



Politechnika
Śląska

WYDZIAŁ CHEMICZNY
KATEDRA CHEMII ORGANICZNEJ, BIOORGANICZNEJ
I BIOTECHNOLOGII

mgr inż. Olga Drosik

ROZPRAWA DOKTORSKA

Badanie reakcji α,β -nienasyconych związków
karbonylowych z reagentami
binukleofilowymi

Promotor: dr hab. inż. Wojciech Szczepankiewicz

Gliwice, 2023

**Pamięci Profesora Jerzego Suwińskiego
oraz Profesora Mirosława Gibasa**

Podziękowania

*Pragnę wyrazić serdeczne podziękowania dla **Pana dr hab. inż. Wojciecha Szczepankiewicza** za nieocenioną pomoc udzieloną w trakcie przygotowania rozprawy doktorskiej, za udzielone wsparcie oraz zaangażowanie podczas prowadzenia badań.*

*Chciałabym również podziękować **dr inż. Annie Korytkowskiej-Wałach** za przekazaną wiedzę, doświadczenie oraz pomoc w zakresie badań eksperymentalnych, a także za okazaną życzliwość i ogrom poświęconego czasu.*

*Dziękuję również mojemu mężowi, **Tomaszowi**, za cierpliwość oraz wyrozumiałość przez te wszystkie lata.*

Spis treści

1. Wstęp	5
1.1. Wykaz skrótów, symboli i sposobów numeracji	6
2. Część literaturowa	9
2.1. Wprowadzenie	9
2.2. Reagenty dwufunkcyjne i ich regioselektywność	12
2.3. Addycja hydroksyloaminy do nienasyconych związków karbonylowych	19
2.3.1. Addycja do enonów	19
2.3.2. Addycja do enali	28
2.3.3. Addycja do innych nienasyconych związków karbonylowych	32
2.4. Cyklizacja oksymów	34
2.5. Konformacja nasyconych pochodnych cyklicznych reakcji enon - hydroksyloamina	37
2.6. Mechanizm powstawania 2-izoksazolin i 5-hydroksyizoksazolidyn - dane literaturowe	40
2.7. Zastosowanie izoksazolidyn, izoksazolin oraz izoksazoli	48
3. Część badawcza	58
3.1. Wprowadzenie	58
3.2. Synteza α,β -nienasyconych ketonów	59
3.3. Reakcje kondensacji enonów z hydroksyloaminą	61
3.3.1. Synteza oksymów i ich cyklizacja	61
3.3.2. Synteza pięcioczłonowych układów heterocyklicznych zawierających N i O	64
3.3.3. Wpływ podstawników na syntezę pięcioczłonowych układów heterocyklicznych zawierających N i O	68
3.4. Mieszanina diasteomeryczna izoksazolidyn	71
3.4.1. Analiza za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego	71
3.4.2. Reakcje chemiczne	75
3.5. Mechanizm reakcji kondensacji	78
4. Omówienie badań własnych	82
4.1. Synteza α,β -nienasyconych ketonów	82
4.2. Reakcja kondensacji enonów z hydroksyloaminą	83
4.2.1. Synteza oksymów i ich cyklizacja	83
4.2.2. Synteza pięcioczłonowych układów heterocyklicznych zawierających atomy N i O	85
4.3. Wpływ podstawników na syntezę pięcioczłonowych układów heterocyklicznych zawierających atomy N i O	89

4.4. Mieszanina diasteomeryczna izoksazolidyn	91
4.4.1. Analiza za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego	91
4.4.2. Reakcje chemiczne	93
4.5. Mechanizm reakcji kondensacji	96
4.6. Wnioski	101
5. Część eksperymentalna	107
5.1. Informacje ogólne	107
5.2. Synteza enonów	108
5.3. Synteza oksymów	115
5.4. Próby otrzymywania 3- <i>t</i> -butylo-5-fenylo-2-izoksazolidyny	117
5.5. Synteza 2-izoksazolidyn	120
5.6. Synteza 5-hydroksyizoksazolidyn	125
5.7. Reakcje dodatkowe	130
5.8. Badania spektroskopowe	136
6. Literatura	138

1. Wstęp

Obecność dwóch centrów reakcyjnych o charakterze elektrofilowym (β -węgiel $-C=C-$ oraz węgiel karbonylowy $-C=O$) w cząsteczce α,β -nienasyconych związków karbonylowych czyni je uniwersalnymi związkami do otrzymywania układów heterocyklicznych. Ze względu na delokalizację gęstości elektronowej w układzie wiązań $-C=C-C=O$ tego typu związki mogą reagować jako ambidentne elektrofile a addycja nukleofili może następować na drodze addycji 1,2 lub 1,4. Różnica w charakterze tych dwóch centrów bardzo dobrze uwidacznia się podczas reakcji z mono- i binukleofilami. Dla różnego rodzaju amin otrzymuje się głównie β -addukty. Jednakże w reakcji z hydroksyloaminą najczęściej otrzymywanym związkiem są oksymy. Zmiana kwasowości środowiska w reakcji z hydroksyloaminą oraz odpowiednie dobranie modelowego substratu umożliwia otrzymanie innych związków niż oksymy, a mianowicie pochodnych chinoliny, izochinoliny, *N*-hydroksypiperidyny czy 2-izoksazoliny i izoksazolidyny. Ze względu na ogromny potencjał terapeutyczny (antybakteryjny, przeciwgrzybiczny, przeciwzapalny oraz przeciwnowotworowy) pochodnych 2-izoksazoliny istotne jest poznanie tej drogi syntezy.

Reakcja między enonami a chlorowodorkiem hydroksyloaminy prowadząca do powstania układu 2-izoksazoliny jest znana od ponad stu lat, jednakże ze względu na wielokierunkowy charakter tej reakcji i bardzo silną zależność od kwasowości środowiska badania były głównie ograniczone do grupy enonów aromatycznych (chalkonów i heterochalkonów) i alifatycznych (głównie tlenek mezytylu). Ponadto przez wszystkie te lata próbowano ustalić prawdopodobny mechanizm powstawania układu typu izoksazolinowego, jednak doprowadziło to jedynie do występowania szeregu niejasności i sprzeczności w literaturze.

Badania podjęte w niniejszej pracy doktorskiej miały na celu sprawdzenie możliwości syntezy pochodnych 2-izoksazoliny w wyniku reakcji α,β -nienasyconych ketonów aromatyczno-alifatycznych z chlorowodorkiem hydroksyloaminy, a także ustalenie prawdopodobnego mechanizmu reakcji, w tym głównie struktury produktu pośredniego, miejsca prawdopodobnego ataku nukleofila oraz jego formy.

1.1. Wykaz skrótów, symboli i sposobów numeracji

2-ISOX	- 2-izoksazolina
Boc	- grupa <i>tert</i> -butyloksykarbonylowa
C-200	- aktywowany wodorotlenek baru
Cbz	- grupa benzyloksykarbonylowa
CFTR	- błonowy regulator przewodnictwa, ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
DEAE celuloza	- dietyloaminoetylo celuloza
DMAP	- 4-dimetyloaminopirydyna
DNMT1	- DNA metylotransferaza 1
HIV	- Ludzki wirus niedoboru odporności, ang. <i>human immunodeficiency virus</i>
MsNHOH	- <i>N</i> -hydroksymetanosulfonamid (<i>N</i> -metanosulfonylohydroksyloamina)
TEAE celuloza	- trietyloaminoetylo celuloza
TFA	- kwas trifluorooctowy
TRIS	- 2-amino-2-(hydroksymetylo)propano-1,3-diol
TsCl	- chlorek tosyłu
TsNHOH	- <i>N</i> -hydroksy-4-metylobenzeno-1-sulfonamid (<i>N</i> (4-toluenosulfonylo)hydroksyloamina)

W pracy zastosowano następującą numerację:

- cyfra arabska - numeracja związków w części literaturowej,
- cyfra arabska pogrubiona - numeracja związków, ciągła w części badawczej i eksperymentalnej,
- schemat + cyfra arabska - numeracja schematów reakcji, osobna dla części literaturowej i badawczej,
- tabela + nr tabeli - numeracja tabel, osobna dla części literaturowej i badawczej,
- cyfra arabska w nawiasie kwadratowym - numeracja odnośników literaturowych, ciągła w całej pracy,
- cyfra arabska jako górny indeks - numeracja przypisów w tekście, ciągła w całej pracy.

W części badawczej i eksperymentalnej przyjęto następującą notację:

- jako **1** są oznaczone α,β -nienasycone ketony, kolejne litery alfabetu oznaczają kolejne związki w tej grupie,
- jako **2** są oznaczone α,β -nienasycone oksymy, kolejne litery alfabetu oznaczają kolejne związki w tej grupie,
- jako **3** są oznaczone 2-izoksazoliny, kolejne litery alfabetu oznaczają kolejne związki w tej grupie,
- jako **4** są oznaczone 5-hydroksyizoksazolidyny, kolejne litery alfabetu oznaczają kolejne związki w tej grupie,
- powyżej liczby 4 są oznaczone produkty reakcji dodatkowych.

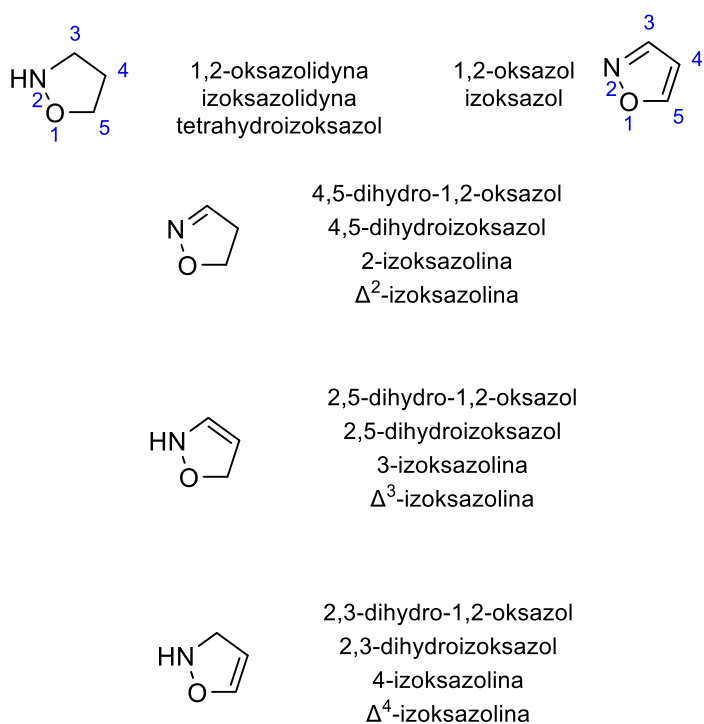
Część literaturowa

2. Część literaturowa

2.1. Wprowadzenie

Związki heterocykliczne w swojej bogatej historii zapisały się jako związki uniwersalne o dużym potencjale farmaceutycznym, agrochemicznym, weterynaryjnym oraz przemysłowym (jako środki odkażające, inhibitory korozji czy barwniki)[1]. Nie powinno dziwić wzrastające zainteresowanie nad poszukiwaniem nowych struktur wiodących. Na szczególną uwagę zasługują małe pierścienie zawierające w swojej strukturze atom azotu i tlenu, takie jak 1,2-oksazol, 4,5-, 2,5- i 2,3-dihydro-1,2-oksazol oraz 1,2-oksazolidyna.

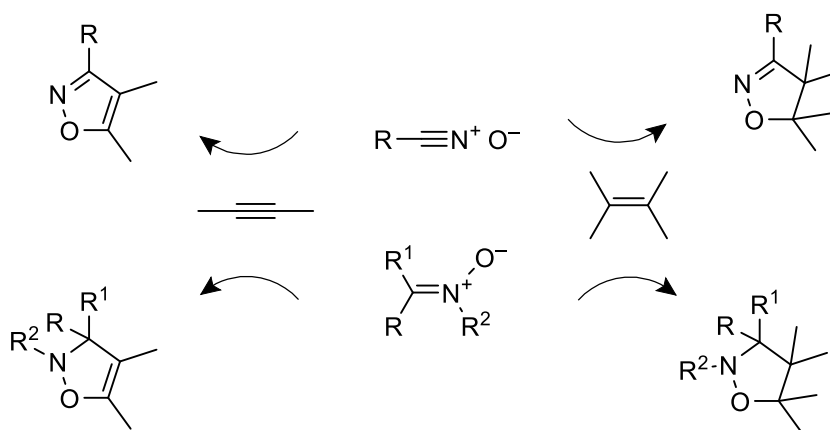
Wymieniony powyżej 1,2-oksazol zwyczajowo jest nazywany izoksazolem, dlatego nazwy bardziej nasyconych pochodnych tworzy się wykorzystując izoksazol jako rdzeń. W ten sposób 4,5-, 2,5- i 2,3-dihydro-1,2-oksazole są nazywane odpowiednio 4,5-, 2,5- i 2,3-dihydroizoksazolem, a 1,2-oksazolidyna tetrahydroizoksazolem. W literaturze bieżącej najczęściej nazywa się dihydroizoksazole izoksazolinami, przy czym przed nazwą stosuje się lokant określający położenie wiązania podwójnego (2-, 3- i 4-izoksazolina). W starszym piśmiennictwie jest stosowany także następujący system nazewnictwa: Δ^2 -, Δ^3 -, Δ^4 -izoksazolina (gdzie Δ oznacza obecność wiązania podwójnego, a liczba wskazuje jego pozycję, schemat 1).



Schemat 1. Izoksazolidyna i jej mniej nasycone pochodne.

Labilność wymienionych klas związków wynikająca z obecności słabego wiązania *N-O* pozwala na szereg reakcji przegrupowania czyniąc je interesującymi reagentami[2]. Pierścień izoksazolidyny i jej pochodnych znajduje się w wielu produktach pochodzenia naturalnego, głównie w postaci alkaloidów wyodrębnionych z morskich gąbek, roślin czy metabolitów grzybów. Wysoka, a zarazem różnorodna aktywność biologiczna tej grupy związków wskazuje na jej ogromny potencjał[3-13].

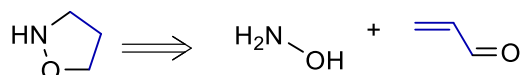
Najczęstsza metoda syntezy izoksazolidyn i mniej nasyconych pochodnych to cykloaddycja 1,3-dipolarna (schemat 2). Dotychczasowe problemy związane z cykloaddycją obejmowały częsty brak regio- i stereoselektywności oraz zazwyczaj było to podejście „mniej ekologiczne”, czyli wykorzystujące rozpuszczalniki organiczne oraz metale przejściowe[14,15].



Schemat 2. Cykloaddycja

Przez ostatnie lata uciążliwość tych problemów została zmniejszona, głównie dzięki zastosowaniu chiralnych katalizatorów (kwasy Lewisa albo organokatalizatory) oraz prowadzeniu reakcji w cieczach jonowych czy środowisku wodnym z katalitycznym dodatkiem środka powierzchniowo czynnego[16-20]. Jednakże w wyniku cykloaddycji 1,3-dipolarnej nie jest możliwe osiągnięcie każdej pożądanej struktury, dlatego badane są też inne metody syntezy – cyklizacja nienasyconych pochodnych hydroksyloaminy czy addycja Michaela. Cyklizacja nienasyconych pochodnych hydroksyloaminy może następować według kilku różnych mechanizmów, w tym mechanizmu rodnikowego, elektrofilowej cyklizacji czy też cyklizacji katalizowanej metalami przejściowymi[14]. Hetero-addycja Michaela pozwoliła na utworzenie wiązania *N-C* albo *C-O*, co znacznie ułatwiło dostęp do nowych izoksazolidyn, zwłaszcza z grupą ochronną na atomie azotu. W tym celu bardzo często wykorzystywano binukleofile, takie jak pochodne hydroksyloaminy (podstawione

na jednym z dwóch centrów reakcyjnych) by wymusić większą regioselektywność reakcji. W przypadku zastosowania hydroksyloaminy niejednokrotnie uzyskiwano mieszaninę różnych produktów liniowych i cyklicznych, gdzie wzajemny stosunek produktów do siebie zależał głównie od pH mieszaniny reakcyjnej i zastosowanej zasady[14,21-30]. Jednakże patrząc z retrosyntetycznego punktu widzenia na pierścień izoksazolidyny, izoksazolinu i izoksazolu wydaje się to być jedna z najprostszych metod syntezy tej rodziny związków (schemat 3).



Schemat 3. Dyskoneksja O1-C5 oraz N2-C3

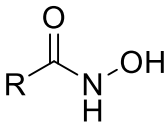
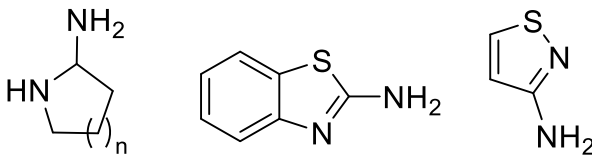
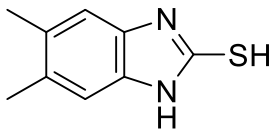
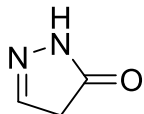
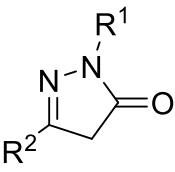
W dalszej części przeglądu literaturowego zostały omówione reagenty dwufunkcyjne o charakterze nukleofilowym i elektrofilowym oraz ich regioselektywność. Następnie przedstawiono dane literaturowe dotyczące addycji hydroksyloaminy (i jej ekwiwalentów) do różnych nienasyconych związków karbonylowych, w tym do enonów alifatycznych, enonów aromatycznych, enonów alifatyczno-aromatycznych, enali oraz związków 1,3-dikarbonylowych. Ze względu na to, że 2-izoksazolinu oraz α,β -nienasycone oksymy są izomerami konstytucyjnymi, osobny rozdział został poświęcony cyklizacji oksymów. Następnie opisano konformację izoksazolidyn oraz występującą wśród tej grupy związków tautomerię, a także dodatkowe procesy wpływające na powstawanie izoksazolidyn jako mieszanin diastereomerycznych. Przedostatni rozdział skupił się na podsumowaniu danych literaturowych dotyczących mechanizmu powstawania 5-hydroksyizoksazolidyn oraz 2-izoksazolin, w tym na omówieniu występujących niejasności literaturowych. Na końcu rozdziału zostało opisane zastosowanie izoksazolidyn, izoksazolin oraz izoksazoli.

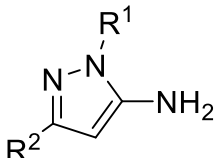
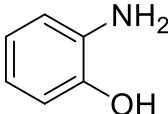
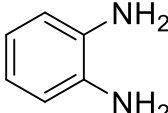
2. 2. Reagenty dwufunkcyjne i ich regioselektywność

Istnieje szereg związków chemicznych zawierających więcej niż jedno centrum reakcyjne. Centra te mogą być zarówno izolowane, jak i sprzężone. Reagenty zawierające dwa alternatywne, rozróżnialne, ale sprzężone centra reakcyjne zdolne do wchodzenia w reakcję nazywamy ambidentnymi. Dodatkowo reakcja na jednym takim centrum powoduje, że drugie staje się niereaktywne (nieczynne). Gdy ostatni warunek jest niespełniony mamy do czynienia z binukleofilami i bielektrofilami (dla większej ilości miejsc reakcyjnych mówimy o związkach poli- bądź multidentnych) [31].

Binukleofile i bielektrofile można podzielić ze względu na położenie względem siebie aktywnych grup funkcyjnych (1,2-, 1,3-, 1,4-) oraz ze względu na sposób połączenia ze sobą pierwiastków (tabela 1) [32,33].

Tabela 1. Rodzaje binukleofilu

Położenie	X-Y	Struktura
1,2-	N-N	$\text{H}_2\text{N-NH}_2$
	N-O	$\text{NH}_2\text{-OH}$ 
1,3-	N-C-N	
	S-C-N	
	O-C-N	
	O-C-C	

	N-C-C	
1,4-	O-C-C-N	
	N-C-C-N	

O ile przewidzenie kierunku reakcji dla prostych reagentów zazwyczaj nie nastęca trudności, tak w przypadku związków o większej funkcjonalności przestaje być oczywiste. Obecność dwóch sprzężonych miejsc reakcyjnych, nie tylko zwiększa liczbę i rodzaj możliwych produktów, ale może także zmieniać wyjściowe właściwości substratów. Jeśli dołoży się do tego możliwość reakcji następczych oraz drugi wielofunkcyjny substrat to trudno wskazywać na jakąkolwiek regioselektywność. Przez wiele lat uważano, że pomocna w tym zakresie może być teoria HSAB (Teoria twardych i miękkich kwasów i zasad, ang. hard and soft acids and bases) - mimo iż wyjściowo nie dotyczyła związków o większej funkcjonalności, zwłaszcza sprzężonej. Jednakże reaktywność typowych reagentów ambidentnych dalej nie pokrywała się z powyższą teorią (albo pokrywała w niewielkim stopniu)[34-40].

Współczesna analiza regioselektywności reagentów ambidentnych opiera się w początkowej fazie na ustaleniu czy otrzymany produkt (mieszanina produktów) jest rezultatem kontroli termodynamicznej czy kinetycznej. Jeżeli mamy do czynienia z kontrolą kinetyczną następnym krokiem jest ocena wartości energii aktywacji i ustalenie czy zetknęliśmy się z reakcją kontrolowaną dyfuzyjnie czy przez barierę energetyczną. Reakcje, które przebiegają bez bariery energetycznej są w większości przypadków nieselektywne. W pozostałych przypadkach selektywność reakcji może być tłumaczona teorią Marcusa[36,40].

Klasyczna teoria Marcusa wprowadzona w 1956 roku jest metodą obliczania szybkości reakcji przeniesienia elektronu. Od tego czasu została rozszerzona i dopracowana w celu uwzględnienia wielu różnych typów transformacji. Według tej teorii główna przyczyna bariery reakcji chemicznej jest związana z reorganizacją

otoczenia od konfiguracji sprzyjającej substratom do konfiguracji sprzyjającej produktom.

Metoda Marcusa opiera się na przybliżeniu parabolicznym potencjałów adiabatycznych zarówno substratów, jak i produktów. Punkt przecięcia się krzywych adiabatycznych aproksymowanych parabolami wyznacza wartość energii, która jest barierą reakcji:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G_0^\ddagger + 0.5\Delta G^0 + \frac{(\Delta G^0)^2}{16\Delta G_0^\ddagger} \quad (1)$$

ΔG^\ddagger - bariera energetyczna reakcji; energia aktywacji Gibbsa,

ΔG^0 - różnica energii potencjalnych substratów i produktów, entalpia swobodna reakcji,

ΔG_0^\ddagger wewnętrzna bariera reakcji, energia aktywacji Gibbsa w granicznym przypadku kiedy

$\Delta G^0 = 0$, można ją rozpatrywać jako frakcję ΔG^\ddagger , która pozostaje po usunięciu termodynamicznej siły napędowej.

W teorii Marcusa pojawia się ważne pojęcie – energii reorganizacji λ , czyli energii, którą należy dostarczyć produktom, aby przyjęły one konfigurację substratów (lub odwrotnie: energia, którą należy dostarczyć substratom, aby przyjęły konfigurację produktów; jest to wprost konsekwencja założonej paraboliczności). Pojęcie reorganizacji energii obejmuje nie tylko reorganizację wewnętrzną molekuly (opartej w głównej mierze na drganiach), ale także reorganizację otoczenia (rozpuszczalnika).

Jednakże nie zawsze ma się od czynienia z reakcjami tożsamymi (w postaci graficznej będą to parabole o różnej krzywiznie), Marcus zaproponował, aby wewnętrzną barierę dla takiej reakcji liczyć jako wartość średnią dla dwóch reakcji tożsamych („zasada addytywności”). Poprawność takiego podejścia została sprawdzona zarówno obliczeniowo, jak i eksperymentalnie. W przypadku reagentów ambidentnych potrzebna jest znajomość względnej stabilności produktu ($\Delta\Delta G^0$) oraz względnych wartości wewnętrznej bariery reakcji ($\Delta\Delta G_0^\ddagger$). O ile stabilność termodynamiczna produktu może być mierzalna (np. kalorymetrycznie) bądź obliczana (metody chemii kwantowej), tak wartość wewnętrznej bariery jest już trudniejsza do przewidzenia[36, 40]. W tym przypadku można zastosować dwie metody, podejście Hozza[41, 42] albo zasadę najmniejszego ruchu jąder Hine’a[43].

Hoz wraz ze współpracownikami obliczeniowo wykazali spadek wartości energii bariery wewnętrznej wraz ze wzrostem energii jonizacji nukleofila. Wartość energii

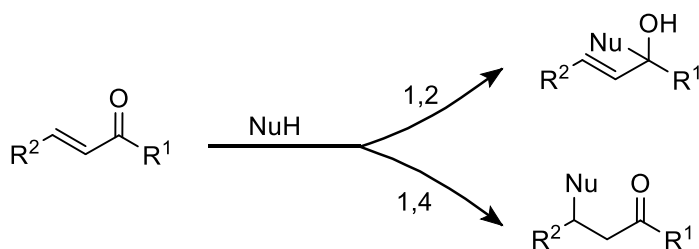
bariery wewnętrznej wykazuje jednak niewielką zmianę w przypadku poruszania się w danej grupie w układzie okresowym pierwiastków - wynika to z kompensacji dwóch przeciwstawnych efektów: wzrostu długości wiązania C-X (większa separacja parabol oraz wzrost energii w stanie przejściowym) oraz zmniejszenie stałej siłowej (prowadzące do wypłaszczenia paraboli i obniżenia energii w stanie przejściowym)[41,42]. Hine założył, że bardziej prawdopodobna przemiana (reakcja chemiczna) wymaga mniejszych zmian nie tylko w położeniu jąder, ale także w ich konfiguracji elektronowej. Ta hipoteza bardzo dobrze się przekłada na związki ze zdelokalizowanym wiązaniem π , miejsce reakcji może być wskazane na podstawie rozkładu gęstości elektronowej w strukturze rezonansowej o największym udziale[43]. Zasadę najmniejszego ruchu jąder można wprost powiązać z energią reorganizacji λ . Wyprowadzenie równania (1) dla reakcji tożsamej pozwala na uzyskanie zależności (2), w której wartości bariery wewnętrznej sprowadza się do prostej zależności:

$$\Delta G_0^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \quad (2).$$

Z równania 2 wiemy, że $\lambda = 4\Delta G_0^\ddagger$, więc im mniejsze zmiany strukturalne i elektronowe są potrzebne, tym mniejsza wartość ΔG_0^\ddagger . Równanie 1 pokazuje, że jeśli w warunkach kontroli kinetycznej preferencyjnie powstaje produkt termodynamicznie mniej stabilny to musi być to efekt niższej bariery wewnętrznej (jednakże należy pamiętać, że nie każdy produkt kontroli kinetycznej musi powstawać w wyniku obniżonej wartości bariery wewnętrznej)[36-40].

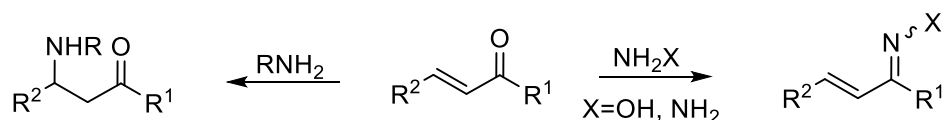
Większość badań dotyczących selektywności reagentów ambidentnych opiera się na badaniu związków o charakterze nukleofilowym. W przypadku ambidentnych elektrofilów również jest możliwe zastosowanie teorii Marcusa, aczkolwiek nie zawsze konieczne. Szereg przeprowadzonych badań wskazuje, że addycja nukleofilu do karbokationów albo akceptorów Michaela (czyli do centrów C_{sp^2}) ma niską wartość wewnętrznej bariery reakcji. Zaś reakcje, gdzie następuje zerwanie wiązania σ w etapie kontrolującym szybkość reakcji i związana z tym większa reorganizacja struktury cząsteczki podnosi wartość bariery energetycznej[36,40]. Dobrym przykładem jest reaktywność α,β -nienasyconych związków karbonylowych, gdzie wprost uwidacznia się różnica w aktywności centrów elektrofilowych (addycja prosta i sprzężona). W przypadku addycji sprzężonej (1,4) sytuacja jest dynamiczna - wymaga większych zmian strukturalnych (ze względu na wzrost bariery wewnętrznej, jest niekorzystna), ale jest zazwyczaj egzergoniczna (czyli termodynamicznie preferowana, ponadto

zostaje zachowana grupa karbonylowa). Natomiast addukty 1,2 są bardziej preferowane ze względu na niższą barierę wewnętrzną. Reakcja z nukleofilami, która przebiega nieodwracalnie zazwyczaj powoduje powstanie produktów addycji prostej (zazwyczaj dla silnych zasad Lewisa). Dla słabych zasad reakcja z grupą karbonylową jest często odwracalna, przez co obserwuje się powstawanie adduktów Michaela (addukty 1,4), które są termodynamicznie uprzywilejowane. Wpływ na zmianę kierunku reakcji z addycji prostej na sprzężonej (i odwrotnie) będą mieć nie tylko warunki reakcji, ale także rodzaj zastosowanego rozpuszczalnika oraz zasady (addycji prostej będą sprzyjać reagenty, których kation łatwo tworzy kompleksy z $-C=C-O^-$), a także zawada steryczna (podstawienie w pozycji β enonu będzie skutecznie blokować addycję sprzężoną, rozgałęzienia przy pozycji α będą zaś jej sprzyjać). W przypadku α,β -nienasyconych związków karbonylowych ważna jest też długość sprzężenia, a także konfiguracja i konformacja cząsteczki[25,36,40].



Schemat 5. Addycja 1,2 i 1,4

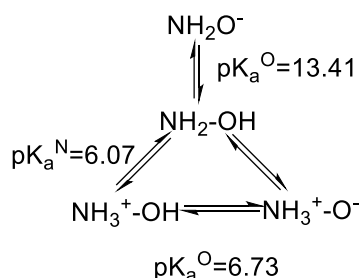
α,β -nienasycone związki karbonylowe ze względu na swoje właściwości bielektrofilowe (izolowane wiązanie $C=C$ ma charakter nukleofilowy, sprzężone z $C=O$ zyskuje właściwości elektrofilowe) są użytecznymi reagentami w syntezie układów heterocyklicznych. Obecność drugiego centrum reakcyjnego sprzyja cyklizacji, zazwyczaj następczej. Różnica w reaktywności tych dwóch centrów akceptorowych ($C=C-C=O$, schemat 6) bardzo dobrze uwidacznia się w przypadku reakcji z mono- i binukleofilami. Dla różnego rodzaju amin otrzymuje się głównie β -addukty. Jednakże w reakcji z hydroksyloaminą i hydrazyną najczęściej otrzymywanym związkiem są oksymy i hydrazony (pomimo odwracalności reakcji)[25]. Oczywiście nie można wykluczyć wpływu tzw. α -efektu na zmianę kierunku reakcji z addycji sprzężonej na prostą.



Schemat 6. Addycja amin do nienasyconych związków karbonylowych.

Efekt zwiększonej nukleofilowości ze względu na sąsiedztwo drugiego atomu z wolną parą elektronową został pierwszy raz zaobserwowany przez Jencksa i Carriuolo - część nukleofili reagowała zdecydowanie szybciej niż pozostałe z octanem *p*-nitrofenylu[44,45]. Anomalię tłumaczono na kilka sposobów, między innymi stabilizacją stanu przejściowego (Pearson), zmniejszeniem bariery energii wewnętrznej czy też korelacją efektu z energią deformacji (energia niezbędna by przybliżyć do siebie reagenty w stanie przejściowym). Oczywiście efekt w dużej mierze zależy od rodzaju użytego rozpuszczalnika[45-50].

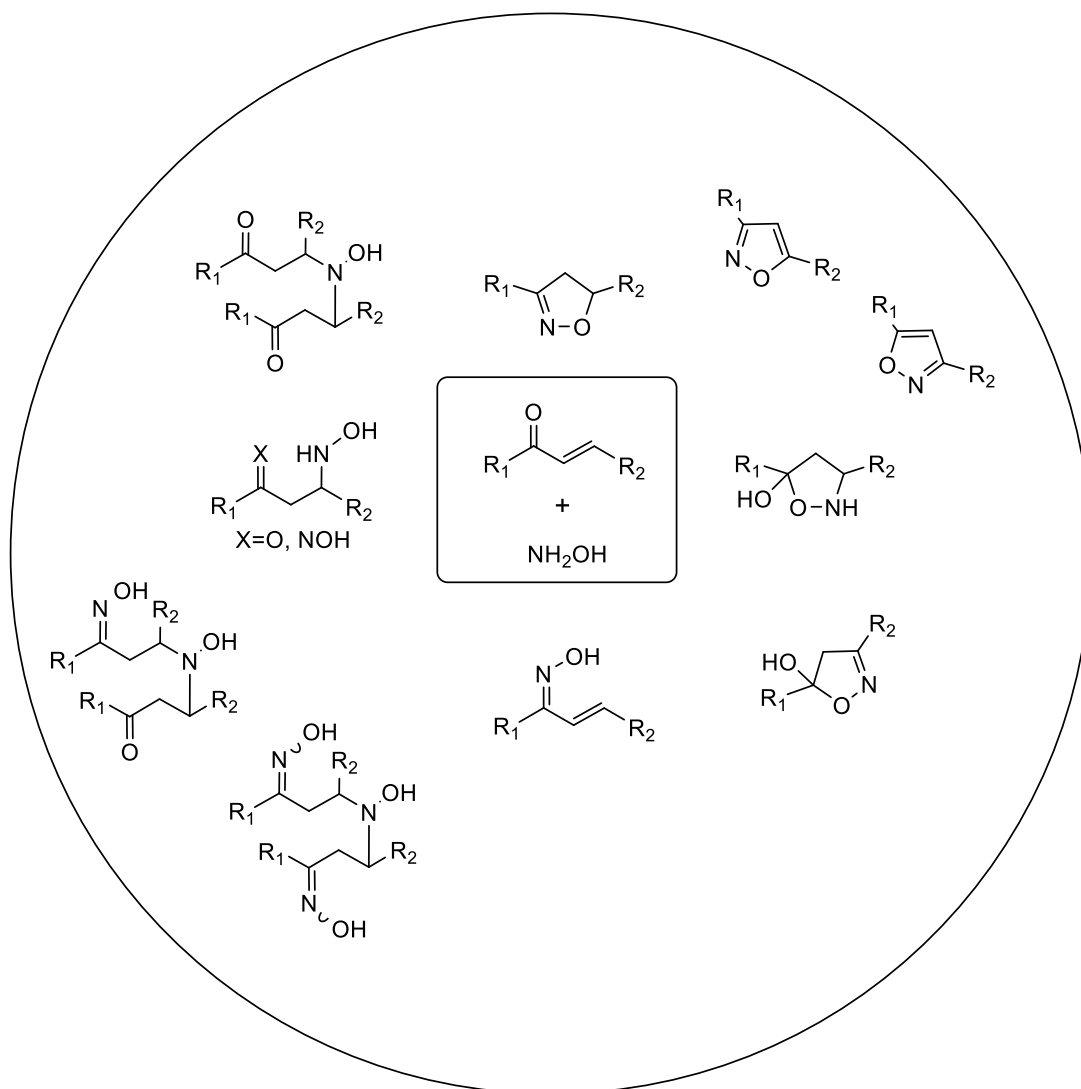
Jednym z nukleofili wykazującym α -efekt jest hydroksyloamina. W roztworze wodnym, w zależności od pH, może występować w 4 formach: neutralnej (NH_2OH), jonu obojnego (NH_3^+O^-), protonowanej (NH_3^+OH , forma nieaktywna nukleofilowo) oraz zdeprotonowanej (NH_2O^-). W pH 6-7, oprócz wolnej hydroksyloaminy, estymuje się ok. 20% zawartość jonu obojnego. NH_3^+O^- jest bardzo dobrym *O*-nukleofilem, gdyż dla reakcji z udziałem $\text{C}=\text{O}$ ($\text{P}=\text{O}$) zapewnia stabilizację termodynamiczną powstającego stanu przejściowego poprzez transfer protonu z grupy NH_3^+ do $\text{C}=\text{O}$. Drugą formą *O*-nukleofila jest anion NH_2O^- spełniający warunki dla typowego α -nukleofila: centrum nukleofilowe jest zlokalizowane na atomie drugiego okresu, nie posiada żadnej zawady sterycznej, ale zawiera katalitycznie aktywną grupę zdolną do stabilizacji stanu przejściowego, znajdującą się w pozycji α do centrum nukleofilowego. Hydroksyloamina jedynie w formie neutralnej jest nukleofilem azotowym (ze względu na mniejszą elektroujemność atomu azotu niż tlenu). Niezależnie od formy w jakiej hydroksyloamina występuje w roztworze, jest bardzo reaktywnym reagentem[51-57].



Schemat 7. Formy hydroksyloaminy w roztworach wodnych

Addycja hydroksyloaminy do nienasyconych związków karbonylowych w większości przypadków prowadzi do powstania nienasyconych oksymów[22,58]. Jednakże zmiana kwasowości medium reakcyjnego oraz odpowiednie dobranie substratu pozwalają na otrzymanie innych związków niż oksymy, a mianowicie pochodnych chinoliny, izochinoliny[22,59], *N*-hydroksypiperydiny[60] czy

2-izoksazoliny[14,21,25,61] i izoksazolidyny[14,21,24,25,62]. Biorąc pod uwagę, że zarówno hydroksyloamina, jak i nienasycone związki karbonylowe zawierają po dwa centra reakcyjne możliwość otrzymania różnorodnych produktów (zwłaszcza heterocyklicznych) nie powinna dziwić. Heterogeniczność możliwych produktów została uwidoczniiona schemacie 8. W dalszej części pracy zostaną omówione jedynie drogi prowadzące do powstania heterocyklicznych układów pięciocłonowych, głównie 2-izoksazoliny i hydroksyizoksazolidyny.

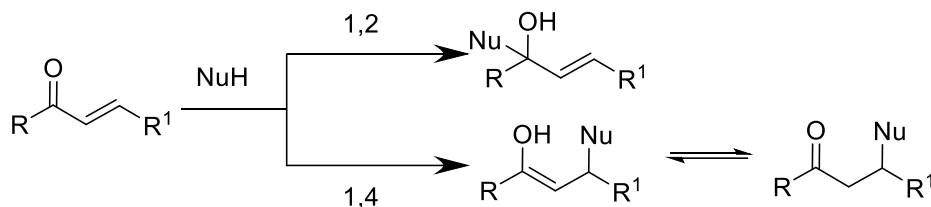


Schemat 8. Wydzielone produkty reakcji enon - hydroksyloamina.

2.3. Addycja hydroksyloaminy do nienasyconych związków karbonylowych

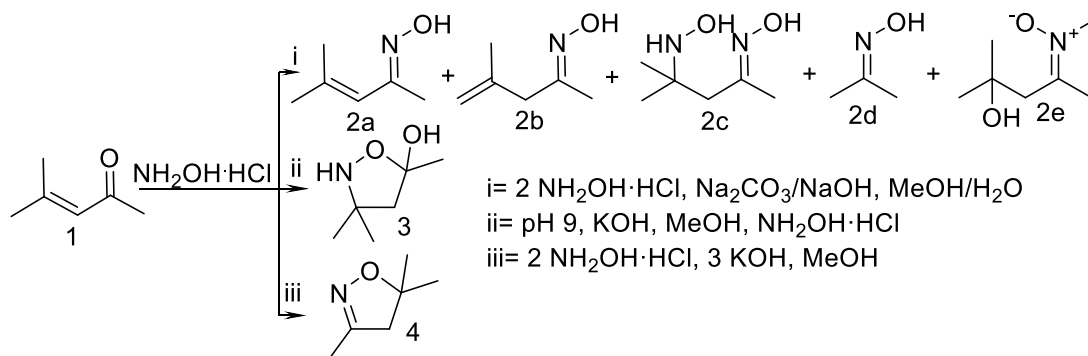
2.3.1. Addycja do enonów

Addycja hydroksyloaminy do α,β -nienasyconych związków karbonylowych może przebiegać na drodze addycji prostej i sprzężonej (schemat 9). Jednakże w zależności od dokładnej budowy substratu i warunków reakcji (głównie pH, stosunku molowego substratów oraz rodzaju zastosowanej zasady, temperatury) uzyskiwano różne produkty, w tym produkty reakcji następczych (często prowadzących do produktów heterocyklicznych). Ze względu na mnogość i różnorodność możliwych do uzyskania produktów osobno zostaną omówione reakcje dla α,β -nienasyconych ketonów i aldehydów, a także dla ich pochodnych.



Schemat 9. Addycja prosta i sprzężona.

W przypadku alifatycznych enonów reakcja z hydroksyloaminą najczęściej prowadzi do powstania mieszaniny oksymów[21,28,29,63-66]. Szczegółowe badania nad reakcją hydroksyloaminy z tlenkiem mezytylu wykazały wielokierunkowy charakter reakcji (schemat 10).

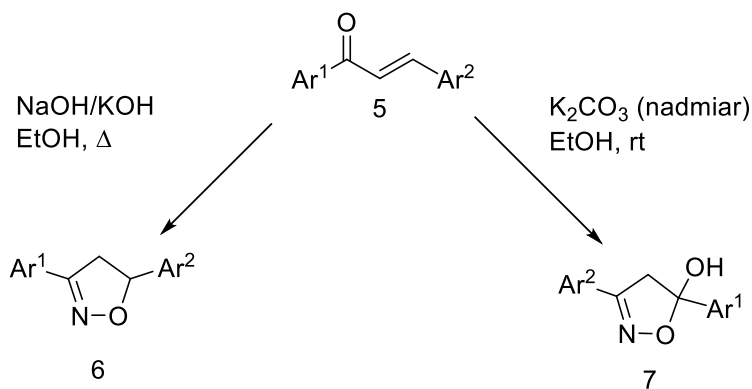


Schemat 10. Reakcja tlenku mezytylu z hydroksyloaminą

Chau otrzymał jedynie produkty liniowe, takie jak oksymy (2a) i β -hydroksyloaminooksymy (2c)[28]. Zaś Belly[21,29] odkrył, że rodzaj produktu ściśle zależy od pH medium reakcyjnego, a także stosunku stechiometrycznego zastosowanych reagentów. W słabo zasadowym środowisku reakcji, przy dwukrotnym nadmiarze molowym NH₂OH, obserwuje się szereg produktów liniowych 2a-2e (zaznacza się jedynie skłonność hydroksyloaminy do działania jako nukleofil azotowy, który atakuje węgiel karbonylowy). Zmniejszenie ilości hydroksyloaminy oraz użycie

w stosunku molowym 1:1 silnej zasady w temperaturze pokojowej prowadzi do powstania 5-hydroksyizoksazolidyny (najprawdopodobniej również poprzez atak atomu azotu z hydroksyloaminy na węgiel β). Zwiększenie nadmiarów molowych zarówno nukleofila, jak i zasady prowadzi do uzyskania 2-izoksazolidyny (ze względu na zasadowość środowiska i użytą silną zasadę hydroksyloamina występuje jako nukleofil tlenowy $^+NH_3O^-$ bądź NH_2O^-). Co więcej nawet niewielka zmiana w warunkach reakcji może doprowadzić do zmiany jakościowej i ilościowej otrzymanych produktów, a podstawienie w pozycji β enonu niewielką grupą nie blokuje reakcji na tym centrum elektrofilowym[21,28,29,63-66].

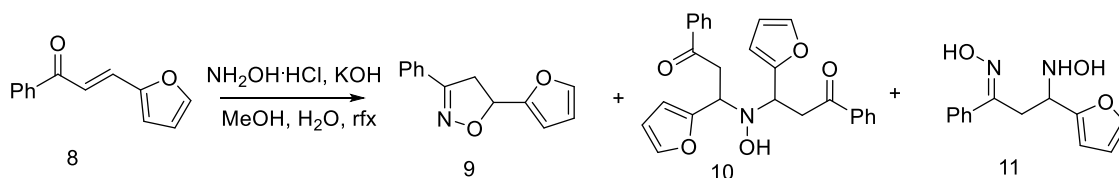
Reakcje pomiędzy benzylienoacetofenonem, jego pochodnymi oraz heteroaromatycznymi analogami, z hydroksyloaminą w zależności od pH prowadzą do powstania mieszaniny oksymów (środowisko lekko kwaśne, wykorzystuje się pirydynę, węglan baru (obecnie rzadko) albo siarczan magnezu) bądź pochodnych 3,5-dipodstawionych 2-izoksazolidyny[67-115]. Wydajności 2-izoksazolidyny zazwyczaj nie przekraczały 60%. Najczęściej reakcja miała miejsce w protycznym rozpuszczalniku (MeOH, EtOH) z wykorzystaniem jednej z trzech zasad: NaOH[67-86], KOH[67, 87,88], NaOAc[90-100], a występowanie zawady sterycznej w pochodnych chalkonu uniemożliwiało powstanie produktu cyklicznego. Dodatkowym problemem było ustalenie, który z regioizomerów powstaje w toku reakcji[68,69,101,102]. Przy zastosowaniu silnej zasady oraz podwyższonej temperatury powstaje regioizomer **6**, w którym podstawnik znajdujący się przy węglu karbonylowym w substracie, zajmuje pozycję 3 w pierścieniu. Drugi regioizomer **7**, gdzie w pozycji 3 znajduje się podstawnik będący przy wiązaniu podwójnym w substracie, otrzymuje się w dosyć łagodnych warunkach: temperatura pokojowa, słaba zasada, ale w dużym nadmiarze. Jak widać na rodzaj produktu addycji hydroksyloaminy do chalkonów można wpływać stosując odpowiednie warunki reakcji (schemat 11).



Schemat 11. Synteza regioizomerycznych 3,5-diarylo-2-izoksazolin

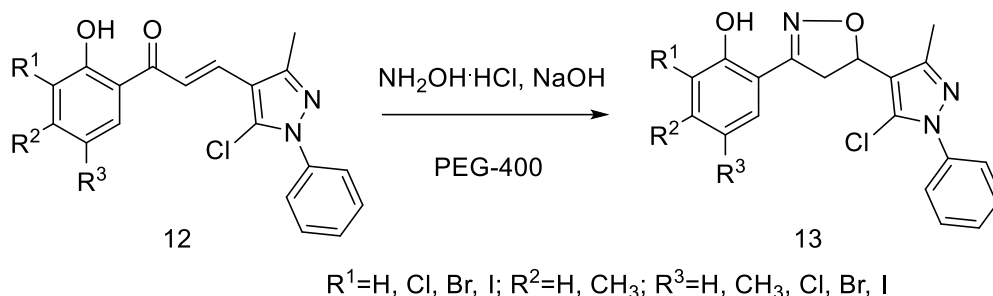
Po ustaleniu prawidłowej struktury uzyskiwanych produktów do rozwiązania pozostał problem podwyższenia niezbyt wysokiej wydajności uzyskiwanego produktu. Wysokie wydajności, krótszy czas reakcji oraz brak produktów ubocznych jest obserwowany przy zastosowaniu wodorotlenku baru jako katalizatora (C-200). Niestety podstawniki (4-OCH₃, 4-CH₃, 4-Cl, 4-NO₂) w cząsteczce chalconu obniżały wydajność reakcji. Nie obserwowano także powstawania żadnych regioizomerów, co tylko potwierdziło wyjątkową selektywność katalizatora. Reakcja prawdopodobnie dzieje się na powierzchni katalizatora. Hydroksyloaminowy atom tlenu oddziałuje z silnie zasadowym centrum C-200, zaś azot pozostaje poza powierzchnią katalityczną i reaguje z niezaadsorbowanym chalconem prowadząc do powstania 2-izoksazoliny poprzez karbinoloaminę[101,104]. Podobną poprawę wydajności obserwuje się dla reakcji z wykorzystaniem cieczy jonowych, promieniowania mikrofalowego, czy na nośnikach stałych (takich jak K₂CO₃, aluminium). Wydajność w niektórych przypadkach poprawia też zastosowanie zasady organicznej (pirydyny, trietyloaminy (*N,N*-dietyloetanoaminy)) jako rozpuszczalnika[105-112].

Heteroaromatyczne analogi chalconów reagują w analogiczny sposób z hydroksyloaminą[70-73, 83,85,86,88,90-95,99,100,113-115]. Lesiak i Nielek[72] w swoich badaniach heterochalconów wskazali na poliaddycyjny mechanizm reakcji, a także na możliwość zastosowania kontroli kinetycznej i termodynamicznej.



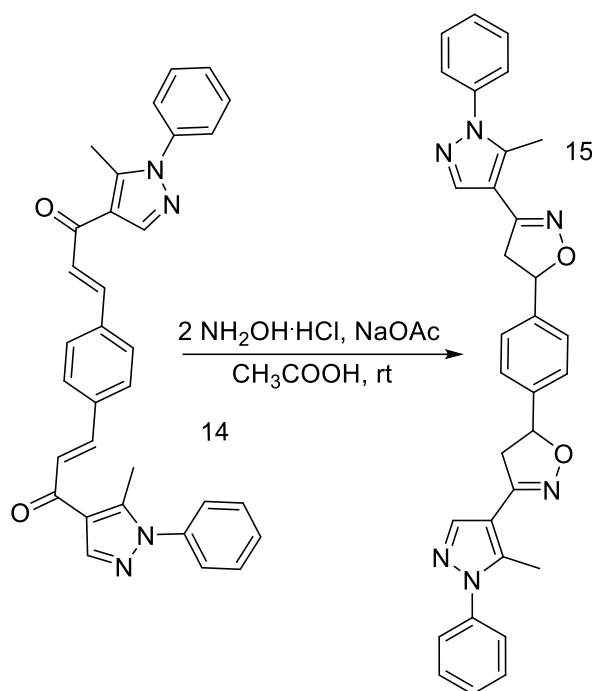
Schemat 12. Poliaddycyjna reakcja heterochalkonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy.

Oprócz pochodnej 2-izoksazoliny (schemat 12, związek 9), uzyskali również *N,N*-bis podstawioną hydroksyloaminę (schemat 12, związek 10) oraz β -hydroksyloaminooxym (schemat 12, związek 11). 2-izoksazolina oraz oxym powstają w wyższej temperaturze oraz przy zastosowaniu dużego nadmiaru molowego zasady i nukleofila. W przypadku β -hydroksyloaminooksymu widać, że docelowym nukleofilem jest azot hydroksyloaminy i reakcja na jednym centrum elektrofilowym nie wyklucza reakcji na drugim. Dla 2-izoksazoliny prawdopodobny mechanizm reakcji już nie jest taki jasny. Bis podstawiona pochodna jest obserwowana w łagodniejszych warunkach, przy niedoborze hydroksyloaminy, co wskazuje na wysoką reaktywność atomu azotu w tych warunkach.



