharm., 296, 548 (1963); ibid., 297, 367 (1964).
99. Koyama T., Hirota T., Matsumoto S., Yamato M., Yakugaku Zasshi, 92, 1233 (1972).
100. Koyama T., Hirota T., Shinohara Y., Matsumoto S., Ohmori S., Yamato M., Chem. Pharm. Bull., 23, 2029 (1975).
101. Bieron J.F., Dinan F.J., The Chemistry of Amides, Wyd. Zabicky J., Interscience Publishers, London - 1970, s. 284.
102. Mowry D.T., Chem. Rev., 42, 257 (1948).
103. Ivanov C., Angelova G., Compt. rend. Acad. Bulgare Sci., 19, 739 (1966).
104. Popandova K.V., Ivanov C., ibid., 24, 621 (1971).
105. Org. Synth. III Coll. Vol., 715.
106. Di Biase S.A., Lipisko B.A., Haag A., Wolak R.A., Gokel G.W., J. Org. Chem., 44, 4640 (1979).
107. Krimen L.I., Cota D.J., Org. Reactions, 17, 213 (1969).
108. Zilberman E.N., Usp. Chim., 29, 709 (1960).
109. Zilberman E.N., Rieakcii nitrilov, Moskva 1972, s. 289.
110. Chorlin A.J., Cizov O.S., Kocetkov N.K., Z. Obsc. Chim. 29, 3411 (1959).

111. Bruson H.A., Riener E., Riener T., J. Am. Chem. Soc., 70, 483 (1948).
112. Barluenga J., Fustero S., Rubio V., Gotor V., Synthesis, 1977, 780.
113. Auricchio S., Vajna De Pava O., Vara E., Synthesis 1979, 116.
114. Rabiller C., Renou J.P., Martin G.J., J. Chem. Soc., 1977, 536.
115. Lora-Tamayo M., Madronero R., Munoz G.G., Leippand H., Chem. Ber., 97, 2234, 2244 (1964).
116. Saunders W.H., The Chemistry of Alkenes. Wyd. Petai S., Interscience Publishers, New York 1964, s. 149.
117. Drefahl G., Hartmann M., Ann., 589, 85 (1954).
118. Ardabilchi N., Fitton O.A., Frost J.R., Oppong-Boachie F.K., J.Chem. Soc. Perkin Trans., 1979, 539.
119. Krabbe W., Polzin E., Culemeyer K., Ber., 73B, 652 (1940).
120. Heyns K., Pyrus W., Chem. Ber., 88, 678 (1955).
121. Jones G., J. Chem. Soc., 1960, 1918.
122. Möhrle H., Kilian R., Tetrahedron, 25, 5745 (1969).
123. Staab H.A., Wstęp do teoretycznej chemii organicznej, PWN, Warszawa 1962.
124. Tobey S.W., J. Org. Chem., 34, 1281 (1969).
125. Kirby A.J., Warren S.G., The Organic Chemistry of Phosphorus, Elsevier Publishing Comp., Amsterdam - 1967, s. 384.
126. Bonnet R., "Imidoyl Halides" w "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", Wyd. Patai S., Interscience Publishers, New York 1970, s. 597.
127. Vaughan W.R., Carlson R.D., J. Am. Chem. Soc., 84, 769 (1962).
128. Fodor G., Gal J., Phillips B.A., Angew. Chem., 84, 947 (1972).
129. Gal J., Weinkam R.J., Castagnoli N., J. Org. Chem., 39, 418 (1974).
130. Troszkiewicz Cz., Suwiński J., Zieliński W., Chem. Anal., 13, 3 (1968).
131. Hammett L.P., Fizyczna chemia organiczna, PWN, Warszawa 1976, s. 341.
132. Johnson C.D., The Hammett Equation, Cambridge University Press 1973.