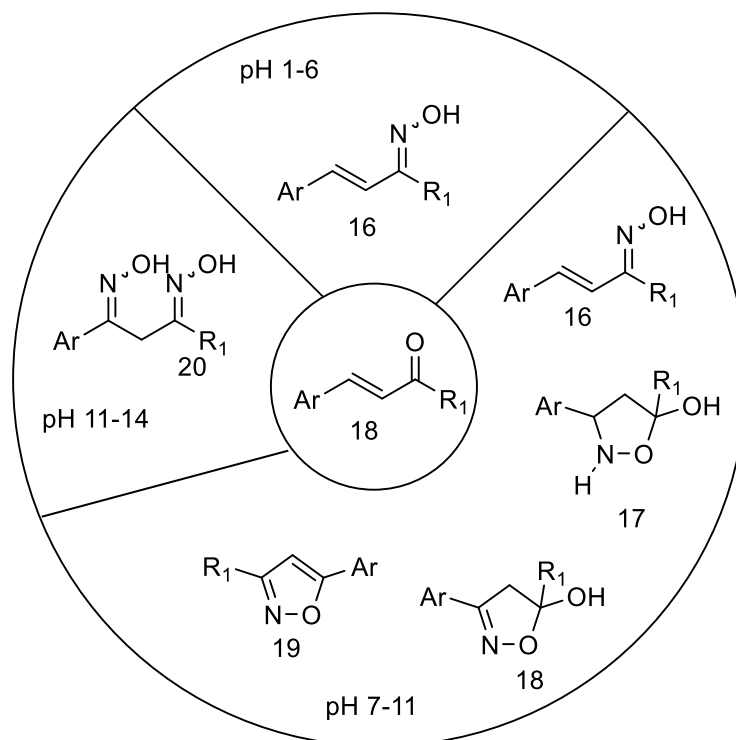
Schemat 13. Zastosowanie PEG-400 w syntezie 2-izoksazolin.

Shaikh i współpracownicy[82] opracowali metodę syntezy 2-izoksazoliny (schemat 13) z wydajnościami około 90% przy zastosowaniu glikolu polietylenowego (PEG-400) jako rozpuszczalnika reagentów. Podobne wydajności uzyskał Gomha[98] dla reakcji β -heteroaromatycznych chalkonów i bis chalkonów z hydroksyloaminą przy zastosowaniu bezrozpuszczalnikowej metody ucierania w obecności octanu sodu (schemat 14).



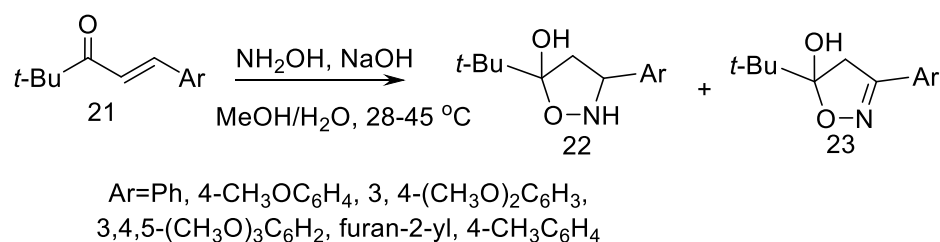
Schemat 14. Metoda bezropuszczalnikowa dla syntezy 2-izoksazolin.

Kierunek addycji hydroksyloaminy do enonu alifatyczno-aromatycznego zależy głównie od jego budowy oraz pH środowiska reakcji (schemat 15). Zazwyczaj w zasadowym środowisku obserwuje się powstawanie mieszaniny produktów, często w postaci mieszaniny diastereomerycznej (mieszanina oksymów, hydroksyizoksazolidiny i izoksazoli, a także hydroksyizoksazolin)[22,30, 31,62,116-127]. Co więcej, cykliczne produkty w większości przypadków ulegają przemianie tautomerycznej w związki liniowe. Izoksazole są często obserwowane dla reakcji z dużym dostępem powietrza. Dla benzylidenoacetonu i jego pochodnych głównym produktem w reakcji z hydroksyloaminą jest mieszanina oksymów (zwłaszcza w środowisku kwaśnym). W neutralnym i zasadowym środowisku hydroksyloamina atakuje oba centra reakcyjne: wiązanie etylenowe oraz grupę karbonylową. Im większy podstawnik alkilowy znajdował się po stronie grupy karbonylowej tym addycja (niezależnie czy 1,2 czy 1,4) zachodziła wolniej, efekt był silniejszy dla addycji prostej. W środowisku neutralnym i zasadowym zazwyczaj jest obserwowana mieszanina produktów liniowych i cyklicznych. Powyżej pH 10-11 obserwuje się mieszaniny zawierające dioksimy[22,117-121].



Schemat 15. Obserwowane produkty addycji hydroksyloaminy do enonu alifatyczno-aromatycznego.

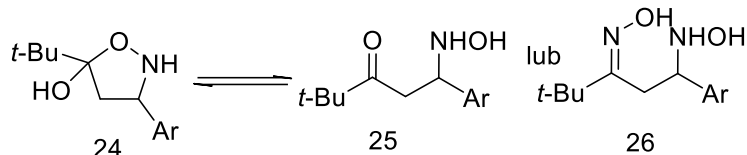
Enony z dużą zawadą przestrzenną po stronie grupy karbonylowej w reakcji z hydroksyloaminą mogą prowadzić do powstania pochodnych 5-hydroksyizoksazolidyny, a następnie w wyniku jej utleniania do pochodnych 5-hydroksy-2-izoksazoliny. Mavrov i Firganga[62] przetestowali kilka zasad oraz różne stosunki stechiometryczne reagentów i ustalili, że niewielki nadmiar hydroksyloaminy oraz silnej zasady są wystarczające by uzyskać wspomniane wyżej grupy związków (schemat 16).



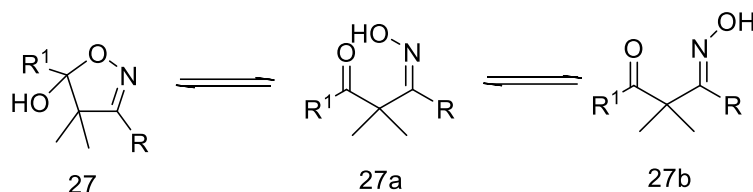
Schemat 16. 5-hydroksyizoksazolidyny oraz 5-hydroksy-2-izoksazoliny jako produkty reakcji enonów alifatyczno-aromatycznych.

Ponadto otrzymane 5-hydroksyizoksazolidyny występują w postaci mieszaniny diastereomerycznej. Na widmie ^1H NMR obserwowane są trzy zestawy sygnałów dla większości protonów. Dodatkowy izomer trans został wytłumaczony obecnością/brakiem dodatkowego wiązania wodorowego pomiędzy grupą -NH a -OH. Prawdopodobnie jeden z diastereoizomerów ulega przemianie tautomerycznej

w β -hydroksyaminoketon albo β -hydroksoaminoksym (schemat 17). Jest to zgodne z badaniami przeprowadzonymi nad wplywem podstawnikow i rozpuszczalnika na tautomeryzację pierścieniowo-łańcuchową (schemat 18) w grupie 5-hydroksy-2-izoksazolin[122].

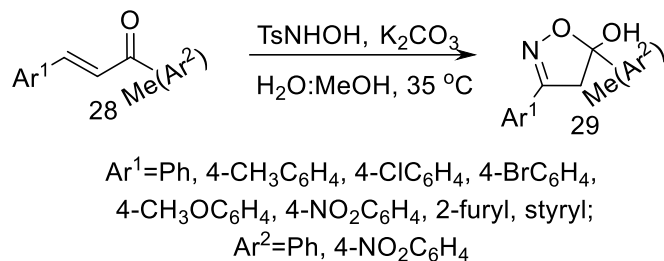


Schemat 17. Izomeryzacja 5-hydroksyizoksazolidynu do β -hydroksyloaminoketonu(oksymu).



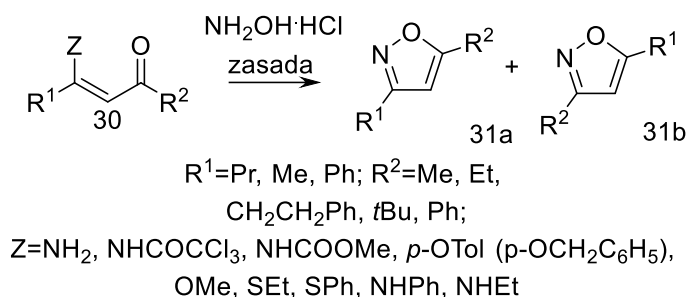
Schemat 18. Tautomeria liniowo-pierścieniowa dla podstawionych 5-hydroksyizoksazolidyn.

Mavrov i Firgang w swoich wcześniejszych badaniach postulowali powstanie w wspomnianej wyżej reakcji 3-hydroksyizoksazolidyny, jednakże uzyskana struktura była scharakteryzowana jedynie przez widmo ^1H NMR i zachodziła słuszna wątpliwość czy aby na pewno był to regioizomer, gdzie -OH jest w pozycji 3, a nie 5[128].



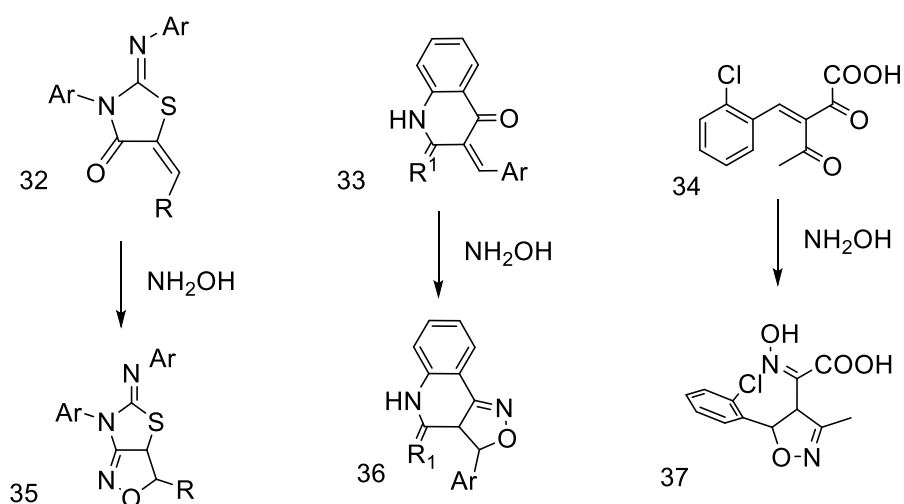
Schemat 19. Synteza Tanga 5-hydroksy-2-izoksazolin.

Zastąpienie hydroksyloaminy jej pochodną, *N*-hydroksy-4-toluenosulfonamidem (schemat 19), pozwoliło na syntezę 5-hydroksy-2-izoksazolin z dobrymi wydajnościami[30,31]. Podstawienie w pozycji β enonu takimi grupami jak: NH₂, NHCOCCl₃, NHCOOMe, *p*-OTol (*p*-OCH₂C₆H₅), imidazolowa, OMe, SEt, SPh, NHPh, NHEt albo pirolidynylowa, w reakcji z hydroksyloaminą prowadzi do powstania regioizomerycznych izoksazoli (schemat 20). Zastosowanie NaOMe jako zasady prowadzi do powstania głównie regioizomeru **31b**, podczas gdy inne zasady (wolna NH₂OH, K₂CO₃, Et₃N) pozwalają na otrzymanie regioizomeru **31a**. Dipodstawienie w pozycji β enonu dwoma grupami alkilowymi bądź aryłowymi skutecznie hamuje powstawanie pochodnych 2-izoksazolin (wydajności są bardzo niskie)[116,123].



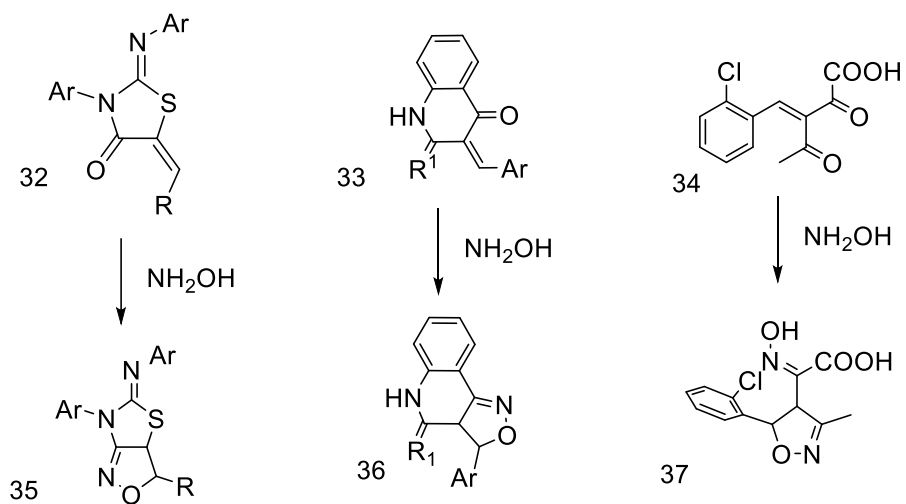
Schemat 20. Reakcja β -dipodstawionych enonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy.

Enony mogą być również podstawione dodatkową grupą w pozycji α – w takiej sytuacji zazwyczaj nie obserwuje się addycji sprzężonej. Zarówno Suwiński, jak i Chau w swoich badaniach obserwowali w takim przypadku powstawanie oksymów bądź dioksymów. W literaturze pojawiło się jednak kilka przypadków, w których zachodzi addycja połączona z cyklizacją, jednakże jest to głównie wynik odpowiednich warunków sterycznych (schemat 21)[125-127].



Schemat 21. Reakcja α -podstawionych enonów z hydroksyloaminą - wyjątki.

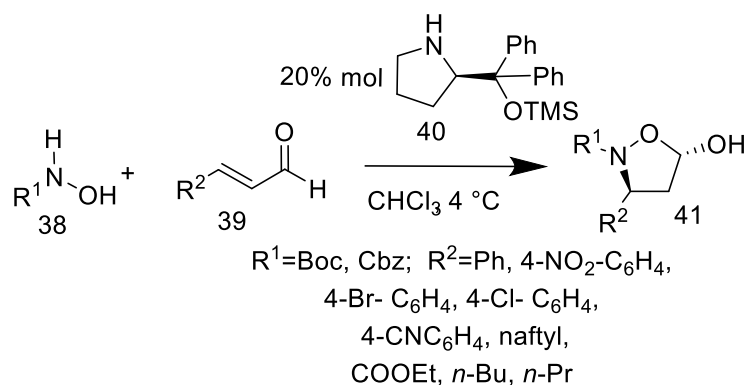
Kolejna reakcja, w której α podstawiony enon w reakcji z hydroksyloaminą daje 2-izoksazolinę została przedstawiona na schemacie 22. Ze względu na symetrię wyjściowego 2,6-bis(3,4-dipodstawionego benzylideno)cycloheksanonu otrzymuje się tylko jeden regioizomer w reakcji z hydroksyloaminą pod wpływem promieniowania mikrofalowego[124].



Schemat 22. Reakcja α -podstawionych enonów z hydroksyloaminą.

2.3.2. Addycja do enali

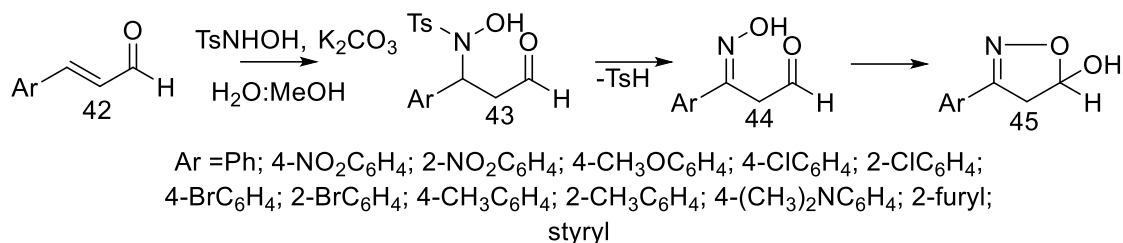
Addycja hydroksyloaminy do α,β -nienasyconych aldehydów prowadzi do powstania tylko i wyłącznie oksymów. Obecność atomu wodoru przy węglu karbonylowym zwiększa reaktywność aldehydów oraz ich podatność na addycję nukleofilową. W przypadku enali synteza innych związków niż oksymy jest możliwa dzięki zablokowaniu addycji prostej. W tym celu stosuje się: *N*-zabezpieczoną hydroksyloaminę (bądź jej ekwiwalent) albo odpowiedni katalizator iminowy. 5-hydroksy izoksazolidyny udało się otrzymać z dobrymi wydajnościami oraz wysoką enancjoselektywnością w badaniach Cordovy oraz Maltseva (schemat 23). Zastosowali oni hydroksyloaminę zabezpieczoną na azocie grupą Boc (*t*-butyloksykarbonylową) oraz Cbz (benzyloksykarbonylową) oraz chiralną pirolidynę jako katalizator[129,130].



Schemat 23. Enancjoselektywna synteza 5-hydroksyizoksazolidyn.

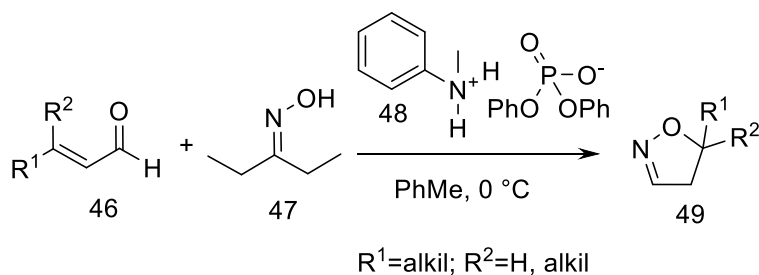
Zastąpienie hydroksyloaminy *N*-hydroksy-4-toluenosulfonamidem pozwoliło na otrzymanie 5-hydroksy-2-izoksazolin (schemat 24). Tang zaproponował również prawdopodobny mechanizm reakcji: w pierwszym etapie addycja sprzężona *N*-hydroksy-4-toluenosulfonamidu do wiązania etylenowego, następnie eliminacja TsH oraz następcza cyklizacja powstającego β -ketoksymu. Swoimi badaniami objął również α -podstawione enale – aldehyd 2-bromo-3-fenylakrylowy w reakcji z *N*-hydroksymetanosulfonamidem (MsNHOH) w obecności węgla potasu w alkoholowym środowisku pozwala na uzyskanie 4-alkoksy-5-hydroksy-2-izoksazolin (wydajność ok. 40%). W aprotycznych i nie nukleofilowych rozpuszczalnikach powstawał jedynie produkt rozkładu substratu. Tang założył, że początkowo powstaje pochodna 2-izoksazolin podstawiona w pozycji

4 atomem bromu, a następnie w wyniku reakcji S_N2 powstaje pochodna alkoksylowa. Założenie zostało potwierdzone z wykorzystaniem innych alkoholi niż metanol[30,31].

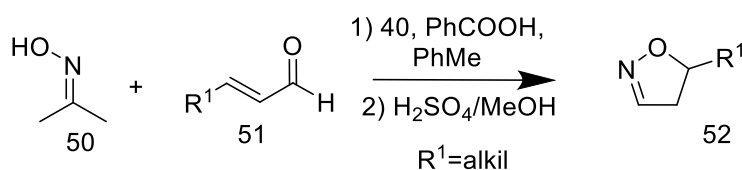


Schemat 24. Zastąpienie hydroksyloaminy *N*-hydroksy-4-toluenosulfamidem.

Kolejne badania nad enalami były prowadzone przez Pohjakalio, który użył oksymów jako ekwiwalentów syntetycznych hydroksyloaminy (schemat 24). 3-niepodstawione 2-izoksazoliny zostały zsyntezowane z wydajnościami w przedziale 50-85% w reakcji oksymu pentan-3-onu (*N*-(pentano-3-ylideno)hydroksyloaminy) z enalami zawierającymi atomy węgla sp³ w pozycji γ . Katalizatorem reakcji była sól *N*-metyloaniliny.



Schemat 25. Racemiczna synteza 3-niepodstawionych 2-izoksazolin.

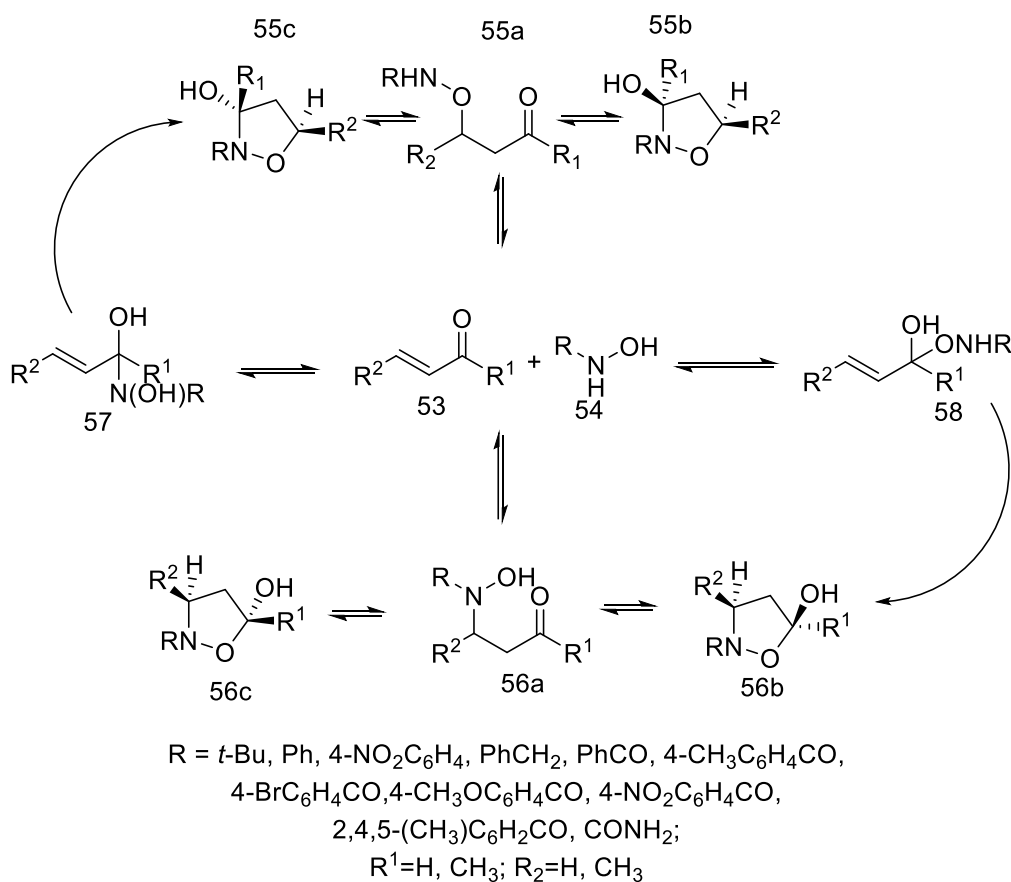


Schemat 26. Enantioselektywna synteza 3-niepodstawionych 2-izoksazolin.

Zamiana katalizatora (schemat 26) na chiralną pirolidynę **40** (schemat 23) oraz użycie bardzo dużych nadmiarów oksymu acetonu pozwoliły na zwiększenie enantioselektywności[26,131-135].

W badaniach Zelenina[24,136-140] nie tylko oksymy zostały wykorzystane jako ekwiwalent hydroksyloaminy, ale także kwasy hydroksyamowe. Obie wspomniane grupy związków w reakcji z enalami i enonami prowadziły do powstania mieszaniny

3-hydroksy i 5-hydroksyizoksazolidin. W środowisku zasadowym wystarczające są stosunki równomolowe reagentów. Na początku reakcji jest obserwowany produkt kontroli kinetycznej - 3-hydroksyizoksazolidina. Rodzaj powstającego produktu nie zależy tylko warunków reakcji, ale także podstawnika na atomie azotu. Kwasy benzohydroksyamowe podstawione w pierścieniu benzenowym grupami *p*-Me oraz *p*-OMe pozwalają na uzyskanie produktu kontroli termodynamicznej czyli 5-hydroksyizoksazolidyny. Podstawienie grupą nitrową i bromem (w pozycji *p*-) oraz metylową (w pozycji 2,4,5-) faworyzuje produkt kontroli kinetycznej (schemat 27).



Schemat 27. Powstawanie 3- i 5-hydroksyizoksazolidyny.

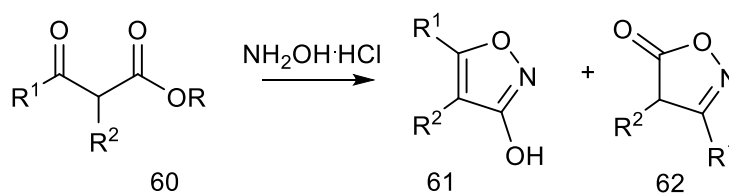
Jedynie reakcja na podłożu stałym pozwala na kontrolę nad regioselektywnością reakcji. Użycie trietyloaminoetylo- oraz dietyloaminoetylocelulozy umożliwia syntezę 5-hydroksyizoksazolidyny, a żelu krzemionkowego na 3-hydroksyizoksazolidinę. Obydwa regioizomery charakteryzują się niską stabilnością, rozkładają się pod wpływem światła, podwyższonej temperatury i przedłużonego przechowywania w roztworach kwasów/zasad. Obie hydroksyizoksazolidyny występują nie tylko w formie cyklicznej, ale także liniowej- ulegają tautomerii. Ilość formy liniowej wzrasta

wraz z polarnością rozpuszczalnika. Cykliczne hydroksyizoksazolidyny występują jako mieszaniny diastereomeryczne.

2.3.3. Addycja do innych nienasyconych związków karbonylowych

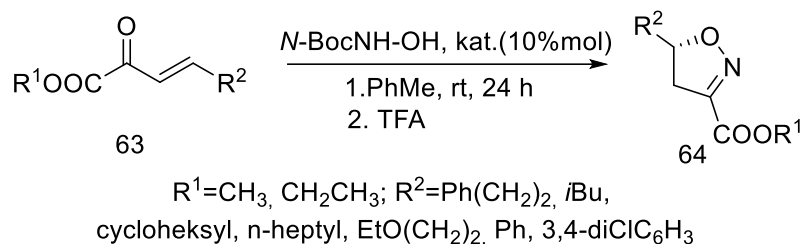
Związki 1,3-dikarbonylowe w reakcji z hydroksyloaminą w większości przypadków prowadzą do powstania izoksazoli. Reakcja ma miejsce w środowisku wodnoalkoholowym, w podwyższonej temperaturze oraz przy obecności dodatkowej zasady (by „uwolnić” hydroksyloaminę). W przypadku użycia niesymetrycznego substratu rezultatem będzie mieszanina regioizomerów o stosunku zależnym od warunków reakcji.

Addycja hydroksyloaminy do β -ketoestrów może prowadzić do powstania 4,5-dipodstawionych 3-hydroksyizoksazoli 61 (jest to synteza izoksazoli Claisena, gdzie wykorzystuje się NaOH), albo do 3,4-dipodstawionych 1,2-oksazol-5-onów 62[141-147]. Najczęściej wykorzystywane zasady w przypadku syntezy izoksazol-5(4*H*)-onów to pirydyna (aczkolwiek wymaga długich czasów reakcji), DABCO (wydajności 60-85%, krótki czas reakcji), octan sodu (wymaga podwyższonej temperatury). Na uwagę zasługuje wykorzystanie soku z cytryny jako ekologicznego katalizatora reakcji - reakcja trwa krótko, a wydajności izoksazol-5(4*H*)-onów są dobre. Reakcje powstawania 3-izoksazololi oraz 5-izoksazonów są konkurencyjne. W środowisku silnie zasadowym hydroksyloamina atakuje atom węgla grupy karbonylowej (z grupy estrowej), zaś w przypadku „delikatniejszych” zasad obserwuje się atak na atom węgla grupy karbonylowej położonej w pozycji β .



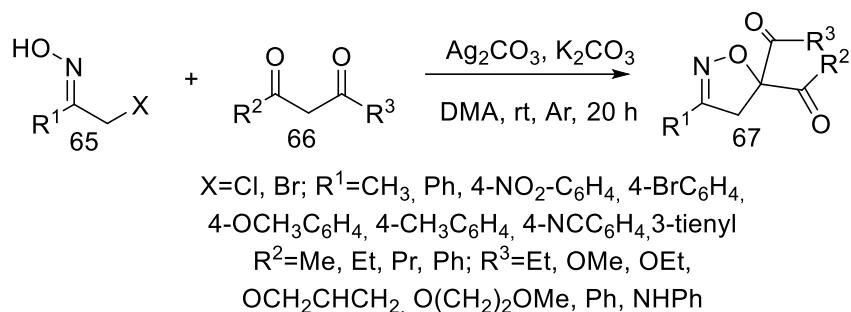
Schemat 28. Addycja hydroksyloaminy do β -ketoestrów.

Addycja zabezpieczonej na atomie azotu hydroksyloaminy grupą Boc z α -ketoestrem pozwala na uzyskanie pochodnych 3-karboksylowych 2-izoksazoliny. Reakcja prowadzona jest w toluenie z wykorzystaniem chiralnego organokatalizatora o strukturze chininy lub chinidyny (wydajność 21-87%, ee 5-77%) oraz TFA. W reakcji widzimy rzadką *O*-chemoselektywność zabezpieczonej hydroksyloaminy w stosunku do wiązania etylenowego[146].



Schemat 29. Synteza 3-karboksylowych pochodnych 2-izoksazoliny

Związki 1,3-dikarbonylowe reagują również z α -halo oksymami[147]. W obecności Ag_2CO_3 zachodzi rodnikowa cyklizacja - powstają pochodne 5,5-dikarbonylowe 2-izoksazoliny. Wiązanie pomiędzy atomem O a Csp^3 zachodzi za pośrednictwem atomu Ag .



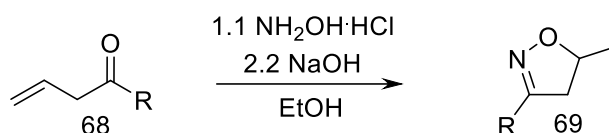
Schemat 30. Rodnikowa cyklizacja α -halo oksymów i związków 1,3-dikarbonylowych.

2.4. Cyklizacja oksymów

Porównując strukturę α,β -nienasyconych oksymów oraz 2-izoksazoliny można dojść do wniosku, iż 2-izoksazolina pod względem strukturalnym jest cyklicznym oksymem (i tak też bywa nazywana w starszym piśmiennictwie). Jest to powód dla którego prowadzono badania nad możliwością cyklizacji α,β -nienasyconych oksymów prowadzącej do powstania pierścienia 2-izoksazoliny.

Według reguł Baldwina[148] cyklizacja α,β -nienasyconych oksymów do pochodnych 2-izoksazoliny jest reakcja zabronioną, jednakże w świetle zrewidowanej reguły cyklizacje 5-endo-trig nie są częste, ale możliwe – wymagają zazwyczaj takiej budowy substratu, która wymusza nieplanarną geometrię albo stereoelektronowe oddziaływania będące silniejsze niż geometryczne ograniczenia dla powstania pierścienia pięcioczłonowego. Warto jednak dodać, że to co na pierwszy rzut oka może się wydawać cyklizacją 5-endo-trig bardzo często nią nie jest, zazwyczaj produkt powstaje wg innego mechanizmu, wg innej ścieżki przemiany[149,150].

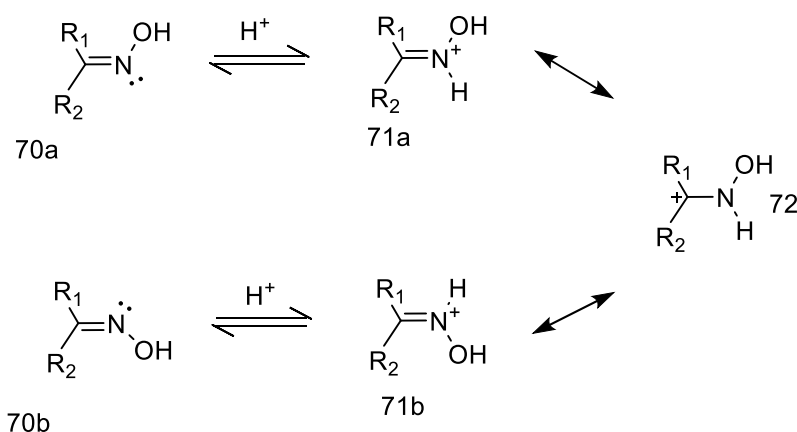
Balaban w swoich badaniach nieoczekiwanie odkrył, że reakcja soli piryliowych z hydroksyloaminą prowadzi do powstania monooksymu, który pod wpływem ogrzewania w kwasie octowym cyklizuje do 2-izoksazoliny[151-154]. Cyklizacją β,γ -nienasyconych oksymów zajmował się także Mosher wraz ze współpracownikami[155]. Wykazali, że w reakcji z niewielkim nadmiarem molowym hydroksyloaminy, oraz ponad dwukrotnym nadmiarem NaOH w etanolu powstają 3,5-dipodstawione 2-izoksazoliny ze średnimi wydajnościami. Z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowano także α,β -nienasycone oksymy wskazując na nie jako produkty pośrednie. Jednocześnie niezadowolającą wydajność tłumaczyli niedozwoloną cyklizacją 5-endo-trig. Jakkolwiek taki mechanizm reakcji nie został do końca potwierdzony. Podobne wątpliwości tyczą się cyklizacji tylko izomerów Z ketooksymów[156,157].



R=Ph, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 1-naftyl,
2-naftyl, 2-CH₃CH₂C₆H₄, *n*-pentyl

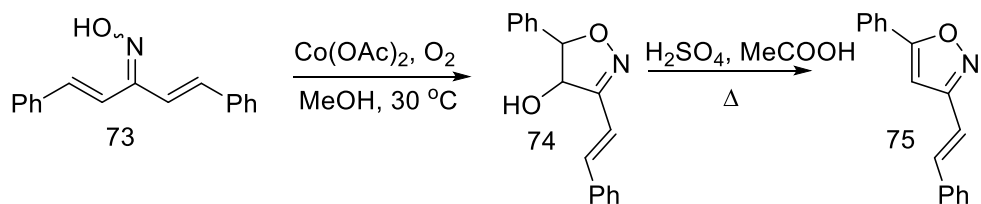
Schemat 31. Synteza 2-izoksazolin Moshera.

Wiadomo jednak, że niektóre oksymy w środowisku kwasu mineralnego są podatne na cyklizację do 2-izoksazolin[68,158]. Konfiguracja oksymu w takim przypadku nie ma znaczenia, gdyż w środowisku kwaśnym oksymy dają sprzężony kwas kationowy, który jest wspólny dla obu izomerów (dzięki pojawieniu się możliwości obrotu wokół wiązania węgiel-azot, schemat 32)[22,117-121,158,159].



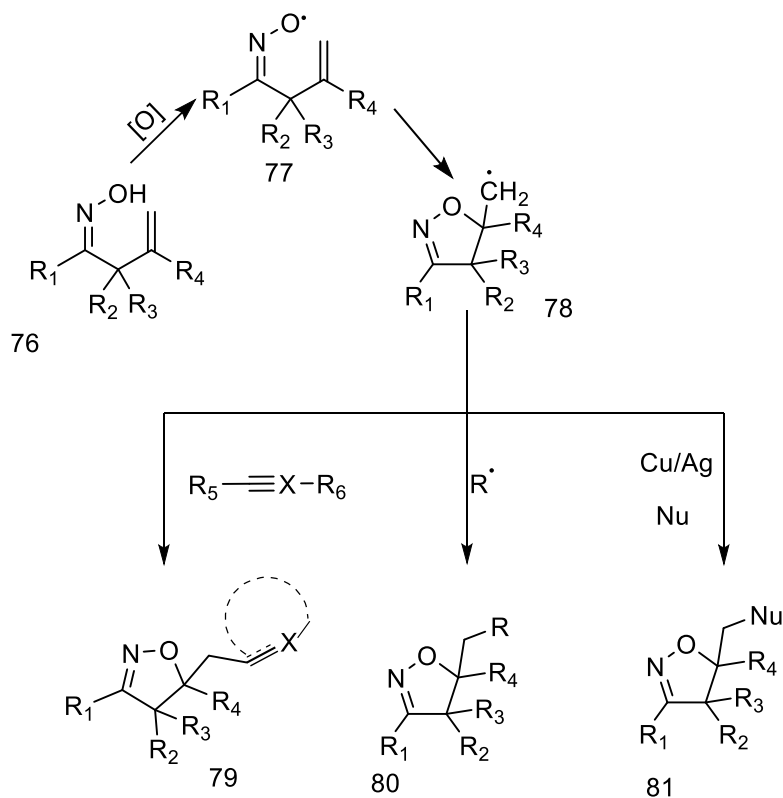
Schemat 32. Kwasy kationowe sprzężone z oksymami.

Oksymy dibenzylidenoacetonu w obecności tlenu i soli metali przejściowych ulegają cyklizacji, powstają 4-hydrokso-5-fenyl-3-styrylo-2-izoksazoliny. Otrzymane pochodne podgrzewane w roztworze kwasu siarkowego i octowego ulegają eliminacji do 3-styrylo-5-fenylizoksazoli. Oksymy benzylidenoacetonu oraz chalkonu w takich warunkach pozwalają na otrzymanie odpowiednio, izoksazolin oraz izoksazoli. Dla oksymu benzylidenoacetonu reakcja przebiega o wiele wolniej niż dla pozostałych nienasyconych oksymów, dodatkowo wydajność nie zależy od rodzaju użytego stereoisomeru[160].



Schemat 33. Oksydacyjna cyklizacja oksymu dibenzylidenoacetonu.

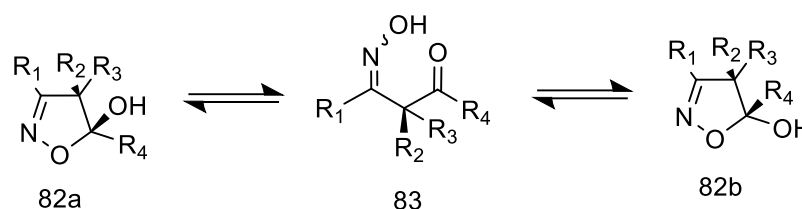
Wydajną i szybką metodą syntezy funkcjonalizowanych pochodnych 2-izoksazolininy z oksymów jest cyklizacja rodnikowa. Nienasycony oksym jest źródłem rodnika iminoksylogowego w wyniku reakcji oderwania protonu. W warunkach oksydacyjnych rodnik iminoksylogowy (*O*-rodnik) ulega cyklizacji 5-*exo-trig* do rodnika izoksazolinowego (*C*-rodnik). Następnie rodnik izoksazolinowy może być dalej funkcjonalizowany poprzez reakcje z innym rodnikiem, wiązaniem wielokrotnym albo ulegać reduktywnej eliminacji (z wykorzystaniem srebra/miedzi)[14,161,162].



Schemat 34. Cyklizacja rodnikowa α,β -nienasyconych oksymów.

2. 5. Konformacja nasyconych pochodnych cyklicznych reakcji enon - hydroksyloamina

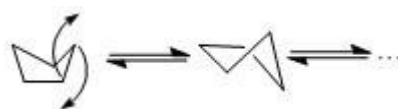
Dihydroizoksazole najczęściej występują w postaci mieszaniny diastereomerycznej, zazwyczaj nie dającej się rozdzielić. Brak rozdziału wynika głównie z występowania prototropii połączonej z przejściem pomiędzy formą cykliczną a liniową. W przypadku izoksazolidyn oraz 5-hydroksy-2-izoksazolin bardzo często występuje równowaga tautomeryczna pomiędzy tymi cyklicznymi pochodnymi (a dokładniej ich diastereomerami) a β -hydroksyiminoketonem, czyli formą liniową (łańcuchową, schemat 35). Przejście jednego z diastereomerów w formę liniową powoduje tak de facto interkonwersję pomiędzy dwoma diastereoizomerami, gdyż β -hydroksyiminoketony mogą występować jako izomery E i Z[122, 163-168].



Schemat 35. Równowaga tautomeryczna pomiędzy 5-hydroksy-2-izoksazolinami a β -hydroksyiminoketonem.

Zwiększając zatłoczenie przestrzenne czy też liczbę podstawników przesuwa się równowagę w kierunku formy pierścieniowej (zwłaszcza w pozycji C3 (C=N)). Wynika to po części z konformacyjnych ograniczeń formy liniowej i bardzo dobrze uwidacznia się też w przypadku wprowadzenia dwóch grup metylowych w pozycję 4. Podstawnik w pozycji 5, zwłaszcza aryłowy, ma zaś większy steryczny oraz elektronowy wpływ na grupę karbonylową (czyli formę liniową) powodując przedłużenie sprzężenia i stabilizację rezonansem. W przypadku podstawników alkilowych w pozycji C5 obserwuje się zależność związaną z długością łańcucha i jego rozgałęzieniem. Im mniej rozgałęziony podstawnik, tym większy udział formy łańcuchowej. Rozpuszczalnik ma zaś niewielki wpływ na równowagę tautomeryczną, jednakże w obecności niewielkiej ilości kwasu lub zasady równowaga zostaje osiągnięta natychmiast[122].

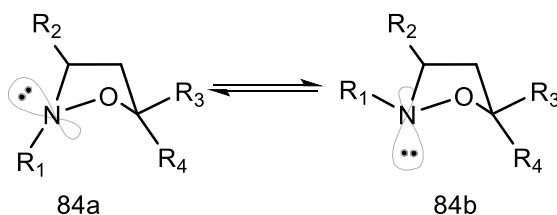
Oprócz równowagi tautomerycznej, w przypadku dihydroizoksazoli obserwuje się także pseudorotację pięciocłonowego pierścienia. W temperaturze pokojowej jest to szybki proces polegający na tym, że każdy z pięciu atomów węgla zawartych w strukturze pierścienia przyjmuje na zmianę pozycję endo (czyli węgla znajdującego się poza płaszczyzną).



Schemat 36. Pseudorotacja pięścienia pięciocłonowego.

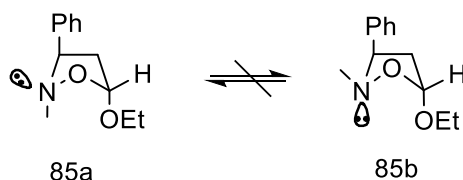
Ze względu na pseudorotację pierścień izoksazolidyny może przyjmować różne „pomarszczone” konformacje, głównie o geometrii „koperty” albo „pół-krzesła”. „Marszczenie” pierścienia prowadzi do zmniejszenia odkształcania się wiązań, dodatkowo w swoim maksimum pozwala na przyjęcie przez podstawnik preferowanej pozycji pseudoekwatorialnej.

Liczbę możliwych do przyjęcia konformacji przez izoksazolidyny jest dodatkowo powiększona o te wynikające z inwersji atomu azotu. Atom azotu posiada niewiążącą parę elektronową, która migruje z jednej strony atomu poprzez jądro (tunelowanie) i pojawia się po drugiej stronie. W czasie tego procesu zachodzi zmiana hybrydyzacji atomu azotu, z sp^3 przechodzi w stanie przejściowym do sp^2 z geometrią planarną, by następnie powrócić do wyjściowej hybrydyzacji.



Schemat 37. Inwersja atomu azotu.

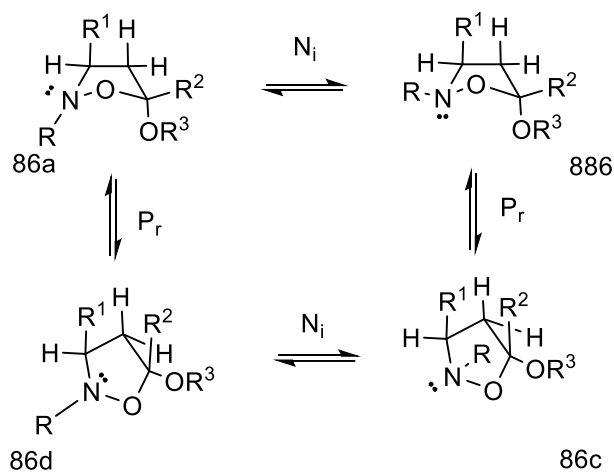
Konsekwencją tego procesu jest zmiana pozycji podstawników w przestrzeni. Inwertomery w większości przypadków są nie do rozdzielenia ze względu na szybkość interkonwersji. Atom tlenu w bliskiej obecności atomu azotu podnosi barierę inwersji azotu. Izoksazolidyny ulegają temu procesowi wolniej niż cykliczne aminy, energia inwersji jest dużo wyższa ze względu na silne odpychanie $p\pi$ - $p\pi$ wolnej pary elektronowej w stanie przejściowym, gdzie atom azotu ma konfigurację trygonalną. *N*-inwersja może przebiegać wraz z rozerwaniem wiązania wodorowego[14,163-168].



Schemat 38. Konformery izoksazolidyny podstawionej w pozycjach 2, 3 i 5.

Ali[164-166] w swoich badaniach nad *N*-inwersją izoksazolidyn wykazał, że izoksazolidyny podstawione w pozycjach 2, 3 i 5 w roztworach przyjmują tylko

tą konformację (87a), w której podstawniki 2,3 są w stosunku trans do siebie, a pomiędzy wolnymi parami elektronowymi atomu azotu i tlenu występuje relacja gauche. Podstawienie 2,3-cis (87b) by powodowało steryczne zaburzenia, które by destabilizowały cały konformer. Jednakże konformer 87a posiada podstawniki 2 oraz 5 w ułożeniu diaksjalnym, które również nie jest preferowane (schemat 38). Dodatkowo warto zwrócić uwagę na występujący efekt anomeryczny w przypadku izoksazolidyn podstawionych grupą alkoksyłową w pozycji N2 albo C5. Proces zmian konformacyjnych obejmujących pseudorotację pierścienia pięciocłonowego oraz inwersję atomu azotu został przedstawiony na schemacie 39. W przypadku braku podstawników w pozycji C3 pierścień izoksazolidyny uzyskuje większą mobilność i oddziaływania gauche pomiędzy wolnymi parami elektronowymi azotu i tlenu faworyzują izomer *cis*.



Schemat 39. Proces zmian konformacyjnych 4-alkoksy izoksazolidyn (N_i - inwersja na atomie azotu, P_r - pseudorotacja pierścienia).

2.6. Mechanizm powstawania 2-izoksazolin i 5-hydroksyizoksazolidyn - dane literaturowe

Pomimo wielu lat badań, mechanizm powstawania pochodnych 2-izoksazolin w wyniku reakcji enonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy jest niejasny i budzi wiele wątpliwości. Sama droga przemiany zależy od pH, środowiska reakcji oraz stosunku użytych reagentów do siebie. Duży wpływ ma także sama budowa enonu. Wątpliwości dotyczą:

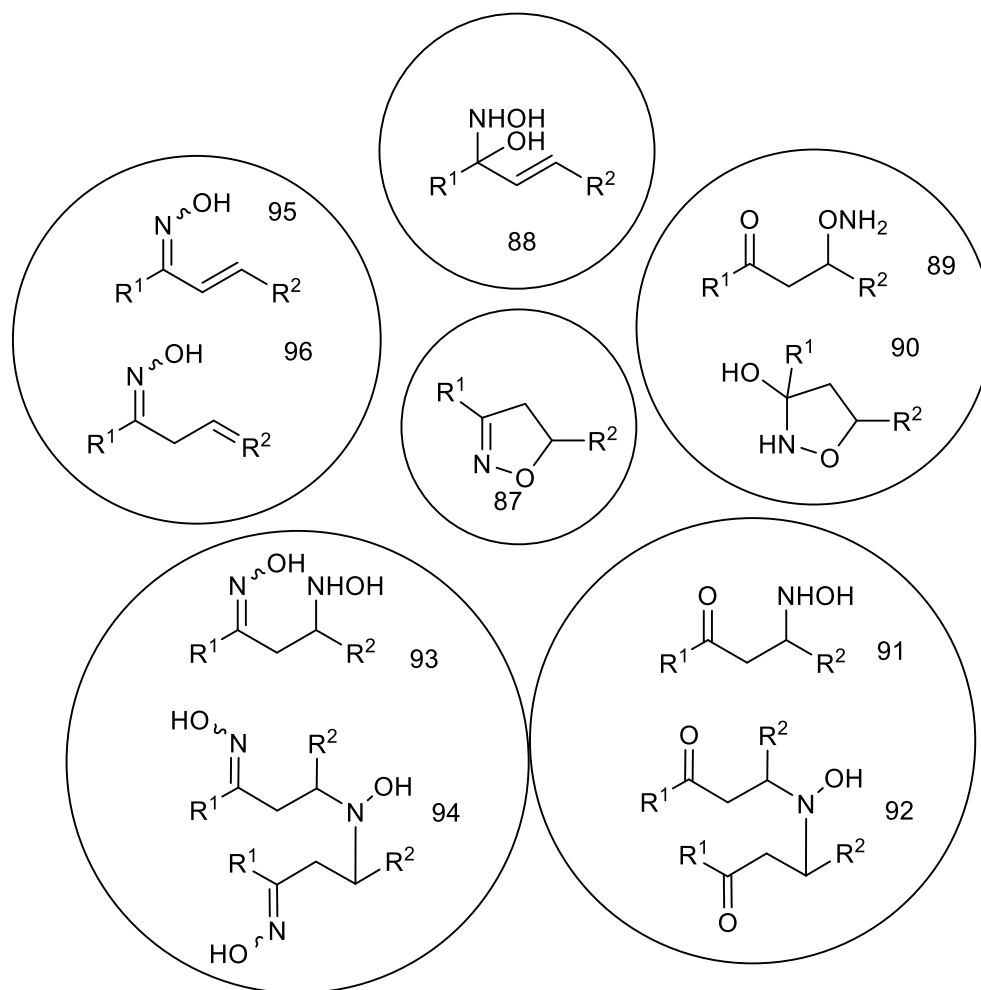
- struktury produktu pośredniego/przejściowego,
- formy aktywnej nukleofilowo hydroksyloaminy,
- potrzeby stosowania nadmiarów molowych reagentów[169].

W przypadku struktury produktu pośredniego, problemem jest nie tylko miejsce ataku nukleofila ($C=C$ vs $C=O$), ale także jego forma (schemat 40). W literaturze przewijają się następujące propozycje dla struktury produktu przejściowego[21,22,24,26,30,31,68,69,131-135,155-157,170,171]:

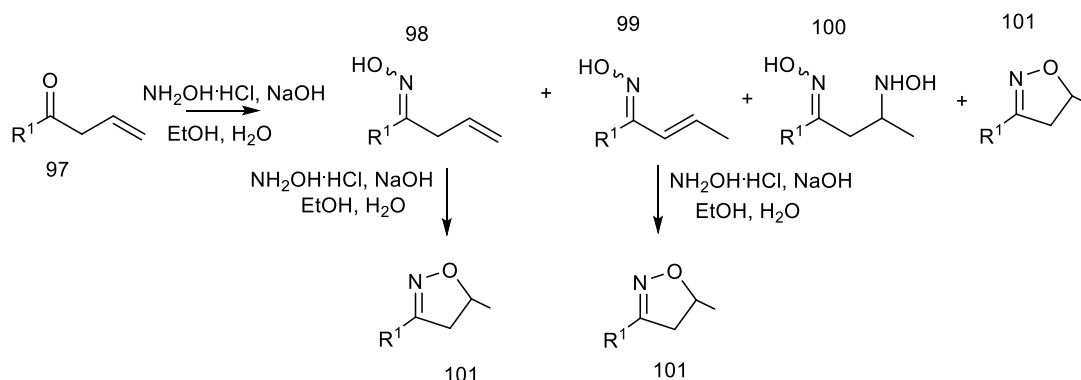
- α,β - i β,γ -nienasycony oksym (95 i 96),
- β -hydroksyloaminoksym i jego dimery (93 i 95),
- β -hydroksyloaminoketon i β -hydroksyloaminodiketon (91 i 92),
- β -aminooksyketon i 3-hydroksyizoksazolidyna (89 i 90)
- hydroksyloaminokarbinol (88).

W przypadku α,β -nienasyconych oksymów występuje najwięcej niejasności w literaturze. Blatt w swoich badaniach wykazał wprost, że α,β -nienasycone oksymy nie są produktem przejściowym w syntezie 2-izoksazolin[68]. Analogicznie szeroko zakrojone badania nad kinetyką powstawania α,β -nienasyconych oksymów Suwińskiego, a także Suwińskiego i Troszkiewicz nigdy nie wskazywały możliwości takiej drogi przemiany, niezależnie od konfiguracji wyjściowych oksymów, w środowisku zasadowym[22,117-121]. Jednakże w ostatnich latach, coraz częściej pojawiały się doniesienia o cyklizacji α,β -nienasyconych oksymów w środowisku zasadowym prowadzących do pochodnych 2-izoksazolin. W jednym przypadku była to omówiona wcześniej synteza 3,5-dipodstawionych 2-izoksazolin w reakcji β,γ -nienasyconych ketonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy (schemat 41). Ze względu na wyizolowanie z mieszaniny poreakcyjnej α,β -nienasyconych oksymów 101 został wysunięty wniosek, że są one produktem przejściowym i zostały włączone do schematu prawdopodobnego mechanizmu reakcji. Dodatkowo zostały przeprowadzone reakcje, w której α,β - oraz β,γ - nienasycony oksym 101 i 100 został

poddany reakcji w jej standardowych warunkach (tj. w obecności zarówno NaOH, jak i $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) uzyskując finalnie 2-izoksazolinę 103 z taką samą wydajnością.



Schemat 40. Możliwe struktury przejściowe w syntezie 2-izoksazolin.



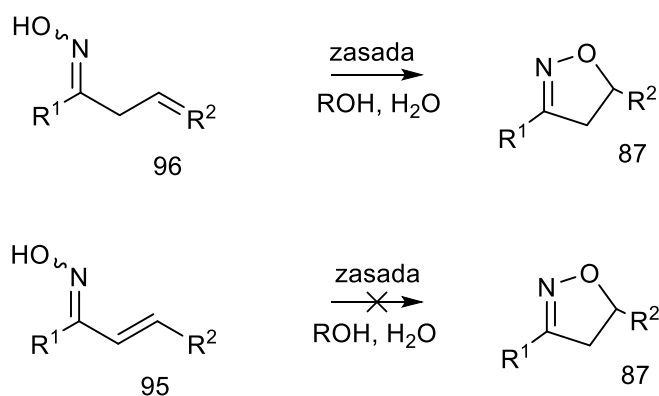
Schemat 41. Synteza 3,5-dipodstawionych 2-izoksazolin w reakcji β,γ -nienasyconych ketonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy.

Oprócz 2-izoksazolin 101 z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowano także β -hydroksyloaminoksym 100. Nie znając wcześniejszych wyników eksperymentalnych

dotyczących cyklizacji nienasyconych oksymów można by się pokusić o stwierdzenie, że finalny produkt powstaje z α,β -nienasyconego oksymu. Jednakże na potwierdzenie tej hipotezy nie została przeprowadzona reakcja w środowisku zasadowym bez udziału chlorowodoru hydroksyloaminy. Dlatego bardziej prawdopodobne w tej sytuacji jest, iż 2-izoksazolina powstaje z β -hydroksyloaminoksymu albo jego dimeru¹[155]. Prace Trofimova[156] i jego zespołu, nad syntezą 2-izoksazolin w wyniku reakcji ketonów z aryloacetylenami i chlorowodorkiem hydroksyloaminy w środowisku zasadowym, również wskazywały na α,β -nienasycone oksymy jako związki bezpośrednio cyklizujące do oczekiwanego produktu. Sugerowano, że końcowy etap reakcji przebiega przez izomeryzację *E-Z* powstałego β,γ -nienasyconego oksymu, jego przegrupowanie do α,β -nienasyconego oksymu i następczą cyklizację. Wyizolowane osobno i poddane reakcji β,γ -nienasycone oksymy ulegały cyklizacji do pochodnej 2-izoksazoliny. Nie przeprowadzono jednak eksperymentu z samymi α,β -nienasyconymi oksymami w warunkach prowadzonej reakcji, z dodatkiem i bez chlorowodoru hydroksyloaminy. W odpowiedzi na pracę Suwińskiego i Drosik, Trofimov *et al.*[157] ponownie rozpatrzyli sam mechanizm reakcji i przeprowadzili badania obliczeniowe. Dodatkowe badania pozwoliły na stwierdzenie, że bardzo mało prawdopodobne jest, aby to właśnie α,β -nienasycony oksym był produktem przejściowym cyklizującym do pierścienia 2-izoksazoliny. O ile sama izomeryzacja *E-Z* β,γ -nienasyconego oksymu może przebiegać ze względu na względną łatwość oderwania protonu od węgla C3, tak obecność dłuższego układu sprzężonego dosyć ją utrudnia, zwłaszcza, gdy na końcu układu sprzężonego znajduje się pierścień benzenowy. Ustalili także, że *“znacząco mniejsza bariera energetyczna jest wymagana do cyklizacji β,γ -nienasyconego oksymu niż do cyklizacji O-anionu α,β -nienasyconego oksymu”* (różnica wynosi ok. 11 kcal/mol).

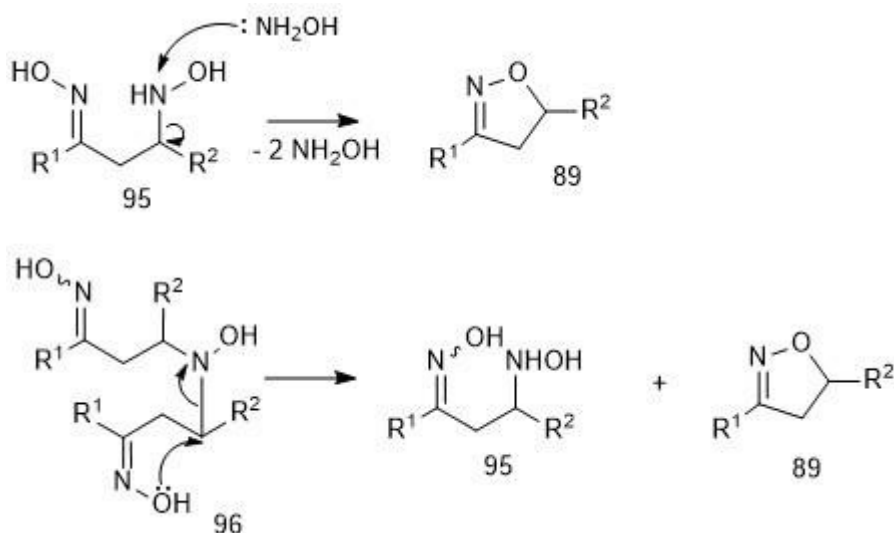
Podsumowując, cyklizacja α,β -nienasyconych oksymów w środowisku zasadowym, bez obecności hydroksyloaminy, jest nie uprzywilejowana termodynamicznie. W przypadku β,γ -nienasyconych oksymów taka cyklizacja jest możliwa, aczkolwiek nie można tu wykluczyć udziału również mechanizmu poliaddycji (w reakcji jest stosowany niewielki naddatek molowy hydroksyloaminy, schemat 42).

¹ M.D. Mosher, informacja prywatna



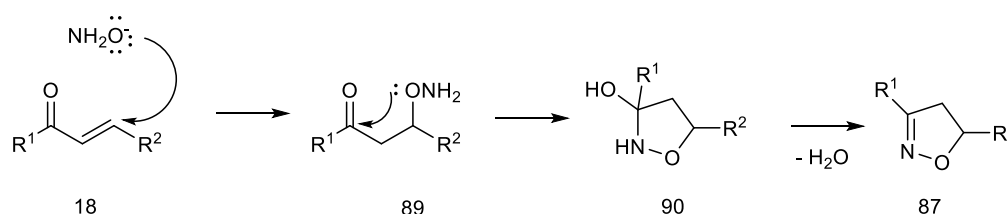
Schemat 42. Cyklizacja nienasyconych oksymów w środowisku zasadowym.

W przypadku, gdy w środowisku reakcji znajduje się nadmiar hydroksyloaminy, produkty poliaddycji są nieuniknione (schemat 43). Do tych produktów będziemy zaliczać β -hydroksyloaminoksym 93 i jego dimer β -hydroksyloaminodioksym 94[22,69,101,104]. Cyklizacja z β -hydroksyloaminoksymu do 2-izoksazoliny wymaga eliminacji hydroksyloaminy, która jest bardzo trudno odchodzącą grupą. Aczkolwiek w ostatnich latach pojawiają się artykuły, które wskazują, że eliminacja hydroksyloaminy nie jest niemożliwa. Dodatkowo zachodzi przy współdziałaniu nadmiaru samej hydroksyloaminy, tworząc pochodne hydrazyny, które mają ulegać natychmiastowemu rozkładowi. Jest to mechanizm dosyć kontrowersyjny, ze względu na brak bezpośrednich dowodów na istnienie hydroksylohydrazyny (czy jej bliskich pochodnych). Dane literaturowe na ten temat są dosyć rozbieżne, zarówno eksperymentalne, jak i obliczeniowe[171-173].



Schemat 43. Cyklizacja produktów poliaddycji.

W przypadku pojawienia się w mieszaninie reakcyjnej/poreakcyjnej β -hydroksyloaminoksyemu bądź β -hydroksyloaminoketonu, rozsądne wydaje się założenie, że nie są to produkty przejściowe, prowadzące do 2-izoksazoliny, a bardziej produkty uboczne powstające w toku cyklizacji z dimerów wspomnianych powyżej związków (schemat 43). Na taki mechanizm wskazuje konieczność zastosowania nadmiaru hydroksyloaminy w toku reakcji. Z drugiej strony jest przykład badań prowadzonych przez Barnes[69]. Wyizolował on chlorowodorek β -hydroksyloaminoketonu, poddał reakcji w obecności hydroksyloaminy oraz KOH otrzymał 2-izoksazolinę. Te wyniki potwierdzają konieczność nadmiaru molowego hydroksyloaminy, ale już niekoniecznie powstanie 2-izoksazoliny z dimerów omawianych związków.



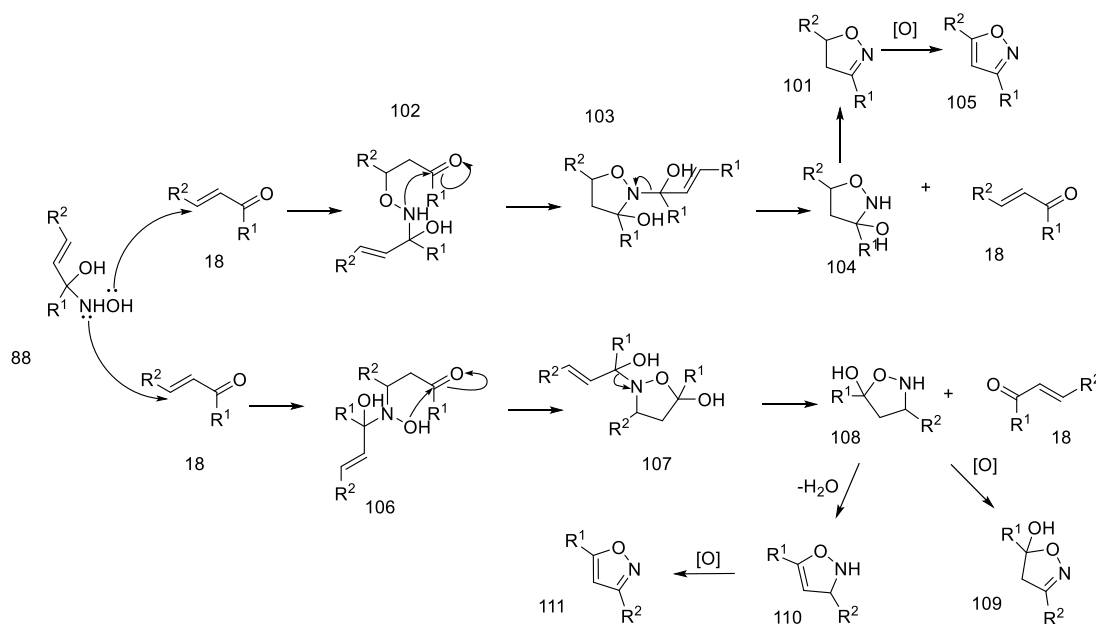
Schemat 44. O-nukleofilowy atak hydroksyloaminy na karbonylowy atom węgla.

Zupełnie inny mechanizm cyklizacji zaproponował Belly[21]. Prowadzone przez niego badania pozwoliły uporządkować rodzaj powstających produktów w reakcji enonów z hydroksyloaminą w zależności od zastosowanych warunków. Belly sugerował, że aktywną formą hydroksyloaminy jest jej anion, a atak następuje w formie nukleofila tlenowego na wiązanie etylenowe. Powstający aminoksyketon ulega szybkiej cyklizacji do 3-hydroksyizoksazolidyny, a następnie pod wpływem zasady następuje eliminacja cząsteczki wody prowadząc do powstania 2-izoksazoliny (schemat 44). Mechanizm ten jest o tyle ciekawy i ważny, gdyż omija problem trudnej eliminacji hydroksyloaminy, dodatkowo w świetle reguł Baldwina powstawanie 3-hydroksyizoksazolidyny powinno być uprzywilejowane (cyklizacja 3-exo-trig). W toku badań okazało się, że jednak, iż nadmiar hydroksyloaminy jest nadal kluczowy do powstania 2-izoksazoliny, a jedyne 3-hydroksyizoksazolidyny, które pojawiają się w literaturze powstały w wyniku reakcji kwasów hydroksyamowych z enonami i są bardzo niestabilnymi związkami[137-140]. O 3-hydroksyizoksazolidynach wspominał też Mavrov, aczkolwiek w przytoczonej pracy nie podaje żadnego dowodu na syntezę 3-izoksazolidyny, a samo widmo ^1H NMR jest niewystarczające aby ocenić czy na pewno powstał regioizomer 3-hydroksy, a nie 5-hydroksy[128]. Poza tym nie

pojawił się żaden dodatkowy artykuł z większą ilością badań i danych, dopiero w 2012 roku pojawia się obszerny artykuł o 5-hydroksyizoksazolidynach[62].

Rozpatrując reakcje enonów z hydroksyloaminą nie można pominąć badań Jencksa[58], pomimo, iż dotyczyły one powstawania oksymów nie sprzężonych. Pierwszym etapem reakcji jest powstanie hydroksyaminokarbinolu, który w środowisku kwaśnym jest dosyć niestabilnym związkiem. Aczkolwiek jego “trwałość” w środowisku neutralnym i alkalicznym jest już na wysokim poziomie.

Ulega on powolnej dehydratacji do końcowego oksymu, aczkolwiek w tych warunkach jest to proces bardzo powolny. Na tyle powolny, że mogą zachodzić dodatkowe reakcje. Suwiński[169] w swojej pracy wskazuje, że hydroksyaminokarbinol może być związkiem, który powstaje pierwszy w reakcji enonów z hydroksyloaminą. Duży nadmiar molowy hydroksyloaminy, a także środowisko zasadowe pozwalają na zajście reakcji konkurencyjnych, innych niż powstawanie oksymu. Powstały hydroksyaminokarbinol może reagować dalej z enonem prowadząc do powstania między innymi 2-izoksazoliny (schemat 45).



Schemat 45. Reakcja hydroksyaminokarbinolu z enonem.

Z przeglądu literaturowego wynika, że najważniejszy czynnik, który jest obserwowany za każdym razem, gdy powstaje 2-izoksazolina to nadmiar molowy chlorowodoru hydroksyloaminy w stosunku do enonu oraz zasady, a także obecność wody w środowisku reakcji. Praktycznie każdy zespół badawczy zajmujący się tematem wysuwa własną hipotezę dotyczącą mechanizmu powstawania produktów cyklicznych.

Taki brak spójności danych może wskazywać, że nie ma jednego wspólnego mechanizmu, a ścieżka przemiany zależy od struktury substratu oraz warunków reakcji.

W przypadku 5-hydroksyizoksazolidyn temat samego mechanizmu reakcji nie jest podejmowany tak często jak w przypadku 2-izoksazolin. Najprostsza droga, która prowadzi do powstania 5-hydroksyizoksazolidyn wydaje się przebiegać poprzez atak hydroksyloaminy jako nukleofila azotowego na wiązanie etylenowe albo poprzez anion hydroksyloaminy na karbonylowy atom węgla. Zelenin dopuszcza oba mechanizmy jako równie prawdopodobne i zakłada odwracalność pierwszego etapu reakcji, zwłaszcza dla reakcji w środowisku ciekłym (schemat 29). Dodatkowo wskazuje analogiczne mechanizmy jako drogi powstawania 3-hydroksyizoksazolidyny[24].

Dosyć interesującą metodą otrzymywania hydroksyizoksazolidiny jest reakcja w DEAE- oraz TEAE-celulozie. Mechanizm reakcji zachodzącej w podłożu stałym jest proponowany przez Motorina *et al.*[140] oraz Aljaf *et al.*[174]. Obydwa zespoły wskazują na katalityczne działanie modyfikowanej celulozy, w obecności której odbywa się reakcja. Motorina wraz ze swoim zespołem badała reakcję kwasów hydroksyamowych z enalami w obecności kilka różnych adsorbentów i wykazała, że izomery 3- oraz 5-hydroksyizoksazolidiny powstają praktycznie jednocześnie, przy czym izomer 3-hydroksy jest produktem kontroli kinetycznej, a 5-hydroksy termodynamicznej. W reakcji z zastosowaniem modyfikowanej celulozy (DEAE- oraz TEAE-), jako podłoża stałego, w pierwszej kolejności powstaje mieszanina obu izomerów, ale wraz z upływem czasu zawartość izomeru 3-hydroksy maleje na korzyść drugiego. Motorina wskazuje na odwracalność reakcji powstania 3-hydroksyizoksazolidiny oraz udział celulozy jako czynnika umożliwiającego transformację 3-hydroksyizoksazolidiny w 5-hydroksyizoksazolidynę. Badania Aljafa wskazują, że powstaje tylko jeden izomer, 5-hydroksy, a mechanizm reakcji opiera się na związaniu poprzez wiązanie wodorowe grupy karbonylowej enalu z pozytywnie naładowanym azotem znajdującym się na DEAE-celulozie. Takie wiązanie umożliwia atak atomu azotu z kwasu hydroksyamowego na wiązanie etylenowe i powstanie pochodnej enolowej, która ma natychmiastowo cyklizować do 5-hydroksyizoksazolidiny.

Omówione powyżej mechanizmy dotyczą nie tylko dosyć szczególnych warunków reakcji, ale także w większości przypadków są ograniczone tylko do enali. W przypadku enonów reakcje w podłożu stałym nie przynoszą już tak dobrych

rezultatów (być może obecność dodatkowej grupy po stronie węgla karbonylowego utrudnia wiązanie z podłożem).

Ze względu na nadmiar stosowanych reagentów nie można w przypadku 5-hydroksyizoksazolidyn wykluczyć mechanizmu poliaddycji. Jednakże 5-hydroksyizoksazolidyny powstają w mniej alkalicznym środowisku (pH 7-8) niż 2-izoksazoliny (pH 9-11), więc zawartość hydroksyloaminy w formie nukleofila tlenowego będzie dosyć ograniczona, a reakcje 1,4-addycji dla ketonów zawierających rozbudowaną grupę przestrzenną po stronie karbonylowej są uprzywilejowane. Pytaniem pozostaje czy β -hydroksyloaminoketon ulega cyklizacji do 5-hydroksyizoksazolidyny, a biorąc pod uwagę, że byłaby to cyklizacja 5-exo-trig jest na to spora szansa.

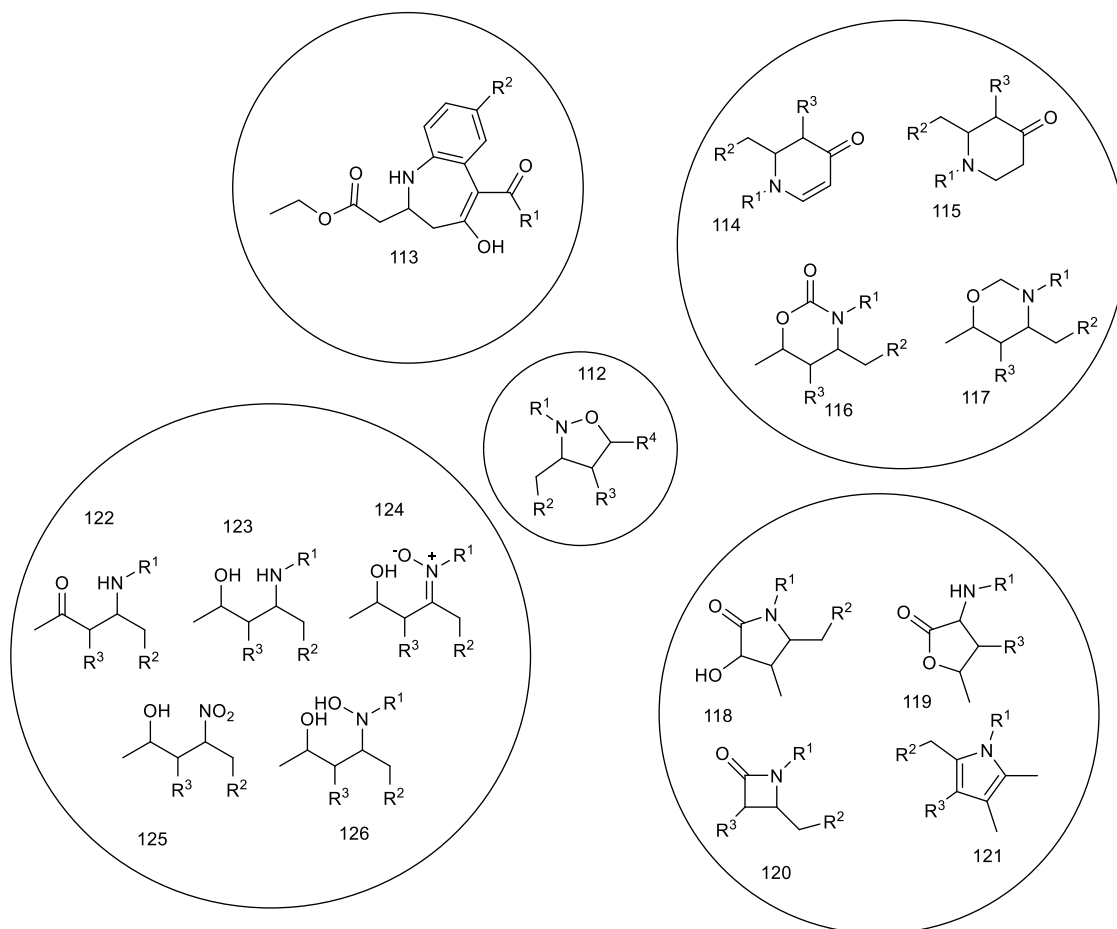
2.7. Zastosowanie izoksazolidyn, izoksazolin oraz izoksazoli

Izoksazolidyny ze względu na obecność wiązania *-N-O-* są interesującymi substratami w syntezie 1,3-bifunkcyjnych związków, laktonów, oksazyn, laktamów, piperidynonów i wielu innych. Wynika to, nie tylko z tendencji do rozrywania wiązania *-N-O-*, a w konsekwencji otwarcia pierścienia, ale także z możliwości stereo- i regioselektywnego tworzenia nowego wiązania *C-C* z towarzyszącą mu oksydacją węgla β [14,175,176].

Poprzez redukcyjne otwarcie pierścienia izoksazolidyny jest możliwe otrzymanie 1,3-amino alkoholi, związków przydatnych w syntezie asymetrycznej. Ze względu na nietrwałość wiązania *-N-O-* zastosowane warunki muszą być dosyć łagodne (należy unikać podwyższonej temperatury, silnych kwasów oraz zasad). Zastosowanie katalizatora Pearlmana czy też niklu Raneya pozwala na otwarcie pierścienia izoksazolidyny połączonego z usunięciem grupy benzylowej z atomu azotu. Zachowanie grupy *N*-benzylowej lub innej pełniącej funkcję protekcyjną wymaga zastosowania pyłu cynkowego w lodowatym kwasie octowym i metanolu albo heksakarbonylku molibdenu. Jednakże zastosowanie $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ma swoje ograniczenia substratowe, podstawniki w pierścieniu izoksazolidynowym nie mogą być rozbudowane sterycznie. Zaś zastosowanie jodku samaru(II) jako reduktora pozwala na otwarcie pierścienia i zachowanie grup ochronnych na atomie tlenu[14,175-202].

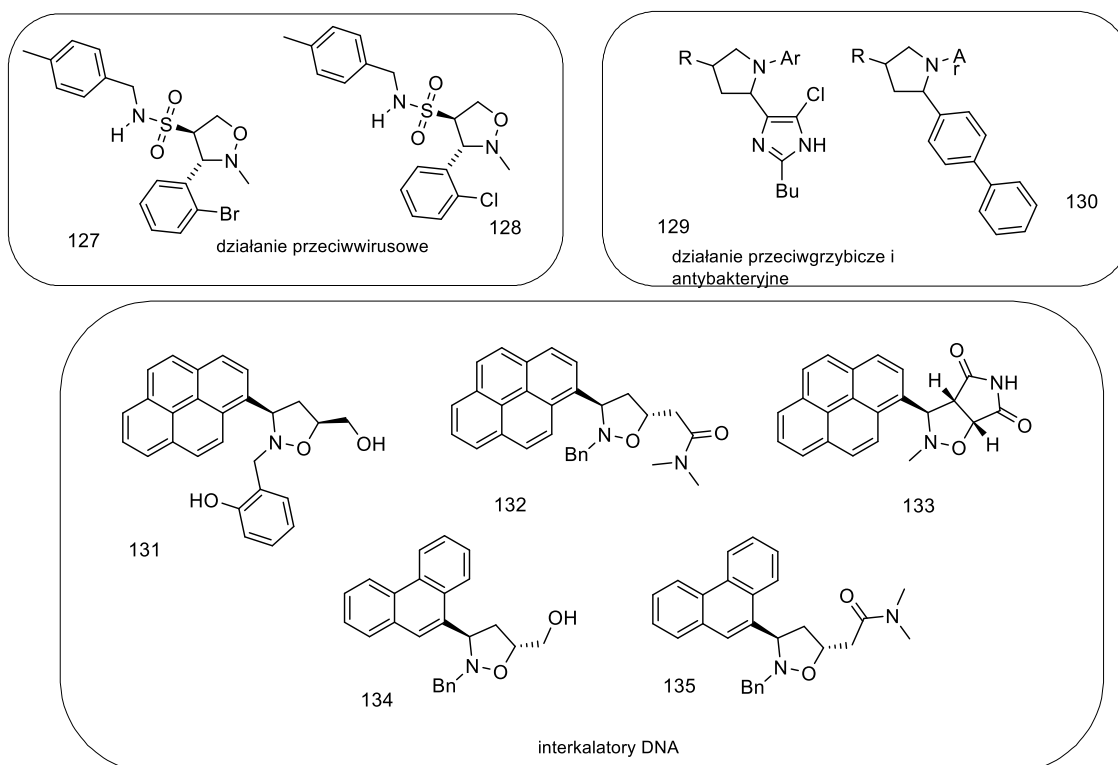
Redukcyjne otwarcie pierścienia izoksazolidyny pozwala na otrzymanie także innych związków niż 1,3-aminoalkohole i to nie tylko bifunkcyjnych liniowych, ale także heterocyklicznych (schemat 46). Rodzaj powstającego produktu w dużej mierze zależy od budowy wyjściowej izoksazolidyny i zastosowanych warunków reakcji[14,175,176].

Poza zastosowaniem w syntezie/katalizie chemicznej, izoksazolidyny posiadają szereg właściwości biologicznych (schemat 47). Część z nich z powodzeniem stosuje się jako analogi nukleozydów, węglowodanów (głównie furanozy i rybozy), kwasów peptydonukleinowych, peptydów czy sterydów. Jako analogi związków biologicznych (ale nie tylko) wykazują szereg właściwości: przeciwnowotworowych (jako interkalatory DNA oraz cząsteczki aktywujące transkrypcję), przeciwwirusowych (hamują replikację wirusa HIV-1), przeciwgrzybiczych (stosuje się jako fungicydy roślinne) i przeciwzapalnych[175,176,203-220].

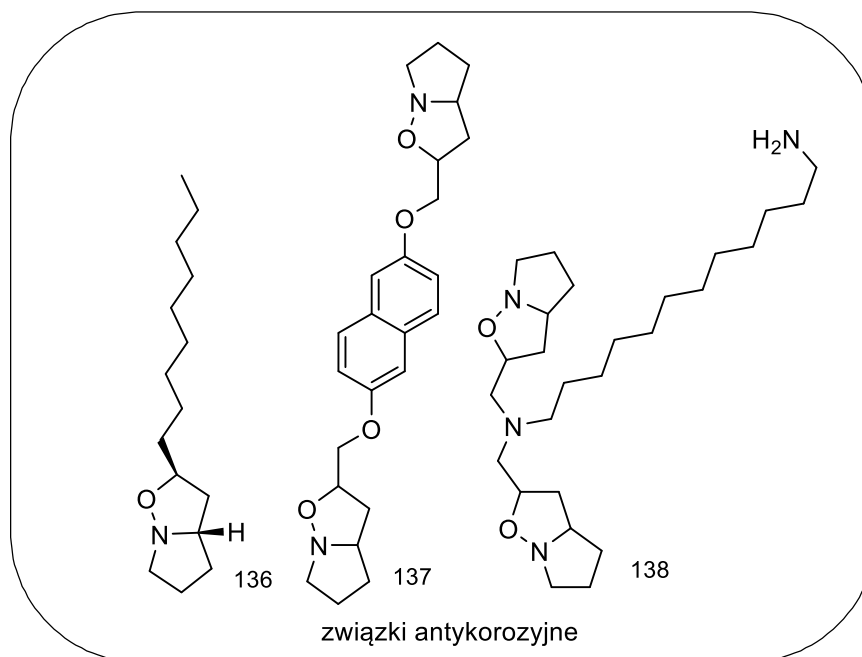


Schemat 46. Izoksazolidyny jako substraty w syntezie związków bifunkcyjnych i heterocyklicznych.

Znane jest także zastosowanie izoksazolidyn jako inhibitorów korozji stali (schemat 48). Dodatkowo zastosowanie długiego łańcucha alkilowego w cząsteczce izoksazolidyny pozwala na stworzenie bariery na powierzchni stali i w ten sposób zapewnia ochronę przed warunkami zewnętrznymi. Sam mechanizm antykorozyjny wynika z obecności wolnych par elektronowych, które są w stanie oddziaływać z orbitalem d metalu[221,222].



Schemat 47. Zastosowanie biologiczne izoksazolidyn.

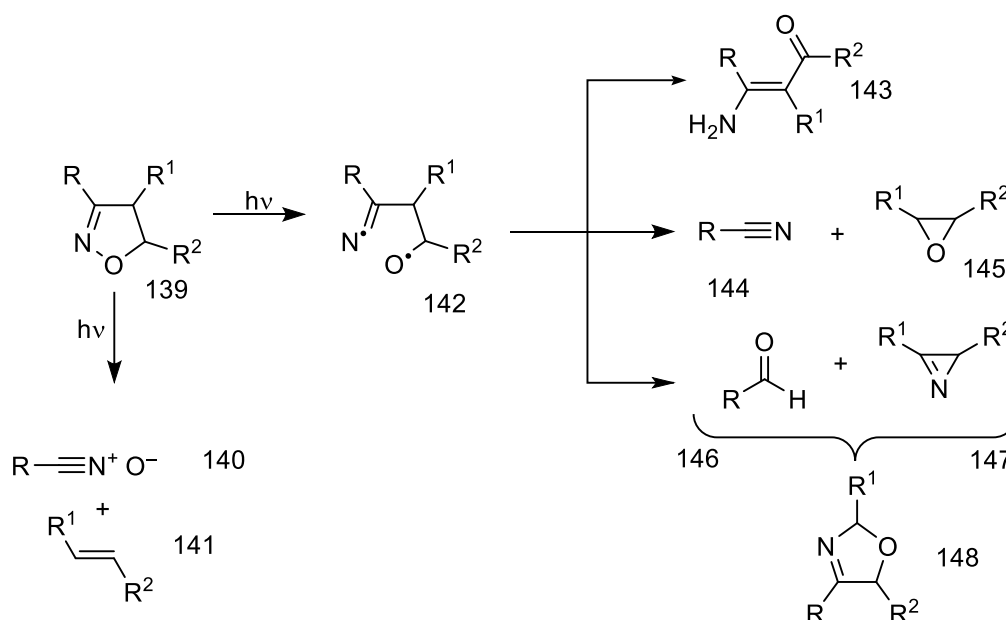


Schemat 48. Izoksazolidyny jako związki antykorozyjne.

Wykorzystanie 2-izoksazolin jako produktów przejściowych w syntezie chemicznej [14,26,31,62,223] ma jedną przewagę nad izoksazolidynami - większą stabilność pierścienia heterocyklicznego. Odpowiednia kontrola oraz dobór warunków reakcji pozwala na stereokontrolowane otwieranie pierścienia. Samo rozerwanie pierścienia

może nastąpić w wyniku termolizy, fotolizy, uwodornienia wiązania *N-O* czy pod wpływem silnej zasady/kwasu. W wyniku termolizy najczęściej powstającymi produktami rozkładu są izoksazole, ketony, acetonitryle i organiczne sole amoniowe. Temperatura, w której zachodzi rozkład, zależy głównie od struktury wyjściowej 2-izoksazoliny, ale duży wpływ ma także obecność lub brak rozpuszczalnika. Należy również dodać, że rodzaj produktów powstających w wyniku fotolizy zależy od budowy podstawników znajdujących się przy pierścieniu heterocyklicznym. Przyjmuje się, że monocykliczne izoksazoliny ulegają fotolizie według czterech najczęstszych mechanizmów:

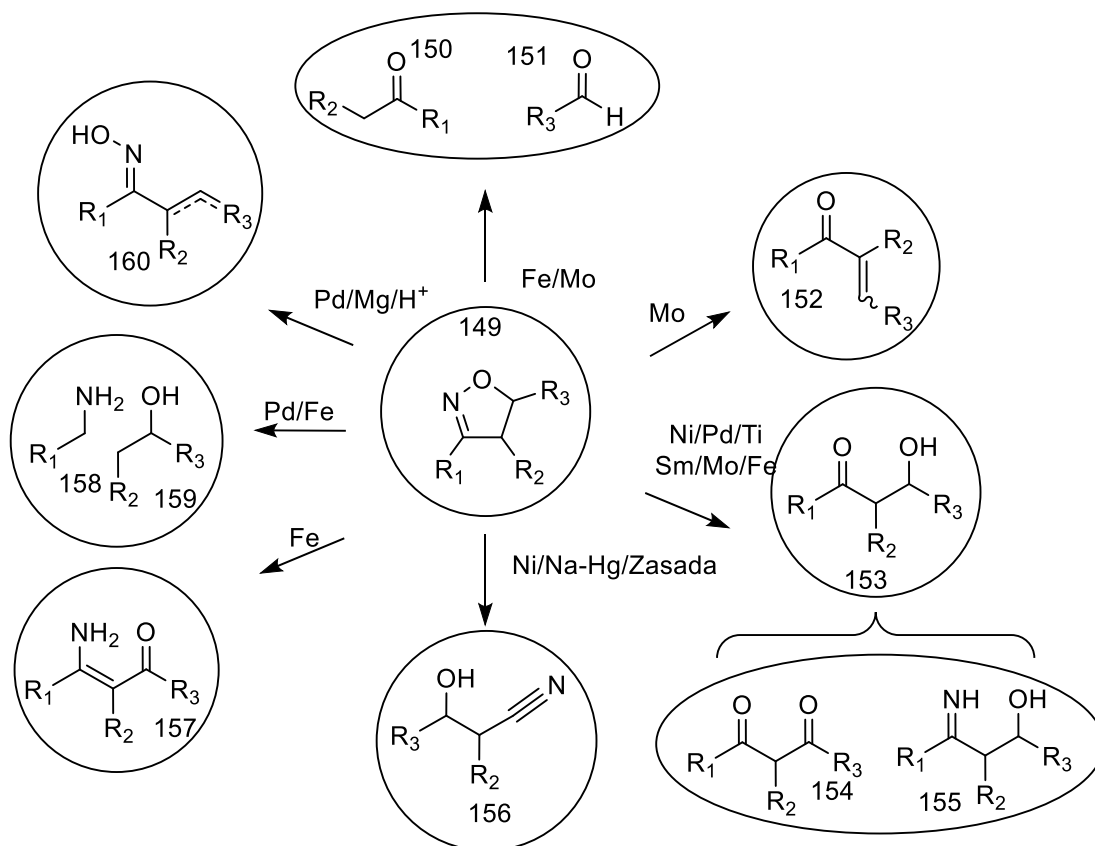
- rozszczępienie wiązania *N-O* połączone z przegrupowaniem do enaminowych związków karbonylowych albo pierścienia izochinoliny (5-niepodstawione 2-izoksazoliny);
- rozszczępienie wiązań *N-O* oraz *C4-C5*, w wyniku którego powstaje azyryna i aldehyd, które reagując ze sobą dają 3-oksazolinę (3,5-di- oraz 3,4,5-tripodstawione 2-izoksazoliny);
- 1,3-dipolarna cyklorewersja do olefin i tlenków nityli (3,5-di- oraz 3,4,5-tripodstawione 2-izoksazoliny);
- rozpad wiązania *N-O* oraz *C3-C4* prowadzący do powstania nityli (rzadko).



Schemat 49. Fotoliza 2-izoksazoliny.

Uwodornienie katalityczne w wyniku rozerwania wiązania *N-O* może prowadzić do powstania β -hydroksyketonów lub γ -aminoalkoholi. Hydroksyketony powstają tylko i wyłącznie w wyniku zastosowania niklu Raneya. Katalizatory takie jak platyna, pallad

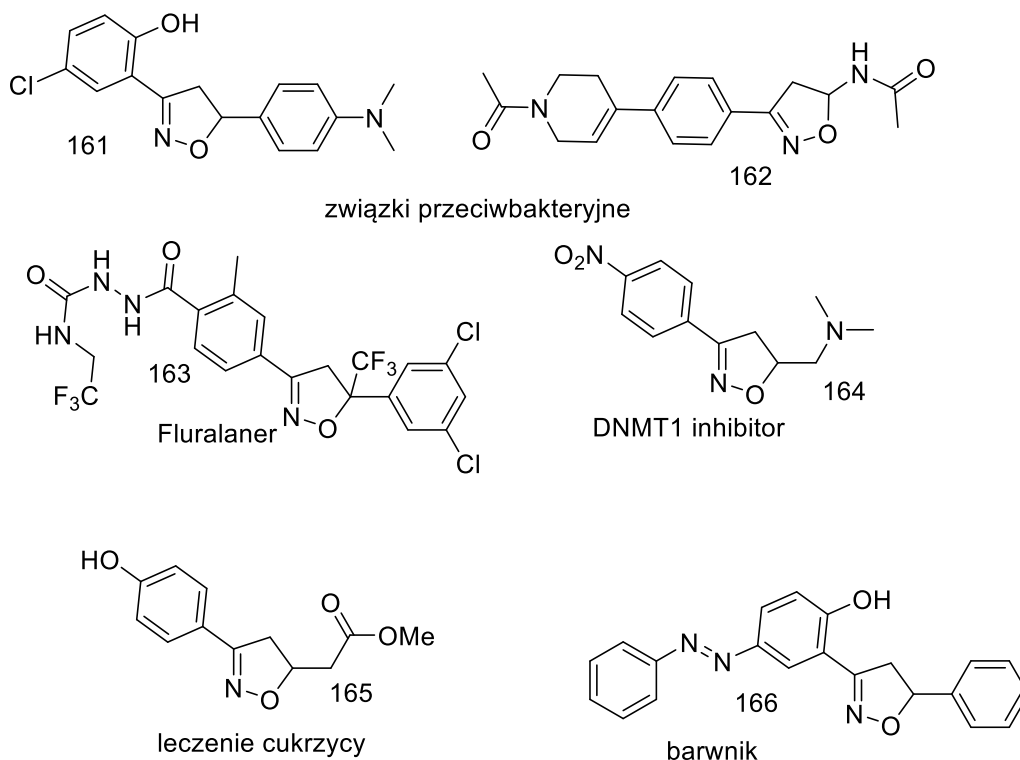
osadzony na węglu czy LiAlH_4 powodują powstanie γ -aminoalkoholi (erytro). Jeśli izoksazolina zawiera w pozycji C4 ugrupowanie estrowe, to grupa aminowa uwolniona w wyniku rozerwania pierścienia może swobodnie z nią reagować prowadząc do powstania β -laktamów. Rozerwanie pierścienia może nastąpić także w mniej oczywistym miejscu, pomiędzy atomem węgla C5 a atomem tlenu. Dzieje się tak w środowisku silnie alkalicznym bądź kwasowym. Nasycone ketony otrzymuje się w wyniku ogrzewania do wrzenia 2-izoksazoliny w kwasie jodowodorowym. Potraktowanie 2-izoksazoliny zasadami takimi jak: diizopropylamidek litu, *n*-butylolit, fenylolit, *tert*-butolan potasu czy bromek etylomagnezowy, prowadzi do powstania (*E*)-oksymów. Użycie trietyloaminy w przypadku 3-niepodstawionych 2-izoksazolin daje w rezultacie β -hydroksynitryle. Dodatkowo jeśli na izoksazoliny spojrzemy jak na cykliczne oksymy, to ulegają one również przegrupowaniu Beckmanna - następuje rozerwanie wiązania i następcze przegrupowanie do nienasyconych amidów pod wpływem mieszaniny bezwodnika octowego z trifluorkiem boru[14,15,26,31,62,223].



Schemat 50. 2-izoksazoliny jako prekursorzy związków bifunkcyjnych.

Poza zastosowaniami w syntezie chemicznej, pochodne 2-izoksazoliny odznaczają się wysokim potencjałem terapeutycznym w leczeniu stanów zapalnych, nowotworów,

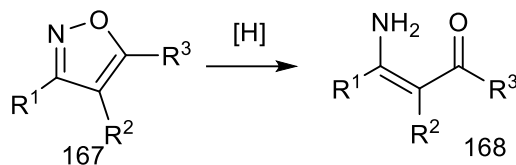
cukrzycy, odrzucenia organów po przeszczepach, HIV oraz udaru mózgu. Wynika on z oddziaływania na wiele celi molekularnych. Niektóre 2-izoksazoliny znalazły zastosowanie jako inhibitory kaspaz, DNMT1 (metylotransferaza DNA) i czynnika X. Inne pochodne zachowują się jak antagoniści receptora fibrynowego oraz glikoproteiny IIb/IIIa, część jak agoniści receptora estrogenowego α i β lub aktywatorzy CFTR (błonowy regulator przewodnictwa). Aktywność przeciwbakteryjna pochodnych 2-izoksazoliny obejmuje bakterie Gram-dodatnie i ujemne, aerobowe i anaerobowe (takie jak *E.coli*, *S. aureus*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* and *Shigella dysenteriae*). Niektóre z tych związków dodatkowo wykazują aktywność przeciwgrzybiczą (przeciwko *C. guilliermondii*, *C. albicans*, *C. tropicalis* and *C. crusei*). 3-Metylo-4-podstawione anilido-5-arylowe izoksazoliny wykazują niesamowitą aktywność przeciw *Cephalosporium sacchari* i *Helminthosporium oryzae*. Są znane też przypadku aktywności owadobójczej i akarycydowej (Fluralaner, Afoxolaner)[12,77,87,224-234].



Schemat 51. Zastosowanie 2-izoksazolin.

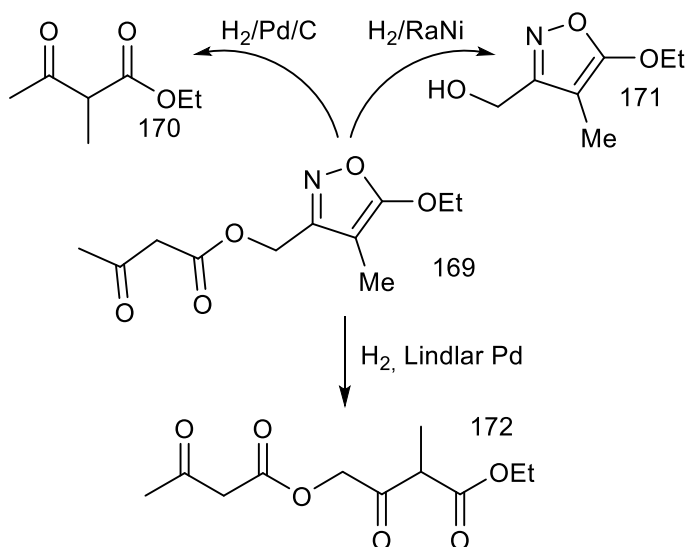
Jeszcze stabilniejszym układem heterocyklicznym (w porównaniu do izoksazolidyn i 2-isoksazolin) są izoksazole. Atomy pierścienia izoksazolu nie reagują z większością elektrofilów, utleniaczy i niektórych nukleofilów. Dodatkowo dużo operacji w łańcuchu bocznym może być przeprowadzone bez naruszania struktury samego pierścienia.

Aczkolwiek rozerwanie pierścienia (schemat 52) następuje w miarę łagodnych warunkach, zwłaszcza pod wpływem czynników redukujących.



Schemat 52. Otwarcie pierścienia izoksazolu w obecności czynników redukujących.

Redukcja izoksazoli zazwyczaj jest osiągnięta przez wykorzystanie sodu w alkoholu pentyłowym, sodu w eterze/etanolu (iminokarbonyle, aminoalkohole), jodkiem samaru(II) w metanolu, heksakarbonylku molibdenu i pentakarbonylku żelaza w środowisku wodnym, niklu Raneya, palladu na węglu, katalizatora Lindlara (β -enamino ketony). Trzy ostatnie katalizatory, w zależności od budowy izoksazolu, potrafią wykazać selektywność działania (schemat 53)[14].

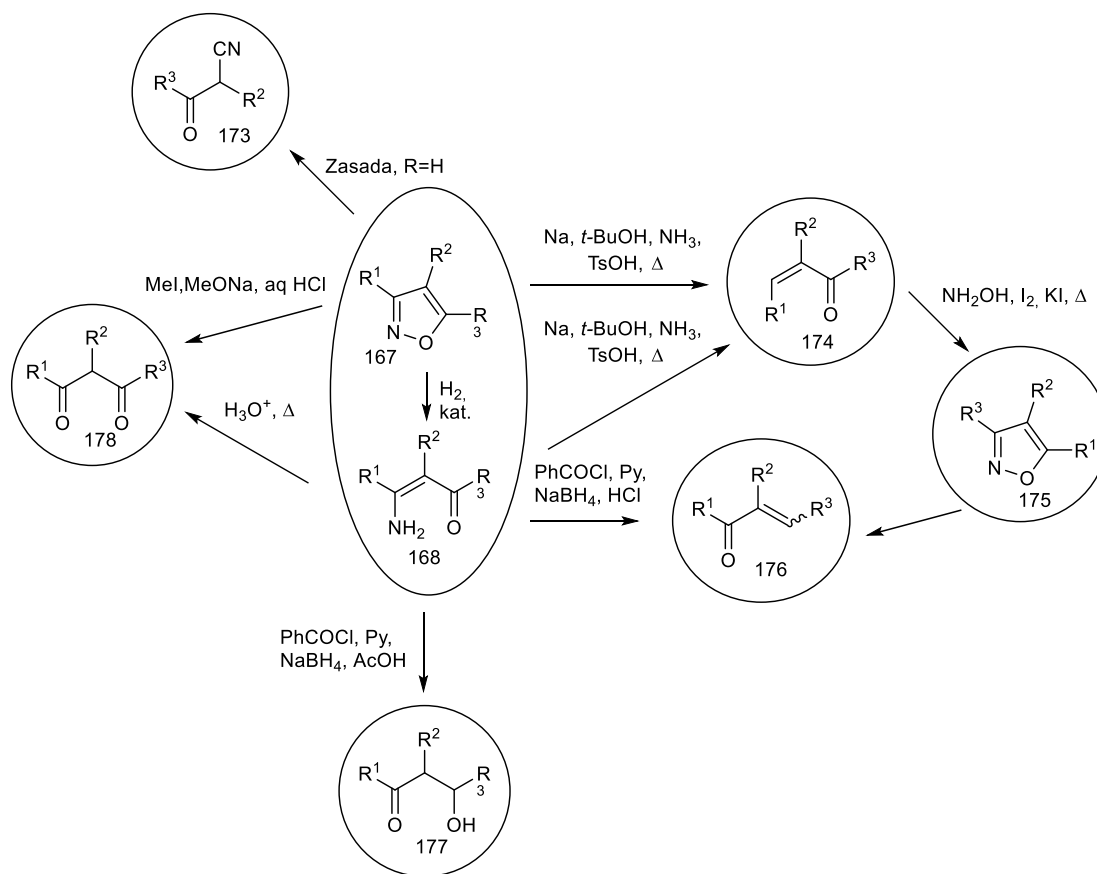


Schemat 53. Redukcja izoksazoli.