Studia nad syntezą N-acylostyryloamin i ich cyklizacją do pochodnych izochinoliny

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

Niniejsza rozprawa napisana na podstawie wyników opublikowanych uprzednio badań własnych autora oraz danych literaturowych, dotyczy głównie zagadnień związanych z syntezą N-acylostyryloamin, ich budową przestrzenną oraz możliwościami powstania układu izochinolinowego w wyniku cyklizacji związków mogących tworzyć kationy N-(2-fenylowinylo)iminokerbeniowe.

N-acylostyryloaminy otrzymuje się głównie w wyniku przegrupowania Beckmanna oksymów β-fenylo-α,β-nienasyconych związków karbonylowych, poprzez reakcje związków benzylokarbonylowych z czynnikami nukleofilowymi zawierającymi atom trójwiązalnego azotu oraz w reakcji eliminacji N-arylo-2-fenylo-2-hydroksyetyloamin.

W pracy przedstawiono aktualne poglądy na mechanizm przegrupowania Beckmanna β-fenylo-α,β-nienasyconych ketoksymów wykazując, że trudności w otrzymaniu na tej drodze N-acylostyryloamin wiązały się nie z reakcją fragmentacji amidów, jak sądzono poprzednio, lecz z niezwykłą podatnością N-acylostyryloamin na hydrolizę, wynikającą z możliwości występowania tautomerii enamidowo-imidowej w tej grupie związków w środowisku kwaśnym. Określono warunki reakcji, w których zostaje zachowana stereospecyficzność przegrupowania oraz warunki, w których następuje izomeryzacja wiązania oksiminowego w wyjściowych oksymach oraz wiązania etylenowego w N-acylostyryloaminach. Stwierdzono zależność pomiędzy stosunkami tworzących się izomerycznych amidów a szybkościami przegrupowania izomerycznych oksymów i budową przestrzenną amidów.

Scharakteryzowano reakcje związków benzylokarbonylowych z amoniakiem, niepodstawionymi amidami i nitrylami prowadzące do N-acylostyryloamin. Wskazano na wspólne cechy i różnice w reaktywności amoniaku i amidów ze związkami karbonylowymi. Omówiono zagadnienie tautomerii iminowo-enaminowej występujące w tworzących się styryloaminach i ich N-acylowych pochodnych. Wykazano, że nitryle reagują ze związkami karbonylowymi wobec kwasów protonowych, kwasów Lewisa i $POCl_3$ według mechanizmu właściwego dla reakcji Rittera.

Omówiono reakcję eliminacji N-acylo-2-fenylo-2-hydroksyetyloamin do N-acylostyryloamin. Wskazano warunki reakcji, w których nie zachodzą uboczne reakcje tworzenia się oksazolin.

Przedstawiono metody ustalania konfiguracji wiązania etylenowego w N-acylostyryloaminach. Omówiono wpływ podstawników przy wiązaniu etylenowym na budowę przestrzenną izomerycznych N-acylostyryloamin.

Jak wykazano, N-acylostyryloaminy wobec katalizatorów typowych dla reakcji Bischlera-Napieralskiego oraz estry N-acylo-2-fenylowinyloimidoliowe otrzymane jako produkty pośrednie w omawianych powyżej reakcjach, tworzą ambidentne kationy N-styryloimidoliowe, które mogą w reakcji wewnątrzcząsteczkowej elektrofilowej substytucji aromatycznej cyklizować do pochodnych izochinoliny lub mogą ulegać takim reakcjom ubocznym, jak fragmentacja von Brauna lub samokondensacja.

Ustalono, że trwałość kationów N-styryloimidoliowych jest większa niż kationów N-(2-fenyloetylo)imidoliowych tworzących się w typowej reakcji Bischlera-Napieralskiego, co pozwala otrzymać pochodne izochinoliny z dobrymi wydajnościami nawet w tych przypadkach, w których N-acylo-2-fenyloetyloaminy dają jedynie produkty fragmentacji. Scharakteryzowano wpływ konfiguracji wiązania etylenowego oraz wpływ efektów elektronowych wywieranych przez podstawniki obecne w pierścieniu aromatycznym związków N-(2-fenylowinylo)imidoliowych na łatwość cyklizacji tych związków do układu izochinolinowego.