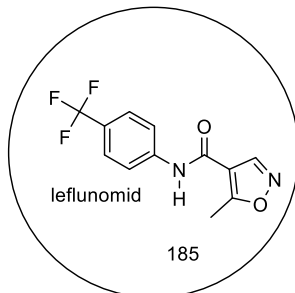
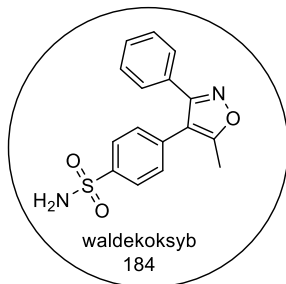
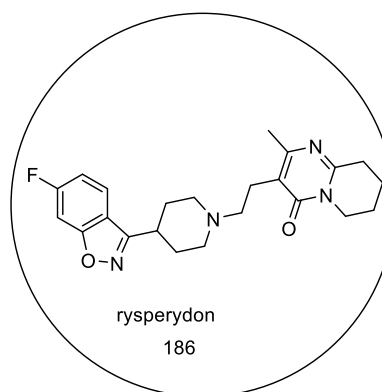
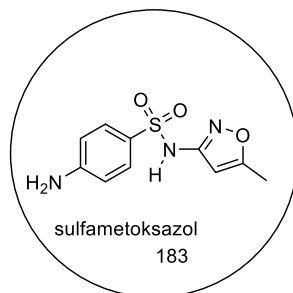
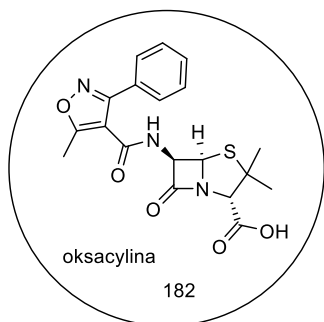
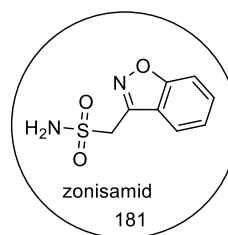
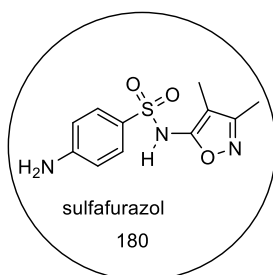
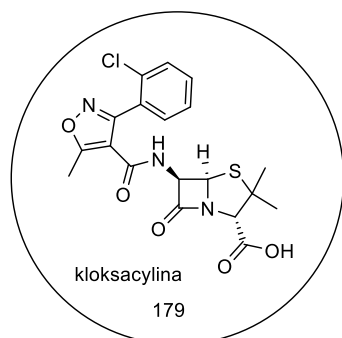
Izoksazole są dogodnymi związkami wyjściowymi do syntezy wielu związków heterocyklicznych, aromatycznych i alifatycznych (schemat 54). Ponadto są znanymi farmaceutykami (sulfametoksazol, sulfafurazol, kloksacylina, zonisamid, rysperydon, waldekoksyb, leflunomid, oksacylina i inne, schemat 55), akarycydami, insektycydami i herbicydami (pochodne cyjanoakrylanowe). Aby ułatwić dalsze poszukiwanie struktur aktywnych biologicznie i wskazać możliwe kierunki syntezy dla izoksazolu podstawionego w pozycji 3, 4 i 5 została przeprowadzona analiza SAR (ang. *Structure – Activity Relationship*)[14,235-240].

Jak widać po opisanych zastosowaniach, pierścień heterocykliczny zawierający w swojej strukturze zarówno atom azotu i tlenu jest multipotencjalny- nie tylko pozwala

na uzyskanie szeregu związków chemicznych, bardzo często difunkcyjnych, ale także ma wiele zastosowań biologicznych.



Schemat 54. Izoksazole jak prekursorsy związków bifunkcyjnych.



Schemat 55. Zastosowanie izoksazoli.

Część badawcza

3. Część badawcza

3.1. Wprowadzenie

Z przedstawionej części literaturowej wynika, że najbardziej typowym produktem dla reakcji enonów alifatyczno-aromatycznych z chlorowodorkiem hydroksyloaminy są hydroksylowe pochodne izoksazolidyny (z wydajnościami często poniżej 50%), 5-hydroksy-2-izoksazolina oraz izoksazole. Pierścień 2-izoksazolin najczęściej obserwuje się dla enonów aromatycznych i heteroaromatycznych. W większości przypadków reakcji nieselektywnych, najczęściej hydroksyloaminę zastępuje się jej ekwiwalentem albo zablokowaną na jednym z centrów reakcyjnych pochodną. O ile początkowe niejasności w ustaleniu dokładnej struktury 2-izoksazolin dla reakcji hydroksyloaminy z chalkonami zostały uporządkowane w literaturze, tak w ostatnich latach zaczął narastać pogląd, iż α,β -nienasycone oksymy są produktem przejściowym w syntezie 2-izoksazolin[23,155,156]. Dodatkowo sam mechanizm reakcji doczekał się wielu wersji.

W poniższej pracy podjęto próbę ustalenia, czy synteza 2-izoksazolin w reakcji enonów alifatyczno-aromatycznych z chlorowodorkiem hydroksyloaminy jest możliwa, a także postanowiono zbadać, czy α,β -nienasycone oksymy są produktem przejściowym w syntezie 2-izoksazolin.

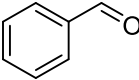

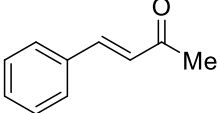
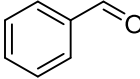

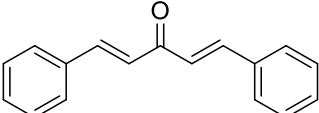
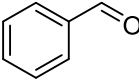

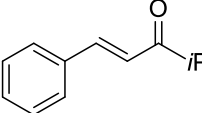
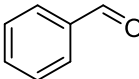

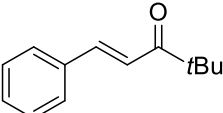
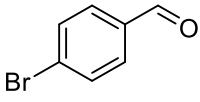

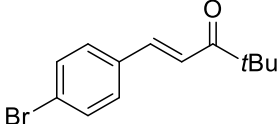
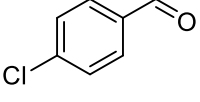

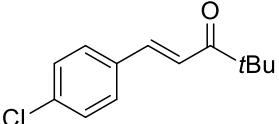
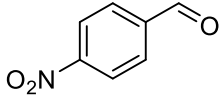

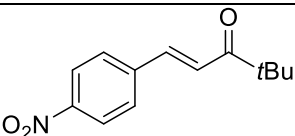
Substratem modelowym wykorzystywanym do badań był keton *t*-butyloowo-styrylowy. Rozbudowana przestrzennie grupa po stronie grupy karbonylowej sprzyja zmniejszeniu tendencji do ulegania addycji typu 1,2-, a zwiększa podatność na addycję sprzężoną i późniejszą cyklizację. W trakcie badań otrzymano szereg enonów oraz odpowiadającym im α,β -nienasyconych oksymów. W trakcie tych badań odkryto wydajną i przyjazną dla środowiska metodę syntezy 5-hydroksyizoksazolidyn charakteryzującą się wysoką wydajnością. Badano także możliwości cyklizacji α,β -nienasyconych oksymów w różnych warunkach. W tych badaniach substratem modelowym był nie tylko oksym ketonu *t*-butyloowo-styrylowego, ale także oksym benzylidenoacetonu.

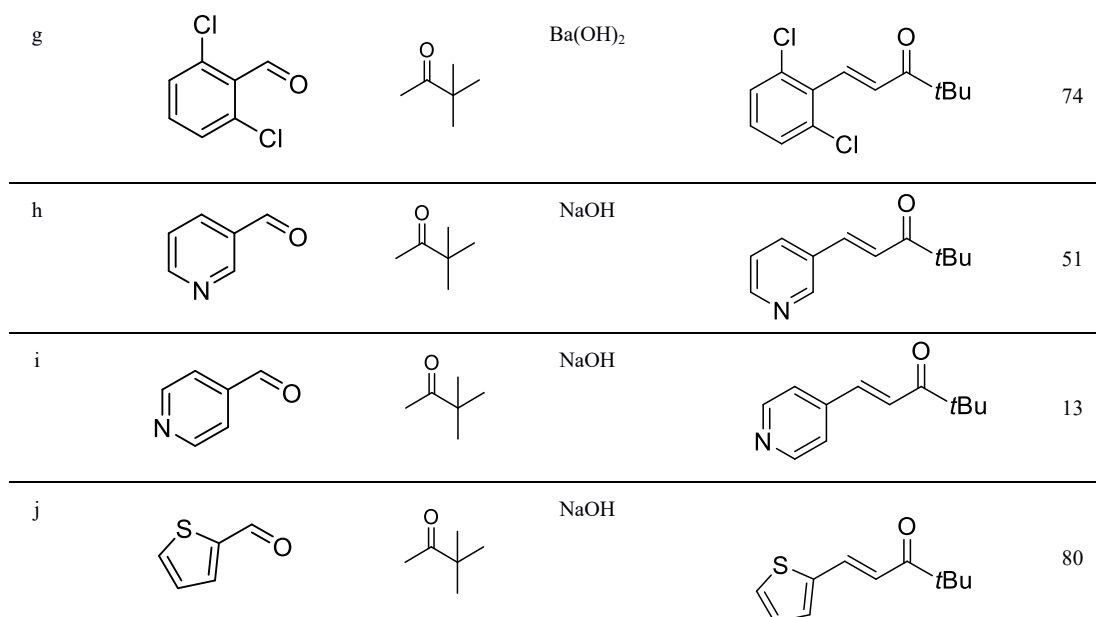
Podjęto także próby rozszerzenia reakcji na enony zawierające dłuższy układ wiązań sprzężonych (enony będące pochodnymi aldehydu cynamonowego), jednakże wstępne badania uzyskanych mieszanin nie były zbyt obiecujące i badania te nie były kontynuowane.

3.2. Synteza α,β -nienasyconych ketonów

Enony otrzymano w wyniku kondensacji Claisena-Schmidta pomiędzy aldehydem aromatycznym i odpowiednimi ketonami alifatycznymi pod wpływem wodnych roztworów alkaliów z wydajnościami w zakresie 13-90% (tabela 1). Aldehydy aromatyczne oczyszczano do reakcji poprzez destylację lub krystalizację. W przypadku ketonów jedynie aceton był destylowany. W zależności od budowy wyjściowego aldehydu aromatycznego zastosowano różne zasady: 10% wodny roztwór wodorotlenku sodu, węglanu sodu lub wodorotlenek baru.

Tabela 1. Otrzymywanie enonów.

	Aldehyd	Keton	Zasada	Produkt	W [%]
a			NaOH		72
k			NaOH		80
b			NaOH		46
c			NaOH		62
d			NaOH		90
e			NaOH		63
f			K ₂ CO ₃		66



Podczas otrzymywania benzylidenoacetonu ($R = \text{Me}$) zastosowano nadmiar acetonu, który był nie tylko substratem, ale także rozpuszczalnikiem. Nadmiar jest także niezbędny, aby zminimalizować powstawanie dibenzylidenoacetonu jako produktu ubocznego. Benzylidenoaceton otrzymano po ekstrakcji mieszaniny reakcyjnej toluenem w wyniku destylacji próżniowej. W przypadku pozostałych α,β -nienasyconych ketonów jako rozpuszczalnik stosowano etanol albo metanol, zaś produkt ekstrahowano za pomocą dichlorometanu. Końcowy produkt w przypadku, gdy $R = i\text{Pr}$ oczyszczano również przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, zaś dla $R = t\text{Bu}$ oczyszczano poprzez krystalizację z heksanu. Dla pochodnej nitrowej należało zastosować słabszą zasadę.

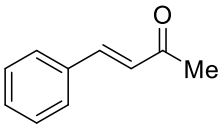
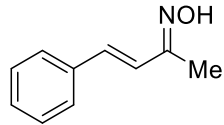
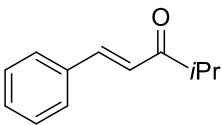
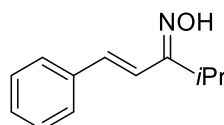
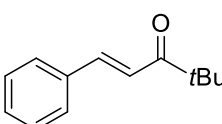
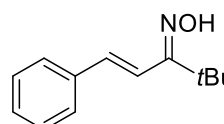
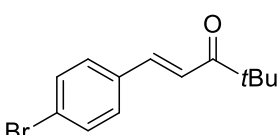
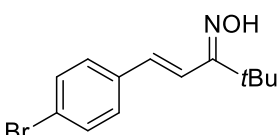
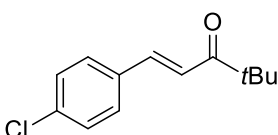
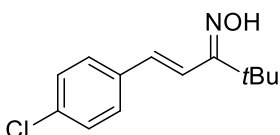
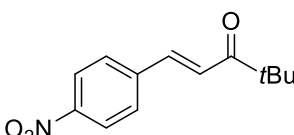
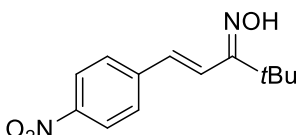
Wszystkie otrzymane enony, niezależnie od rodzaju występującego podstawnika w pierścieniu aromatycznym/heteroaromatycznym oraz po stronie wiązania karbonylowego, posiadały konfigurację *E* wiązania etylenowego. Uzyskane α,β -nienasycone ketony były substratami dla dalszych reakcji z chlorowodorkiem hydroksyloaminy. Substratem modelowym dla większości reakcji był keton *t*-butylowo-styrylowy.

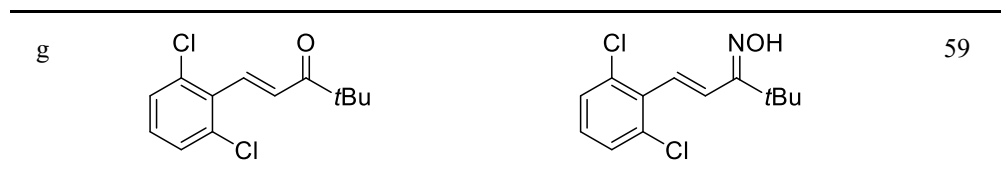
3.3. Reakcje kondensacji enonów z hydroksyloaminą

3.3.1. Synteza oksymów i ich cyklizacja

Pierwszą przeprowadzoną grupą reakcji były reakcje kondensacji pozwalające na otrzymanie α,β -nienasyconych oksymów (tabela 2). Jako warunki reakcji zastosowano dwukrotny nadmiar hydroksyloaminy w obecności pirydyny jako zasady (trzykrotny nadmiar) w metanolu. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą TLC stosując układ rozwijający heksan: octan etylu 5:1 (v/v). Wydajność reakcji mieściła się pomiędzy 39 a 95%.

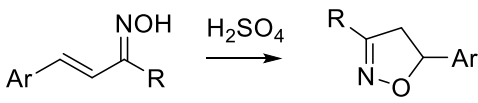
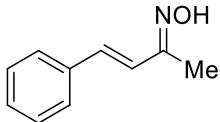
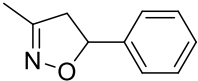
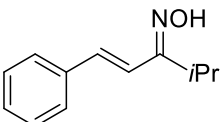
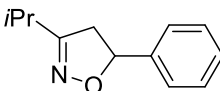
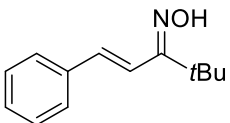
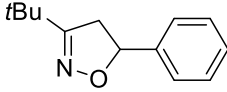
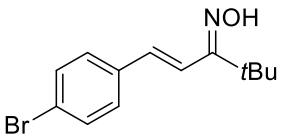
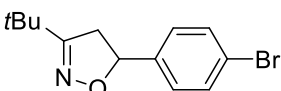
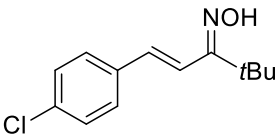
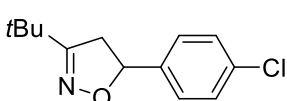
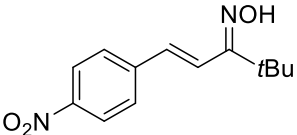
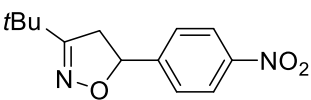
Tabela 2. Otrzymywanie oksymów

	Substrat 1	Produkt 2	W[%]
a			76
b			70
c			91
d			87
e			89
f			95

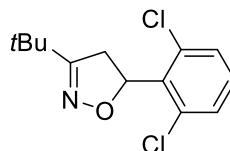
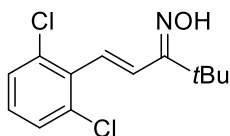


Otrzymane oksymy są izomerami konstytucyjnymi 2-izoksazolin, dlatego sprawdzono warunki, w których może nastąpić ich cyklizacja (tabela 15, część eksperymentalna).

Tabela 3. Otrzymywanie 2-izoksazolin

	Substrat 2	Produkt 3	W[%]
			
a			55
b			66
c			74
d			84
e			71
f			-

g



Oksym ketonu *t*-butylo-styrylowego poddano wielu reakcjom w środowisku zasadowym, w obecności i braku chlorowodoru hydroksyloaminy, jak i w różnych zakresach temperatur. W żadnym z przypadków nie uzyskano produktów cyklicznych, tak samo jak dla warunków Normana² czy Trofimova³. Najczęściej obserwowano produkty rozkładu, zwłaszcza w podwyższonej temperaturze. Dopiero reakcja przeprowadzona w stężonym kwasie siarkowym pozwoliła na uzyskanie 2-izoksazolin (tabela 3). Wydajności są zadowalające, a uzyskany produkt charakteryzował się dużą czystością i brakiem produktów ubocznych. Jedynie dla 2 oksymów (2f, 2g) nie obserwowano powstania produktu cyklicznego. Dla produktów 2f i 2g widmo ¹H NMR mieszaniny reakcyjnej nie było rozstrzygające (zawiera najprawdopodobniej mieszaninę substratu, sulfonowanego w pierścieniu aromatycznym oksymu i produktów przegrupowania Beckmanna).

² 1.1 NH₂OH·HCl, 2.2 NaOH, EtOH:H₂O 1:1, rt

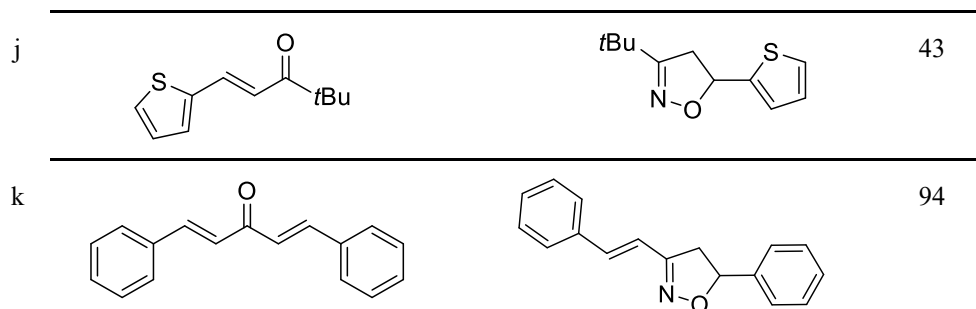
³ KOH, 70°C

3.3.2. Synteza pięcioczłonowych układów heterocyklicznych zawierających N i O

Kolejną badaną reakcją była bezpośrednia cyklizacja enonów z hydroksyloaminą. W tym celu sprawdzono nadmiary różnych reagentów, takich jak pirydyna, CH₃COONa, K₂CO₃, trihydroksymetyloaminometan (TRIS) oraz NaOH, oraz różny zakres temperatur (tabela 14, część eksperymentalna).

Tabela 4. Otrzymywanie 2-izoksazolin

	Substrat 1	Reakcja	Produkt 3	W[%]
		$+ 7.5 \text{ NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl} \xrightarrow[\text{MeOH:H}_2\text{O}]{8.3 \text{ NaOH}}$		
b				60
c				62
d				54
e				48
f				76
g				52
h				56



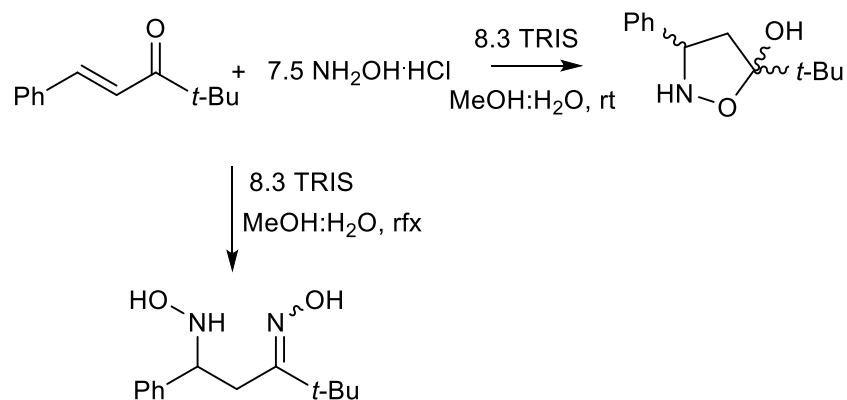
Dla pirydyny i octanu sodu niezależnie od zastosowanego nadmiaru uzyskano jedynie α,β -nienasycone oksymy. W przypadku reakcji z NaOH dla warunków sprawdzonych przez Belly'ego⁴ dla ketonów alifatycznych i Blatta⁵ dla ketonów aromatycznych obserwowano powstanie 2-izoksazoliny z wydajnościami odpowiednio 20% i 40%. Dla większych nadmiarów chlorowodoru hydroksyloaminy (a co za tym idzie zasady, aby uwolnić hydroksyloaminę z postaci chlorowodoru) w zależności od temperatury obserwowany jest wzrost wydajności syntezy 3-*t*-butylo-5-fenyl-2-izoksazoliny. Wydajność powstawania 2-izoksazolin dla pozostałych enonów wahała się między 48 a 90%. Dla dibenzylidenoacetonu 1k oraz 2,2-dimetylo-5-(4-nitro)fenylopent-4-en-3-onu 1f należało zastosować inne warunki reakcji. W obu przypadkach najwyższą wydajność uzyskano przy zastosowaniu mniejszego nadmiaru molowego chlorowodoru hydroksyloaminy, ale większego nadmiaru NaOH (w stosunku do $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) w temperaturze pokojowej⁶.

Dla dużych nadmiarów K_2CO_3 oraz TRIS nie obserwowano powstania ani pochodnych 2-izoksazoliny, ani nienasyconych oksymów. Dla tych dwóch zasad w reakcji z hydroksyloaminą w temperaturze pokojowej powstawał inny produkt cykliczny - nasycony pierścień pięcioczłonowy zawierający O oraz N - izoksazolidyna z wydajnościami 78-82 %. Dla reakcji z TRIS w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika powstaje oksym 5-hydroksy-amino-2,2-dimetylo-5-fenylopentan-3-onu (schemat 1).

⁴ 2 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 3 NaOH, MeOH, rfx

⁵ 1.5 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 3.85 NaOH, EtOH:H₂O 4:1, rfx

⁶ 2 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 2.5 NaOH, MeOH:H₂O 4:1, rt

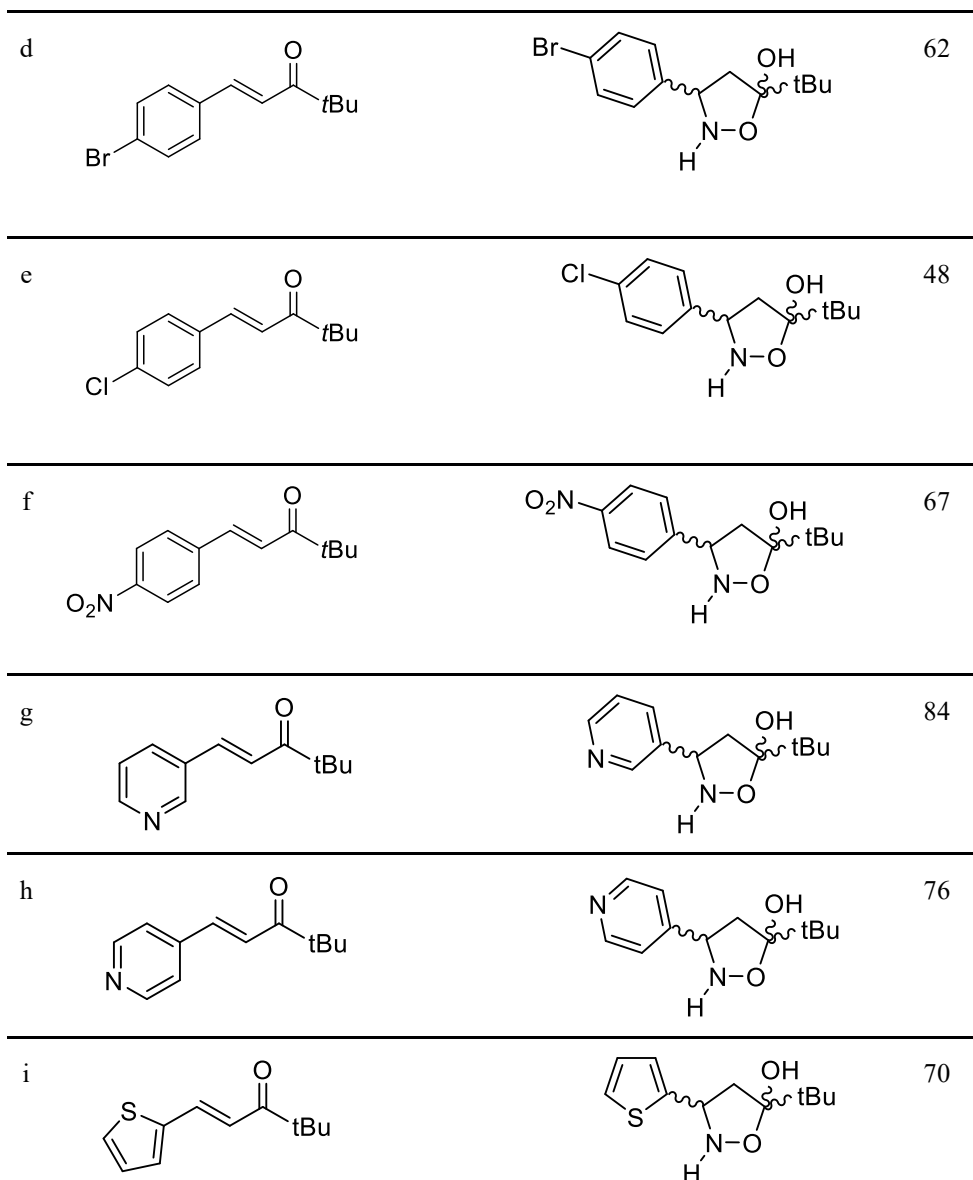


Schemat 1. Reakcja ketonu *t*-butylo-styrylowego z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w obecności TRIS w różnych temperaturach.

Dla 5-hydroksyizoksazolidyn kluczowy się okazał wybór metody oczyszczania. W przypadku oczyszczania mieszaniny poreakcyjnej na kolumnie chromatograficznej uzyskiwano wydajność rzędu maksymalnie 20% (najczęściej poniżej 10%), przy czym reszta była praktycznie niemożliwa do odzyskania z żelu krzemionkowego. Należało zastosować inną proporcję metanolu do wody destylowanej by w przypadku produktów krystalicznych pojawił się precypitat, zaś w przypadku produktów oleistych stosowano ekstrakcję octanem etylu. Wydajność syntezy dla K_2CO_3 oraz TRIS jest do siebie bardzo zbliżona, ale ze względu na lepszą rozpuszczalność TRIS w medium reakcyjnym reszta reakcji była prowadzona z zastosowaniem tej zasady (tabela 5).

Tabela 5. Otrzymywanie 5-hydroksyizoksazolidyn.

	Substrat 1	Produkt 4	W[%]
b			17
c			82



Dalsze badania wykazały, że reakcja pochodnych ketonu *t*-butyloowo-styrylowego podstawionych w pierścieniu aromatycznym w obecności K_2CO_3 nie zachodzi. Jedynie dla benzylienoacetonu w reakcji z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w obecności węgla obserwuje się powstanie oksymu (wydajność 55%).

Wszystkie otrzymane 5-hydroksyizoksazolidyny są mieszaniną diastereomeryczną. Podjęto próby rozdzielenia mieszaniny (chromatografia kolumnowa, chromatografia cienkowarstwowa preparatywna, krystalizacja), jednakże żadna z nich nie pozwoliła na rozdział diastereomerów.

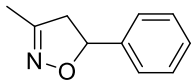
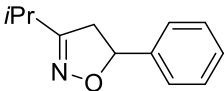
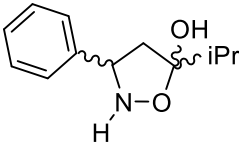
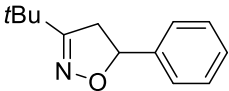
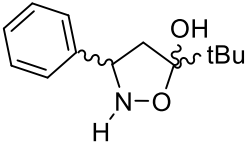
3.3.3. Wpływ podstawników na syntezę pięciocłonowych układów heterocyklicznych zawierających N i O

W zależności od typu podstawnika znajdującego się przy grupie karbonylowej enonu obserwuje się zmienną tendencję w jego reagowaniu z chlorowodorkiem hydroksyloaminy. Wzrost objętości podstawnika R¹ sprzyja addycji do wiązania etylenowego i stąd też wzrost wydajności reakcji kondensacji-cyklizacji. Największy skok jest zauważalny przy przejściu z liniowych grup alkilowych na rozgałęzione w przypadku cyklizacji do pochodnych nienasyconych izoksazolidyny (tabela 6). Podstawniki wykazujące ujemny efekt indukcyjny obniżają wydajność syntezy 2-izoksazolin, zaś podstawniki wykazujące silny efekt mezomeryczny pozwalają na jej podwyższenie (tabela 7).

W przypadku cyklizacji do pochodnych hydroksyloowych izoksazolidyny pierwsze powstanie produktu (aczkolwiek z niską wydajnością) obserwuje się dopiero dla grupy izopropylowej. Dopiero zastosowanie bardziej rozbudowanej przestrzennie grupy, jak *tert*-butylowa, pozwala na uzyskanie wysokiej wydajności (tabela 6). Zastosowanie podstawionego pierścienia benzenowego albo grupy heteroaromatycznej w jego miejsce zazwyczaj obniża nieznacznie wydajność (tabela 7).

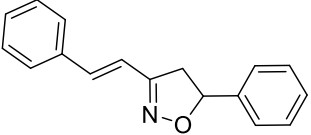
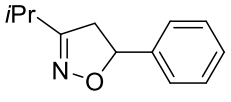
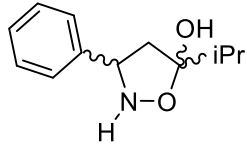
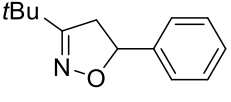
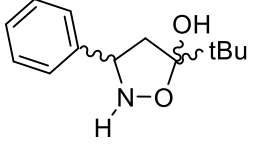
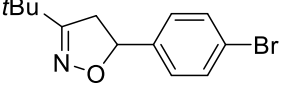
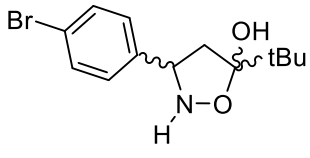
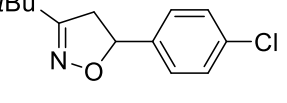
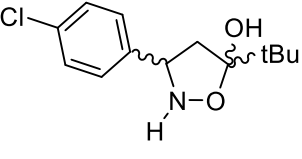
Dla benzylidenoacetonu głównym produktem dla reakcji z chlorowodorkiem hydroksyloaminy jest odpowiedni α,β -nienasycony oksym (a dokładnie mieszanina) niezależnie od zastosowanej zasady i jej nadmiaru molowego.

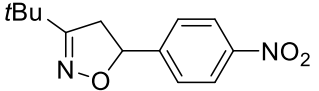
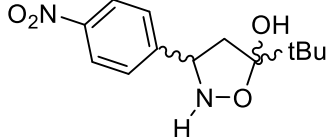
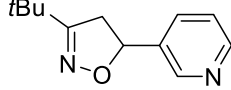
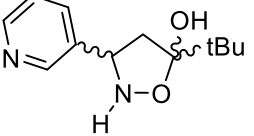
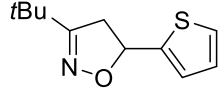
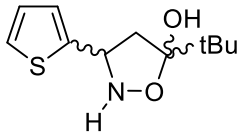
Tabela 6. Wpływ rozgałęzienia przy węglu karbonylowym

2-ISOX	A	B	5-OH-izoksazolidyna	
	śl.	55	-	-
	60	66	17	
	62	74	82	

Rozgałęzienie podstawnika przy węglu karbonylowym podczas cyklizacji α,β -nienasyconych oksymów nie ma już tak istotnego znaczenia, aczkolwiek nadal zauważalny jest wzrost wydajności (tabela 3). Większą różnicę w reaktywności obserwuje się przy zmianie podstawnika znajdującego się przy wiązaniu podwójnym. W środowisku stężonego kwasu siarkowego najpierw zachodzi szybka izomeryzacja wiązania $C=N$ prowadząca do ustalenia się równowagi izomerów w stosunku 1:1, a następnie może zajść jedna z trzech reakcji: przegrupowanie Beckmanna prowadzące do pochodnych *N*-acetylstyryloamin, sulfonowanie pierścienia aromatycznego oraz cyklizacja do pochodnych 2-izoksazoliny. Reakcja cyklizacji nie zachodzi dla podstawników: -4-NO₂-C₆H₄, -2,6-diCl-C₆H₃.

Tabela 7. Wpływ podstawnika przy wiązaniu etylenowym

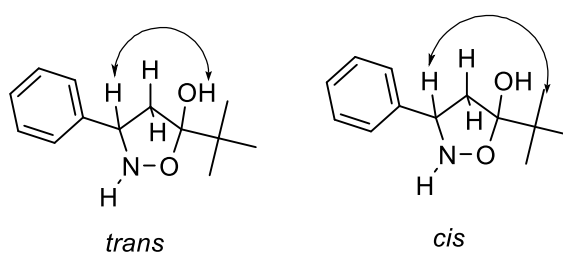
2-ISOX	A	B	5-OH-izoksazolidyna	
	94	-	-	-
	60	66	17	
	62	74	82	
	54	84	62	
	48	71	48	

 <p>76 -</p>	 <p>67</p>
 <p>56 -</p>	 <p>84</p>
 <p>43 -</p>	 <p>70</p>

3.4. Mieszanina diasteomeryczna izoksazolidyn

3.4.1. Analiza za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego

Na widmach ^1H NMR otrzymanych 5-hydroksy-2-izoksazolin są widoczne zwielokrotnione i nierównocenne sygnały dla grup metylowych, a także podwójne bądź potrójne sygnały dla protonów H3 oraz H4. Podwójne zestawy sygnałów są również widoczne na widmie ^{13}C . Taka nadmiarowa liczba sygnałów dla konkretnych grup sugeruje występowanie mieszaniny diastereomerycznej. Z tego względu wykonano i przeprowadzono analizę widm 2D NMR dla 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny (tabela 8, 9 i 10).

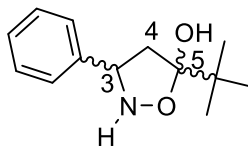


Schemat 2. Regioizomery 5-hydroksyizoksazolidyny.

Grupy metylowe wchodzące w skład grupy *t*-butylowej są nierównocenne - obserwuje się je w postaci wielu singletów w rejonie 0.7-1.35 ppm. Dodatkowo sygnały w tej części widma nakładają się na siebie ze względu na obecność dwóch izomerów. Tylko dla jednego z regioizomerów nie obserwuje się żadnych korelacji w tym regionie. Sygnały korelacyjne w widmie NOESY występują dla protonów H3 oraz H5 dla regioizomeru R3, co wskazuje, że grupa hydroksylowa oraz H3 są analogicznie zorientowane w przestrzeni. Takie ułożenie grup w przestrzeni wskazuje na izomer *trans*. W przypadku regioizomeru R1 obserwuje się korelację pomiędzy singletem przy 0.98 ppm a trypletem położonym przy 4.16 ppm. Powyższe sprzężenie pomiędzy jedną z grup metylowych a protonem H3 sugeruje, że jest to izomer *cis*.

Izomeria *cis/trans* tłumaczy występowanie podwójnych sygnałów na widmie protonowym i węglowym. Dodatkowy zestaw sygnałów na widmie NOESY uwidacznia korelacje pomiędzy grupą *t*-butylową a protonem H3, co sugeruje występowanie drugiego izomeru *cis*. Występowanie dodatkowego izomeru *cis* może zostać wytłumaczone występowaniem (bądź jego brakiem) wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Biorąc pod uwagę występowanie sygnału korelacyjnego pomiędzy grupą *-OH* a *-NH* jest to wysoce prawdopodobne. Ponadto dodatkowe dwa procesy mogą się przyczyniać do występowania nadmiarowych sygnałów: inwersja atomu azotu

(prowadząca do powstania *cis*- i *trans*-inwertomerów), a także pseudorotacja pierścienia pięciocłonowego.



Schemat 3. Numeracja atomów dla 5-hydroksyizoksazolidyny.

Tabela 8. Analiza NMR dla 3-fenylo-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny (regioizomer R1)

ID R1 CIS	δ (ppm)		# H	Typ	Multiplet			Korelacja	
	¹ H	¹³ C			typ	J [Hz]	HMBC	COSY	NOESY
2				-NH					5
3Ar	7.45						C3		4A, 3H, 5 (słabe)
3H	4.16	64.6	1	Ph-C-H	t	8.6		4A, 4B	6, 4A, 4B, 3Ar
4A	1.96	45.5	1	H-C-H	dd	13.2, 8.9	C5, Ar	4B, 3H,	4B, 3H, 5, 3Ar
4B	2.8	45.5	1	H-C-H	dd	12, 6		4A, 3H	6, 4A, 3H
5	5.67			O-C-OH	s	-	C5, C6, C4		6, 4A, 2, Ar (słabe)
6	0.98	37.3	9	-(CH ₃) ₃	s	-	C5		4B, 3H, 5

Tabela 9. Analiza NMR dla 3-fenylo-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny (regioizomer R2)

ID R2 CIS	δ (ppm)		# H	Typ	Multiplet			Korelacja	
	¹ H	¹³ C			typ	J [Hz]	HMBC	COSY	NOESY
2NH									
3Ar									6 <i>t</i> Bu, 4A, 4B, 3H, 5OH
3H	4.25	62.1	1	Ph-C-H	t	6		4A, 4B	6 <i>t</i> Bu (słabe), 4A, 4B, Ar
4A	2.83*	40.6	1	H-C-H	dd	12, 6		4B, 3H	6 <i>t</i> Bu, 3H, 4B, Ar
4B	2.95	40.6	1	H-C-H	dd	17.2, 6.1		4A, 3H	6 <i>t</i> Bu, 3H, 4A, Ar
5OH				O-C-OH					2NH (słabe), Ar
6 <i>t</i> Bu				-(CH ₃) ₃					4A, 4B, 3H (słabe), Ar

Tabela 10. Analiza NMR dla 3-fenilo-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny (regioizomer R3)

ID R3 TRANS	δ (ppm)		# H	Type	Multiplet			Korelacja	
	^1H	^{13}C			typ	J [Hz]	HMBC	COSY	NOESY
2NH	5.9-6.4	-	1	-N-H	br s				5OH
3Ar	7.3						3C		tBu, 4A, 3H, 5OH(słabe)
3H	4.57	60.6	1	Ph-C-H	dd	8.5, 5.4		4A, 4B	6rBu, 4A słabe), 4B, OH (słabe), Ar
4A	2.17	46	1	H-C-H	dd	12.8, 5.4		4B, 3H	6rBu, 4B, 3H (słabe), Ar
4B	2.46		1	H-C-H	br t	12		4A, 3H	t-Bu, 4A, 3H, 5OH
5OH	5.58	-	1	O-C-OH	s			C5	tBu, 4B, 3H (słabe) 2NH, Ar (słabe)
6rBu	0.85		9	-(CH ₃) ₃				C5	4A, 4B, 3H, 5OH, Ph

Dla pozostałych 5-hydroksyizoksazolidyn również obserwowano występowanie co najmniej trzech sygnałów dla protonu H3 na widmie ^1H NMR. Część tych sygnałów była znacznie poszerzona ze względu na kwadropolowy wpływ znajdującego się obok atomu azotu. Jedynie dla jednego związku, to znaczy dla 5-hydroksy-5-*tert*-butylo-3-(3-pirydylo)izoksazolidyny, są obserwowane cztery sygnały dla protonu H3. Multipletowość tych sygnałów też jest różna w porównaniu do pozostałych związków (tabela 11). W tabeli również uwzględniono przesunięcia chemiczne dla atomów węgla C3 (C-N) oraz C5 (O-C-O), które mieszczą się, odpowiednio, w zakresie 59-65 ppm oraz 110-114 ppm.

Tabela 11. Analiza NMR dla protonu H3

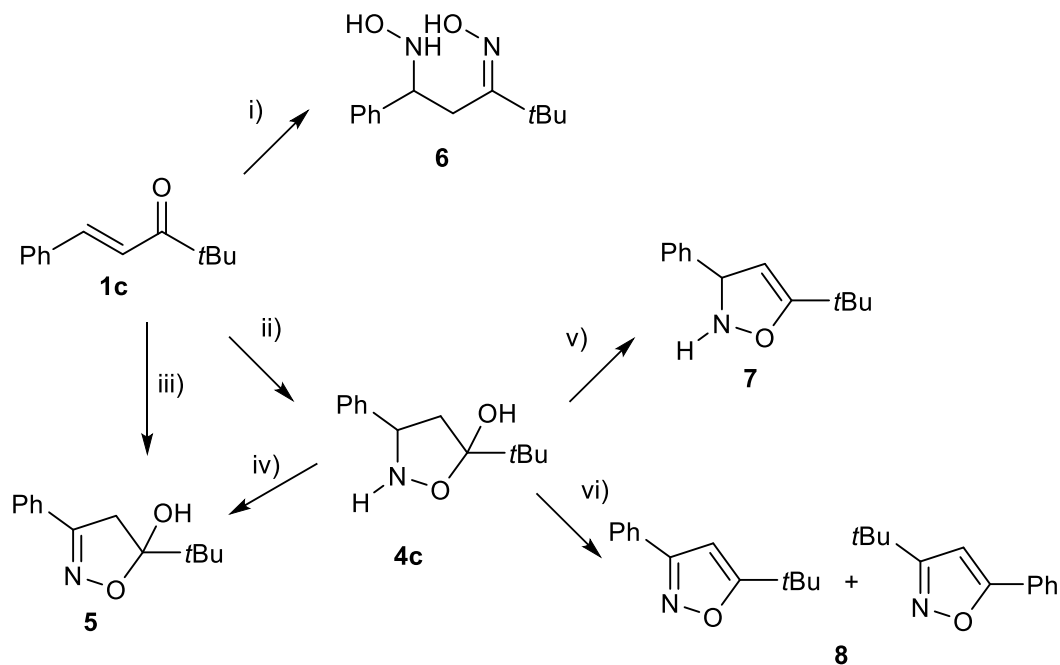
Związek	^1H H3	^{13}C C5	^{13}C C3
4c	4.56 (dd, $J = 8.2, 5.8$ Hz), 4.25 (t, $J = 6.8$ Hz) 4.20 (br)	110.1 111.1	64.1
4d	4.57 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz) 4.26 (dd, $J = 12.3, 5.5$ Hz) 4.16 (t, $J = 8.7$ Hz)	111.3 112.5	64.6
4e	4.58 (s) 4.24 (t, $J = 14.4, 8.1$ Hz) 4.17 (s)	111.3	63.7

4f	4.58 (br s) 4.24 (t, $J = 6.7$ Hz) 4.17 (br s)	111.3 113.0	61.2
4g	4.77 – 4.69 (m) 4.38 (t, $J = 6.7$ Hz) 4.33 (br s)	111.5	60.2
4i	4.64 (quint, $J = 4.8, 4.2$ Hz) 4.26 (t, $J = 6.6$ Hz) 4.21 (q, $J = 8.9$ Hz) 4.14 (q, $J = 5.2$ Hz)	111.6 113.3	60.6
4j	4.60 (pent, $J = 8.8, 4.3$ Hz) 4.26 (t, $J = 6.7$ Hz) 4.21 (br)	-	-
4k	4.78 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz) 4.52 (dd, $J = 7.5, 5.6$ Hz) 4.35 (dd, $J = 21.0, 8.6$ Hz)	111.5	60.5 59.7 59.5

W trakcie analizy widm ^{13}C NMR dla 5-hydroksyizoksazolidyn zauważono, iż pojawia się singlet przy ok. 213 ppm, który należy przypisać dla karbonyłowego atomu węgla. Pojawienie się takiego sygnału wskazuje, że dodatkowym procesem, który może zwielokrotnić liczbę sygnałów dla poszczególnych protonów jest tautomeria liniowo-pierścieniowa, w której izoksazolidyna przechodzi w formę otwartą.

3.4. 2. Reakcje chemiczne

Ze względu na występowanie mieszaniny diastemerycznej i braku możliwości jej rozdzielenia przeprowadzono kilka dodatkowych reakcji mających na celu potwierdzenie struktury uzyskanego produktu (schemat 4).



- i) 7.5 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 8.3 TRIS, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 2:1, rfx
- ii) 7.5 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 8.3 TRIS, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 2:1, rt
- iii) 7.5 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 8.3 NaOH, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 2:1, rt
- iv) $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 2:1, rfx
- v) TFA, rt
- vi) TsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt

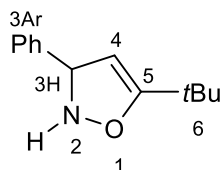
Schemat 4. Powstanie i reakcje eliminacji dla 5-hydroksy-5-*t*-butylo-3-fenylizoksazolidyny.

Najpierw uzyskano 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butylo-2-izoksazolinę z wydajnością 43% w wyniku ogrzewania 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny w wodnym roztworze metanolu. Ten sam związek można otrzymać bezpośrednio w wyniku addycji hydroksyloaminy do odpowiedniego enonu w obecności NaOH w temperaturze pokojowej po co najmniej 6 godzinach (schemat 4, iii), iv), produkt 5) albo podczas dłuższego przechowywania 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny w roztworze alkoholowym, gdzie zachodzi jej utlenianie do 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butylo-2-izoksazolin. Wydajność jest jednak mniejsza.

Ze względu na łatwość otrzymania 5-hydroksy-2-izoksazolin, postanowiono sprawdzić czy jest możliwe uzyskanie 4-izoksazolin. W tym celu

3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidynę poddano działaniu kwasu trifluorooctowego (TFA). Udało się w ten sposób uzyskać 5-*t*-butylo-3-fenyl-4-izoksazolinę z wydajnością 40% (schemat 4, v), produkt 7) jednakże w postaci mieszaniny dwóch regioizomerów. Dla potwierdzenia ich struktury przeprowadzono analizę 2D NMR (tabela 12 i 13).

Tabela 12. Analiza NMR dla jednego z regioizomerów 7.



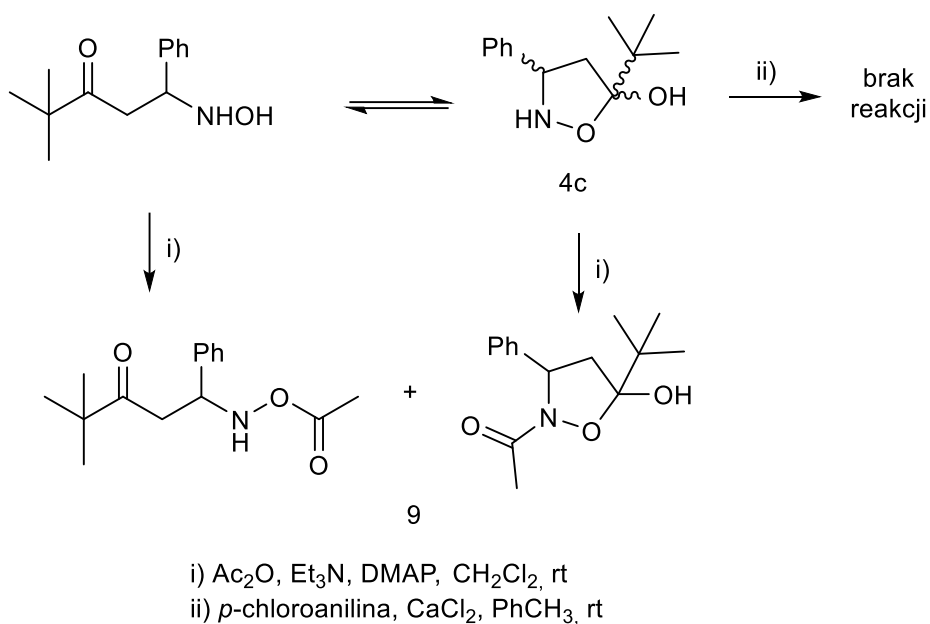
ID	δ (ppm)		#H	Typ	Multiplet		Korelacja NOESY
	^1H	^{13}C			typ	J [Hz]	
2	11.55	-	11	--NH-	d	12.6	7.68
3H	7.68	144.2	1	-CH-	dd	12.4, 8.0	11.55, 5.5
4	5.5	92.2	1	-CH-	d	8.0	7.68
6Me	1.08 1.17	26.8 25.7	8 1	-(CH ₃) ₃	s s	- -	

Tabela 13. Analiza NMR dla jednego z regioizomerów 7.

ID	δ (ppm)		# H	Typ	Multiplet		Korelacja NOESY
	^1H	^{13}C			typ	J [Hz]	
2	9.76	-	1	-NH-	d	12.9	7.9
3H	7.90	142.4	1	-CH-	t	12.8	9.76, 5.9
4	5.9	96.2	1	-CH-	d	12.6	7.90, 1.11
6Me	1.11	27.0	9	-(CH ₃) ₃	s	-	5.9

W celu wydzielenia jednego z diastereoizomerów 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny postanowiono zabezpieczyć atom azotu chlorkiem tosyłu. W wyniku tej reakcji uzyskano jednak jedynie mieszaninę izoksazoli z wydajnością 35% (schemat 4, vi), produkt 8). Odzyskano 10% wyjściowej ilości substratu, reszta związku pozostała na żelu krzemionkowym w kolumnie i nie udało się jej wydzielić.