Omówiono możliwości reakcji kationów N-styryloimidoliowych z nitrylami i ketonami (w niektórych przypadkach obecnymi w środowisku reakcji) prowadzących do powstania pochodnych pirymidyny i pirydyny.

Исследования синтеза N-ацилстириламинов и их циклизации до производных изохинолина

Р е з ю м е

Настоящая диссертация написана на основании собственных изданных раньше работ автора и других литературных данных. Она касается главным образом вопроса синтеза N-ацилстириламинов, их пространственной структуры и возможности стоения изохинолинов путём циклизации соединений, которые легко превращаются в N-стирилиминокарбокатионы.

N-ацилстириламины получается главным образом методом бекмановской перегруппировки оксимов β-фенил-α,β-ненасыщенных кетонов, путём воздействия нуклеофилов содержащих атом азота на бензилкарбонильные соединения и в реакции элиминирования N-ацил-2-фенил-2-гидроксиэтиламинов.

В диссертации рассматриваются актуальные взгляды на механизм бекмановской перегруппировки β-фенил-α,β-ненасыщенных кетоксимов. Показано, что затруднения в получении N-ацилстириламинов были связаны не с реакцией расщепления амидов, как прежде предполагали, но способность N-ацилстириламинов к необычному гидролизу, который возможный вследствие существования амид-имидной таутомерии в этой группе соединений в кислой среде. Установлено условия перегруппировки, в которых реакция стереоспецифическая, и условия в которых происходит изомеризация двойной связи C = N в оксимах и C = C в амидах.

Приводятся характеристики реакции бензилкарбонильных соединений с аммиаком, амидами и нитрилами. Обслужено имино-энаминовую таутаметрию в полученных стириламинах и их N-ацил-замещенных производных. Было определено, что нитрилы реагируют с карбонильными соединениями в присутствии кислот, кислот Люиса и $POCl_3$ по механизму реакции Риттера.

Обсуждено реакцию элиминирования N-ацил-2-фенил-2-гидроксиэтиламинов до N-ацилстириламинов. Даются условия, в которых реакции элиминирования не сопровождает побочная реакция получения оксазолинов.

Были рассмотрены методы установления конфигурации двойной этиленовой связи в N-ацилстириламинах. Обсуждается влияние конфигурации этиленовой связи и влияние находящихся при этой связи заместителей на пространственную структуру амидов. Как показывается, N-ацилстириламины в присутствии катализаторов типичных для реакции Бишлера-Напиральского, и сложные эфиры N-ацил-2-стирилимидолевых соединений могут легко создавать N-стирилимодолевые катионы, которые могут во внутримолекулярной реакции электрофильного ароматического замещения циклизовать до изохинолинов, либо могут подвергаться таким побочным реакциям, как реакции расщепления связи C = N и реакции конденсации.

Было установлено, что прочность N-стирилимидолевых катионов более прочная N-2-фенилэтилимидолевых катионов, которые получаются в типичной реакции Бишлера-Напиральского. Потому в этом случае получается изохинолины с хорошими выходами даже в том случае, когда N-ацил-2-фенилэтиламины образуют только продукты расщепления связи C-N.

Приводится характеристику влияния конфигурации этиленовой связи и электронных эффектов заместителей находящихся в бензольном кольце N-стирилимидолевых соединений на способность этих соединений к циклизации до изохинолинов.

Обсуждается возможность хода реакции N-стирилмидолевых катионов с нитрилами и кетонами, вследствие чего получается пиримидины и пиридины.

Studies on synthesis of N-acylstyrylamines and their cyclization to isoquinoline derivatives

S u m m a r y

This dissertation has been written basing on literature data and the author's previously published results. It mainly refers to the problems of N-acylstyrylamines synthesis, their spatial structures and isoquinoline moiety formation as a result of cyclization of the compounds capable to form N-(2-phenylvinyl)iminocarbenium cations.

N-acylstyrylamines are principally obtained by means of Beckmann rearrangement reaction of oximes of β-phenyl-α,β-unsaturated carbonyl compounds, the reactions of benzylcarbonyl compounds with nucleophilic agents containing three bondable nitrogen atom and the elimination reaction of N-acyl-2-phenyl-2-hydroxyethylamines.