Kolejnym etapem było sprawdzenie hemiacetalowej struktury 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny. W tym celu przeprowadzono reakcję acetylacji oraz substytucji. W wyniku acetylacji bezwodnikiem octowym uzyskano 5-(*N*-acetoksy)amino-5-fenyl-2,2-dimetylopentan-3-on z dobrą wydajnością. Na widmie $^1\text{H NMR}$ widoczna jest także 2-(*N*-acetylo)-5-*tert*-butylo-3-fenyl-5-hydroksyizoksazolidyna. Reakcja z *p*-chloroaniliną nie zaszła. Uzyskano jedynie mieszaninę substratów (schemat 5).

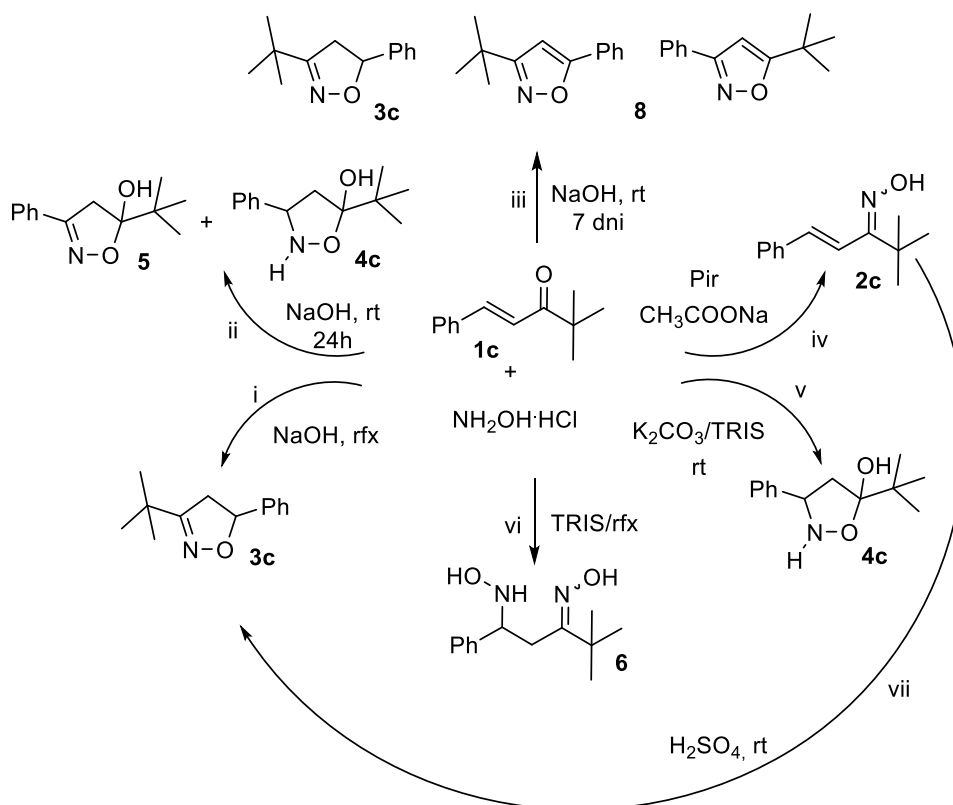


Schemat 5. Reakcje potwierdzające hemiacetalową strukturę 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny.

3.5. Mechanizm reakcji kondensacji

Zważywszy na uzyskanie różnych produktów w reakcji α,β -nienasyconych ketonów z hydroksyloaminą w środowisku zasadowym, powstało pytanie dotyczące mechanizmu obu reakcji, a głównie produktu przejściowego. Znajomość struktury związku pośredniego pozwoliłoby wysunąć wnioski dotyczące lokalizacji centrum nukleofilowego i elektrofilowego biorącego udział w reakcji.

Dla zasad takich jak: pirydyna lub octan sodu, niezależnie od nadmiaru molowego uzyskano jedynie α,β -nienasycone oksymy. W przypadku węglanu potasu (sodu) lub TRIS zwiększenie nadmiaru molowego hydroksyloaminy pozwoliło na uzyskanie pochodnych 5-hydroksyizoksazolidyny (poniżej temperatury wrzenia rozpuszczalnika), a w przypadku podwyższonej temperatury pochodnych oksymu 5-hydroksyloamino-2,2-dimetylo-5-fenylopentan-3-onu. Niewielki nadmiar molowy wodorotlenku sodu i chlorowodoru hydroksyloaminy pozwolił również na uzyskanie pochodnych 5-hydroksyizoksazolidyny, aczkolwiek wraz ze zwiększaniem nadmiaru molowego, a także temperatury, uzyskiwano pochodne 2-izoksazolidyny (schemat 6).



Schemat 6. Produkty w reakcji ketonu *t*-butylo-styrylowego z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w obecności różnych zasad.

Dla wodorotlenku sodu przeprowadzono dodatkowe reakcje. W pierwszej został wydłużony czas reakcji oraz zastosowano temperaturę pokojową (schemat 6 iii). Druga reakcja była prowadzona w standardowych warunkach (temperatura wrzenia rozpuszczalnika, schemat 6 i).

W widmie ^1H NMR i ^{13}C NMR pierwszej reakcji są obecne sygnały pochodzące od 2-izoksazoliny oraz 3(5)-*t*-butylo-5(3)-fenyloizoksazolu (schemat 6 iii). Analizując widmo ^{13}C NMR zauważalny jest brak sygnałów w zakresie 45-75 ppm, co wskazuje na brak izoksazolidyn, zarówno 5-hydroksy, jak i 3-hydroksy. Równocześnie są obecne zwiłokrotnione sygnały w rejonie 1.8-5 ppm.

Dla tej samej reakcji przeprowadzono badania z wykorzystaniem spektrofotometrii UV-Vis (rys. 1, schemat 6 ii). W tym celu przygotowano odpowiednio próbę badaną (zawierającą enon, chlorowodorek hydroksyloaminy oraz wodorotlenek sodu w stosunkach molowych wspomnianej wyżej reakcji) oraz próbę odniesienia (roztwór chlorowodoru hydroksyloaminy i wodorotlenku sodu). W krótkich odstępach czasu (przez pierwszą godzinę co 3 minuty, przez kolejne pół godziny co 10 minut, następnie co pół godziny) pobierano po 100 μl badanej próby i rozcieńczano do 50 ml metanolem i natychmiast rejestrowano pomiary UV-Vis za pomocą spektrofotometru HITACHI U-2910. Obserwowany jest bardzo szybki zanik absorbancji w rejonie 220-290 nm, w tym praktycznie natychmiastowy zanik pasma w przy 220 nm i pojawiający efekt hipochromowy w rejonie 290 nm. Po dłuższym czasie obserwowane jest również przesunięcie hipsochromowe. W przypadku pasma około 210 nm obserwowany jest efekt hiperchromowy i niewielkie przesunięcie batochromowe. Po 3 godzinach nie obserwuje się już żadnych zmian na widmie UV-Vis. Z tej samej mieszaniny poreakcyjnej wykonano widmo ^1H i ^{13}C NMR. W jej skład wchodziły dwa związki, 3-fenylo-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyna oraz 3-fenylo-5-hydroksy-5-*t*-butylo-2-izoksazolina.

W widmach drugiej mieszaniny poreakcyjnej (schemat 6 i) poza sygnałami przynależącymi do 2-izoksazoliny, wyodrębniono następujące sygnały: dublet dubletów przy 2.18 ppm ($J=7.2, 13.3$ Hz) i przy 2.74 ppm ($J=6.8, 13.3$ Hz) oraz tryplet przy 4.49 ppm ($J=6.9$ Hz), singlety przy 0.85 i 10.5 ppm (tabela 14). Widma COSY i NOESY potwierdzają korelację między sygnałami, dodatkowo sprzężenie między protonem przy 4.49 ppm a protonami przy 7.27, 7.33 i 7.37 ppm wskazuje na obecność pierścienia benzenowego. Widmo HMBC pokazuje korelację między protonami przy 2.18 i 2.74

ppm a węglem przy 62 i 162 ppm, zaś proton przy 4.49 ppm z węglem 31, 127.5 i 143.9 ppm. Na podstawie powyższych korelacji oraz oryginalnego widma można stwierdzić, że ten związek to oksym 5-hydroksyloamino-2,2-dimetylo-5-fenylopentan-3-onu.

Rys. 1. Zebrane widma UV-Vis dla reakcji ketonu styrylowo-*t*-butylowego z chlorowodorkiem hydroksyloaminy i wodorotlenkiem sodu.

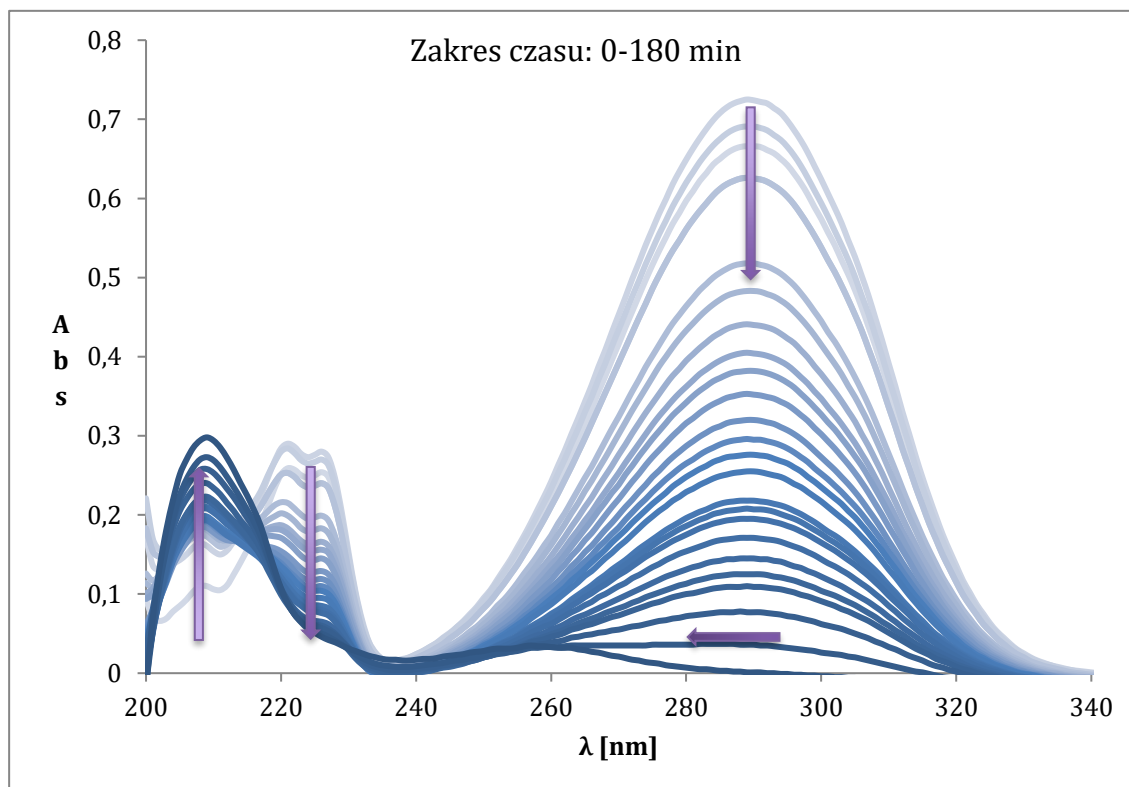
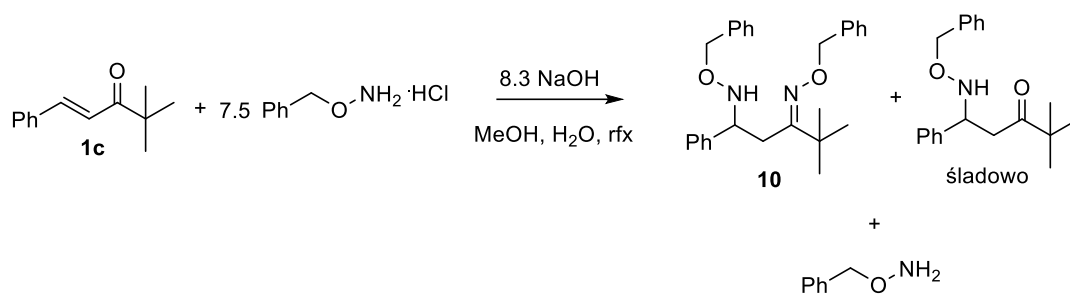


Tabela 14. Analiza NMR dla reakcji ketonu *t*-butylo-styrylowego z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w obecności NaOH.

δ (ppm)		#H	Typ	Multiplet		Korelacja HMBC	Korelacja COSY	Korelacja NOESY
¹ H	¹³ C			typ	J [Hz]			
2.18	31	1	-CH ₂ -	dd	7.2; 13.3	62.7; 162	2.74; 4.49	0.85; 2.74; 4.49
2.74	31	1	-CH ₂ -	dd	6.8; 13.3	62.7; 162	2.18; 4.49	2.18; 4.49
4.49	62.7	1	-CH-	t	6.9	31; 127.5; 143.9	2.18; 2.74	0.85; 2.18; 2.74; 7.27; 7.33; 7.37

Ze względu na binukleofilowy charakter hydroksyloaminy i bielektrofilowy enonów, dosyć istotne jest ustalenie, które centrum prowadzi do powstania pochodnych 2-izoksazoliny, a które do pochodnych 5-hydroksyizoksazolidyny. Aby to ustalić przeprowadzono reakcję ketonu *t*-butylo-styrylowego z chlorowodorkiem *O*-benzylhydroksyloaminy w obecności dwóch zasad: TRIS oraz NaOH (w opracowanych warunkach reakcji dla powstania 2-izoksazolin i 5-hydroksyizoksazolidyn).



Schemat 7. Reakcja z chlorowodorkiem *O*-benzylohydroksyloaminy.

Chlorowodorek *O*-benzylohydroksyloaminy pełni tutaj funkcję hydroksyloaminy zabezpieczonej na atomie tlenu. Jeśli któraś z reakcji przebiega z udziałem centrum tlenowego hydroksyloaminy, w przypadku jego zablokowania nie będzie ona obserwowana. Jeśli centrum nukleofilowym jest atom azotu, można się spodziewać powstania kilku produktów. Dla reakcji z udziałem NaOH uzyskano mieszaninę wolnej *O*-benzylohydroksyloaminy oraz produkt jej addycji zarówno na atomie azotu i tlenu (jak również niewielkie ilości produktu addycji tylko do wiązania etylenowego). W przypadku zastosowania słabszej zasady wyniki nie są jednoznaczne, w mieszaninie poreakcyjnej znajdują się śladowe ilości produktu addycji do wiązania etylenowego oraz mieszanina produktów, których struktury nie udało się zidentyfikować.

4. Omówienie badań własnych

4.1. Synteza α,β -nienasyconych ketonów

Otrzymywanie enonów w wyniku kondensacji Claisena-Schmidta jest reakcją dobrze poznaną i w większości przypadków nie następuje wielu trudności. Należy pamiętać o możliwych reakcjach ubocznych, takich jak reakcja Cannizzaro czy kondensacja aldolowa ketonów. W przypadku enonów, gdzie do reakcji był wykorzystywany aldehyd benzoowy, dodatkowo trzeba pamiętać o silnej tendencji do utleniania się tego związku do kwasu benzoowego i wykorzystywać do reakcji bezpośrednio po oczyszczeniu za pomocą destylacji. Na uwagę zasługuje wykorzystanie wodorotlenku baru (katalizator C-200) jako zasady. W przypadku bardziej problematycznych aldehydów (jak aldehyd 2,6-dichlorobenzoowy) katalizator ten pozwalał na uzyskanie wysokich wydajności produktu, przy jednoczesnym braku produktów ubocznych i skróconym czasie reakcji. Wynika to z bardziej nukleofilowego charakteru katalizatora niż jego właściwości zasadowych. Wszystkie otrzymane w ten sposób α,β -nienasycone ketony posiadają konfigurację *E* wokół wiązania etylenowego, a wydajności produktów wahają się od średnich do wysokich.

4.2. Reakcja kondensacji enonów z hydroksyloaminą

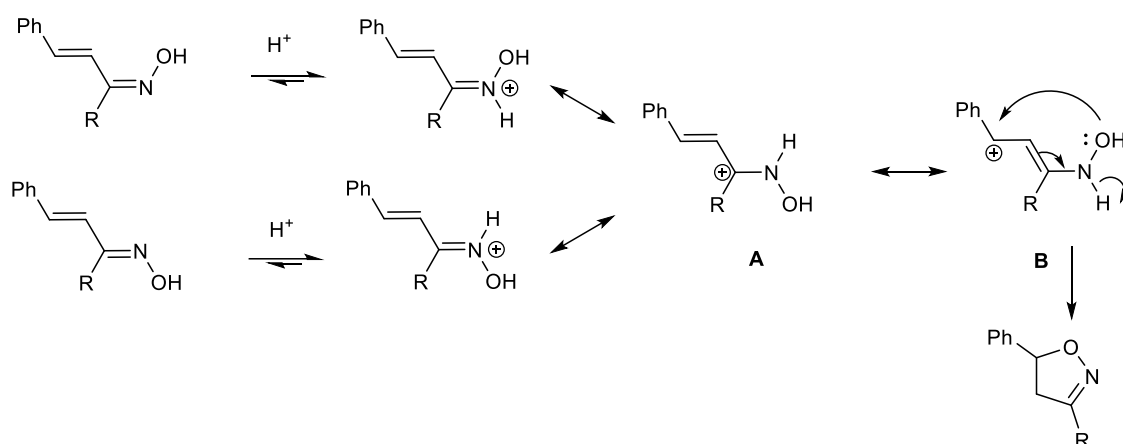
4.2.1. Synteza oksymów i ich cyklizacja

Reakcja enonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w obecności pirydyny prowadzi do powstania mieszaniny oksymów (*E* i *Z*), gdzie pozostaje zachowana konfiguracja wiązania etylenowego wyjściowego ketonu. Według badań prowadzonych przez Zielińskiego i Suwińskiego[22,117-121,158] w przypadku oksymu benzylidenoacetonu powstaje w przewadze izomer o konfiguracji *E* (syn-metylo), w przypadku wzrostu objętości podstawnika po stronie grupy karbonylowej równowaga przesunęta się w kierunku większej zawartości izomeru o konfiguracji *Z* (syn-styrylo) aż do powstania tylko jednego izomeru *Z* (dla grupy izopropylowej i *tert*-butylowej). Wydajności w większości przypadków były wysokie i bardzo wysokie, a otrzymane produkty charakteryzowały się brakiem zanieczyszczeń.

Ze względu na kilka artykułów[23,155,156] przedstawiających α,β -nienasycone oksymy jako produkty pośrednie w otrzymywaniu pochodnych 2-izoksazoliny podjęto próby ich cyklizacji. Wszystkie próby, które zostały wykonane w środowisku zasadowym, podwyższonej temperaturze czy w warunkach reakcji bezpośredniej syntezy 2-izoksazolin z enonów, nie prowadziły do cyklizacji oksymów, obserwowano głównie produkty rozkładu albo brak reakcji. Dopiero zastosowanie stężonego kwasu siarkowego pozwoliło na cyklizację oksymów. Wydajności w większości przypadków były powyżej 50%, a uzyskane produkty charakteryzowały się wysoką czystością oraz brakiem produktów ubocznych. Ze względu na obecność wiązania podwójnego oraz układów aromatycznych podatnych na działanie kwasu siarkowego nie powinno dziwić, że dla części α,β -nienasyconych oksymów (Ar = 4-NO₂-C₆H₄; 2,6-diCl-C₆H₃) nie uzyskano pochodnych 2-izoksazoliny. Reakcjami konkurencyjnymi są sulfonowanie pierścienia aromatycznego oraz przegrupowanie Beckmanna. Szczegółowe badania w przypadku izomerycznych oksymów benzylidenoacetonu i ich zachowania w stężonym kwasie siarkowym były prowadzone przez Zielińskiego[158].

Należy podkreślić, że wyjściowa konfiguracja α,β -nienasyconego oksymu nie ma znaczenia w przypadku stosowania stężonego kwasu siarkowego(VI). W środowisku kwasowym oksymy występują w postaci sprzężonego kwasu kationowego, który jest wspólny dla obu izomerów ze względu na możliwość obrotu wokół wiązania węgiel - azot. Szczególna budowa, tj. występowanie układu -C=C-C=N- sprzężonego z pierścieniem aromatycznym, powoduje, iż sprzężony kwas

kationowy może pozostawać w równowadze z formą A i B (schemat 8). Występująca delokalizacja wiązań chemicznych może blokować typową dla przegrupowania Beckmanna 1,2-migrację protonu, prowadząc do przeniesienia ładunku dodatniego na węgiel β . Taka struktura graniczna może ulegać łatwej cyklizacji do 2-izoksazoliny. W samym procesie aktywną rolę może pełnić również H_2SO_4 stabilizując stan przejściowy i pełniąc rolę pomostu dla późniejszej migracji protonu.



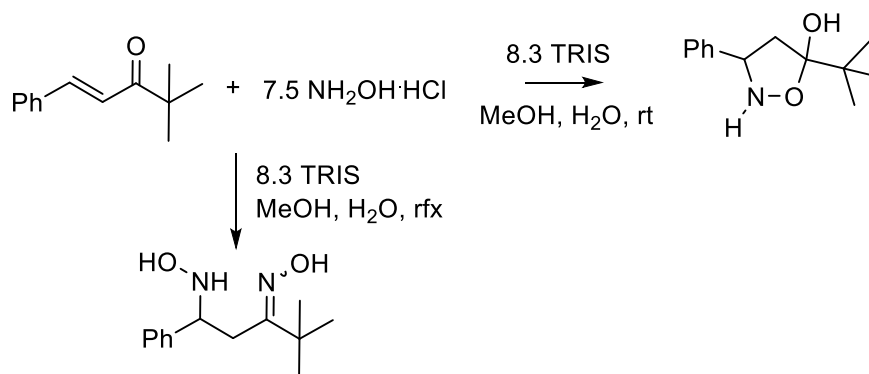
Schemat 8. Cyklizacja α,β -nienasyconych oksymów w środowisku zasadowym.

Reasumując konfiguracja oksymu nie ma wpływu na rodzaj powstającego produktu. Na powstanie produktu cyklizacji ma wpływ sama budowa podstawników oksymu - wraz ze wzrostem objętości podstawnika po stronie grupy karbonylowej obserwuje się wzrost wydajności powstawania 2-izoksazoliny. Silnie elektronoakceptorowy podstawnik po stronie wiązania etylenowego może blokować cyklizację, poprzez większą destabilizację wiązania $N-O$ w oksymie. Analogicznie wszystkie podstawniki uniemożliwiające szybkie rozerwanie wiązania $N-O$ będą sprzyjały cyklizacji. Dodatkowo kwas siarkowy najprawdopodobniej pełni aktywną rolę w reakcji stabilizując powstały kwas kationowy i umożliwiając powstanie struktury rezonansowej z deficytem elektronów na atomie węgla β .

4.2.2. Synteza pięcioczłonowych układów heterocyklicznych zawierających atomy N i O

Reakcja α,β -nienasyconych ketonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy prowadzona w środowisku zasadowym prowadzi do powstania co najmniej dwóch produktów będących pięcioczłonowymi pierścieniami zawierającymi w swojej strukturze atom azotu oraz tlenu. Wpływ na powstanie konkretnego pierścienia wydaje się mieć przede wszystkim rodzaj zastosowanej zasady - dla węglanu potasu oraz TRIS-u, w temperaturze pokojowej, uzyskuje się 5-hydroksyizoksazolidyny, ale tylko wtedy, gdy podstawnik po stronie karbonylowego atomu węgla jest rozgałęziony. Dla grup liniowych obserwuje się powstawanie oksymów. W przypadku zastosowania wyższej temperatury jedynym produktem jest β -hydroksyloaminooksym (schemat 9). Na podstawie tych wyników można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, iż 5-hydroksyizoksazolidyny są produktem kontroli kinetycznej, a β -hydroksyloaminooksym produktem kontroli termodynamicznej.

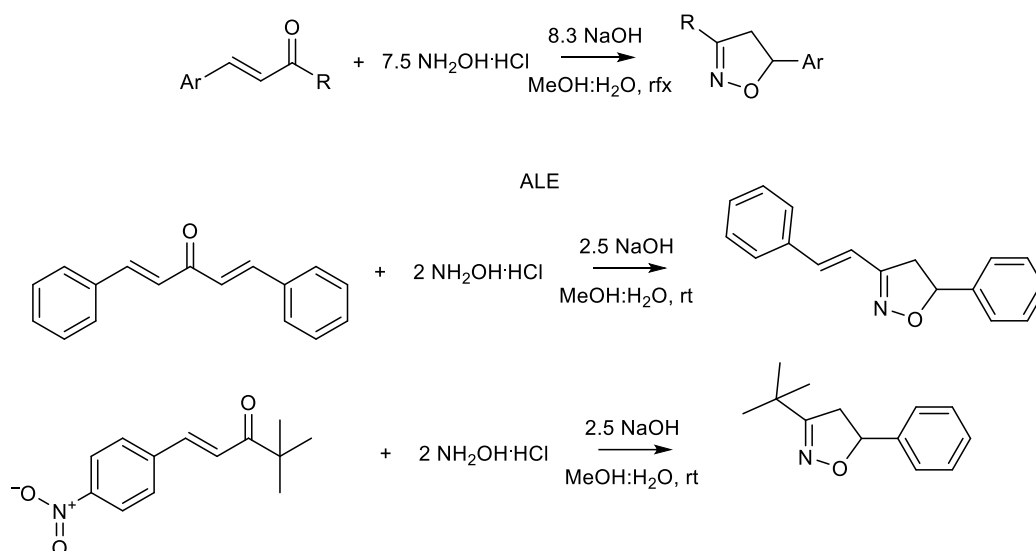
Wydajności syntezy 5-hydroksyizoksazolidyn są zazwyczaj wysokie, zwłaszcza przy zastosowaniu odpowiedniej metody oczyszczania, tj. wytrącania z mieszaniny reakcyjnej. Oczyszczanie z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej generuje bardzo duże straty, 5-hydroksyizoksazolidyny bardzo dobrze się wiążą z żelem krzemionkowym.



Schemat 9. Zastosowanie TRIS w reakcji z 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-2-onem.

Drugą grupą związków możliwych do uzyskania w reakcjach α,β -nienasyconych ketonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w środowisku zasadowym są pochodne 2-izoksazolinu. Synteza tej grupy związków jest możliwa przy zastosowaniu wodorotlenku sodu w nadmiarze w stosunku do chlorowodoru hydroksyloaminy. Najwyższe wydajności są uzyskiwane dla dużego nadmiaru chlorowodoru hydroksyloaminy i wodorotlenku sodu, a także zastosowaniu podwyższonej temperatury. Wydajności produktów mieszczą się w zakresie od dobrych do wysokich.

Niektóre enony wymagały zastosowania innej proporcji reagentów w stosunku do siebie (schemat 10). W trakcie badań ustalono, że dla dibenzylidenoacetonu (1k) oraz 2,2-dimetylo-5-(4-nitro-)fenylopent-4-en-3-onu (1f) synteza pochodnych 2-izoksazolidyny jest możliwa przy zastosowaniu tylko dwukrotnego nadmiaru chlorowodoru hydroksyloaminy oraz dwuipółkrotnego nadmiaru wodorotlenku sodu w temperaturze pokojowej.



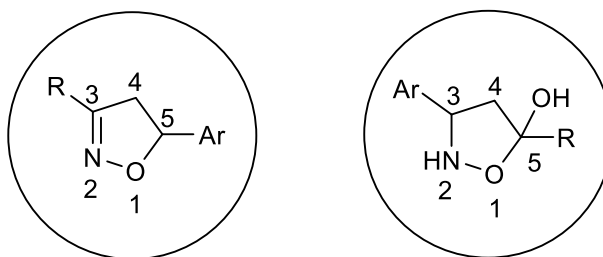
Schemat 10. Synteza 2-izoksazolidin.

Zmiana warunków może wynikać z charakteru obu związków, dibenzylidenoaceton posiada układ silnie sprzężonych ze sobą wiązań podwójnych. Pomiędzy dwoma pierścieniami benzenowymi następuje przepływ elektronów poprzez wiązanie $-C=C-(C=O)-C=C-$ pełniące w tym przypadku rolę swego rodzaju “pomostu”. W przypadku pochodnej nitrowej gęstość elektronowa jest również przesunięta w kierunku pierścienia aromatycznego, a konkretnie w rejon grupy nitrowej (ze względu na jej właściwości elektronoakceptorowe).

Powyższe wyniki pozwalają na stwierdzenie, że pochodne 5-hydroksyizoksazolidyny powstają przy zastosowaniu słabszych zasad użytych w dużym nadmiarze. Węglan potasu jest silniejszą zasadą od TRIS, który ma właściwości buforowe, jednakże charakteryzuje się znacznie niższą rozpuszczalnością w medium reakcyjnym i zanieczyszczał końcowy produkt. Dodatkowo w toku dalszych badań okazało się, że wydajności dla izoksazolidyn podstawionych w pierścieniu aromatycznym były bardzo niskie przy zastosowaniu węglanu potasu (dla części reakcja w ogóle nie zachodziła). Dla TRIS problem ten nie występował – wydajności wahały

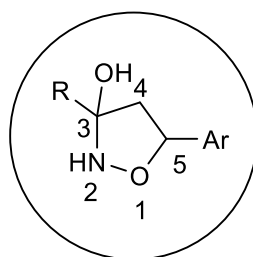
się pomiędzy 48% a 84%. Zaś dla wodorotlenku sodu, najsilniejszej z zastosowanych zasad, sytuacja jest bardziej skomplikowana. W zależności od zastosowanej temperatury reakcji oraz czasu jej trwania, uzyskuje się mieszaninę różnych produktów. Podwyższenie temperatury oraz wydłużenie czasu reakcji pozwala na uzyskanie pierścienia 2-izoksazoliny (produkt kontroli termodynamicznej), w przypadku niższej temperatury i krótszego czasu reakcji uzyskuje się mieszaninę 2-izoksazoliny, α,β -nienasyconych oksymów i/lub 5-hydroksyizoksazolidyny (produkt kontroli kinetycznej) w zależności od budowy podstawnika przy karbonylowym atomie węgla.

Powstające cykliczne produkty różnią się położeniem podstawników przy węglu 3 i 5 (schemat 11) - mechanizm powstawania tych związków jest różny pomimo stosowania do reakcji tych samych substratów.



Rysunek 2. 2-izoksazolina i 5-hydroksyizoksazolidyna.

Rodzaj oraz stężenie zastosowanej zasady wpływa na pH mieszaniny reakcyjnej, a w zależności od pH hydroksyloamina przyjmuje różne formy nukleofilowe, co prowadzi do powstania różnych produktów. Dodatkowo należy wziąć pod uwagę, że atak nukleofila może nastąpić zarówno na karbonylowy atom węgla jak i na jego odpowiednik β w wiązaniu etylenowym. Atak nukleofila azotowego na karbonylowy atom węgla będzie prowadził do powstania oksymów, atak na atom węgla β może prowadzić do powstania β -hydroksyloiminoketonu albo 5-hydroksyizoksazolidyny. W przypadku nukleofila tlenowego można się spodziewać powstania 5-hydroksyizoksazolidyny w wyniku ataku na karbonylowy atom węgla. Gdy miejscem reakcji jest atom węgla wiązania etylenowego najprawdopodobniej powstaje 2-izoksazolina.



Rysunek 3. 3-hydroksyizoksazolidyna.

Należy również wspomnieć, iż w toku badań nie obserwowano w żadnym przypadku powstania regioizomerycznych 3-hydroksyizoksazolidyn (rysunek 3), które w wyniku reakcji eliminacji grupy hydroksylowej prowadziłyby do powstania pochodnych 2-izoksazoliny. Takie 3-hydroksyizoksazolidyny mogłyby tylko powstać w wyniku ataku hydroksyloaminy na atom węgla β (jako nukleofila tlenowego) albo na karbonyłowy atom węgla (jako nukleofil azotowy).

4. 3. Wpływ podstawników na syntezę pięcioczłonowych układów heterocyklicznych zawierających atomy N i O

Zauważalny jest wpływ budowy podstawników na możliwość syntezy zarówno pierścienia izoksazolidyny, jak i 2-izoksazoliny. Obecność podstawnika przy karbonylowym atomie węgla jest najbardziej zauważalna - synteza 5-hydroksyizoksazolidyn jest możliwa dopiero przy zablokowaniu addycji prostej. Dla podstawników liniowych w ogóle nie jest obserwowane powstanie produktu cyklicznego. Dla grupy izopropylowej możliwe jest już wydzielenie powstającej 5-hydroksyizoksazolidyny. W tym przypadku wydajność nie jest wysoka - 17%. Jednakże podstawnik w postaci grupy *tert*-butylowej pozwala na uzyskanie produktu z wysoką wydajnością, ponad 80%. Dla pochodnych 2-izoksazoliny obserwuje się wzrost wydajności wraz ze wzrostem rozgałęzienia grupy alkilowej. Największy przeskok jest obserwowany przy przejściu od grupy metylowej do izopropylowej. Podczas cyklizacji oksymów nie obserwuje się aż tak dużego skoku pomiędzy kolejnymi grupami alkilowymi, aczkolwiek wzrost wydajność dalej jest zauważalny wraz ze wzrostem objętości podstawnika.

Wpływ rozgałęzienia podstawnika alkilowego przy karbonylowym atomie węgla wprost ukazuje na występowanie konkurencji pomiędzy addycją prostą a sprzężoną. Dla mniej rozbudowanych przestrzennie podstawników jest wyższa tendencja do powstawania oksymów, czyli addycji prostej.

Podstawnik przy atomie węgla β wiązania etylenowego ma mniejszy wpływ na wyniki syntezy omawianych grup związków, aczkolwiek nadal zauważalny. Dla 5-hydroksyizoksazolidyn podstawniki przy pierścieniu benzenowym obniżają wydajność, tak samo jak zamiana pierścienia benzenowego na heteroaromatyczny. W przypadku pochodnych 2-izoksazoliny podstawniki wykazujące ujemny efekt indukcyjny obniżają wydajność syntezy 2-izoksazolin, zaś podstawniki wykazujące silny efekt mezomeryczny pozwalają na jej podwyższenie. Pierścienie heteroaromatyczne powodują obniżenie wydajności - tak samo się dzieje w przypadku cyklizacji oksymów. Dla podstawników wykazujących ujemny efekt indukcyjny wydajność jest porównywalna lub wyższa.

Na możliwość powstania pierścienia izoksazolidyny i izoksazoliny największy wpływ ma podstawnik przy karbonylowym atomie węgla. Rozbudowany przestrzennie podstawnik jest w pewien sposób siłą napędową do powstawania produktów

cyklicznych. Może to wynikać z wprost z blokowania addycji prostej, albo ze zwiększonej tendencji do cyklizacji, która staje się energetycznie uprzywilejowana.

4.4. Mieszanina diasteomeryczna izoksazolidyn

4.4.1. Analiza za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego

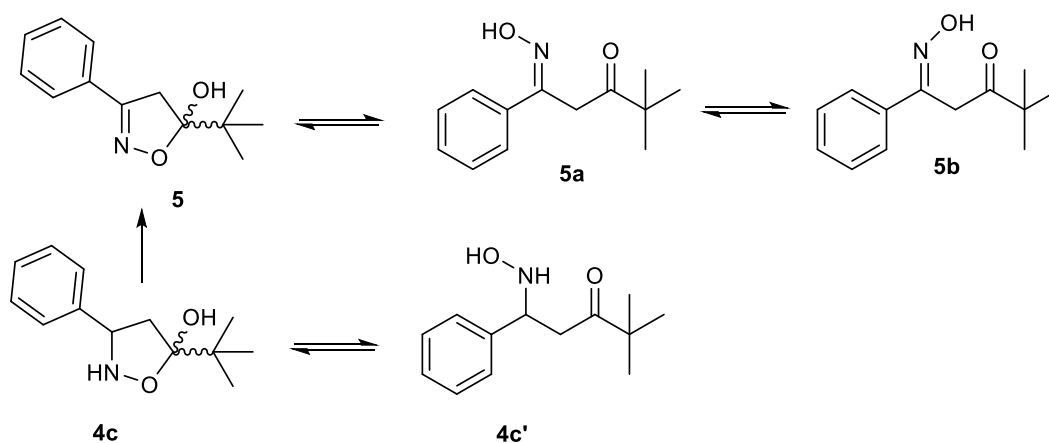
Mimo usilnych starań każda próba rozdziału mieszaniny diasteomerycznej 5-hydroksyizoksazolidyny kończyła się niepowodzeniem. Próbowano krystalizacji z wykorzystaniem różnych rozpuszczalników, jednak obserwowano za każdym razem obecność wszystkich diastereomerów. Rozdział za pomocą chromatografii kolumnowej też okazał się być nieskuteczny, nie tylko ze względu na ogromne powinowactwo 5-hydroksyizoksazolidyn do żelu krzemionkowego i wynikłe stąd straty ilościowe, ale głównie brak rozdziału. Za każdym razem obserwowano mieszaninę diastereomerów. W przypadku zastosowania cienkowarstwowej chromatografii preparatywnej rozdzielone diastereomery ulegały szybkiej izomeryzacji i natychmiast obserwowano wyjściową mieszaninę.

Ze względu na złożoność widm NMR mieszaniny izoksazolidyn wykonano szereg widm dwuwymiarowych, które pozwoliły rozdzielić zwielokrotnione sygnały i połączyć je w zestawy skorelowanych ze sobą sygnałów. Obserwuje się trzy zestawy sygnałów, jeden zestaw dla izomeru *trans*, dwa dla *cis*. Izomer *trans* wykazuje korelację między sygnałami grupy hydroksylowej i protonem H3 oraz grupy *t*-butylowej z pierścieniem benzenowym. Dla izomeru *cis* obserwuje się sprzężenie między grupą *t*-butylową i protonem H3 oraz grupą hydroksylową i pierścieniem aromatycznym. Dodatkowy izomer *cis* może wynikać z występowania dodatkowego (bądź braku) wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego. Wiązanie to wymusza też inną konfigurację pierścienia pięcioczłonowego. Zjawisko pseudorotacji pierścienia pięcioczłonowego mogło także doprowadzić do tego, że obserwuje się dodatkowy diastereomer. Innym ważnym procesem, a często pomijanym w literaturze, jest także inwersja podstawników przy atomie azotu. Może ona prowadzić do powstania inwertomerów *cis* oraz *trans*.

Po przeanalizowaniu widm NMR dla pozostałych uzyskanych 5-hydroksyizoksazolidyn można zauważyć występowanie trzech zestawów sygnałów dla każdej z mieszanin. Taki stan rzeczy wskazuje na niezwykle stabilność dodatkowego izomeru, niezależną od rodzaju podstawnika przy karbonylowym atomie węgla lub atomie węgla β wiązania etylenowego. Najprawdopodobniej jest to stabilność uzyskana przez dodatkowe wiązanie wodorowe albo bardzo korzystną konformację pierścienia. Tylko dla jednej z mieszanin obserwuje się zestaw czterech sygnałów,

dla 5-hydroksy-5-*tert*-butylo-3-(3-pirydylo)izoksazolidyny. Być może dodatkowy atom azotu wpływa na podwyższenie stabilizacji czwartego izomeru. Sygnał atomu węgla C5 dla uzyskanych 5-hydroksyizoksazolidyn (O-C-O) obserwuje się pomiędzy 110 a 114 ppm, co pokrywa się z obserwacjami Mavrova i Firganga[62] oraz badaniami dotyczącymi hemiacetali[138,241,242]. Sygnał atomu węgla C3 (-C-NH) pojawia się w zakresie 59-65 ppm. Co istotne, nie obserwuje się sygnałów atomów węgla w zakresie 90-105 ppm, więc można wykluczyć powstanie izomerów 3-hydroksyizoksazolidyn.

Dodatkowo na widmach ^{13}C 5-hydroksyizoksazolidyn można zaobserwować singlet przy około 213 ppm, odpowiadający grupie karbonylowej. Jego pojawienie się można przypisać tautomerii pierścieniowo-liniowej, w której 5-hydroksyizoksazolidyna przechodzi w formę otwartą, najprawdopodobniej o strukturze β -hydroksyloaminoketonu (4c') albo β -hydroksyiminoketonu (5a, 5b schemat 13). Równowaga tautomeryczna może tłumaczyć niepowodzenia związane z rozdziałem mieszaniny diastereoizomerów 5-hydroksyizoksazolidyny. Łańcuchowa forma, β -hydroksyiminoketon, może występować w postaci izomerów *E* i *Z*. Przejście jednego z diastereoizomerów w formę liniową powoduje interkonwersję pomiędzy dwoma diastereoizomerami.



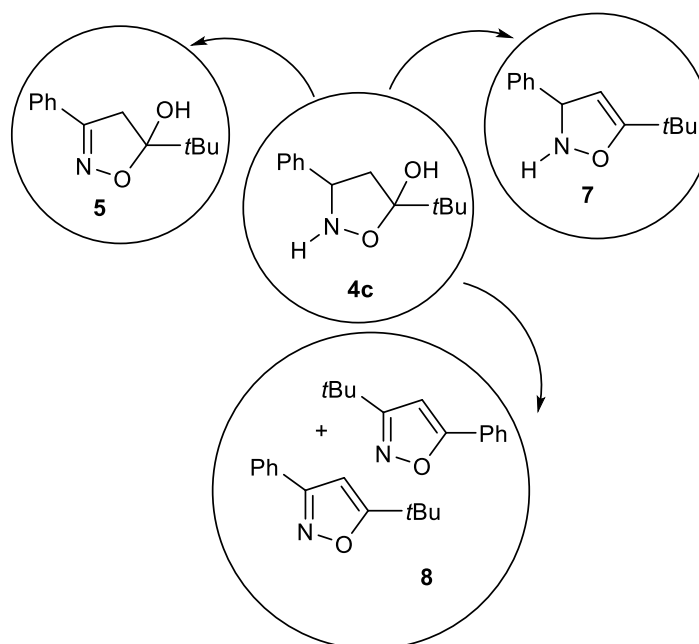
Schemat 13. Tautomeria dla 5-hydroksyizoksazolidyn oraz 5-hydroksy-2-izoksazolin.

4.4.2. Reakcje chemiczne

Ze względu na niemożność rozdzielenia uzyskanych mieszanin 5-hydroksyizoksazolidyn przeprowadzono szereg dodatkowych reakcji chemicznych, gdzie substratem była 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyna. Reakcje te miały na celu potwierdzenie uzyskanej struktury. Jedną z reakcji była reakcja eliminacji. Wykazano, że eliminacja zachodzi w wodnym roztworze metanolu w podwyższonej temperaturze, a powstającym produktem jest 5-hydroksy-2-izoksazolina. To znaczy, że grupa hydroksylowa substratu pozostaje nienaruszona. Jej eliminacja wraz z sąsiednim protonem przy atomie węgla C4 zachodzi przy zastosowaniu kwasu trifluorooctowego (TFA) w temperaturze pokojowej.

Sprawdzono także czy zastosowanie od razu podwyższonej temperatury w reakcji wpłynie na zmianę produktu i czy w mieszaninie poreakcyjnej będzie się znajdować 5-hydroksy-2-izoksazolina. Widmo ^1H i ^{13}C NMR mieszaniny wskazuje na obecność tylko oksymu 5-fenyl-5-hydroksyamino-2,2-dimetylopentan-3-onu.

Prostota uzyskania 5-hydroksy-2-izoksazolidyny skłoniła do zweryfikowania, czy jest możliwe otrzymanie 4-izoksazolidyny z wyjściowej 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny. W tym celu izoksazolidynę poddano reakcji z kwasem trifluoroctowym w temperaturze pokojowej. Dla potwierdzenia struktury wykonano widma 2D NMR, które wykazały, że związek ten występuje w postaci mieszaniny dwóch izomerów.

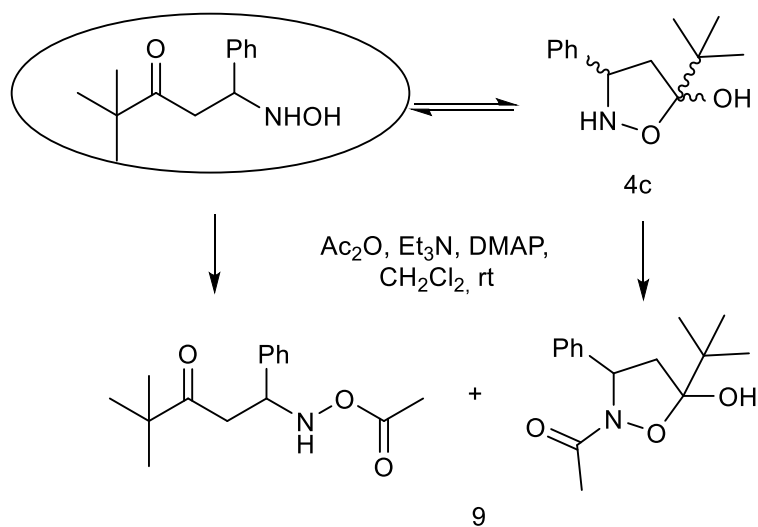


Schemat 14. Reakcje eliminacji 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny.

Kolejną reakcją była próba zabezpieczenia atomu azotu za pomocą chlorku tosyłu w celu uzyskania tylko jednego z diastereomerów. W wyniku tej reakcji uzyskano jednak zupełnie inny produkt, a mianowicie mieszaninę regioizomerycznych izoksazoli. Uzyskanie izoksazoli wskazuje, że reakcji uległo nie tylko centrum azotowe, ale także grupa hydroksylowa.

Reasumując, wymienione wyżej reakcje eliminacji (schemat 14) cechują się pewną selektywnością, możliwe jest uzyskanie z pochodnych 5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny, pochodnych 5-hydroksy-2-izoksazolin (eliminacja protonu znajdującego się przy atomie azotu), 4-izoksazolin (eliminacja grupy hydroksylowej obecnej przy atomie węgla C5), a także izoksazoli (eliminacja zarówno atomu wodoru znajdującego się przy atomie azotu, jak i grupy hydroksylowej). Reakcje te pozwoliły wykazać obecność łatwo odchodzących protonów oraz poniekąd grupy hydroksylowej.

Następnym etapem badań było potwierdzenie hemiacetalowej struktury 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny. Przeprowadzono reakcję acetylacji bezwodnikiem octowym oraz substytucji z udziałem *p*-chloroaniliny. W przypadku tej drugiej, nie zaobserwowano przebiegu reakcji. Najprawdopodobniej grupa *t*-butylowa stanowi zbyt dużą przeszkodę steryczną i uniemożliwia zajście reakcji. W przypadku acetylacji uzyskano 5-(*N*-acetoksy)amino-5-fenyl-2,2-dimetylopentan-3-on (schemat 15, 9) z dobrą wydajnością. Na widmie ¹H NMR widoczna jest także 2-(*N*-acetylo)-5-*tert*-butyl-3-fenyl-5-hydroksyizoksazolidyna (schemat 15, 9). Obecność drugiego produktu acetylacji wynika z równowagi pomiędzy formą cykliczną a liniową 5-hydroksyizoksazolidyny (schemat 15).



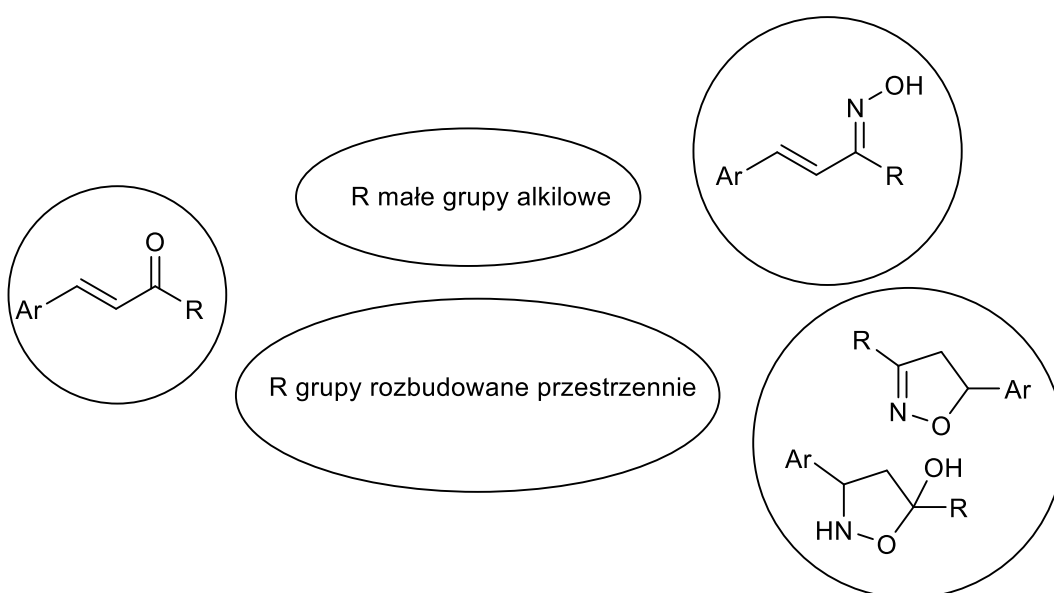
Schemat 15. Reakcja z bezwodnikiem octowym 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny.

Przeprowadzone reakcje potwierdzają hemiacetalową strukturę uzyskanych izoksazolidyn, dodatkowo dostarczają dowodu na występowanie tautomerii pierścieniowo-liniowej, a także na prawdopodobną strukturę formy liniowej.

4.5. Mechanizm reakcji kondensacji

Reakcja α,β -nienasyconych ketonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy może prowadzić do powstania różnych produktów. Przeprowadzone badania wskazują, że na rodzaj powstającego produktu ma wpływ struktura substratu, rodzaj zastosowanej zasady (oraz jej ilość), a także temperatura, w której jest prowadzona reakcja.

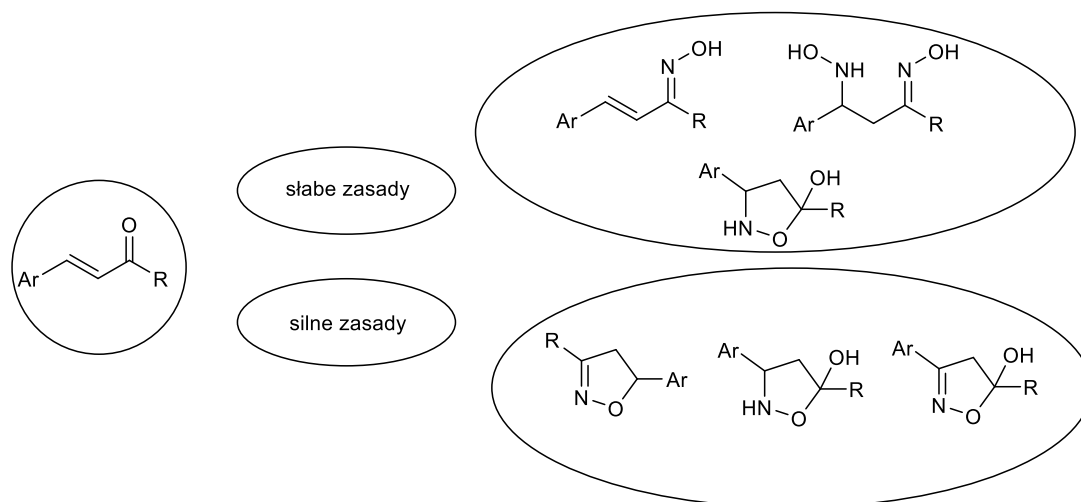
Wpływ struktury substratu jest dosyć łatwy do przewidzenia, im większe zatłoczenie przestrzenne po stronie grupy karbonylowej, tym większa tendencja do powstawania produktów cyklicznych i nie ma tutaj rozgraniczenia na rodzaj powstającego pierścienia (izoksazolidyny czy izoksazolidyny, schemat 16).



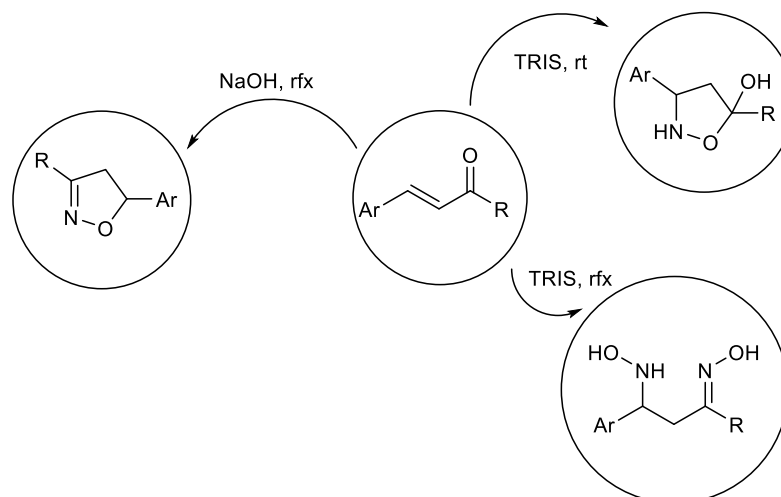
Schemat 16. Wpływ struktury substratu na powstanie produktów cyklicznych w reakcji enon-hydroksyloamina.

W przypadku rodzaju zastosowanej zasady okazało się, że słabsze zasady pozwalają na otrzymanie α,β -nienasyconych oksymów, β -hydroksyloaminooksymów i 5-hydroksyizoksazolidyny. Silniejsza zasada pozwala uzyskać 5-hydroksyizoksazolidynę, produkt jej utlenienia 5-hydroksy-2-izoksazolinę oraz 2-izoksazolinę (schemat 17).

Wybór temperatury reakcji pozwala na selektywną syntezę 5-hydroksyizoksazolidyny (TRIS, temperatura pokojowa), β -hydroksyloaminooksymów (TRIS, temperatura wrzenia) oraz 2-izoksazolidyny (NaOH, temperatura wrzenia).



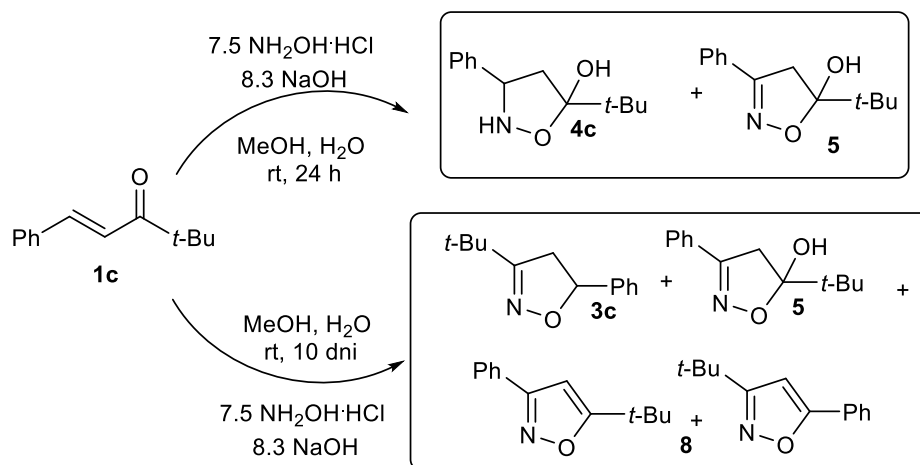
Schemat 17. Wpływ rodzaju zasady na powstawanie produktu cyklicznego w reakcji enon-hydroksyloamina.



Schemat 18. Wpływ temperatury na reakcję enon-hydroksyloamina.

Mechanizm powstawania układów cyklicznych w reakcji nienasyconych związków karbonylowych z chlorowodorkiem hydroksyloaminy od wielu lat jest kwestią sporną i pełną niejasności[14,23,156,157,169]. W toku badań własnych uzyskano dwie grupy związków pierścieniowych: pochodne 5-hydroksyizoksazolidyny oraz 2-izoksazolidyny. Analizując ich budowę należy zauważyć, że podstawniki w obu pierścieniach znajdują się w innych pozycjach, co oznacza, że ścieżka przemiany prowadząca do powstania obu produktów jest różna. Pochodne 5-hydroksyizoksazolidyny mogą powstawać w wyniku ataku pary elektronowej atomu azotu hydroksyloaminy na wiązanie etylenowe albo w wyniku ataku atomu tlenu na karbonylowy atom węgla. W przypadku 2-izoksazolidyny atak może następować albo

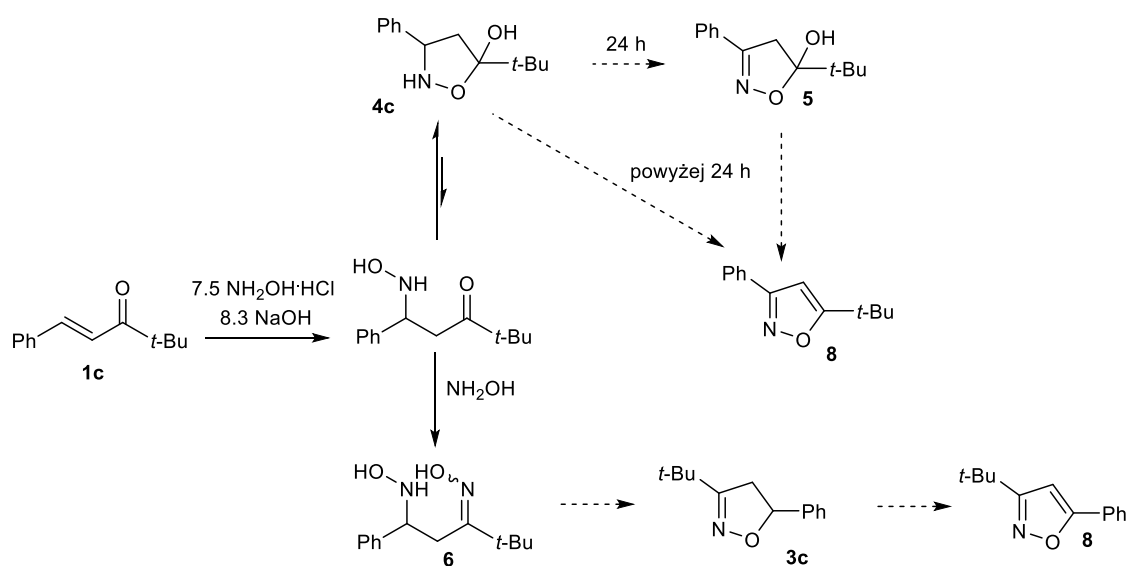
poprzez atom azotu na karbonylowy atom węgla, albo atak atomu tlenu na atom węgla β . Oczywiście dla obu związków nie można wykluczyć mechanizmu poliaddycji.



Schemat 19. Reakcja enonu 1c z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w obecności NaOH.

Ze względu na mnogość możliwych do uzyskania produktów w przypadku wykorzystania NaOH jako zasady w temperaturze pokojowej postanowiono bardziej szczegółowo zbadać tę reakcję (schemat 19). Przeprowadzono zależne od czasu badania z wykorzystaniem spektrometrii UV-Vis. Reakcja zachodzi praktycznie natychmiastowo, bardzo szybko obserwuje się zanik układu sprzężonego (odpowiadającego za absorbancję w okolicach 220 nm i 290 nm (λ_{\max} dla ketonu *t*-butylo-styrylowego)). W rejonie 290 nm obserwuje się przesunięcie hipsochromowe oraz efekt hipochromowy, a dla rejonu 210 nm niewielkie przesunięcie batochromowe i efekt hiperchromowy. Nie pojawia się także punkt izobestyczny, co sugeruje występowanie mieszaniny produktów. Następuje zmiana układu chromoforowego na mniej charakterystyczny. Zanik układu sprzężonego wskazuje na natychmiastowe przyłączenie się hydroksyloaminy do cząsteczki enonu, ponieważ nie następuje z czasem “odnowienie” silnego układu chromoforowego (za które odpowiada układ sprzężonych wiązań podwójnych) można wykluczyć powstawanie oksymu jako produktu pośredniego. Po trzech godzinach reakcji widmo UV-Vis nie ulega już zmianom (pomiary były prowadzone przez dobę). Mieszaninę produktów reakcji rozdzielono na kolumnie chromatograficznej. Zebrano dwie frakcje, dla których wykonano widma NMR. Wyizolowane związki to 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyna oraz produkt jej utlenienia, 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butylo-2-izoksazolina.

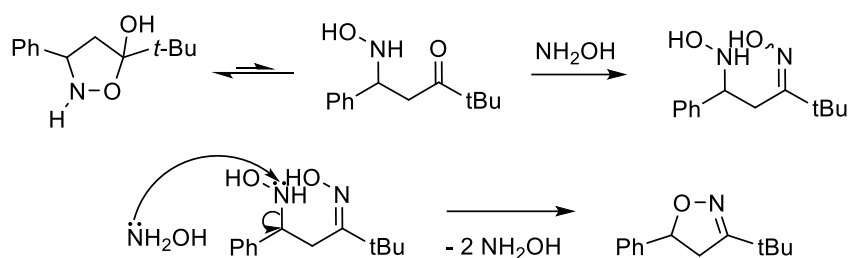
Dla tych samych warunków przeprowadzono dodatkową reakcję, gdzie czas został wydłużony do 7 dni. Po tym czasie wykonano widma NMR mieszaniny reakcyjnej. Na widmach są obecne sygnały pochodzące od trzech związków, mianowicie 3-*t*-butylo-5-fenyl-2-izoksazolin, 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butylo-2-izoksazolin oraz 3(5)-*t*-butylo-5(3)-fenyloizoksazolu. Brak izoksazolidyn, zarówno 5-hydroksy, jak i 3-hydroksy, można stwierdzić na podstawie braku sygnałów w zakresie 45-75 ppm (C-N) na widmie ^{13}C oraz mniejszej ilości sygnałów w rejonie 2-3 ppm oraz 4-5 ppm na widmie ^1H NMR.



Schemat 20. Wpływ czasu na powstające produkty w reakcji 1c NH₂OH i NaOH.

Na podstawie tych badań widać, że pierwszym powstającym produktem jest 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyna (schemat 20). Następnie w reakcji następczej powstaje 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butylo-2-izoksazolina. Dopiero po upływie co najmniej doby powstają inne produkty. Po dłuższym czasie nie obserwuje się też 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny, najprawdopodobniej ulega utlenieniu do 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butylo-2-izoksazolin oraz 3-fenyl-5-*t*-butyloizoksazolu. O ile ścieżka powstania wymienionych wyżej produktów jest stosunkowo prosta do przewidzenia, tak powstanie w tej samej reakcji 3-*t*-butylo-5-fenyl-2-izoksozaliny oraz 3-*t*-butylo-5-fenylizoksazolu już takie nie jest. Biorąc pod uwagę badania z wykorzystaniem spektrometrii UV-Vis można z góry odrzucić odwracalność reakcji powstawania 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny. Z drugiej strony należy pamiętać, że izoksazolidyny w roztworach ulegają tautomerii pierścieniowo-liniowej. Forma

liniowa izoksazolidyny może reagować z cząsteczką wolnej hydroksyloaminy znajdującej się w roztworze (w reakcji jest stosowany duży nadmiar hydroksyloaminy oraz NaOH), co prowadzi do powstania oksymu 5-fenyl-5-hydroksyamino-2,2-dimetylopentan-3-onu. W roztworze nadal znajduje się wiele cząsteczek wolnej hydroksyloaminy, mogą one zaatakować grupę hydroksyloaminową oksymu, powodując jej odejście i umożliwiając atak wolnej pary elektronowej atomu tlenu na atom węgla β . W ten sposób powstaje 2-izoksazolina (schemat 21). Wyeliminowana cząsteczka dihydroksylohydrazyny ulega szybkiemu rozpadowi do hydroksyloaminy (wiązanie *N-N* jest słabsze od *N-O*).



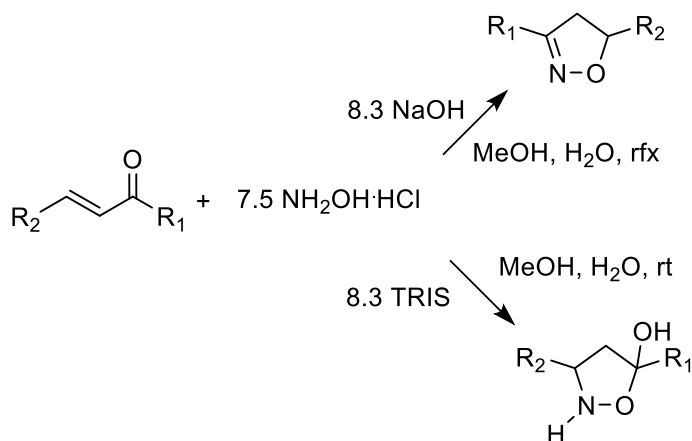
Schemat 21. Możliwe przemiany 3-fenyl-5-hydroksy-5-*t*-butyloizoksazolidyny prowadzące do powstania 2-izoksazoliny.

Powyższe wyniki oraz brak obecności w produktach żadnej z wykonanych reakcji 3-hydroksyizoksazolidyny pozwalają raczej wykluczyć powstanie pierścienia 2-izoksazoliny w wyniku ataku hydroksyloaminy jako nukleofila tlenowego na atom węgla β wiązania etylenowego. Dodatkowo przeprowadzono reakcję 2,2-dimetylo-5-fenyl-5-pent-4-en-2-onu z chlorowodorkiem *O*-benzylhydroksyloaminy w obecności NaOH lub TRIS w warunkach powstawania 2-izoksazoliny oraz 5-hydroksyizoksazolidyny. Chlorowodorek *O*-benzylhydroksyloaminy pełni rolę zablokowanej na atomie tlenu hydroksyloaminy, a zarazem ze względu na dużą grupę przy atomie tlenu reakcje cyklizacji powinny być zablokowane. Dla reakcji wykonanej w obecności NaOH obserwowano mieszaninę wolnej *O*-benzylhydroksyloaminy oraz produkt addycji do wiązania etylenowego oraz karbonylowego (oraz śladowe ilości produktu podstawienia tylko na wiązaniu etylenowym). Dla reakcji z TRIS widmo ^1H NMR mieszaniny poreakcyjnej jest o wiele bardziej skomplikowane i trudno jednoznacznie wskazać powstający produkt. Zgodnie z danymi literaturowymi *O*-benzylhydroksyloamina najczęściej ulega addycji do wiązania etylenowego[243,244,245], aczkolwiek produkty nieselektywnej addycji zarówno do wiązania etylenowego oraz karbonylowego też są znane[246].

4.6. Wnioski

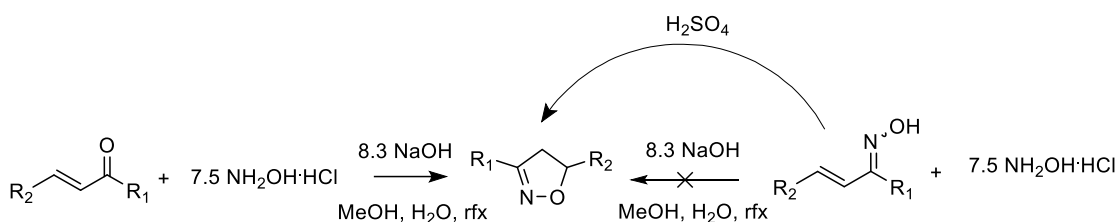
Badanie reakcji α,β -nienasyconych ketonów alifatyczno-aromatycznych z chlorowodorkiem hydroksyloaminy, jako jednym z najprostszych binukleofili, pozwoliło na:

- opracowanie wydajnej metody syntezy dwóch grup związków heterocyklicznych: pochodnych 2-izoksazoliny oraz 5-hydroksyizoksazolidyny, otrzymane produkty cykliczne różnią się położeniem podstawników w pozycjach 3 i 5 (schemat 22).



Schemat 22. Synteza związków heterocyklicznych z enonów.

- Jednoznaczne określenie, że w warunkach reakcji powstawania 2-izoksazoliny, α,β -nienasycony oksym nie jest produktem pośrednim i nie ulega cyklizacji w środowisku zasadowym, dodatkowo α,β -nienasycone oksymy nie reagują z hydroksyloaminą (nie zachodzi addycja hydroksyloaminy do atomu węgla β wiązania etylenowego, schemat 23),

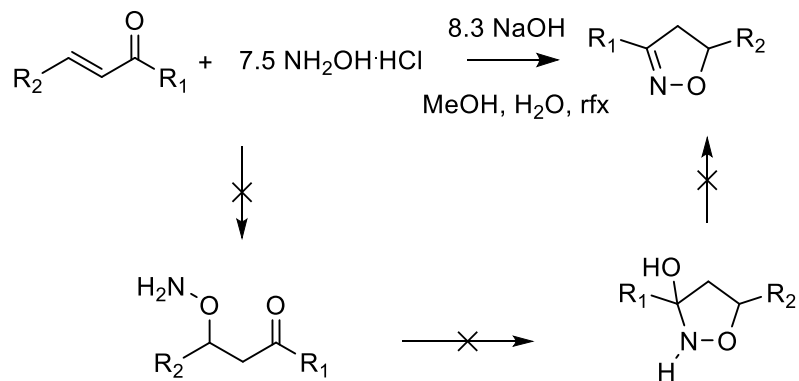


Schemat 23. Synteza 2-izoksazolin.

- stwierdzenie, że α,β -nienasycone oksymy mogą ulegać cyklizacji do pochodnych 2-izoksazoliny w środowisku kwasowym (schemat 23).

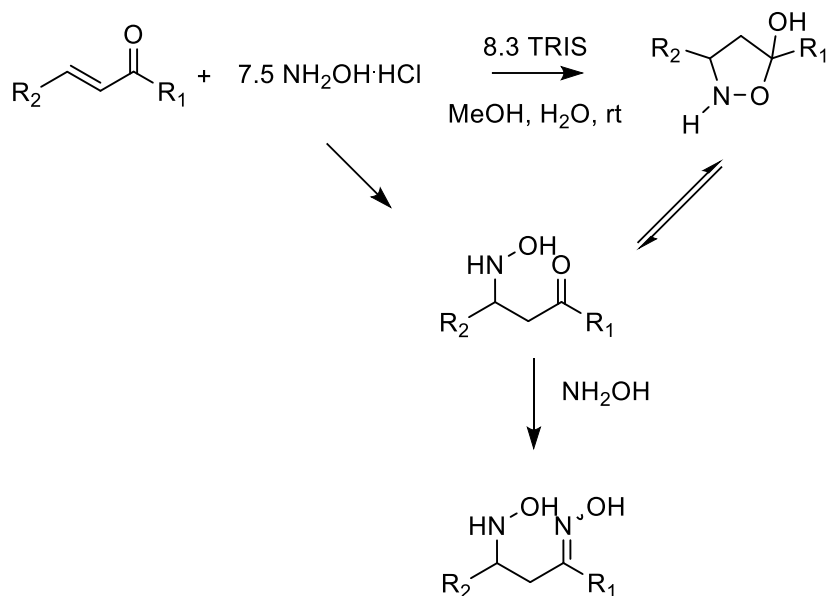
- Uznanie niskiego prawdopodobieństwa, aby 3-hydroksyizoksazolidyny były produktem pośrednim w syntezie pochodnych 2-izoksazoliny, a zarazem wykluczenie działania hydroksyloaminy jako nukleofila tlenowego w reakcjach powstawania pochodnych 2-izoksazoliny. W trakcie badań nie zaobserwowano powstania

pochodnych 3-hydroksyizoksazolidyny, dodatkowo reakcja α,β -nienasyconych ketonów z chlorowodorkiem *O*-benzylohydroksyloaminy prowadzi do powstania produktów *N*-addycji, co wskazuje, że *O*-addycja na pewno nie jest dominującym mechanizmem w przypadku powstawania 2-izoksazolin (schemat 24).



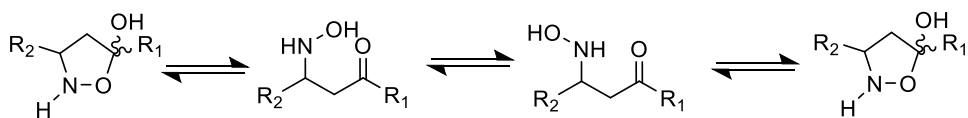
Schemat 24. Wykluczenie *O*-addycji jako możliwej drogi powstawania 2-izoksazolin.

- Określenie centrów reakcji w cząsteczce hydroksyloaminy oraz enonu prowadzącej do powstania pochodnych 5-hydroksyizoksazolidyny oraz β -hydroksyloaminooksymu; w obu przypadkach produktem pośrednim jest β -hydroksyloaminoketon, czyli produkt addycji hydroksyloaminy (nukleofila azotowego) do atomu węgla β wiązania etylenowego. Badania UV-Vis wskazały bardzo szybko zanikający układ wiązań sprzężonych i brak jego odnowy, co wskazuje, że atak nukleofila nastąpił na atom węgla β wiązania etylenowego. Brak reakcji α,β -nienasyconych oksymów z hydroksyloaminą, wskazuje, iż pierwszym centrum reakcji jest wiązanie etylenowe, natomiast struktura produktów wskazuje, że atak następuje poprzez atom azotu hydroksyloaminy. Następnie w zależności od warunków reakcji, albo produkt ulega następnej cyklizacji do 5-hydroksyizoksazolidyny albo reakcji z kolejną cząsteczką hydroksyloaminy, co prowadzi do powstania β -hydroksyloaminooksymu (schemat 25).



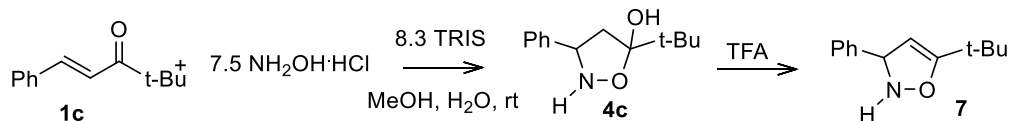
Schemat 25. Drogi powstawania 5-hydroksyizoksazolidyny oraz β -hydroksyloaminooksymu.

- Wyjaśnienie, że otrzymane mieszaniny diastereomeryczne 5-hydroksyizoksazolidyn nie ulegają rozdzielowi w stosowanych warunkach preparatywnych, ze względu na występującą tautomerię liniowo-pierścieniową, a także ustalenie struktury liniowej 5-hydroksyizoksazolidyn, nie tylko ze względu na wyniki badań UV-Vis, ale także wyniki analizy uzyskanej mieszaniny produktów liniowych i cyklicznych dla reakcji acetylacji.



Schemat 26. Struktury liniowe 5-hydroksyizoksazolidyn.

- Znalezienie metody syntezy pochodnych 4-izoksazolidyny w reakcji dwuetapowej, gdzie wyjściowym substratem jest enon.



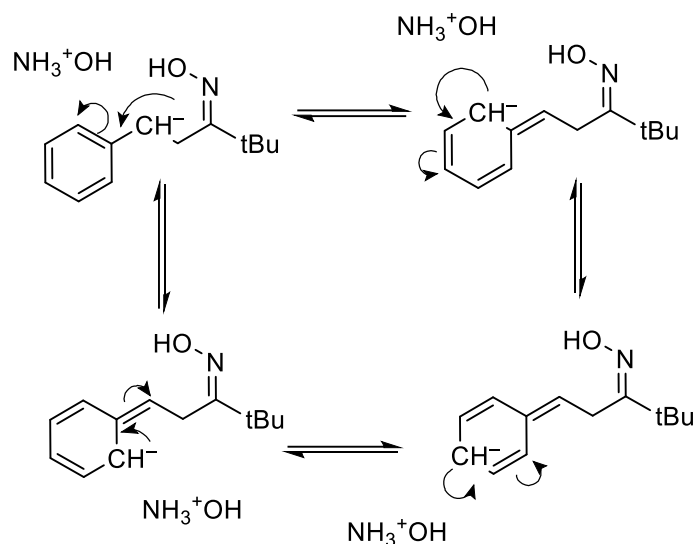
Schemat 27. Otrzymywanie 4-izoksazolidin.

Przeprowadzone badania reakcji α,β -nienasyconych ketonów alifatyczno-aromatycznych z najprostszym binukleofilem, jakim jest hydroksyloamina, pokazały, że ten układ reakcyjny jest bardzo czuły i wrażliwy na zmianę warunków. Otrzymano dwie grupy związków heterocyklicznych wychodząc z tych samych substratów, zmieniając pH reakcji oraz temperaturę. Dodatkowo podwyższenie temperatury przy

wykorzystaniu TRIS jako zasady powoduje powstanie innego produktu, a mianowicie hydroksyloaminooksymu.

W przypadku powstawania 5-hydroksyizoksazolin aktywnym centrum nukleofilowym jest atom azotu hydroksyloaminy, który atakuje wiązanie etylenowe (a dokładniej atom węgla β). W pierwszym etapie powstaje β -hydroksyloaminoketon, który ulega cyklizacji prowadzącej do powstania pierścienia 5-hydroksyizoksazolidyny.

Mechanizm, w wyniku którego powstają pochodne 2-izoksazoliny, jest mniej oczywisty pomimo przeprowadzenia dodatkowych badań. Jako produkt pośredni został wykluczony α,β -nienasycony oksym oraz 3-hydroksyizoksazolidyny, czyli produkty dwóch "najprostszych" dróg powstania pierścienia 2-izoksazoliny. Wykonane badania, zwłaszcza uzyskane widma NMR mieszanin reakcyjnych dla reakcji w obecności wodorotlenku sodu przy zastosowaniu różnych czasów reakcji i temperatury, pozwoliły na sformułowanie poniższych hipotez. W mieszaninie poreakcyjnej znajduje się β -hydroksyloaminooksym, który może być produktem pośrednim w syntezie 2-izoksazolin. Trudniejsze jest ustalenie mechanizmu, według którego zachodzi ta reakcja. Możliwe, że następuje addycja kolejnej cząsteczki enonu do atomu azotu β -hydroksyloaminooksymu i taki addukt ulega z jednej strony rozkładowi na β -hydroksyloaminooksym, a z drugiej na β -anion oksymu. Anion ten może ulegać cyklizacji do 2-izoksazoliny. Drugi możliwy mechanizm obejmuje atak wolnej hydroksyloaminy na β -hydroksyloaminooksym, prowadzący do eliminacji cząsteczki hydroksyloaminy i następczą cyklizację (schemat 21). Ze względu na fakt, że hydroksyloamina jest grupą trudną odchodzącą oraz brak dowodów na istnienie bis hydroksyloaminy (nawet przy założeniu natychmiastowego rozkładu do dwóch cząsteczek hydroksyloaminy) addycja drugiej cząsteczki enonu jest bardziej prawdopodobna.



Schemat 28. Stabilizacja rezonansowa β -anionu oksymu *t*-butyloowo-styrylowego.

Niezależnie od typu czynnika powodującego eliminację cząsteczki hydroksyloaminy, powstający β -anion oksymu, musi ulec dalszym przemianom. Można się spodziewać powstania α,β -nienasyconego oksymu, ale w zastosowanych warunkach jest to produkt, którego jednak się nie obserwuje. Powstały anion ze względu na bliskość układu aromatycznego może ulegać stabilizacji rezonansowej, w której forma kanoniczna przyjmuje pośrednio postać β,γ -nienasyconego oksymu (schemat 28), a *O*-anion β,γ -nienasyconego oksymu posiada o wiele niższą barierę energetyczną [157] potrzebną do zamknięcia pierścienia niż analogiczny *O*-anion α,β -nienasyconego oksymu.

Część eksperymentalna

5. Część eksperymentalna

5.1. Informacje ogólne

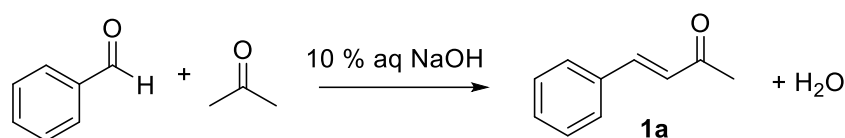
Podczas pracy laboratoryjnej wszystkie wykorzystane rozpuszczalniki i reagenty były dostarczone przez firmy: Merck, Acros Organics, Sigma Aldrich, Maybridge, POCH albo Chempur. Większość rozpuszczalników była używana bez dodatkowego oczyszczania, poza acetonem, etanolem i heksanem, które były destylowane. Większość reagentów do reakcji była wykorzystana bez dodatkowego oczyszczania. Wyjątek stanowił aldehyd benzoesowy, aceton, bezwodnik octowy (destylacja) i aldehyd *p*-nitrobenzoesowy (krystalizacja).

Przebieg reakcji był kontrolowany za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na płytkach pokrytych żelem krzemionkowym Kieselgel 60F₂₅₄ firmy Merck. Najczęściej używaną fazą rozwijającą był heksan:octan etylu 5:1 (v/v), a położenie plam na chromatografach analizowano obserwując płytki w świetle UV o $\lambda = 254$ nm, w oparach jodu, jak i również wykorzystując odczynnik Dragendorffa. Związki oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (długość 40 cm, średnica wewnętrzna 2 cm lub długość 20 cm, średnica wewnętrzna 1 cm) z wykorzystaniem żelu krzemionkowego Nomasil 60 Å (40-63 μ M) firmy VWR. Temperatury topnienia otrzymanych związków mierzono albo w otwartych kapilarach, za pomocą aparatu Boetius HMK bez korekty, a także w aparacie MEL-TEMP[®]. Badania UV-Vis były prowadzone w spektrofotometrze HITACHI U-2910. Widma magnetycznego rezonansu protonowego (¹H NMR) oraz węglowego (¹³C NMR) wykonano za pomocą spektrofotometru UNITY/INOVA Varian (300 MHz dla ¹H, 75.5 MHz dla ¹³C) lub Varian 600 (600 MHz dla ¹H, 150 MHz dla ¹³C) w DMSO-d₆ albo deuterowanym chloroformie. Wartości przesunięć chemicznych (δ) są podane z dokładnością do ± 0.01 ppm i są odniesione do wzorca wewnętrznego tetrametylosilanu δ (TMS) albo sygnału rozpuszczalnika resztkowego δ (CHCl₃) lub DMSO δ (DMSO) a stałe sprzężenia (*J*) są podane w Hz. Widma masowe były rejestrowane w aparacie 4000 QTrap (Applied Biosystems/MDS Sciex).

5.2. Synteza enonów

Wszystkie enony zostały uzyskane w wyniku kondensacji Claisena-Schmidta pomiędzy odpowiednim aldehydem aromatycznym bądź heteroaromatycznym a ketonem alifatycznym. Poniżej są przedstawione przepisy preparatywne dla konkretnych enonów. Tam, gdzie jest to konieczne podany jest cały przepis, w przeciwnym razie jest podany odnośnik literaturowy albo warunki reakcji, które uległy zmianie. Otrzymane enony są związkami bardzo dobrze opisanymi w literaturze, dlatego widma NMR były robione tylko w razie konieczności.

Synteza benzylidenoacetonu 1a



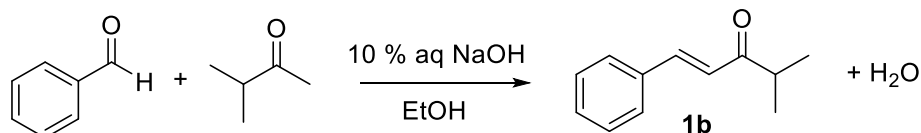
Wykonano według: Kiersznicki, T. *Preparatyka Organiczna Część II, Przepisy preparatywne wraz z zasadami BHP i tablicami własności fizycznych*; Politechnika Śląska im. W. Pstrowskiego: Gliwice, **1980**, 68-69.

Benzylidenoaceton: krzepnący, pomarańczowy olej o t.t. 42-43°C, destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję 126°C/2 Torr, wydajność 72%.

^1H NMR(600 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{TMS})$ 2.38 (3H, s), 6.7 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.39 - 7.41 (3H, m), 7.50 - 7.55 (3H, m);

^{13}C NMR(600 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{TMS})$ 27.5, 127.1, 127.9, 128.2, 128.7, 128.9, 130.5, 134.4, 143.4, 198.3.

Synteza 2-metylo-5-fenylopent-4-en-3-onu 1b

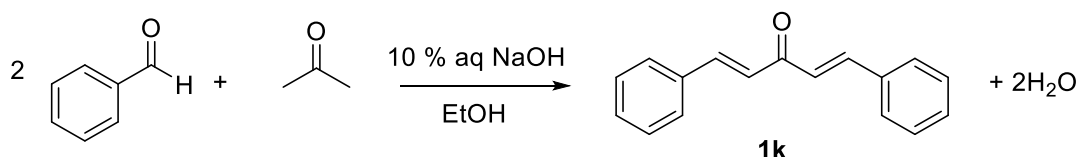


Warunki syntezy jak dla benzylidenoacetonu, dodatkowo zastosowano dodatek etanolu jako rozpuszczalnika, następnie oczyszczono albo przed destylacją próżniową albo na kolumnie chromatograficznej w układzie octan etylu:heksan 1:9 v/v.

2-metylo-5-fenyl-pent-4-en-3-on: pomarańczowy olej, destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję 125-130°C/0.1 Torr, wydajność 46%.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{TMS})$ 7.59 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.21 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

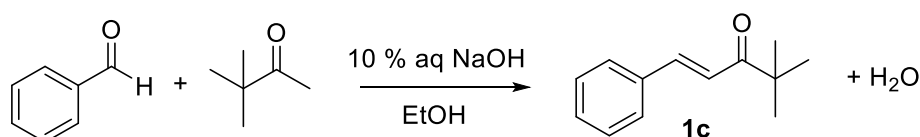
Synteza dibenzylidenoacetonu 1k



Wykonano według: Kiersznicki, T. *Preparatyka Organiczna Część II, Przepisy preparatywne wraz z zasadami BHP i tablicami własności fizycznych*; Politechnika Śląska im. W. Pstrowskiego: Gliwice, **1980**, 96-97.

Dibenzylidenoaceton: kremowy osad o t. t. 111°C , wydajność 80%.

Synteza 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-2-onu 1c



Do kolby okrągłodennej trój szyjnej wyposażonej w termometr i chłodnicę zwrotną, wprowadzono 30 ml etanolu, 0.15 mola (15.9 g, 16 ml) świeżo przedestylowanego aldehydu benzoowego oraz 0.15 mola (15 g, 15 ml) ketonu metylowo-*t*-butylowego. Następnie kolbę umieszczono na mieszadle magnetycznym w łaźni lodowo-wodnej. Wkraplano 4 ml 10% roztworu wodnego NaOH tak, aby temperatura nie przekroczyła 20°C . Reakcję monitorowano za pomocą TLC, w układzie octan etylu: heksan 9:1. Po przereagowaniu substratu (około 24 h) zakwaszono mieszaninę reakcyjną do pH ~ 4 za pomocą 5% roztworu HCl oraz ochłodzono (łaźnia lodowa, lodówka/zamrażarka). Po ochłodzeniu wypada przezroczysty osad w postaci igiełek*, który odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa zimną wodą. Otrzymano 17.48 g (62%) o t. t. $41.2\text{-}42^\circ\text{C}$.

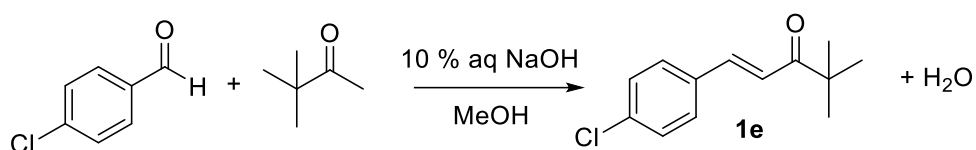
*W przypadku braku osadu, należy ekstrahować chlorkiem metylenu, przemyć solanką i wysuszyć fazę organiczną nad bezwodnym MgSO_4 , a następnie zatężyć fazę organiczną na wyparce rotacyjnej. Gdy wypadnie osad odsącza się go pod zmniejszonym ciśnieniem. W razie potrzeby można krystalizować z heksanu (jednakże

taka krystalizacja może generować duże straty, musi być przeprowadzona poniżej temperatury topnienia 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-2-onu) albo oczyścić na kolumnie chromatograficznej w układzie octan etylu:heksan 1:9.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{TMS})$ 1.23 (9H, s), 7.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.37 - 7.39 (3H, m), 7.56 - 7.59 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 15.6$ Hz);

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{TMS})$ 26.3, 43.2, 120.8, 128.3, 128.9, 130.2, 134.9, 142.9, 204.2.

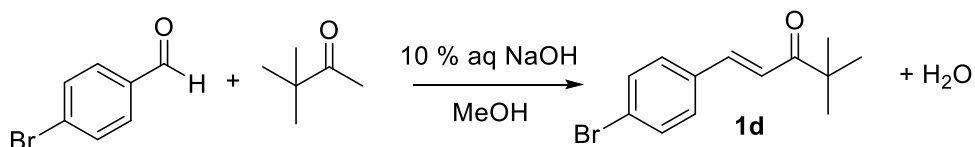
Synteza 2,2-dimetylo-5-(4-chloro)fenylopent-4-en-2-onu **1e**



Przepis analogiczny jak dla 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-2-onu (**1c**), jednakże ze względu na małą rozpuszczalność aldehydu *p*-chlorobenzoesowego stosuje się inne ilości reagentów: wychodząc z 0.01 mola (1.41 g) aldehydu *p*-chlorobenzoesowego oraz 0.01 mola (1.00g, 1 ml) ketonu *t*-butylowo-metylowego wykorzystuje się 50 ml metanolu oraz 30 ml 10% roztworu NaOH (albo KOH). Osad wypada po kilkunastu godzinach mieszania w temperaturze pokojowej. Uzyskano 1.41 g (63%) białego kremowego, drobnego osadu o t.t. 88.5°C.

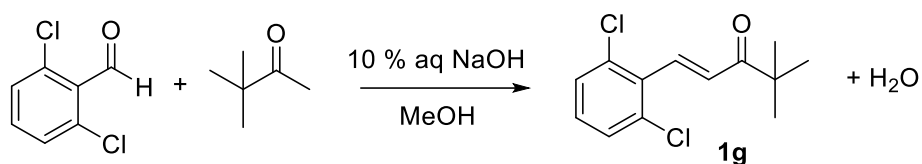
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 7.61 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.22 (s, 9H).

Synteza 2,2-dimetylo-5-(4-bromo)fenylopent-4-en-2-onu **1d**

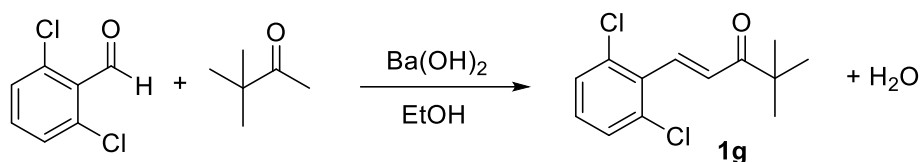


Przepis analogiczny jak dla 2,2-dimetylo-5-(4-chloro)fenylo-pent-4-en-2-onu. Uzyskano 2.39 g (90%) białego osadu o t.t. 89.9°C.

Synteza 2,2-dimetylo-5-(2,6-dichloro)fenylopent-4-en-2-onu **1g**



Przy syntezie według przepisu jak dla 2,2-dimetylo-5-(4-chloro)fenylopent-4-en-2-onu po zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej wypada zielony olej. Ekstrahuje się go chlorkiem metylenu, przemywa solanką i suszy nad bezwodnym MgSO_4 , przefiltrowuje i zateża na wyparce rotacyjnej. Uzyskany olej oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej w układzie octan etylu:heksan 1:9, uzyskuje się jedynie 0.237 g (10%) żółtego oleju.

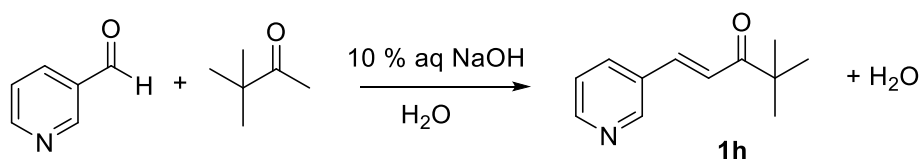


Alternatywny przepis[104]: do kolby o pojemności 25 ml dodaje się 0.01 mol (1.75 g) aldehydu 2,6-dichlorobenzoesowego, 0.01 mol (1 g, 1 ml) ketonu *t*-butylo-*w*-metylowego oraz 0.25 g $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (katalizator C-200*) oraz 5 ml etanolu 96%. Montuje się chłodnicę zwrotną i przez godzinę ogrzewa się mieszaninę do wrzenia. Obserwuje się pojawienie zielonego koloru, który z czasem przechodzi w mleczno-żółty. Następnie mieszaninę wylewa się na lód, następuje rozdział na dwie warstwy przezroczystą i mętną żółtą. Do mieszaniny dodaje się około 2g NaCl i ekstrahuje się eterem dietylowym do zaniku żółtej barwy, warstwy organiczne suszy się nad bezwodnym MgSO_4 , potem przefiltrowuje i zateża na wyparce. Otrzymuje się 1.91 g (74%) żółtego oleju.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{TMS})$ 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.15 (s, 9H)

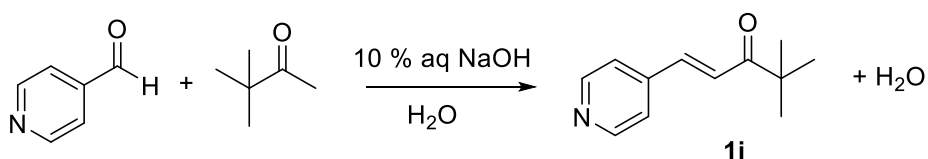
***Przygotowanie katalizatora C-200:** $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ wyprażono w 200°C przez 3h[104]

Synteza 2,2-dimetylo-5-(3-pirydynylo)pent-4-en-2-onu **1h**



Do kolby okrągłodennej o pojemności 250 ml dodano 30 ml wody destylowanej 0.051 mol (5.41 g, 4.7 ml) aldehydu 3-pirydylowego oraz 0.05 mol (5 g, 5 ml) ketonu *t*-butyloowo-metylowego, a także w kilku porcjach 15 ml 10% wodnego roztworu NaOH. Po 3 h mieszanina stała się oleista o lekko żółtym zabarwieniu, pozostawiono na mieszadle na 24h. Po tym czasie dalej nie wypadł osad, dlatego mieszaninę przełożono do lodówki. Po ochłodzeniu zaczęły wypadać przezroczyste kryształy (w postaci igiełek). Powstały osad odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyto zimną wodą destylowaną i pozostawiono do wyschnięcia. Uzyskano 4.9 g (51%) osadu o t.t. 67°C.

Synteza 2,2-dimetylo-5-(4-pirydynylo)pent-4-en-2-onu **1i**

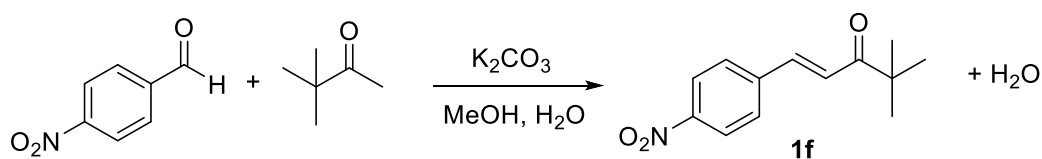


Synteza jak dla 2,2-dimetylo-5-(3-pirydynylo)-pent-4-en-2-onu **1h**. Uzyskano 1.275 g (13%) przezroczystych kryształów o t.t. 85°C.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{TMS})$ 8.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.24 (s, 9H);

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 203.59, 150.43, 142.17, 139.84, 124.74, 121.96, 43.38, 26.04.

Synteza 2,2-dimetylo-5-(4-nitro)fenylopent-4-en-2-onu **1f**



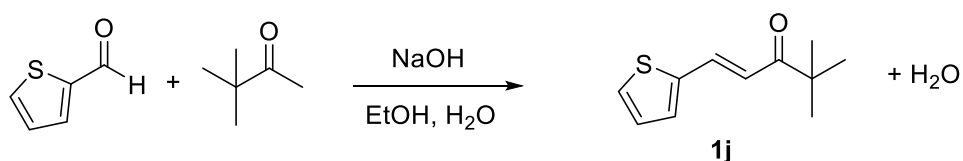
Do kolby okrągłodennej o pojemności 250 ml umieszczonej na mieszadle magnetycznym dodano 0.026 mola (4 g) *p*-nitrobenzaldehydu, 80 ml metanolu, 10 ml

wody destylowanej, 0.026 mola (2.604 g) ketonu *t*-butylowo-metylowego oraz 0.0065 mola (0.906 g) K₂CO₃. Po dodaniu węgla barwa roztworu z przezroczystej zmieniła się na mleczną, przeszła w żółtą aż do koloru herbacianego. Po godzinie węgiel uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Po kilku godzinach mieszania w temperaturze pokojowej wypadł kremowo-żółty osad, który odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i przemyto zimną wodą destylowaną. Otrzymano 4 g (66%) kremowego osadu o t.t. 127-128°C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ(CDCl₃) 8.23 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.67 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ(CDCl₃) 203.54, 148.38, 141.15, 139.91, 128.79, 124.50, 124.11, 43.43, 26.12.

Synteza 2,2-dimetylo-5-(2-tienylo)pent-4-en-2-onu 1j

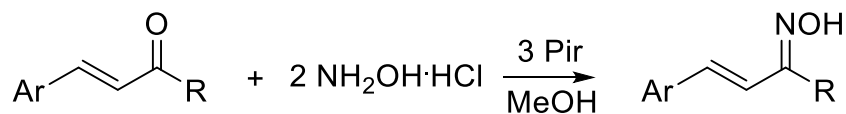


Do kolby okrągłodennej o pojemności 250 ml umieszczonej na mieszadle magnetycznym zawierającej roztwór 0.025 mola (1 g) NaOH w 25 ml etanolu i 50 ml wody destylowanej dodano 0.022 mola (2.5 g) aldehydu 2-tienylowego i 0.04 mola (4 g) ketonu *t*-butylowo-metylowego. Mieszanina zaczęła przybierać kolor żółtozielony, który po czasie zmienił się w czerwony olej zawieszony w mieszaninie reakcyjnej. Po 24 h mieszania mieszanina została wylana na lód, dodano 2 g NaCl. Następnie ekstrahowano eterem dietylowym aż do zaniku barwy, a połączone fazy organiczne suszono nad bezwodnym MgSO₄, potem przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem z użyciem wyparki rotacyjnej. Uzyskany olej rozdzielono na kolumnie chromatograficznej w układzie octan etylu: heksan 1:9, jako pierwszy jest eluowany 2,2-dimetylo-5-(2-tienylo)pent-4-en-2-on. Uzyskano 3.217 g (74%) produktu w postaci żółtego oleju.

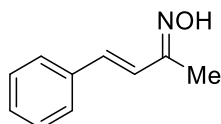
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ(CDCl₃) 7.78 (dt, *J* = 15.3, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 15.3 Hz,

1H), 1.21 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ(CDCl₃) 203.97, 140.51, 135.48, 131.58, 128.29, 128.18, 119.84, 43.21, 26.46.

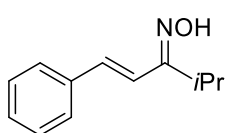
5.3. Synteza oksymów



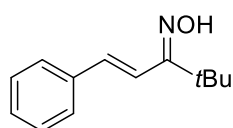
Do kolby okrągłodennej o pojemności 25 ml dodano α,β -nienasycony keton (0.001 mola), 15 ml metanolu, chlorowodorek hydroksyloaminy (0.002 mola) oraz pirydynę (0.003 mola). Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą TLC w układzie octan etylu:heksan 1:5. Po zaniku substratu (lub braku zmian w kolejnych 5 godzinach) mieszaninę wylewano na drobno pokruszony lód, a wytrącony osad odsączano pod zmniejszonym ciśnieniem.



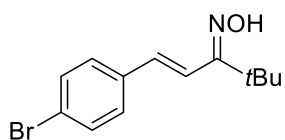
(2a) Oksym benzylidenoacetonu (mieszanina E, Z): wydajność 71%, t.t. 110-112°C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ δ 2.15 (3H, s), 6.9 (2H, kwartet, $J = 15.6$ Hz), 7.22-7.36 (3H, m), 7.45 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.52 (1H, szeroki); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ δ 9.7, 16.8, 116.9, 125.7, 126.9, 127.5, 128.4, 128.7, 129.1, 133.4, 136.2, 136.3, 136.6, 153.4, 156.8, λ_{max} 206.5, 219.5, 285 (MeOH).



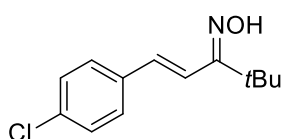
(2b) Z-Oksym 2-metylo-5-fenylopent-4-en-3-onu: wydajność 32%, biały osad o t.t. 114-116°C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.23 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.26 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.04 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 7.06 (d, $J = 16.2$ Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 9.4 (1H, szeroki), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ δ 19.1, 21.1, 29.7, 115.9, 121.8, 126.9, 127.0, 127.4, 128.1, 128.3, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.1, 129.9, 135.6, 136.4, 159.8, λ_{max} 220, 287.5 (MeOH).