This paper presents current concepts on the mechanism of the Beckmann rearrangement reaction of β-phenyl-α,β-unsaturated ketoximes. It has been found that the difficulties of preparing the N-acylstyrylamines are not due to fragmentation reaction of amides, as considered previously, but to an exceptional susceptibility of N-acylstyrylamines to hydrolysis. This susceptibility is caused by possible enamide-imide tautomerism of these compounds in acidic medium. The reaction conditions have been characterized both when the rearrangement stereospecificity was kept unchanged and the isomerizations of oxyimine and ethylenic bonds occured in initial oximes and N-acylstyrylamines, respectively. The ratios of being formed isomeric amides have been correlated with the rearrangement rates of isomeric oximes and spatial structure of amides.

The reactions of benzylcarbonyl compounds with ammonia, unsubstituted amides and nitriles yielding in N-acylstyrylamines have been presented. Common properties and differences in reactivities of ammonia and amides with carbonyl compounds have been pointed out. The imine-enamine tautomerism occuring in styrylamines and their N-acyl derivatives being formed have been also discussed. It has been proved that nitriles react with carbonyl compounds in the presence od protophilic acids, Lewis acids and $POCl_3$ according to the mechanism, proper for Ritter's reaction.

The elimination reaction of N-acyl-2-phenyl-2-hydroxyethylamines to N-acylstyrylamines has been described. The reaction conditions where are no side reactions of forming the oxazolines have been given.

Methods for determining the ethylenic bond configuration in N-styrylamines have been characterized. The effect of ethylenic bond configuration and its pendant substituents on spatial structure of N-acylstyrylamines has been discussed.

As has been proved, both N-acylstyrylamines in the presence of catalysts specific for the Bischler-Napieralski reaction and N-acyl-2-phenylvinylimidoyl esters obtained as intermediate products form ambident N-styrylimidoyl cations which may subsequently cyclize to isoquinoline derivatives in the course of intramolecular aromatic electrophilic substitution or undergo side reactions such as von Braun fragmentation or self-condensation.

It has been found out that the stability of N-styrylimidoyl cations is greater that that of N-(2-phenylethyl)imidoyl cations being formed in the typical Bischler-Napieralski reaction. It enables to obtain isoquinoline derivatives with good yields even in cases, when N-acyl-2-phenylethylamines yield only fragmentation products. The effects of ethylenic bond configuration and electronic effects of substituents present at an aromatic ring of N-(2-phenylvinyl)imidoyl compounds on their cyclization to the isoquinoline moiety have been characterized.

The application of N-styrylimidoyl cations with nitriles and ketones which in some cases are present in the reaction mixture for preparing pyrimidine and pyridine derivatives has been considered.

KT 14

BIBLIOTEKA GŁÓWNA
Politechniki Śląskiej
P 3345/81/101

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

44-100 Gliwice — Księgarnia nr 096, ul. Konstytucji 14 b
44-100 Gliwice — Spółdzielnia Studencka, ul. Wrocławska 4 a
40-950 Katowice — Księgarnia nr 015, ul. Żwirki i Wigury 33
40-096 Katowice — Księgarnia nr 005, ul. 3 Maja 12
41-900 Bytom — Księgarnia nr 048, Pl. Kościuszki 10
41-500 Chorzów — Księgarnia nr 063, ul. Wolności 22
41-300 Dąbrowa Górnicza — Księgarnia nr 081, ul. ZBoWiD-u 2
47-400 Racibórz — Księgarnia nr 148, ul. Odrzańska 1
44-200 Rybnik — Księgarnia nr 162, Rynek 1
41-200 Sosnowiec — Księgarnia nr 181, ul. Zwycięstwa 7
41-800 Zabrze — Księgarnia nr 230, ul. Wolności 288
00-901 Warszawa — Ośrodek Rozpowszechniania Wydawnictw Naukowych PAN — Pałac Kultury i Nauki

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