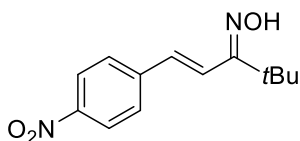
(2c) Z-Oksym 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-3-onu: wydajność 91%, biały osad o t.t. 98°C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.27 (9H, s), 6.73 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.35 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 9.85 (1H, szeroki), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ δ 28.7, 37.5, 116.6, 126.9, 128.61, 128.66, 137.0, 139.1, 160.8, λ_{max} 208.5, 220.5, 289 (MeOH).



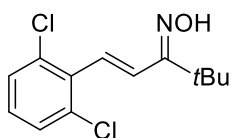
(2d) Z-Oksym 2,2-dimetylo-5-(4-bromofenylo)pent-4-en-2-onu: wydajność 87%, biały osad o t.t. 116°C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.25 (s, 7H), 1.04 (s, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.9, 137.9, 136.10, 131.9, 129.8, 128.5, 122.7, 117.4, 77.58, 77.2, 76.7, 37.6, 28.9, 27.9.



(2e) Z-Oksym 2,2-dimetylo-5-(4-chlorofenylo)pent-4-en-2-onu: wydajność 90%, biały osad z czasem zmieniający barwę na szarą o t.t. 105°C, ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 7.48 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 160.96, 137.96, 135.63, 134.51, 129.03, 128.26, 117.26, 37.65, 28.89, 26.45.



(2f) Z-Oksym 2,2-dimetylo-5-(4-nitrofenylo)pent-4-en-2-onu: wydajność 95%, bardzo drobny kremowy osad o t.t. 186°C, (EtOH), ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 8.26 – 8.20 (m, 2H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 160.58, 147.76, 143.42, 136.91, 127.62, 124.20, 120.93, 37.70, 28.81.



(2g) Oksym 2,2-dimetylo-5-(2,6-dichlorofenylo)pent-4-en-2-onu: **2g:** wydajność 59%, biały osad o t.t. 58.8°C.

5.4. Próby otrzymywania 3-*t*-butylo-5-fenylo-2-izoksazoliny

Metoda bezpośrednia A

W tabeli 14 została zebrana większość wypróbowanych warunków i reagentów zastosowanych w celu syntezy 3-*t*-butylo-5-fenylo-2-izoksazoliny. Ze względu na budowę sprzyjającą cyklizacji substratem modelowym był 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-3-on. Z przeprowadzonego przeglądu literaturowego staje się wiadome, że niezbędny jest nadmiar molowy chlorowodoru hydroksyloaminy oraz reagenta zasadowego pozwalającego na “uwolnienie” hydroksyloaminy, a także obecność wody w medium reakcyjnym. W pierwszej kolejności zostały sprawdzone nadmiary standardowych reagentów używanych do syntezy oksymów, tj. pirydyna, octan sodu i węglan potasu lub sodu. Dla pirydyny i octanu sodu otrzymano jedynie oksym 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-3-onu. Dla węglanu potasu (sodu) w temperaturze pokojowej otrzymano 5-*tert*-butylo-5-hydroksy-3-fenylizoksazolidinę, w temperaturze wrzenia oksym 5-hydroksyamino-2, 2-dimetylo-5-fenylopentan-3-onu.

Tabela 14. Cyklizacja 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-3-onu.

NH ₂ OH·HCl (nadmiar)	Zasada (nadmiar)		Rozpuszczalnik	T	3- <i>t</i> -Bu-5-Ph-2-ISOX %
	Do enonu	Do NH ₂ OH·HCl			
2	Pirydyna (6)	Pirydyna (3)	MeOH	t.p. 24h	0
2	CH ₃ COONa (8)	CH ₃ COONa (4)	EtOH	t.p. 24h	0
7.5	K ₂ CO ₃ (8.3)	K ₂ CO ₃ (1.1)	MeOH:H ₂ O	t.p. 24h	0
7.5	TRIS (8.3)	TRIS (1.1)	MeOH:H ₂ O	t.p. 24h	0
7.5	TRIS (8.3)	TRIS (1.1)	MeOH:H ₂ O	t.w. 24h	0
2	NaOH (3)	NaOH (1.5)	MeOH	t.w.	20
1.5	NaOH (3.85)	NaOH (2.6)	EtOH:H ₂ O 4:1	t.w.	40
7.5	NaOH (8.3)	NaOH (1.1)	MeOH:H ₂ O	t.p. 24h	41
7.5	NaOH (8.3)	NaOH (1.1)	MeOH:H ₂ O	t.p.->60°C 24h, 24h	21

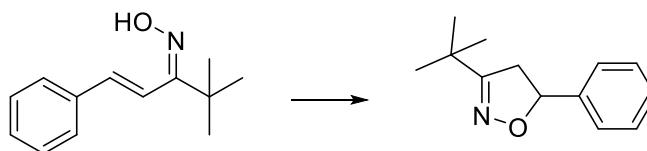
7.5	NaOH (8.3)	NaOH (1.1)	MeOH:H ₂ O	60°C 24h	29
7.5	NaOH (8.3)	NaOH (1.1)	MeOH:H ₂ O	t.w. 1h	15
7.5	NaOH (8.3)	NaOH (1.1)	MeOH:H ₂ O	t.w. 5h	53
7.5	NaOH (8.3)	NaOH (1.1)	MeOH:H ₂ O	t.w. 24h	62

Dopiero wykorzystanie wodorotlenku sodu jako zasady pozwoliło na otrzymanie 3-*t*-butylo-5-fenylo-2-izoksazoliny. W zależności od zastosowanych warunków wydajność wahała się pomiędzy 15 a 62%.

Metoda pośrednia B

Oksym ketonu *t*-butylo-styrylowego poddano reakcjom, których warunki zebrano w tabeli 15. Celem była cyklizacja badanego oksymu do 3-*t*-butylo-5-fenylo-2-izoksazoliny. Dla wszystkich reakcji w środowisku zasadowym nie obserwowano powstania pochodnej cyklicznej. Obecność chlorowodoru hydroksyloaminy nie ma wpływu na przebieg reakcji. W temperaturze pokojowej nie obserwuje się przebiegu reakcji, dla podwyższonej pojawiają się produkty rozkładu oksymu, często z wydzieleniem pomarańczowego dymu. nie obserwowano również przebiegu reakcji w warunkach, w których z 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-3-onu powstaje 3-*t*-butylo-5-fenylo-2-izoksazolina. Dopiero zastosowanie stężonego kwasu siarkowego pozwoliło na uzyskanie pożądanego produktu.

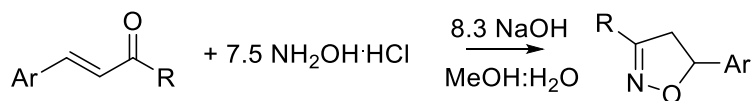
Tabela 15. Cyklizacja oksymu ketonu *t*-butylo-styrylowego.



Warunki	Wydajność
1.1 NH ₂ OH·HCl, 2.2 NaOH, EtOH:H ₂ O 1:1, rt[155]	-
KOH, 70°C[156]	-
KOH, MeOH:H ₂ O 4:1, t.w.	-
0.5 KOH, MeOH:H ₂ O 4:1, t.w.	-
0.25 KOH, MeOH:H ₂ O 4:1, t.w.	-
0.25 KOH, MeOH:H ₂ O 4:1, t.p.	-
7.5 NH ₂ OH·HCl, 8.3 NaOH, MeOH:H ₂ O 4:1, t.w.	-
8.3 NaOH, MeOH:H ₂ O 4:1, t.w.	-
7.5 NH ₂ OH·HCl, 8.3 NaOH, MeOH:H ₂ O 4:1, t.p.	-
8.3 NaOH, MeOH:H ₂ O 4:1, t.p.	-
H ₂ SO ₄	74

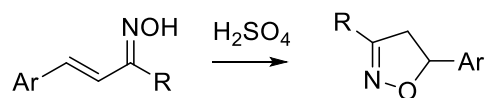
5.5. Synteza 2-izoksazolin

Metoda bezpośrednia z α,β -nienasyconych ketonów A

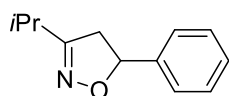


Do kolby okrągłodennej o pojemności 100 ml dodano chlorowodorek hydroksyloaminy (0.0225 mola), wodę destylowaną (10 ml), wodny roztwór NaOH (0.025 mola w 5 ml wody destylowanej) oraz α,β -nienasycony keton (0.003 mol). Następnie zamontowano chłodnicę zwrotną i mieszaninę ogrzewano na łaźni olejowej do wrzenia przez co najmniej 5 h (zazwyczaj około 24 h). Po tym czasie mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i wylano na wodę destylowaną (około 20 ml), dwukrotnie ekstrahowano octanem etylu (po 30 ml). Połączone fazy organiczne przemyto solanką (50 ml) oraz suszono nad bezwodnym MgSO_4 , który następnie odsączono, a uzyskane fazy organiczne zatężono na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej, zazwyczaj w układzie octan etylu: heksan 1:5. Zebrane frakcje zawierające produkt odparowywano na wyparce, a w razie potrzeby suszono nad pompą próżniową.

Metoda pośrednia z α,β -nienasyconych oksymów B



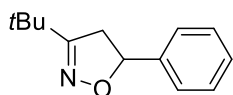
Do kolby okrągłodennej dodano α,β -nienasycony oksym (0.79 mmola) oraz stężony kwas siarkowy (5 ml). Całość umieszczono na mieszadle magnetycznym i pozostawiono na 24 h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną wylewano na niewielką ilość pokruszonego lodu (5-10 g), ekstrahowano eterem dietylowym (2 razy po 15 ml) i przemywano wodą amoniakalną (15-20 ml). Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym MgSO_4 , przesączono i odparowano pod obniżonym ciśnieniem za pomocą wyparki rotacyjnej. W razie potrzeby produkt dosuszano pod obniżonym ciśnieniem z użyciem pompy próżniowej.



(3b) 3-izopropylo-5-fenylo-2-izoksazolina

Metoda A: pomarańczowy olej; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{DMSO})$ 7.39 – 7.28 (m, 5H, Ar); 5.47 (dd, $J = 10.8, 8.2$ Hz, 1H, H5); 3.429, 3.428 (oba dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1H każdy, jeden z H4); 2.892, 2.891 (oba dd, $J = 17.2, 8.2$ Hz, 1H, jeden z H4); 2.68 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H, -CH- izopropyl); 1.112, 1.107 (oba d, $J = 6.9$ Hz, 3H -CH₃); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{DMSO})$ 163.46 (C=N), 141.97 (Ar), 128.96 (Ar), 128.25 (Ar), 126.31 (Ar), 80.91 (-CHO-), 43.05 (-CH₂-), 27.70 (-CH-), 20.34 (-CH₃); 20.31 (-CH₃)

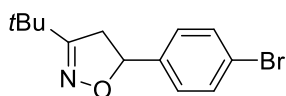
Metoda B: pomarańczowy olej; (600 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{CHCl}_3)$ 7.38-7.27 (m, 5H Ar), 5.53 (dd, $J = 10.8, 8.1$ Hz, 1H, H5), 3.36 (dd, $J = 17.0, 10.8$ Hz, 1H, jeden z H4), 2.90 (dd, $J = 16.9, 8.1$ Hz, 1H, jeden z H4), 2.75 (hept, $J = 6.9, 9$ Hz, 1H, -CH- izopropyl), 1.19, 1.18 (dd, $J = 6.7$ Hz, 3H, both -CH₃); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{CHCl}_3)$ 163.1(C=N), 141.5 (Ar), 128.7 (Ar), 128.1(Ar), 125.8(Ar), 81.4 (-CHO-), 43.4 (-CH₂-), 28.1 (-CH-), 20.2 (CH₃); HRMS (ESI): m/z obliczone dla C₁₂H₁₆NO: 190.1232; znalezione: 190.1233



(3c) 3-*t*-butylo-5-fenylo-2-izoksazolina

Metoda A: jasnożółty olej; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{TMS})$ 7.39 – 7.28 (m, 5H Ar), 5.49 (dd, $J = 10.7, 8.2$ Hz, 1H, H5), 3.47 (dd, $J = 17.1, 10.7$, 1H, jeden z H4), 2.93 (dd, $J = 17.1, 8.1$, 1H, jeden z H4), 1.16 (s, 9H, -(CH₃)₃); ^{13}C NMR: (151 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{TMS})$ 165.2 (C=N), 141.4 (Ar), 128.4 (Ar), 127.7 (Ar), 125.7 (Ar), 80.8 (-CHO-), 41.7 (-CH₂-), 32.6 (-C-(CH₃)₃), 27.7 (-CH₃)₃; HRMS (ESI): m/z obliczone dla C₁₃H₁₈NO: 204.1388; znalezione: 204.1383

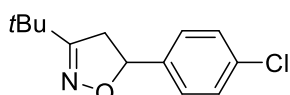
Metoda B: jasnożółty olej; ^1H NMR: (600 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{TMS})$ 7.27-7.37 (m, 5H Ar), 5.53 (dd, $J = 10.7, 8.2$ Hz, 1H, H5), 3.39 (dd, $J = 16.8, 10.7$ Hz, 1H, jeden z H4), 2.93 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, jeden z H4), 1.22 (s, 9H, -(CH₃)₃); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{TMS})$ 165.45 (C=N), 141.45 (Ar), 128.63 (Ar), 127.92 (Ar), 125.68 (Ar), 81.67 (-CHO-), 42.66 (-CH₂-), 33.04 (-C-(CH₃)₃); 28.12, 28.10 (oba -(CH₃)₃); HRMS (ESI): m/z obliczone dla C₁₃H₁₈NO: 204.1388; znalezione: 204.1387



(3d) 3-*t*-butylo-5-(4-bromofenylo)-2-izoksazolina

Metoda A: skryształizowany olej; t.t. 69 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(TMS) 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 5.50 (dd, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H, H5), 3.47 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, jeden z H4), 2.91 (dd, *J* = 17.2, 7.7 Hz, 1H, jeden z H4), 1.15 (s, 9H, -(CH₃)₃). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ(TMS) 165.28 (C=N), 140.92 (Ar), 131.34 (Ar), 127.95 (Ar), 120.76 (Ar), 80.00 (-CHO-), 41.69 (-CH₂-), 32.55 (-C-(CH₃)₃), 27.73 (-CH₃)₃; HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₃H₁₇NOBr: 282.0494; znalezienie: 282.0488

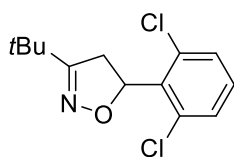
Metoda B: przezroczysty olej; (300 MHz, DMSO-d₆) δ(DMSO) 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 5.49 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1H, H5), 3.47 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, jeden z H4), 2.91 (dd, *J* = 17.2, 7.7 Hz, 1H, jeden z H4), 1.14 (s, 9H, -(CH₃)₃); HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₃H₁₇NOBr: 282.0494; znalezienie: 282.0484



(3e) 3-*t*-butylo-5-(4-chlorofenylo)-2-izoksazolina

Metoda A: jasnożółty proszek; t.t. 56 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(DMSO) 7.51 – 7.25 (m, 4H, Ar), 5.51 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H, H5), 3.47 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, jeden z H4), 2.91 (dd, *J* = 17.2, 7.8 Hz, 1H, jeden z H4), 1.14 (s, 9H, -(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ(DMSO) 165.31 (C=N), 140.50 (Ar), 128.43 (Ar), 127.63 (Ar), 79.99 (-CHO-), 41.73 (-CH₂-), 32.57 (-C-(CH₃)₃), 27.73 (-CH₃)₃; HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₃H₁₇NOCl: 238.0999; znalezienie: 238.0996

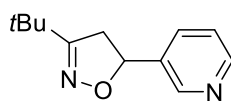
Metoda B: jasnożółty proszek; t.t. 56 °C; (300 MHz, DMSO-d₆) δ(DMSO) 7.51 – 7.25 (m, 4H, Ar), 5.51 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H, H5), 3.47 (dd, *J* = 17.2, 10.7 Hz, 1H, jeden z H4), 2.91 (dd, *J* = 17.2, 7.8 Hz, 1H, jeden z H4), 1.14 (s, 9H, -(CH₃)₃); HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₃H₁₇NOCl: 238.0999; znalezienie: 238.0992



(3g) 3-*t*-butylo-5-(2,6-dichlorofenylo)-2-izoksazolina

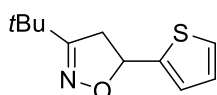
Metoda A: przezroczyste kryształy; t.t. 66 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(TMS) 7.51 (m, Hz, 2H, Ar), 7.40 (dd, *J* = 8.6, 8.4, Hz, 1H, Ar), 6.11 (dd, *J* = 12.3, 10.9 Hz, 1H, H5), 3.47 (dd, *J* = 17.3, 12.3 Hz, 1H, jeden z H4), 3.20 (dd, *J* = 17.3, 10.8 Hz, 1H, jeden z H4), 1.19 (s, 9H, -(CH₃)₃). ¹³C NMR: (151 MHz, DMSO-d₆) δ(TMS) 164.71 (C=N), 134.64 (Ar), 133.76 (Ar), 130.75 (Ar), 129.63

(Ar), 129.50 (Ar), 128.9 (Ar), 77.25 (-CHO-), 58.25 (-CH₂-), 32.84 (-C-(CH₃)₃), 28.05, 28.04 (-CH₃)₃; HRMS (ESI): m/z obliczone dla C₁₃H₁₇NOC₂: 272.0609; znaleziono: 272.0604



(3h) 3-t-butyl-5-(3-pyridinyl)-2-oxazolin

Metoda A: (600 MHz, DMSO-d₆) δ(DMSO) 8.54 – 8.51 (m, 2H, Pyr), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Pyr), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H, Pyr), 5.57 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H, H5), 3.50 (dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz, 1H, jeden z H4), 3.02 (dd, *J* = 16.9, 7.8 Hz, 1H, jeden z H4), 1.15 (s, 9H, -(CH₃)₃); ¹³C NMR: (151 MHz, DMSO-d₆) δ(DMSO) 165.7 (C=N), 149.2 (C=N Pyr), 147.5 (Pyr), 136.9 (Pyr), 133.7 (Pyr), 123.8 (Pyr), 78.75 (-CHO-), 41.5 (-CH₂-), 32.75(-C-(CH₃)₃), 27.9 (-CH₃)₃; HRMS (ESI): m/z obliczone dla C₁₂H₁₇N₂O: 205.1341; znaleziono: 205.1344



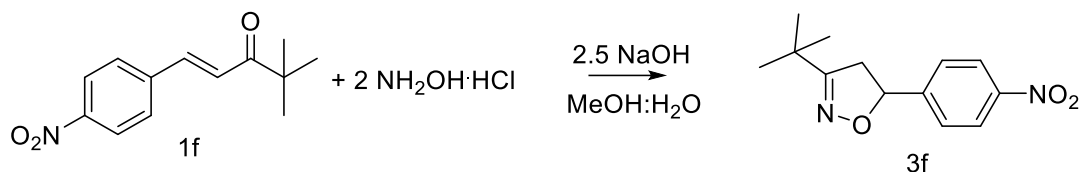
(3j) 3-t-butyl-5-(2-thienyl)-2-oxazolin

Metoda A: pomarańczowy olej; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(TMS) 7.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H5 tiofen), 7.10 (dd, *J* = 3.4, 0.5 Hz, 1H, H3 tiofen), 6.99 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H, H4 tiofen), 5.76 (dd, *J* = 10.3, 7.0 Hz, 1H, H5), 3.45 (dd, *J* = 17.1, 10.4 Hz, 1H, jeden z H4), 3.06 (dd, *J* = 17.1, 7.0 Hz, 1H, jeden z H4), 1.17 (s, 9H, -(CH₃)₃). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆, "off-resonance") δ(TMS) 165.5 (s, C=N), 144.2 (s, tiofen), 126.7 (d, tiofen), 125.8 (d, tiofen), 125.3 (d, tiofen) 76.5 (d, (-CHO-), 41.6, 41.5 (both d, -CH₂-), 32.7 (s, -C-(CH₃)₃), 27.7 (q, -(CH₃)₃); HRMS (ESI): m/z obliczone dla C₁₁H₁₆NOS: 210.0953; znaleziono: 210.0950

Synteza 3-t-butyl-5-(4-nitrofenyl)-2-izoksazoliny i 5-fenyl-3-styrylo-2-izoksazoliny zmodyfikowaną metodą bezpośrednią z α,β-nienasyconych ketonów A

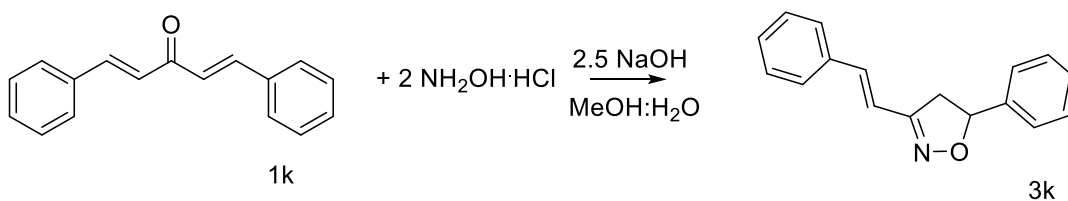
Do kolby okrągłodennej o pojemności 250 ml wprowadzono chlorowodorek hydroksyloaminy (0.02 mola, 1.29 g), wodę destylowaną (10 ml), wodny roztwór NaOH [0.025 mola (1 g) w 5 ml wody destylowanej], 50 ml MeOH oraz α,β-nienasycony keton (0.01 mola). Całość mieszano na mieszadle magnetycznym. Mieszanina przybiera żółto-pomarańczową barwę. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą TLC w układzie octan etylu:heksan 1:5. Następnie klarowny roztwór zatężono za pomocą wyparki rotacyjnej (do zmętnienia). powstały osad, odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywano zimną wodą destylowaną.

(3f) 3-*t*-butylo-5-(4-nitrofenylo)-2-izoksazolina



Metoda A: żółty proszek; t.t. 67 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{TMS})$ 8.25 (d, $J = 8.6$, 2H, Ar), 7.59 (d, $J = 8.6$, 2H, Ar), 5.70 (dd, $J = 10.9$, 7.3 Hz, 1H, H5), 3.58 (dd, $J = 17.2$, 10.9 Hz, 1H, jeden z H4), 2.97 (dd, $J = 17.2$, 7.3 Hz, 1H, jeden z H4), 1.15 (s, 9H, $-(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{TMS})$ 165.41(C=N), 149.20 (Ar), 146.91 (Ar), 126.90 (Ar), 126.84 (Ar), 123.71 (Ar), 79.60 (-CHO-), 42.04 ($-\text{CH}_2-$), 32.60 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.70, 27.66 (oba $-\text{CH}_3$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$: 249.1239; znalezione: 249.1238

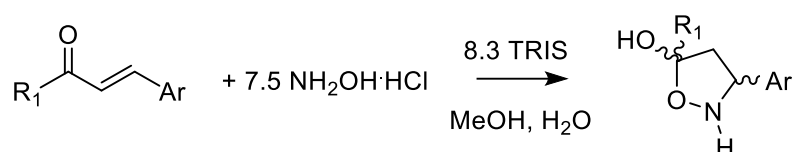
(3k) 5-fenylo-3-styrylo-2-izoksazolina



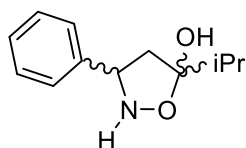
Metoda A: biały osad; t.t. 106 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{TMS})$ 7.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar), 7.42 – 7.31 (m, 8H, Ar), 7.19 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, Ph-HC=CH), 6.99 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, Ph-HC=CH-), 5.69 (dd, $J = 10.8$, 8.1 Hz, 1H, H5), 3.72 (dd, $J = 16.8$, 10.9 Hz, 1H, jeden z H4), 3.23 (dd, $J = 16.8$, 8.1 Hz, 1H, jeden z H4). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{TMS})$ 157.55 (C=N), 140.88 (Ar), 136.97 (Ar), 135.63 (Ph-CH=), 128.77 (Ar), 128.72 (Ar), 128.52 (Ar), 127.96 (Ar), 127.00 (Ar), 125.89 (Ar), 117.29 (=CH-CHO-), 81.74 (-CHO-), 40.87 ($-\text{CH}_2-$); HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOS}$: 250.1232; znalezione: 250.1229

5.6. Synteza 5-hydroksyizoksazolidyn

W przypadku 5-hydroksyizoksazolidyn warunki syntezy zostały ustalone w trakcie prób syntezy 3-*t*-butylo-5-fenilo-2-izoksazolidyny. Wypróbowane reagenty to K₂CO₃, Na₂CO₃ oraz TRIS. W przypadku węglanów dla ketonu *t*-butylo-2-styrylowego wydajności uzyskanej 5-hydroksyizoksazolidyny były wyższe niż dla TRIS, jednakże dalsze badania wykazały, że pochodne ketonu *t*-butylo-2-styrylowego podstawione w pierścieniu aromatycznym nie ulegały reakcji w obecności węglanów. Dodatkowo węglany były trudniej rozpuszczalne w medium reakcyjnym i często zanieczyszczały końcowy produkt (w takim przypadku otrzymany osad dłużej przepłukiwano wodą destylowaną).



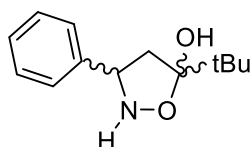
Do kolby okrągłodennej o pojemności 50 ml umieszczonej na mieszadle magnetycznym wprowadzono 0.0015 mola enonu, 14 ml MeOH, 7 ml wody destylowanej, 0.0125 mola (0.725 g) chlorowodoru hydroksyloaminy oraz 0.01245 mola (1.508 g) TRIS. Zawartość kolby mieszano minimum 8 h (zazwyczaj 24 h). Jeśli wypadła osad, odsączano go pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywano wodą destylowaną. W przypadku braku osadu, mieszaninę zatężano z użyciem wyparki rotacyjnej (do czasu odparowania MeOH) aż do pojawienia się osadu, jeśli dalej nie wypadł osad ekstrahowano octanem etylu (dwa razy po 15 ml). W przypadku zmętnienia fazy organicznej przemywano solanką a następnie suszono nad bezwodnym MgSO₄, przesączano i zatężano za pomocą wyparki rotacyjnej.



(4b) 5-izopropyl-5-hydroksy-3-fenylizoksazolidina:

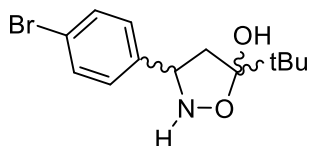
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(TMS) 7.50 – 7.14 (m, 5H, Ar), 7.13 – 6.55 (m, 1H R₃, 1H R₂, -OH/-NH), 6.10 (s, 1H R₂, -OH/-NH), 5.76 (s, 1H R₁, -OH/-NH), 5.66 (s, 1H R₃, -OH/-NH), 4.56 (dd, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 1H R₃, -CH-), 4.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H R₂, -CH-), 4.20 (br, 1H R₁, -CH-), 2.95 (dd, *J* = 16.5, 6.8 Hz, 1H R₂, -CH₂-), 2.72 (dd, *J* = 16.5, 6.9 Hz, 1H R₂, -CH₂-), 2.59 (dd, *J* = 13.0, 9.0 Hz, 1H R₁, -CH₂-), 2.47 (br, 1H R₁, -CH₂-), 2.01 – 1.91 (m, 1H R₂, 1H R₁, 2H R₃, -CH-, -CH-, -CH₂-), 1.90 – 1.83 (m, 1H R₃, -CH-), 0.97 (dd, *J* = 11.4, 6.8 Hz, 6H R₁, -(CH₃)₂), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H R₂, -CH₃), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H R₃, -CH₃), 0.87

(d, $J = 6.9$ Hz, 3H R2, -CH₃), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H R3, -CH₃); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆, “off-resonance”) δ(DMSO) 212.3 (s, C=O), 138.33 (s, Ar), 128.7- 127.5 (d overlaps d overlaps d overlaps d, 4C Ar), 126.4 (d, Ar), 111.1 (s, O-C-O), 110.0 (s, O-C-O), 64.1 (d, -C-N), 60.6 (d, -C-N), 46.8 (t, -CH₂-), 45.1 (t, -CH₂-), 34.7 (d, -CH-), 18.0 (q overlaps q, both -CH₃).



(4c) 5-tert-butyl-5-hydroxy-3-phenylisoxazolidinone:

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (DMSO) 7.47 – 7.15 (m, 5H of R1, 5H of R2, 5H of R3, Ar), 6.74 (br s, 2H of R2 -NH), 6.07 (br s, 1H of R1 and R3, -NH, 1H of OH R2), 5.69 (s, 1H of R1, -OH), 5.62 (s, 1H of R3, -OH), 4.57 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H of R3, -CH-), 4.26 (dd, $J = 12.3, 5.5$ Hz, 1H of R2, -CH-), 4.16 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H of R1, -CH-), 2.95 (dd, $J = 17.2, 6.1$ Hz, 1H of R2, -CH₂-), 2.81 (dd ($J = 9.6, 7.2$ Hz) overlaps dd ($J = 13.2, 11.2$ Hz), 1H of R1, 1H of R2, -CH₂-), 2.45 (dd, $J = 23.0, 13.2$ Hz, 1H of R3, -CH₂-), 2.17 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H of R3, -CH₂-), 1.96 (dd, $J = 13.2, 8.9$ Hz, 1H of R1, -CH₂-), 1.00 (s, 9H R1, -(CH₃)₃), 0.95 (s, 9H R2, -(CH₃)₃), 0.88, (s, 9H R3, -(CH₃)₃); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 213.30 (C=O), 142.35 (Ar), 137.94 (Ar), 128.52 (Ar), 128.06 (Ar), 127.89 (Ar), 127.73 (Ar), 127.71 (Ar), 127.59 (Ar), 126.83 (Ar), 126.31 (Ar), 126.20 (Ar), 112.54 (O-C-O), 111.34 (O-C-O), 64.57 (-C-N), 62.07 (-C-N), 60.61 (-C-N), 46.32 (-CH₂-), 45.48 (-CH₂-), 43.67 (-CH₂-), 40.60 (-CH₂-), 37.35 (-C-(CH₃)₃), 37.05 (-C-(CH₃)₃), 36.41 (-C-(CH₃)₃), 28.03 (-C-(CH₃)₃), 25.72 (-C-(CH₃)₃), 25.67 (-C-(CH₃)₃), 25.39 (-C-(CH₃)₃), 24.95 (-C-(CH₃)₃).



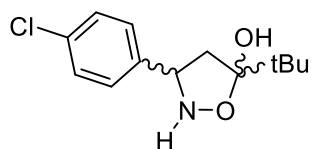
(4d)

5-tert-butyl-5-hydroxy-3-(4-

bromofenyl)isoxazolidinone:

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 – 7.17 (m, 4H), 6.92 (s, 0.5H), 6.19 (s, 0.4H), 5.83 (s, 0.2H), 5.71 (s, 0.3H), 5.63 (s, 0.5H), 5.19 (s, 0.04H), 4.58 (s, 0.5H), 4.24 (t, $J = 14.4, 8.1$ Hz, 0.2H), 4.17 (s, 0.3H), 2.94 (dd, $J = 28.2, 14.2$ Hz, 0.2H), 2.82 (dd, $J = 12.7, 8.2$ Hz, 0.5H), 2.24 – 2.05 (m, 0.9H), 2.02 – 1.89 (m, 0.3H), 1.76 (d, $J = 19.8$ Hz, 0.1H), 1.16 (s, 0.1H), 0.99 (d, $J = 15.0$ Hz, 4.3H), 0.87 (s, 4.6H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ(TMS) 212.93 (-C=O), 141.88 (Ar), 131.22 (Ar), 130.72 (Ar), 129.89 (Ar), 129.74 (Ar), 128.31 (Ar), 120.69 (O-C-O), 119.65 (O-

C-O), 111.28 (O-C-O), 63.72 (-C-N), 61.24 (-C-N), 59.81 (-C-N), 46.24 (-CH₂-), 45.25 (-CH₂-), 43.51 (-CH₂-), 36.93 (-C-(CH₃)₃), 36.14 (-C-(CH₃)₃), 25.53 (-C-(CH₃)₃), 25.22 (-C-(CH₃)₃).

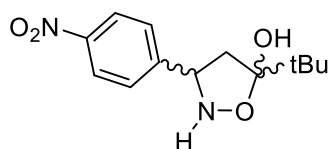


(4e)

5-tert-butyl-5-hydroxy-3-(4-

chlorofenyl)izoksazolidina:

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ 7.40 – 7.31 (m, 4 H), 7.01, 6.20, 5.75, 5.31 (all br, 2H for R1, R2, R3, -OH/-NH), 4.58 (br s, 1 H R3), 4.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H R2), 4.17 (br s, 1 H R1), 3.03 – 2.91 (m, 1 H R2), 2.86 – 2.77 (m, overlaps signal, 1 H R1 and 1H R2), 2.55 – 2.43 (broad m, overlaps signal of DMSO, 1H R3), 2.15 (dd, *J* = 12.9, 4.6 Hz, 1 H R2), 1.94 (dd, *J* = 13.1, 8.9 Hz, 1 H R1), 0.99 (s, 9 H R1), 0.95 (s, 9 H R2), 0.86 (s, 9 H R3); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ 212.97 (-C=O), 141.43 (Ar), 129.51 (Ar), 129.43 (Ar), 128.31 (Ar), 127.92 (Ar), 127.83 (Ar), 127.66 (Ar), 112.96 (O-C-O), 111.28 (O-C-O), 61.21 (-C-N), 60.66 (-C-N), 59.40 (-C-N), 45.30 (-CH₂-), 43.52 (-CH₂-), 40.24 (-CH₂-), 36.93(-C-(CH₃)₃), 25.58 (-C-(CH₃)₃), 25.52 (-C-(CH₃)₃), 25.24 (-C-(CH₃)₃), 24.79 (-C-(CH₃)₃).



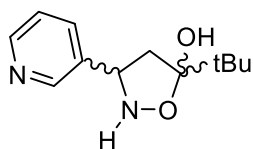
(4f)

5-tert-butyl-5-hydroxy-3-(4-

nitrofenyl)izoksazolidina:

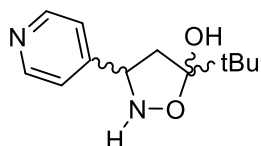
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ(DMSO) 8.26 – 8.19 (m, 2H R3), 8.19 – 8.12 (m, 2H R1, Ar), 7.74 – 7.69 (m, 2H R3, Ar), 7.66 – 7.59 (m, 2H R1, Ar), 7.20 – 5.55 (m, 2H R1, 2H R2, 2H R3, -OH/-NH), 4.77 – 4.69 (m, 1H R1, -CH-), 4.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H R2, -CH-), 4.33 (br s, 1H R3, -CH-), 2.98 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H R2, -CH₂-), 2.87 (dd overlaps dd, *J* = 17.6, 12.0, 7.9 Hz, 1H R2, 1H R3, -CH₂-), 2.56 (dd, *J* = 13.1, 9.3 Hz, 1H R1, -CH₂-), 2.17 (dd, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H R1, -CH₂-), 1.96 (dd, *J* = 13.1, 8.6 Hz, 1H R3, -CH₂-), 0.99 (s, 9H R3, -(CH₃)₃), 0.97 (s, 9H R2, -(CH₃)₃), 0.83 (s, 9H R1, -(CH₃)₃); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ(DMSO) 212.82 (-C=O), 150.98 (Ar), 146.46 (Ar), 146.04 (Ar), 139.35 (Ar), 129.66 (Ar), 129.08 (Ar), 128.85 (Ar), 127.39 (Ar), 125.59 (Ar), 123.97(Ar), 123.89 (Ar), 123.51 (Ar), 123.30 (Ar), 122.97, 111.48 (O-C-O), 61.43 (-C-N), 60.22(-C-N), 46.31 (-CH₂-), 45.40 (-CH₂-), 43.65(-CH₂-), 43.07 (-CH₂-), 40.13 (-CH₂-), 37.37 (-C-(CH₃)₃), 37.15 (-C-(CH₃)₃),

36.21 (-C-(CH₃)₃), 25.72 (-C-(CH₃)₃), 25.59 (-C-(CH₃)₃), 25.36 (-C-(CH₃)₃), 24.85 (-C-(CH₃)₃).



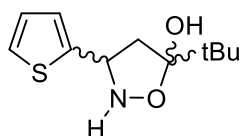
(4h) 5-tert-butyl-5-hydroxy-3-(3-pyridyl)isoxazolidina:

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 19.4, 1.7 Hz, 1H), 8.42 – 8.38 (m, 1H), 7.88 (dt, *J* = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 6.94 (s, -NH/-OH), 6.70 (s, -NH/-OH), 6.56 (s, -NH/-OH), 6.28 (s, -NH/-OH), 5.95 (s, -NH/-OH), 5.75 (s, -NH/-OH), 5.67 (s, -NH/-OH), 4.64 (quint, *J* = 4.8, 4.2 Hz, 1H R4, -CH-), 4.26 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H R2, -CH-), 4.21 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H R3, -CH-), 4.14 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H R4, -CH-), 3.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H R4), 2.95 (d overlaps ddd, *J* = 25.1, 17.6, 6.8 Hz, 1H R4, 2H R2, -CH₂-), 2.84 (dd, *J* = 13.2, 8.5 Hz, 1H R3, -CH₂-), 2.20 (dd, *J* = 13.1, 4.6 Hz, 1H R1, -CH₂-), 1.98 (dd, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1H R3, -CH₂-), 0.99 (s, 9H R3, -(CH₃)₃), 0.97 (s, 9H R2, -(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H R1, -(CH₃)₃); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆, δDMSO) 154.45 (Ar), 149.13 (Ar), 148.02 (Ar), 147.69 (Ar), 135.33 (Ar), 135.18 (Ar), 133.88 (Ar), 133.69 (Ar), 133.59 (Ar), 124.15 (Ar), 123.89 (Ar), 123.51 (Ar), 123.28 (Ar), 111.62 (O-C-O), 62.21 (C-N), 60.63 (C-N), 59.92 (C-N), 58.69 (C-N), 43.78 (-CH₂-), 37.44 (-C(CH₃)₃), 37.20 (-C(CH₃)₃), 36.99 (-C(CH₃)₃), 36.45 (-C(CH₃)₃), 28.17, 28.05, 25.88, 25.78, 25.66, 25.54, 25.41, 25.09, 24.96 (all - (CH₃)₃).



(4i) 5-tert-butyl-5-hydroxy-3-(4-pyridyl)isoxazolidina:

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δTMS) δ 8.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H R3, Ar), 8.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H R1, 2H R2, Ar), 7.44 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H R3, Ar), 7.38 – 7.34 (m, 2 H R1, 2H R2, Ar), 6.93 (s, 1H R1, -OH/-NH), 6.37 (s, 1H R3, -OH/-NH), 5.96 (s, 1H R2, -OH/-NH), 5.73 (s, 1H R3, -OH/-NH), 5.66 (s, 1H R1, -OH/-NH), 4.60 (pent, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H R3, -CH-), 4.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H R2, -CH-), 4.21 (br, 1H R3, -CH-), 2.97 (dd, *J* = 17.6, 6.5 Hz, 1H R2, -CH₂-), 2.85 (dd overlaps dd, 1H R2, 1H R3, -CH₂-), 2.53 (dd overlaps DMSO, *J* = 13.0, 9.4 Hz, 1H R1, -CH₂-), 2.18 (dd, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H R1, -CH₂-), 1.94 (dd, *J* = 12.8, 8.8 Hz, 1H R3, -CH₂-), 1.00 (s overlaps s, 9H R2, 9H R3, -(CH₃)₃), 0.84 (s, 9H R1, -(CH₃)₃);

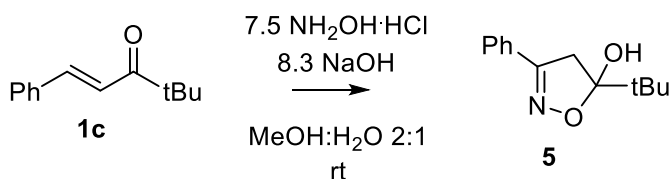


(4j) 5-tert-butyl-5-hydroxy-3-(2-thienyl)isoxazolidina:

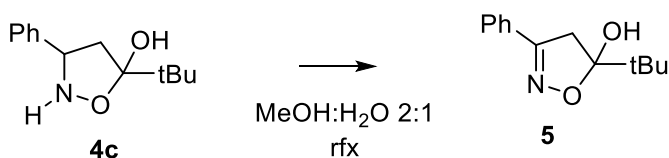
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6 , δ TMS) δ 7.49 (dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 1 H R2), 7.38 (s, 1 H R2), 7.34 (dd, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 1 H, R2), 7.32 (br s, 1 H R3), 7.13 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H R3), 7.03 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1 H R3), 7.00 – 6.76 (m, 3 H R1), 6.08 (s, 1 H R3, -OH/-NH), 5.74 (s, 1 H R3, -OH/-NH), 5.64 (s, 1 H R1, -OH/-NH), 5.13 (s, 1 H R2, -OH/-NH), 4.78 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1 H R1, -CH-), 4.52 (dd, $J = 7.5, 5.6$ Hz, 1 H R2, -CH-), 4.35 (dd, $J = 21.0, 8.6$ Hz, 1 H R3, -CH-), 3.46 (s, 1 H R1, -OH/-NH), 3.06 (dd, $J = 17.4, 5.6$ Hz, 1 H R2, -CH₂-), 2.89 (dd overlaps dd, $J = 18.8, 15.3, 7.9$ Hz, 1 H R2, 1H R3, -CH₂-), 2.47 – 2.40 (m, 1 H R2, -CH₂-), 2.38 (dd, $J = 12.9, 4.7$ Hz, 1H R2, -CH₂-), 2.04 (dd, $J = 13.1, 9.0$ Hz, 1 H R3, -CH₂-), 1.01 (s, 9 H R2, -(CH₃)₃), 0.98 (s, 9 H R3, -(CH₃)₃), 0.90 (s, 9 H R1, -(CH₃)₃); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6 , δ TMS) δ 212.89 (-C=O), 149.72, 149.27, 145.41, 126.89, 126.58, 126.09, 125.44, 124.43, 124.21, 111.48 (O-C-O), 60.55 (-C-N), 59.73 (-C-N), 59.47 (-C-N), 57.46 (-C-N), 57.33 (-C-N), 45.79 (-CH₂), 43.58 (-CH₂), 41.00 (-CH₂), 36.93 (-C-(CH₃)₃), 25.63 (-CH₃), 25.51 (-CH₃), 25.18 (-CH₃).

5.7. Reakcje dodatkowe

Synteza 5-*t*-butylo-5-hydroksy-3-fenylo-2-izoksazoliny (5):



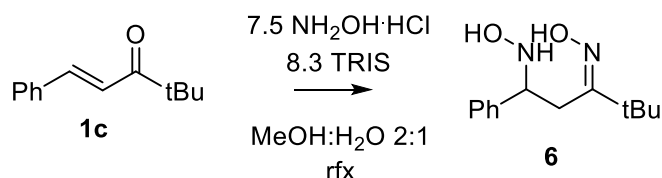
Do kolby okrągłodennej o pojemności 50 ml dodano 0.003 mola (0.257 g) chlorowodoru hydroksyloaminy, 6 ml wody destylowanej, 9 ml MeOH oraz roztwór 0.004 mola (0.175 g) NaOH w 5 ml wody destylowanej, a następnie 0.0005 mola (0.100 g) 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-2-onu 1c w 10 ml MeOH. Po 24 h mieszania w temperaturze pokojowej, dodano wody destylowanej aż do wystąpienia zmętnienia, ekstrahowano octanem etylu i przemyto solanką. Połączone fazy organiczne suszono nad bezwodnym MgSO₄, przesączono i zateżono na wyparce. Następnie mieszaninę rozdzielono na kolumnie chromatograficznej, w układzie octan etylu:heksan 1:5. Uzyskano 0.027 g (23%) białego osadu o t.t. 89°C. Z kolumny chromatograficznej uzyskano także frakcję 5-*tert*-butylo-5-hydroksy-3-fenyloizoksazolidiny 5 (27% wydajności).



5-*t*-butylo-5-hydroksy-3-fenylo-2-izoksazolinę 5 można uzyskać również w wyniku ogrzewania roztworu 5-*tert*-butylo-5-hydroksy-3-fenyloizoksazolidiny 4c w roztworze wodnym metanolu (2:1 MeOH:H₂O), wydajność 43%.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, δTMS) 7.68-7.66 (m, 2H, Ar), 7.41-7.23 (m, 3H, Ar), 4.35 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, -CH₂-), 3.15 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, -CH₂-), 1.7 (br, 1H, -OH), 1.2 (s, 9H, -C(CH₃)₃); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃ δTMS) 156.9 (-C=N), 130.1 (Ar), 128.6 (Ar), 126.6 (Ar), 112.7 (-C-O), 41.9 (-CH₂-), 37.4 (-C-(CH₃)₃), 29.7 (-C-(CH₃)₃), 28.2 (-C-(CH₃)₃), 26.3 (-C-(CH₃)₃), 25.1 (-C-(CH₃)₃).

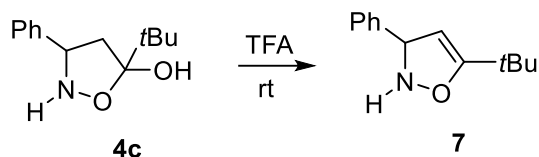
Synteza oksymu 5-hydroksyamino-2,2-dimetylo-5-fenylopentan-3-onu (6)



Do kolby okrągłodennej o pojemności 50 ml dodano 0.003 mola (0.56 g) 2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-2-onu **1c**, 28 ml MeOH, 14 ml wody destylowanej, 0.0225 mola (1.45 g) chlorowodoru hydroksyloaminy oraz 0.025 mol (3.03 g) TRIS. Przez pierwsze 24 h mieszanina była mieszana w temperaturze pokojowej, potem kolejne 24 h ogrzewano ją do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie po ochłodzeniu mieszaniny, dodawano wody destylowanej aż do pojawienia się zmętnienia, po chwili wypadał biały osad. Osad odsączano pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywano zimną wodą destylowaną i suszono pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymano 0.416 g białego osadu o t.t. 139-140°C.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ(DMSO)) 10.57 (s, 1H, =NOH), 7.32 – 7.22 (m, 2H, Ar), 7.28 – 7.22 (m, 2H, Ar), 7.19 (tt, 1H, Ar), 7.14 (s, 1H, -NH/-OH), 6.09 (br, 1H, -NH/-OH), 4.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, -CH-), 2.72 (dd, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H, -CH₂-), 2.18 (dd, *J* = 13.3, 7.2 Hz, 1H, -CH₂-), 0.84 (s, 9H, -C(CH₃)₃); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆, δ(DMSO)) 161.84 (-C=NOH), 143.83 (Ar), 127.75 (Ar), 127.38 (Ar), 126.59 (Ar), 62.72 (-C-NHOH), 36.86 (-CH₂-), 31.24 (-C(CH₃)₃), 28.00 (-C(CH₃)₃).

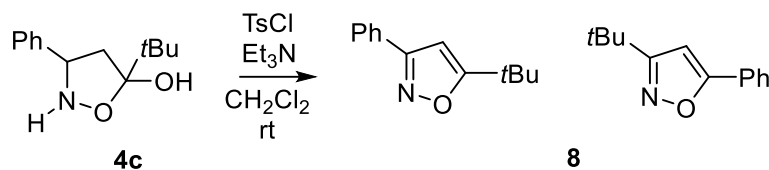
Synteza 5-*tert*-butylo-3-fenylo-4-izoksazolidiny (7)



Do kolby okrągłodennej o pojemności 25 ml dodano 0.003 mola (0.66 g) 5-*tert*-butylo-5-hydrokso-3-fenyloizoksazolidinę 4c oraz 15 ml TFA. Z upływem czasu mieszanina przybrała kolor pomarańczowy. Po mieszanii przez 24 h w temperaturze pokojowej roztwór zatężono pod obniżonym ciśnieniem za pomocą wyparki rotacyjnej. Pozostałość ekstrahowano octanem etylu, przemyto 5% roztworem węgłanu sodu i wodą destylowaną. Wyszuszone nad bezwodnym MgSO₄ i zatężono na wyparce rotacyjnej. Uzyskany pomarańczowy olej oczyszczono na kolumnie chromatograficznej w układzie octan etylu:heksan 1:5. Uzyskano 0.255 g (39%) żółtego oleju.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δDMSO) δ 11.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H R1), 9.76 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H R2), 7.90 (t, *J* = 12.8 Hz, 1 H R2, H3), 7.68 (dd, *J* = 12.4, 8.0 Hz, 1 H R1, H3), 7.35 – 7.27 (m, 2 H), 7.23 (d, 1.2 H), 7.06 (d, 0.8 H), 7.03 (tt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 0.6 H), 6.95 (tt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H R2,), 5.95 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H R2, H4), 5.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H R1, H4), 1.17 (s, 1 H R2, -C(CH₃)₃), 1.11 (s, 9 H R1, -C(CH₃)₃), 1.08 (s, 8 H R2, -C(CH₃)₃); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆, δDMSO) δ 205.80 (=C-O-), 201.76 (=C-O-), 144.38 (Ph-CH-NH-), 142.46 (Ph-CH-NH-), 130.25, 129.58, 128.82, 128.57, 128.10, 122.86, 121.77, 121.45, 115.81, 115.15, 96.47 (-CH=), 92.45 (-CH=), 41.64 (-C(CH₃)₃), 41.53 (-C(CH₃)₃), 28.57 (-C(CH₃)₃), 27.13 (-C(CH₃)₃), 26.93 (-C(CH₃)₃), 26.03 (-C(CH₃)₃), 25.77 (-C(CH₃)₃).

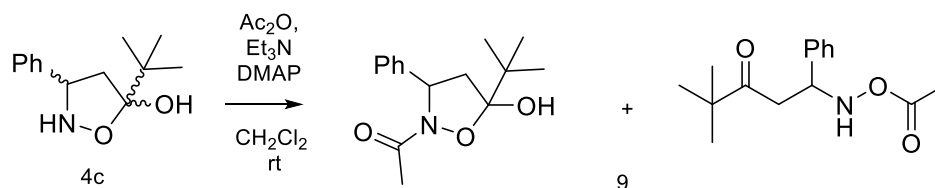
Synteza 3(5)-fenylo-5(3)-*t*-butyloizoksazolu (8)



Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 ml wprowadzono 0.001 mola (0.221 g) 5-*tert*-butylo-5-hydroksy-3-fenyloizoksazolidinę 4c, 0.001 mola (0.191 g) TsCl, 0.001 mola (0.101 g) Et₃N oraz 4 ml CH₂Cl₂. Pozostawiono na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej na 24 h, po kilku godzinach roztwór przybiera intensywny pomarańczowy kolor. Następnie do mieszaniny dodano 4 ml wody destylowanej i ekstrahowano CH₂Cl₂ (do zaniku barwy). Warstwy organiczne suszono nad bezwodnym MgSO₄, następnie przesączono i zatężono na wyparce rotacyjnej. Uzyskany olej oczyszczono dalej na kolumnie chromatograficznej w układzie octan etylu:heksan 1:5. Uzyskano 0.071 g (35 %) mieszaniny izoksazoli w postaci pomarańczowego oleju.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δDMSO) 3-fenylo-5-*t*-butyloizoksazol: 1.34 (s, 9H, tBu), 6.79 (s, 1H, H4), 7.53 –7.45 (m, 3H, Ar), 7.86-7.83 (m, 2H, Ar); 5-fenylo-3-*t*-butyloizoksazol: 1.21 (s, 9H, tBu), 6.61 (s, 1H, H4), 7.62-7.57 (m, 2H, Ar), 7.78-7.75 (m, 1H, Ar), 8.01-7.98 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆, δ DMSO) 181.37 (=C-O-), 161.59 (C=N-), 132.62, 129.99, 129.03, 128.93, 128.82, 128.58, 126.98, 126.50, 97.11 (-CH=, R2), 92.41(-CH=, R1), 32.44 (-C(CH₃)₃), 28.58 (-C(CH₃)₃), 26.96 (-C(CH₃)₃), 25.79 (-C(CH₃)₃).

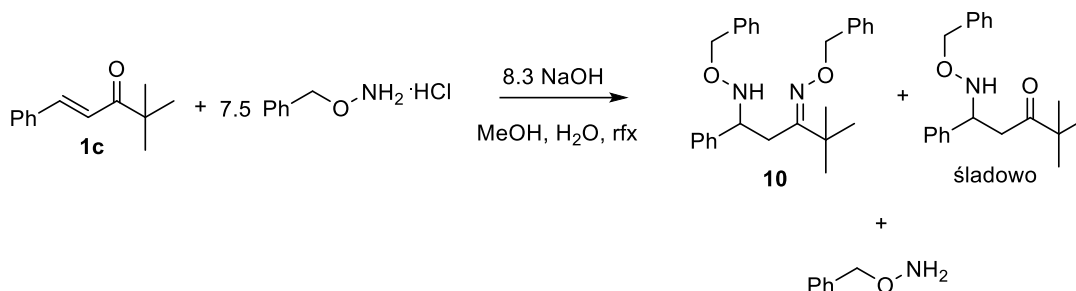
**Synteza 5-(*N*-acetoksy)amino-2,2-dimetylo-5-fenylopentan-3-onu
i 2-(*N*-acetoksy)-5-*tert*-butylo-5-hydroksy-3-fenyloizoksazolidiny (9)**



Do kolby okrągłodennej o pojemności 50 ml wprowadzono 0.003 mola (0.66 g) 5-*tert*-butylo-5-hydroksy-3-fenyloizoksazolidinę 4c, 1.2 ml świeżo destylowanego bezwodnika octowego, 5 ml Et₃N oraz 10 mg DMAP, a także 20 ml CH₂Cl₂. Mieszaninę pozostawiono na 48 h w temperaturze pokojowej na mieszadle magnetycznym. Po tym czasie mieszaninę zawieszono w schłodzonym 5% wodnym roztworze NaHCO₃ i ekstrahowano mieszaniną toluenu i octanu etylu (1:1). Przemyto nasyconym roztworem wodnym NaHCO₃ solanką i suszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Następnie połączone fazy organiczne zatężono na wyparce rotacyjnej i w dalszej kolejności oczyszczono na kolumnie chromatograficznej elując chlorkiem metylenu uzyskując 0.789 g (63%) 5-(*N*-acetoksy)amino-2,2-dimetylo-5-fenylopentan-3-onu. Na widmie ¹H NMR zaobserwowano także sygnały 2-(*N*-acetoksy)-5-*tert*-butylo-5-hydroksy-3-fenyloizoksazolidiny.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, -NH), 7.37 (dt, *J* = 2.8, 1.8 Hz, 2H, Ar), 7.35 – 7.28 (m, 1H, Ar, 5 H, Ar cykl), 7.27 – 7.23 (m, 2H, Ar), 6.29 (s, 1H, -OH cykl), 5.42 – 5.39 (br t, *J* = 7.8 Hz, 1H, -CH- cykl), 4.49 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H, -CH-), 3.04 (dd, *J* = 17.6, 6.0 Hz, 1H, -CH₂-C=O), 2.97 (dd, *J* = 17.6, 6.5 Hz, 1H, -CH₂-C=O), 2.60 (dd, *J* = 12.7, 9.0 Hz, 1H, -CH₂- cykl), 2.23 (dd, *J* = 12.7, 7.4 Hz, 1H, -CH₂- cykl), 2.07 (s, 3H, -CH₃ cykl), 1.89 (s, 3H, -CH₃), 1.01 (s, 6H, -C(CH₃)₃ cykl), 1.00 (s, 3H, -C(CH₃)₃ cykl), 0.99 (s, 9H, -C(CH₃)₃); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 212.64 (C=O), 173.73 (C=O cykl), 169.89 (CH₃-C=O-), 142.67 (Ar), 140.48 (Ar), 129.74 (Ar), 128.84 (Ar), 128.70 (Ar), 128.58 (Ar), 128.49 (Ar), 128.23 (Ar), 128.12 (Ar), 127.56 (Ar), 127.42 (Ar), 126.94 (Ar), 126.63 (Ar), 126.28 (Ar), 125.76 (Ar), 112.68 (O-C-O cykl), 110.55 (O-C-O cykl), 60.25 (C-N), 59.36 (C-N cykl), 44.04 (-C(CH₃)₃), 43.66 (-CH₂-), 41.28 (-C(CH₃)₃ cykl), 40.21 (-CH₂- cykl), 37.32 (-C(CH₃)₃ cykl), 36.09 (-C(CH₃)₃ cykl), 27.67, 26.00, 25.78, 25.70, 25.66, 25.47, 25.22, 24.93 (wszystkie -C(CH₃)₃), 21.02 (-CH₃ cykl), 20.72 (-CH₃ cykl), 18.99 (-CH₃).

1-*N*-(benzylloksy)-4-(benzylloksy)imino-5,5-dimetylo-2-fenylopentan-1-amina (10)



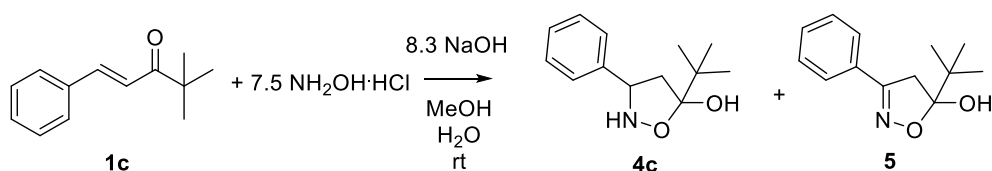
Przepis wykonania jak dla metody bezpośredniej syntezy 2-izoksazolin z α,β -nienasyconych ketonów (metoda A), zamiast chlorowodoru hydroksyloaminy użyto chlorowodoru *O*-benzylhydroksyloaminy. Uzyskanej mieszaniny poreakcyjnej nie rozdzielano.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6 , δ DMSO) δ 7.44 – 7.13 (m, 15 H, Ar), 6.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, -NH-), 5.19 – 5.15 (m, 1H, -N-CH-Ph), 5.05 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, -O-CH $_2$ -Ph), 5.0 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, -O-CH $_2$ -Ph), 4.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, -O-CH $_2$ -Ph), 4.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, -O-CH $_2$ -Ph), 2.73 (dd, $J = 13.3, 6.2$ Hz, 1 H, -CH $_2$ -), 2.29 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 1 H, -CH $_2$ -), 1.19 (s, 1H, -C(CH $_3$) $_3$), 0.94 (s, 1H, -C(CH $_3$) $_3$), 0.80 (s, 7 H, -C(CH $_3$) $_3$); sygnały pochodzące od *O*-benzylhydroksylaminy δ 7.12-7.45 (m, 5H, Ar), 6.04 (s, 2H, -NH $_2$), 4.57 (s, 2H, -CH $_2$ -); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6 , δ DMSO) δ 163.36 (-C=N), 142.58 (Ar), 138.25 (Ar), 138.09 (Ar), 137.92 (Ar), 128.80 (Ar), 128.33 (Ar), 128.24 (Ar), 128.22 (Ar), 128.15 (Ar), 128.12 (Ar), 128.07 (Ar), 128.03 (Ar), 127.94 (Ar), 127.80 (Ar), 127.67 (Ar), 127.41 (Ar), 127.38 (Ar), 127.35 (Ar), 126.93 (Ar), 126.87 (Ar), 126.60 (Ar), 126.40 (Ar), 76.90 (-O-CH $_2$ -Ph *O*-benzylhydroksylamina), 75.09 (-O-CH $_2$ -Ph), 75.04 (-O-CH $_2$ -Ph), 62.90 (-C-N-), 60.86 (-C-N-), 36.94 (-C(CH $_3$) $_3$), 31.61 (-CH $_2$ -), 28.61 (-C(CH $_3$) $_3$), 27.71 (-C(CH $_3$) $_3$).

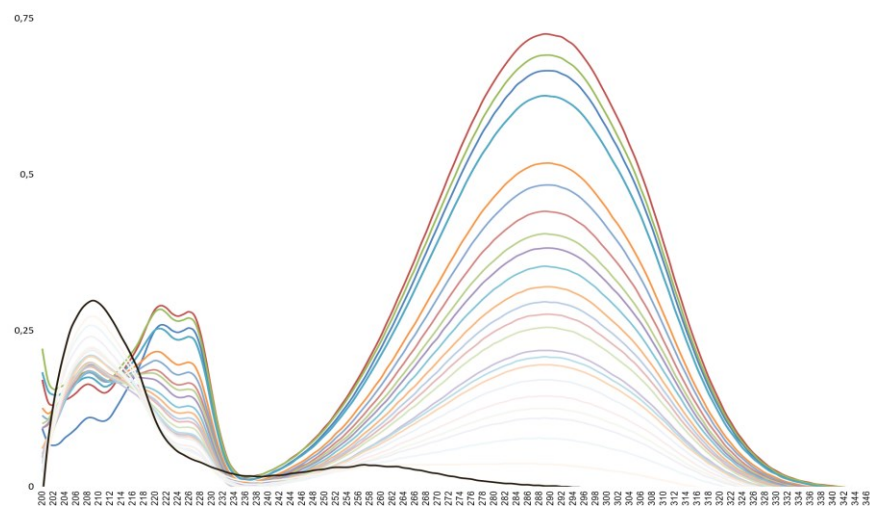
5.8. Badania spektroskopowe

Przeprowadzono badania dotyczące cyklizacji w środowisku zasadowym α,β -nienasyconych ketonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy z wykorzystaniem spektrometrii UV-Vis. W tym celu przygotowano odpowiednio próbę badaną oraz próbę odniesienia (o składzie zamieszczonym w tabeli 15). W krótkich odstępach czasu pobierano po 100 μ l badanej próby i rozcieńczano do 50 ml metanolem i natychmiast rejestrowano pomiary UV-Vis na spektrofotometrze HITACHI U-2910. Dla takich samych warunków wykonano osobną reakcję, dla której dla mieszaniny reakcyjnej przed rozdzieleniem i po rozdzieleniu wykonano widma NMR.

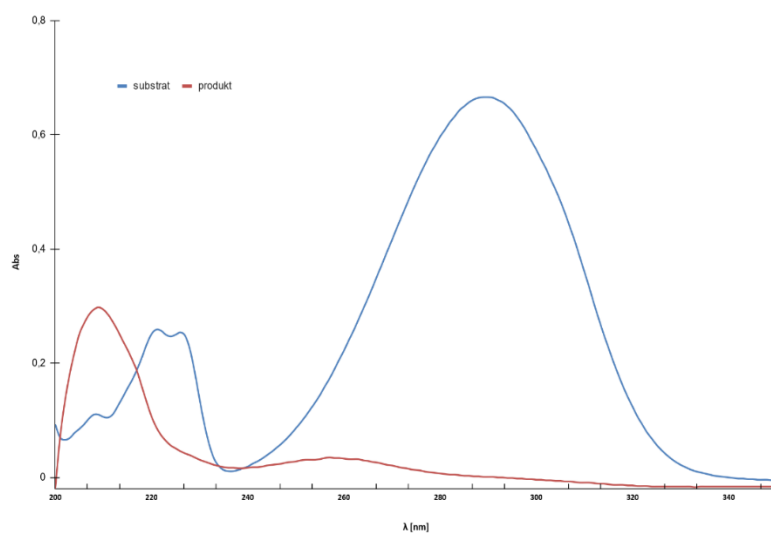
Tabela 15 Skład prób badanych za pomocą UV-Vis



	Próba odniesienia	Próba badana
$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$	3.98 mmol (0.257 g)	3.98 mmol (0.257 g)
NaOH	4.38 mmol (0.175 g)	4.38 mmol (0.175 g)
2,2-dimetylo-5-fenylopent-4-en-3-on 1c	0 mmol (0 g)	0.53 mmol (0.100 g)
MeOH	19 ml	19 ml
H_2O	11 ml	11 ml



Rys. 2. Zależne od czasu widma UV-Vis dla reakcji 2,2-dimetylo-5-fenylpent-4-en-3-onu **1c** z $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ w obecności NaOH (tabela 15).



Rys. 3. Porównanie widma początkowego i końcowego dla reakcji z tabeli 15.

6. Literatura

1. Cabrele, C.; Reiser, O. The Modern Face of Synthetic Heterocyclic Chemistry. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 10109-10125.
2. Nagireddy, J.J.R.; Raheem, M.A.; Haner, J.; Tam, W. Methods of cleavage of 2-isoxazolines. *Curr. Org. Synth.*, **2011**, *8*, 659-700.
3. Tilvi, S., Singh, K. S. Synthesis of Oxazole, Oxazoline and Isoxazoline Derived Marine Natural Products: A Review. *Curr. Org. Chem.*, **2016**, *20*(8), 898-929.
4. Abou-Shoer, M. I., Shaala, L. A., Youssef, D. T. A., Badr, J. M., Habib, A. A. M. Bioactive Bominated Metabolites from the Red Sea Sponge *Suberea mollis*. *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*(8), 1464-1467.
5. Imran, M.; Khan S.A.; Siddiqui, N. Therapeutic potential of 2-isoxazolines. *Indian J. Pharm. Sci.*, **2004**, *66*(4), 337-381.
6. Prajapati, S.K.; Shrivastava, S.; Bihade, U.; Gupta, A.K.; Naidu, V.G.M.; Banarjee, U.C.; Babu, B.N. Synthesis and biological evaluation of novel Δ^2 -isoxazoline fused cyclopentane derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents. *Med. Chem. Commun.*, **2015**, *6*, 839-845.
7. Castellano, S.; Kuck, D.; Viviano, M.; Yoo, J.; López-Vallejo, F.; Conti, P.; Tamborini, L.; Pinto, A.; Medina-Franco, J.L.; Sbardella, G. Synthesis and biochemical evaluation of Δ^2 -isoxazoline derivatives as DNA methyltransferase 1 inhibitors. *J. J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 7663-7677.
8. Lam, P.Y.S.; Adams, J.J.; Clark, C.G.; Calhoun, W.J.; Luetzgen, J.M.; Knabb, R.M.; Wexler, R.R. Discovery of 3-amino-4-chlorophenyl P1 as a novel and potent benzamidine mimic via solid-phase synthesis of an isoxazoline library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1795-1799.
9. Pruitt, J.R.; Pinto, D.J.; Estrella, M.J.; Bostrom, L.L.; Knabb, R.M.; Wong, P.C.; Wright, M.R.; Wexler, R.R. Isoxazolines and isoxazoles as factor Xa inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 685-689.
10. Sammelson, R.E.; Ma, T.; Galiotta, L.J.V.; Verkman, A.S.; Kurtha, M.J. 3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and isoxazolines: Synthesis and evaluation as CFTR activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2509-2512.
11. Poutianinen, P.K.; Venäläinen, T.A.; Peräkylä, M.; Matilainen, J.M.; Väisänen, S.; Honkakoski, P.; Laatikainen, R.; Pulkkinen, J.T. Synthesis and biological evaluation of phenolic 4,5-dihydroisoxazoles and 3-hydroxy ketones as estrogen receptor and agonists. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 3437-3447.

12. Kaur, K.; Kumar, V.; Sharma, A.K.; Gupta, G.K. Isoxazoline containing natural products as anticancer agents: A review. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *77*, 121-133.
13. Ismail, T.; Shafi, S.; Singh, S.; Sidiq, T.; Khajuria, A.; Rouf, A.; Yadav, M.; Saikam, V.; Singh, P.P.; Alam, M.S.; Synthesis and immunopotentiating activity of novel isoxazoline functionalized coumarins. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *123*, 90-104.
14. Grunanger, P.; Vita-Finzi, P. *Isoxazoles* Part One; John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1991**; pp.
15. Namboothiri, I. N. N., Rastogi, N. *Top. Heterocycl. Chem., Isoxazoline form Nitro Compounds: Synthesis and Applications*, **2008**, *12*, 1-44.
16. Martina, K., Tagliapietra, S., Veselov, V. V., Cravatto, G. Green Protocols in Heterocycle Syntheses via 1,3-Dipolar Cycloadditions, *Front. Chem.*, **2019**, *7*, 1-21.
17. Maiuolo L., Algieri V., Olivito F., De Nino, A. Recent Developments on 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions by Catalysis in Green Solvents, *Catalysts*, **2020**, *10*(65), 1-27.
18. Moulay, S., Touati A. Cycloaddition reaction in aqueous systems: A two-decade trend endeavor, *C. R. Chimie*, **2010**, *13*, 1474-1511.
19. Rane, D., Sibi, M. Recent Advances in Nitrile Oxide Cycloadditions. Synthesis of Isoxazolines. *Curr. Org. Chem.*, **2011**, *8*, 616-627.
20. Chakraborty, B., Sharma C. D. A new route to the synthesis of isoxazoline derivatives from dihydropyran via cycloaddition reaction in ionic liquid. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*(40), 5532-5536.
21. Belly, A.; Jacquier, R.; Petrus, F.; Verducci, J. Action de l'hydroxylamine sur l'oxyde de mésityle. *Bull. Soc. Chim. France*, **1972**, *1*, 330-336.
22. Suwiński, J. A study on synthesis of heterocyclic systems from some hydroxylamine and hydrazine derivatives. *Zeszyty naukowe Politechniki Śląskiej*, **1977**, *82*, 7-10; Chem. Abstr., 1979, 90, 72132.
23. Mosher, M.D. Non-dipolar cyclization methods of the preparation of 2-isoxazolines and 2-isoxazoline oxides. *Curr. Org. Synth.*, **2011**, *8*, 645-658.
24. Zelenin, K.N. Recent advances in the reactions of hydrazines and hydroxylamines with α , β -unsaturated and β -dicarbonyl compounds. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1995**, *27*(5), 19-540.

25. Chebanov, V.; Desenko, S.; Gurley, T. *Azaheterocycles Based on α , β -Unsaturated Carbonyls*; Springer Verlag: Berlin, **2008**.
26. Pohjakalio, A. *Synthesis and Reaction of 3-Unsubstituted 2-Isoxazolines*. PhD Thesis, Aalto University: Aalto, **2011**.
27. Du, Y.; Mao, D.; Zhang-Negrerie, D.; Zhao, K. Conjugate Addition of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxyamic Acids. In: *PATAI's Chemistry of Functional Groups*; John Wiley & Sons, **2010**, pp.1-50.
28. Chau, T.; Beaute, C.; Cornuel, S.; Thoai, N. The reaction of hydroxylamine hydrochloride with α , β - ethylenic ketones. *Tetrahedron Lett.*, 1971, 45, 4313-4316.
29. Belly, A.; Jacquier, R.; Petrus, F.; Verducci, J. Action d'hydroxylamines N substituées sur l'oxyde de mésityle. Synthèse d'hydroxy-5 et alkoxy-5 isoxazolidines. *Bull. Soc. Chim. France*, **1972**, 10, 3951-3954.
30. Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. Efficient and regioselective one-pot synthesis of 3-substituted and 3,5-disubstituted isoxazoles. *Org. Lett.*, **2009**, 17(11), 3982-3985.
31. Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. Efficient and regioselective synthesis of 5-hydroxy-2-isoxazolines: versatile synthons for isoxazoles, β -lactams and γ -amino alcohols. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1961-1966.
32. Muller, P. Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC recommendations 1994). *Pure Appl. Chem.*, **1994**, 66, 1077 – 1184.
33. Konovalova, V. V., Shklyayev, Y. V., Maslivets, A. N. Reactions of fused pyrrole-2,3-diones with dinucleophiles. *ARKIVOC*, **2015**, 48-69.
34. Osipov, D. V., Osyanin V. A., Klimochkin Y. N. Reaction of 5-formyl-and 5-acyl-3,4-dihydro-2H-pyrans and their annelated analogs with nucleophiles. *Targets in Heterocyclic Systems*, **2018**, 17, 436-467.
35. Loos, R., Kobayashi S., Mayr H., Ambident Reactivity of the Thiocyanate Anion Revisited: Can the Product Ratio Be Explained by the Hard Soft Acid Base Principle? *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 14126-14132.
36. Rosamilia, A. E., Arico, F., Tundo, P. Insight into the Hard-Soft Acid-Base Properties of Differently Substituted Phenylhydrazines in Reactions with Dimethyl Carbonate. *J. Phys. Chem. B*, **2008**, 112, 14525–14529.
37. Mayr H., Breugst, M., Ofial A. R. Farewell to the HSAB Treatment of Ambident Reactivity. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 6470 – 6505.

38. Wang, Y. G., Barnes, E. C., Kaya, S., Sharma, V. The Reactivity of Ambident Nucleophiles: Marcus Theory or Hard and Soft Acids and Bases Principle? *J. Comput. Chem.*, **2019**, 1-17.
39. Sheehy, K., Bateman, L. M., Flosbach, N. T., Breugst, M., Byrne P. A. Competition between N and O: use of diazine N-oxides as a test case for the Marcus theory rationale for ambident reactivity. *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 9630-9647.
40. Bettens, T., Alonso, M., De Proft, F., Hamlin, T. A., Bickelhaupt, F. M. Ambident Nucleophilic Substitution: Understanding Non-HSAB Behavior through Activation Strain and Conceptual DFT Analyses. *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 3884–3893.
41. Breugst, M., *A Marcus-Theory-Based Approach to Ambident Reactivity*. Praca doktorska, Uniwersytet Ludwika i Maksymiliana, Monachium, **2010**.
42. Hoz, S., Basch, H., Wolk, J. L., Hoz, T., Rozental E. Intrinsic Barriers in Identity SN2 Reactions and the Periodic Table. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7724 – 7725.
43. Uggerud, E. Reactivity trends and stereospecificity in nucleophilic substitution reactions. *J. Phys. Org. Chem.*, **2006**, *19*, 461 – 466.
44. Hine, J., The Principle of Least Nuclear Motion. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1977**, *15*, 1-61.
45. Jencks W. P., Carriuolo J. General Base Catalysis of the Aminolysis of Phenyl Acetate. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 675–681.
46. Jencks, W. P., Carriuolo, J. Reactivity of Nucleophilic Reagents toward Esters. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*(7), 1778-1786.
47. Edwards J. O., Pearson R. G. The Factors Determining Nucleophilic Reactivities. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 16–24.
48. Dixon J. E., Bruice T. C. α - Effect. V. Kinetic and Thermodynamic Nature of the α Effect for Amine Nucleophiles. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2052–2056.
49. Buncl E., Um I.-H. The α -effect and its Modulation by Solvent. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7801–7825.
50. Kool E. T., Crisalli P., Chan K. M. Fast Alpha Nucleophiles: Structures that Undergo Rapid Hydrazone/Oxime Formation at Neutral pH. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1454–1457.

51. Campodónico, P. R., Tapia, R. A., Suárez-Rozas, C. How the Nature of an Alpha-Nucleophile Determines a Brønsted Type-Plot and Its Reaction Pathways. An Experimental Study. *Front Chem*, 2021, 9, 1-9.
52. Kirby, A.; Davies, J.; Fox, D.; Hodgson, D; Goeta, A.; Lima, M.; Priebe, J.; Santaballa, J.; Nome, F. Ammonia oxide makes up some 20% of an aqueous solution of hydroxylamine. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 1302-1304.
53. Kirby, A.J.; Brandão, T.A.S.; Nome, F.; Davies, J.; Rocha, W.; da Silva, P.F. Hydroxylamine as an oxygen nucleophile. Structure and reactivity of ammonia oxide. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12374-12375.
54. Kirby, A.J.; Manfredi, A.M.; Souza, B.S.; Medeiros, M.; Priebe, J.P.; Brandão, T.A.S.; Nome, F. Hydroxylamine as an oxygen nucleophile. Chemical evidence from its reaction with a phosphate triester. *Chem. Commun.*, **2008**, 37, 4428-4429.
55. Kirby, A.J.; Manfredi, A.M.; Souza, B.S.; Medeiros, M.; Priebe, J.P.; Brandão, T.A.S.; Nome, F. Reactions of alpha-nucleophiles with a model phosphate diester. *ARKIVOC*, **2009**, 2009(3), 28-38.
56. Kirby, A.J.; Souza, B.S.; Medeiros, M.; Brandão, T.A.S.; Nome, F.; Orth, E.S.; Rocha, W. The reaction of hydroxylamine with aspirin. *ARKIVOC*, **2011**, 2011(7), 461-476.
57. Kirby, A.J.; Medeiros, M.; Nome, F.; Wanderlind, E.H.; Mora, J.R.; Moreira, R. Major mechanistic differences between the reactions of hydroxylamine with phosphate di and tri-esters. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11(37), 6272-6285.
58. Jencks, W.P. studies on the mechanism of oxime and semicarbazone formation. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81(2), 475-481.
59. Zheng, L., Ju, J., Bin, Y., Hua, R., Synthesis of Isoquinolines and Heterocycle-Fused Pyridines via Three-Component Cascade Reaction of Aryl Ketones, Hydroxylamine, and Alkynes. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 13, 5794–5800.
60. piperydyna szukaj
61. Albuquerque, H.; Santos, C.; Cavaleiro, J.; Silva, A. Chalcones as versatile synthons for the synthesis of 5- and 6-membered nitrogen heterocycles. *Curr. Org. Synth.*, **2014**, 18, 2750-2775.
62. Mavrov, M.; Firgang, S. On the reaction of sterically hindered α,β -unsaturated ketones with hydroxylamine: Preparation of 5-hydroxy derivatives of

- isoxazolidine and 4,5-dihydroisoxazole. *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.*, **2012**, 61(3), 606-615.
63. Jacquier, R.; Olive, J.L.; Petrus, F.; Verducci, J. Action des hydroxylamines sur le nitriles α -éthyléniques (Note de Laboratoire). *Bull. Soc. Chim. France*, **1973**, 2, 800-803.
64. Olive, J.L.; Petrus, C.; Petrus, F. Synthèse d'amino-3 isoxazoles-2. Mécanisme de formation. *Bull. Soc. Chim. France*, **1973**, 3, 1138-1144.
65. Olive, J.L.; Petrus, C.; Petrus, F. Identification et étude physicochimique des amino-3 isoxazoles-2. *Bull. Soc. Chim. France*, **1973**, 3, 1144-1149.
66. Jacquier, R.; Olive, J.L.; Petrus, F.; Petrus, C. Protonation et quaternisation des amino-3 isoxazoles-2. *Bull. Soc. Chim. France*, **1974**, 7-8, 1651-1655.
67. Claus, A. Zur Oximreaction des Benzylidenacetophenons. *J. Prakt. Chem.*, **1896**, 161, 405-414.
68. Blatt, A. The oximes of alpha, beta-unsaturated ketones and the Beckmann rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, 53, 1133-1141.
69. Barnes, R.; Pinkey, G.; Phillips, G. Spectroscopic evidence for the structure of isoxazoline and the mechanism of their formation. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 7, 276-278.
70. Joseph, M.S.; Totagi, R.S.; Basanagoudar, L.D. Synthesis and antimicrobial activity of indole isoxazoles and isoxazole derivatives. *Indian J. Chem. B.*, **2004**, 43B, 964-970.
71. Gautam, N.; Chourasia, O.P. Synthesis, characterization, antimicrobial, insecticidal and anthelmintic screening of some new s-triazine derivatives of pyrazoline, pyrimidine, isoxazoline and isothiazoline moiety. *Indian J. Chem. B.*, **2012**, 51B, 1400-1410
72. Lesiak, T.; Nielek, S. Investigation of the Direction of Enolization of some Furyl-substituted β -diketones. *Khim. Geter. Soedin.*, **1975**, 2, 162-166.
73. Roman, B.I.; De Ryck, T.; Dierickx, L.; Vanhoecke, B.W.A.; Katritzky, A.R.; Bracke, M.; Stevens, C.V. Exploration of the SAR of anti-invasive chalcone: Synthesis and biological evaluation of conformationally restricted analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 4812-4819.
74. Parmar, P.J.; Rajput, S.I. Synthesis and Characterization of Some Nitrosubstituted 3,5-Diaryl Isoxazoles, Thioisoxazoles and their Derivatives. *Asian J. Chem.*, **2007**, 19(2), 1519-1523.

75. Thore, S.N. Synthesis and Antimicrobial Study of Triazolo Pyrazolines and Isoxazoline Derivatives. *Asian J. Chem.*, **2005**, *17(4)*, 2463-2466.
76. Sudhir, P.; Rajashree, C.; Ashok, B. Synthesis and Biological Evaluation of Mannich Bases of Isoxazoline Derivatives as Novel Anti-Microbial Agents. *E-J.Chem.*, **2012**, *9(4)*, 1760-1772.
77. Bhat, K.I.; Kumar, R.K.A.; Kumar, A. Synthesis, pharmacological and biological screening of new isoxazolines. *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, *21(2)*, 163-166.
78. Sharma, V.; Sharma, K.V Synthesis and Biological Activity of Some 3,5-Diarylisoaxazoline Derivatives: Reaction of Substituted Chalcones with Hydroxylamine Hydrochloride. *E-J. Chem.*, **2010**, *7(1)*, 203-209.
79. Voskienė, A.; Mickevičius, V. Cyclization of Chalcones to Isoxazole and Pyrazole Derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2009**, *45(12)*, 1485-1488.
80. Gantla, C.R.; Suresh, Y.; Harikrishana, S.; Shrivastava, S.P. Synthesis and antibacterial activity of some substituted isoxazolines and isothiazolines. *Orient. J. Chem.*, **2009**, *25(1)*, 153-157.
81. Abdel-Rahman, A.A.H.; Abdel-Megied, A.E.S.; Hawata, M.A.M.; Kasem, E.R.; Shabaan, M.T. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Chalcones and Their Derived Pyrazoles, Pyrazolines, Isoxazolines and 5,6-Dihydropyrimidine-2-(1H)-thiones. *Monatsh. Chem.*, **2007**, *138*, 889-897.
82. Shaikh, B. M.; Konda, S.G.; Yemul, O. S.; Dawane, B.S. A Facile Greener Assisted Protocol for the Synthesis of Some New 4-aryl-(5-chloro-3-Methyl-1-phenyl-1H-Pyrazol-4-yl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl) Derivatives and Their *in vitro* Antimicrobial Activity. *J. Korean Chem. Soc.*, **2012**, *56(2)*, 246-250.
83. Sharma, P.; Sharma, S.; Jain, S.; Singh, D.; Suresh, B. Synthesis of Some New Isoxazoline Derivatives as Possible Anti-*Candida* Agents. *Acta Poloniae-Drug Research*, **2009**, *66(1)*, 101-104.
84. Kaur, N.; Kishore, D. Application of Chalcones in heterocycles synthesis: Synthesis of 2-(isoxazolo, pyrazolo and pirimido) substituted analogues of 1,4-benzodiazepin-5-carboxamides linked through an oxyphenyl bridge. *J. Chem. Sci.*, **2013**, *125(3)*, 555-560.
85. Mandawad, G.; Kamble, R.; Hese, S.; More, R.; Gacche, R.; Kodam, K.; Dawane, B. An efficient synthesis of isoxazoline libraries of thiophene analogs and its antimycobacterial investigation. *Med. Chem. Res.*, **2014**, *23*, 4455-4463.

86. Badadhe, B.; Chavan, N.; Mandhane, P.; Joshi, R.; Nagargoje, D.; Gill, C. Synthesis and characterization of some novel isoxazolines and pyrazolines as potent antimicrobial agents. *Indian J. Chem.*, **2011**, *50B*, 879-884.
87. Kumar, A.; Fernandes, J.; Kumar, P. Synthesis, Antimicrobial and Anti-inflammatory Activity of Newly Synthesized Isoxazoline Incorporated 2-Quinolones. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, **2014**, *6(2)*, 124-127.
88. Bano, S.; Alam, M.; Javed, K.; Dudeja, M.; Das, A.; Dhulap, A. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of some substituted pyrazolines and isoxazolines as potential antimicrobial agents. *E. J. Med. Chem.*, **2015**, *95*, 96-103.
89. El-Sawy E.R.; Mandour, A.H.; Mahmoud, K.; Islam, IE.-E.; Abo-Salem, H.M. Synthesis, antimicrobial and anti-cancer activities of some new *N*-ethyl, *N*-benzyl and *N*-benzoyl-3-indolyl heterocycles. *Acta Pharm.*, **2012**, *62*, 157-179.
90. Hamada, N.M.M.; Sharshira, E.M. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Heterocyclic Chalcone Derivatives. *Molecules.*, **2011**, *16*, 2304-2312.
91. El Shehry, M.F.; Swellem, R.H.; Abu-Bakr, S.M.; El-Telbani, E.M. Synthesis and molluscicidal evaluation of some new pyrazole, isoxazole, pyridine, pyrimidine, 1,4-thiazine and 1,3,4-thiadiazine derivatives incorporating benzofuran moiety. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 4783-4787.
92. Desai, J.M.; Shah, V.H. Synthesis and biological activity of cyanopyridine, isoxazole and pyrazoline derivatives having thymol moiety. *Indian J. Chem.B.*, **2003**, *42B*, 382-385.
93. Radwan, M.A.A.; Abbas, E.M.H. Synthesis of some pyridine, thippyrimidine, and isoxazoline derivativs based on the pyrrole mohiety. *Monatsh. Chem.*, **2009**, *140*, 229-233.
94. Srinivas, A.; Nagaraj, A.; Reddy, C.S. Synthesis and *in vitro* study of methylene-bis-tetrahydro[1,3]thiazolo[4,5-c]isoxazoles as potential nematicidal agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 2353-2358.
95. Jadhav, S. Synthesis and Antimicrobial Studies of Some Novel Isoxazoline Derivatives. *Ijabpt*, **2010**, *1(3)*, 939-945.
96. Kadnor, V.; Pandhare, G.; Gadvahe, A.; Uphade, B. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Fluorinated Isoxazoline Derivatives. *RASĀYAN J. Chem.*, **2011**, *4(2)*, 437-441.

97. Hassan, S. Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Some New Pyrazoline and Pyrazole Derivatives. *Molecules*, **2013**, *18*, 2683-2711.
98. Gomha, S.M.; Riyadh, S.M.; Abdalla, M.M. Solvent-Drop Grinding Method: Efficient Synthesis, DPPH Radical Scavenging and Anti-diabetic Activities of Chalcones, *bis*-chalcones, Azolines, and *bis*-azolines. *Curr. Org. Synth.*, **2015**, *12*, 220-228.
99. Bapna, A.; Ojha, S.; Talesara, G.L. Facile synthesis of alkoxyphthalimide derivatized benzimidazole assembled pyrazoles, pyrimidines and isoxazoles, *via* common intermediate chalcone. *Indian J. Chem. B.*, **2008**, *47B*, 1096-1107.
100. Mondal, P.; Jana, S.; Balaji, A.; Ramakrishna, R.; Kathal, LK. Synthesis of Some New Isoxazoline Derivatives of Chalconised Indoline -2-one as a Potential Analgesic, Antibacterial and Anthelmintic Agents. *J. Young Pharm.*, **2012**, *4(1)*, 38-41.
101. Sinisterra, J.; Marinas, M. Ba(OH)₂ as the catalyst in organic reactions- part X- Reaction of chalcone with hydroxylamine. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1987**, *96(4)*, 293-302.
102. Blatt, A; Stone, J. The oximes of alpha, beta-unsaturated ketones and the Beckmann rearrangement. II. *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, *53*, 4134-4149.
103. Ali, Kh. F.; Hussein, Dh. F.; Tomma, J. H. Synthesis and Characterization of Some Amides Containing Isoxazoline Ring. *IHJPAS*, **2012**, *3(25)*, 254-263.
104. Sinisterra, J. Ba(OH)₂ as catalyst in organic reactions, II. Synthesis of Δ²-isoxazolines and Δ²-pyrazolines in a solid-liquid system. *React. Kinet. Catal. Lett.*, **1986**, *30(1)*, 93-99.
105. Safaei-Ghomi, J.; Ghasemzadeh, M.A. Synthesis of some 3,5-diaryl-2-isoxazoline derivatives in ionic liquids media. *J. Serb. Chem. Soc.*, **2012**, *77(6)*, 733-739.
106. Kamble, R. R.; Sudha B. S. An Efficient Synthesis of Pharmacologically Active Derivatives of 1,3,4-Oxadiazoles. *J. Het. Chem.*, **2006**, *43*, 345-352.
107. Al-Issa, S. A. Synthesis of 3,5-Diaryl Azoline and [1,4] Diazepine Derivatives via Microwave Irradiation. *JKAU: Sci*, **2007**, *19*, 66-77.
108. Patil, P. O.; Bari, S. B. An Efficient Method for the Synthesis of Isoxazolines Under Microwave Irradiation and Solvent-Free Conditions. *Asian J. Chem.*, **2013**, *25(7)*, 3588-3590.

109. Shakhawat, S.; Devpura, A.; Sing, J.P.; Sharma, P.; Dangi, L.L.; Dulawat, S.S. Microwave assisted solid support synthesis of some 3,5-Diaryl- Δ^2 -isoxazolines as potential antibacterial agents. *J. Chem. Biol. Phys. Sci.*, **2011**, *1(1)*, 1-6.
110. Jadhav, S.B.; Shastri, R.A.; Gaikwad, K.V.; Gaikwad, S.V. Synthesis and Antimicrobial Studies of Some Novel Pyrazoline and Isoxazoline Derivatives. *E-J. Chem.*, **2009**, *6(S1)*, 183-188.
111. Agrawal, N.N.; Soni, P.A. Synthesis of pyrazoline and isoxazoline in triethanolamine medium. *Indian J. Chem. B.*, **2004**, *43B*, 2700.
112. Matoba, K.; Kawai, H.; Furukawa, T.; Kusuda, A.; Tokunaga, E.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Shibata, N. Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted 2-Isoxazolines: Asymmetric Hydroxylamine/Enone Cascade Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5762-5766.
113. Mahadevan, K.; Basavaraj, K.; Mathias, D.; Vaidya, V. Synthesis of novel naphtho[2,1-*b*]furo pyroazolyl, isoxazolyl and pirydyl derivatives as potential antimicrobial agents. *Indian J. Chem.*, **2005**, *44B*, 789-793.
114. Kalaria, P.; Satasia, S.; Raval, D. Synthesis, identification and in vitro biological evaluation of some novel 5-imidazopyrazole incorporated pyrazoline and isoxazoline derivatives. *New J. Chem.*, **2014**, *38*, 2902-2910.
115. Thakare, N.; Dhawas, A. Synthesis and characterization of some new 3,5-disubstituted pyrazoline and isoxazoline derivatives. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2014**, *6(8)*, 333-337.
116. Kashima, C.; Yoshiwara, N.; Omote, Y. Alkylation of Aminohydroxy Anion, Dissociated Species of Hydroxylamine. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 2955-2956.
117. Troszkiewicz, C.; Suwiński, J. Investigations on oximation of α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej, Chemia*, **1964**, *24*, 225-226, Chem. Abstr. 1965, 63, 62158.
118. Troszkiewicz, C.; Suwiński, J. Formation of stereoisomers of oxime derivatives of metyl vinyl ketones. *Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej, Chemia*, **1966**, *30*, 29-34, Chem. Abstr. 1967, 67, 11121.
119. Troszkiewicz, C.; Suwiński, J. The influence of substituents on the isomer proportion of oximes of benzylideneacetone derivatives. *Zeszyty*

- Naukowe Politechniki Śląskiej, Chemia*, **1967**, *39*, 33-41, Chem. Abstr. 1968, 69, 83190.
120. Suwiński, J. Influence of electronic effects on the equilibrium mixture of stereoisomeric oximes. *Ann. Soc. Chim. Polonorum*, **1968**, *42*, 1893-1897, Chem. Abstr. 1969, 70, 100182.
121. Suwiński, J.; Troszkiewicz, C. Mechanism of reaction of α,β -unsaturated ketones with hydroxylamine. *Ann. Soc. Chim. Polonorum*, **1972**, *46*, 1077-1088, Chem. Abstr. 1972, 77, 163778.
122. Escale, R.; Jacquier, R.; Ly, B.; Petrus, F.; Verducci, J. Influence des substituants sur la tautomerie cycle-chain en serie hydroxyl-5 isoxazoline-2. *Tetrahedron*, **1976**, *32(12)*, 1369-1373.
123. Kashima, C.; Yoshiwara, N.; Shirai, S.; Omote, Y. Selective synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles from β -substituted enones and hydroxylamine hydrochloride in the presence of various bases. *Chem. Lett.*, **1982**, *11(9)*, 1455-1458.
124. Wasi, A.; Sharma, B.K.; Gupta, A.K.; Intodia, K. Ecofriendly synthesis of some bioactive pyrazoline and isoxazoline derivatives from α,β -unsaturated cyclohexanone. *Int. J. Chem. Sci.*, **2013**, *11(4)*, 1621-1635.
125. Merja, B.C.; Joshi, A.M.; Parikh, K.A.; Parikh, A.R. Synthesis and biological evaluation of pyrido-[1,2-*a*]pyrimidine and isoxazoline derivatives. *Indian J. Chem.*, **2004**, *43B*, 909-912.
126. Soleiman, A.H.; Koraiem, A.I.M.; Mahmoud, N.Y. Synthesis of New Fused Heterocyclic Compounds of Benzpyrid-4-one Derivatives and their Some Biological Activity. *J. Chinese Chem. Soc.*, **2004**, *52*, 553-560.
127. Kurihara, T.; Mori, M.; Sakamoto, Y. Reaction of 3-(*o*-Chlorobenzylidene)-2,4-dioxopentanoic Acid with Hydroxylamine Hydrochloride. Revised Structure for Azeto[3,2-*d*]isoxazoline. *J. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *14*, 523-525.
128. Simirskaya, R. I., Mavrov, M, V. Formation of 5 member saturated heterocycle in oximation of arylidene ketones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 1219.
129. Ibrahim, I.; Rios, R.; Vesely, J.; Zhao, G.; Cordova, A.; Organocatalytic asymmetric 5-hydroxyisoxazolidine synthesis: A highly enantioselective route to β -amino acids. *Chem. Commun.*, **2007**, 849-851.

130. Maltsev, O.; Kucherenko, A.; Chimishkyan, A.; Zlotin, S. α,α -Diarylprolinol-derived chiral ionic liquids: recoverable organocatalysts for the domino reaction between α,β -enals and N-protected hydroxylamines. *Tetrahedron: Asymm.*, **2010**, *21*, 2659-2670.
131. Pohjakallio A.; Pihko, P. M. A Versatile Entry to 3-Unsubstituted 2-Isoxazolines. *Synlett*, **2008**, *6*, 0827-0830.
132. Pohjakallio, A.; Pihko, P. M. Enantioselective Synthesis of 2-Isoxazolines by a One-Flask Conjugate Addition/Oxime-Transfer Process. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3960-3964.
133. Pohjakallio, A.; Pihko, P. M.; Laitinen, U. M. Synthesis of 2-Isoxazolines: Enantioselective and Racemic Methods Based on Conjugate Additions of Oximes. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 11325-11339.
134. Pohjakallio, A.; Pihko, P. M. Liu, J. Base-Catalyzed Isomerization of 2-Isoxazolines Enables a Two-Step Enantioselective Synthesis of β -Hydroxynitriles from Enals. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6712-6715.
135. Moilanen, J.; Neuvonen, A.; Pihko, P. Reaction Mechanism of an Intramolecular Oxime Transfer Reaction: A computational Study. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 2006-2014
136. Zelenin, K. N.; Ershov, A. Y.; Bezhan, I. P. 5-Substituted 2-benzyloxazolidines. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1990**, *11*, 1559-1562.
137. Motorina, I.A.; Sviridova, L.A.; Golubeva, G.A.; Bundel, Yu. G.; Zelenin, K. N.; Ershov, A. Y.; Bezhan, I. P. Nucleophilic substitution in hydroxyisoxazolidines. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1988**, *12*, 1661-1665.
138. Motorina, I.A.; Sviridova, L.A.; Golubeva, G.A.; Bundel, Yu. G.; Zelenin, K. N.; Ershov, A. Y.; Bezhan, I. P. Synthesis and structure of hydroxyisoxazolidines and derivatives of hydroxylamine and alkenals. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1987**, *9*, 1270-1276.
139. Motorina, I.A.; Sviridova, L.A.; Golubeva, G.A.; Bundel, Yu. G.; Zelenin, K. N.; Ershov, A. Y.; Bezhan, I. P. Synthesis of isoxazolidine derivatives from N-substituted hydroxylamines and α,β -unsaturated ketones. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1989**, *6*, 823-826.
140. Motorina, I.A.; Sviridova, L.A.; Golubeva, G.A.; Bundel, Yu. G. Synthesis of hydroisoxazolidines on the surface of adsorbents *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1990**, *7*, 976-979.

141. Li, J. J. Claisen isoxazole synthesis. *Name Reactions*, Springer, Cham, **2014**, 138-139.
142. Ablayan, K.; Xiamuxi, H. The convenient synthesis of 4-arylmethylidene-4,5-dihydro-3-phenylisoxazol-5-ones. *Chinese Chem. Lett.*, **2011**, 22, 151-154.
143. Mirzazadeh, M.; Mahdavinia, G.H. Fast and Efficient Synthesis of 4-Arylidene-3-phenylisoxazol-5-ones. *E-J. Chem.*, **2012**, 9(1), 425-429.
144. Vekariya, R.H.; Patel, K.D.; Patel, H.D. Fruit juice of *Citrus limon* as a biodegradable and reusable catalyst for facile, ecofriendly and green synthesis of 3,4-disubstituted isoxazol-5(4*H*)-ones and dihydropyrano[2,3-*c*]-prazole derivatives. *Res Chem Intermed*, **2016**, 42, 7559-7579.
145. Pareek, A.K.; Joseph, P.E.; Seth, D.S. Novel synthesis and spectral characterization of some new substituted pyrazolones and isoxazolone. *Orient. J. Chem.*, **2009**, 25(4), 1087-1091.
146. Noël, R.; Gembus, V.; Levacher, V.; Brière. Organocatalysed synthesis of isoxazolines initiated by a chemoselective oxa-Michael reaction of *N*-BocNHOH. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 1245-1249.
147. Liu, Y.; Yang, X.; Yang, L.; Song, R.; Li J. Silver-mediated radical cyclization: construction of Δ^2 -isoxazolines from α -halo ketoximes and 1,3-dicarbonyl compounds. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 6906-6908.
148. Baldwin, J. E. Rules for ring closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 18, 734-736.
149. Gilmore, K., Alabugin, I. V. Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure. *Chem. Rev.*, **2011**, 111(11), 6513-6556.
150. Gilmore, K., Mohamed, R. K., Alabugin, I. V. The Baldwin Rules: revised and extended. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2016**, 6 (5), 487-514.
151. Balaban, A.T. Reaction of pyrylium salts with nucleophiles-VII. Conversion of 2,4,6-triphenylpyrylium into isoxazole or pyrazole derivatives by hydroxylamine or phenylhydrazine. *Tetrahedron*, **1968**, 24, 5059-5065.
152. Balaban, A.T. Reaction of pyrylium salts with nucleophiles-IX. Formation of 1,2-diazepine or 2-pyrazoline derivatives from 2,4,6-triphenylpyrylium salts and hydroxylamine. *Tetrahedron*, **1970**, 26, 739-742.
153. Uncuta, C.; Tudose, A.; Căproiu, M.T.; Plăveti, M.; Kakou-Yau, R. Beckmann and Cyclization Reactions of δ -Oxo- α,β Unsaturated Ketoximes

- obtained from Pyrylium Salts and Hydroxylamine. Formation of 2-Aryl(or Alkyl)amino-4,6-disubstituted Pyrylium Salts. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 15011-15024.
154. Uncuta, C.; Tudose, A.; Căproiu, M.T.; Udrea, S.; Roussel, C. Correction to Withdrawn Article. Cyclization Products of δ -Oxo- α,β Unsaturated Ketoxime During Reaction with Hydrochloric Acid in Anhydrous Diethyl Ether. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1789-1795.
155. Norman, A.; Shurrush, K.; Calleroz, A.; Mosher, M. A tandem oximation-cyclization route to Δ^2 -isoxazolines. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6849-6851.
156. Schmidt, E.; Tatarinova, I.; Ivanova, E.; Zorina N.; Ushakov, I.; Trofimov, B. A One-Pot Approach to Δ^2 -Isoxazolines from Ketones and Arylacetylenes. *Org. Lett.*, **2013**, *15(1)*, 104-107.
157. Kobychiev, V. B., Pradedova, A. G., Trofimov, B. A. A one-pot assembly of Δ^2 -isoxazolines from ketones, aryl acetylenes and hydroxylamine: Revisiting the mechanism in terms of quantum chemistry. *J. Mol. Struct.*, **2021**, 1246, 1-11
158. Zieliński, W. Studia nad syntezą N-acylostyryloamin i ich cyklizacją do pochodnych izochinoliny. *Zeszyty Politechniki Śląskiej*, **1981**, *101*.
159. Ellefsen, P. R., Gordon, L. Dissociation Constants and Ultraviolet Spectra of the Conjugate Acids of Oximes. *Talanta*, **1967**, *14*, 409-415.
160. Kikuchi, K.; Maki, Y.; Hayashi, M.; Murakosh, N. The Oxidative Cyclization of α,β -Unsaturated Ketoximes. *Heterocycles*, **1978**, *11(1)*, 187-190.
161. Wei, Q.; Chen, J. R.; Hu, X. Q.; Yang, X. C.; Lu, Bin; Xiao, W. J. Photocatalytic Radical Trifluoromethylation/Cyclization Cascade: Synthesis of CF₃-Containing Pyrazolines and Isoxazolines. *Org. Lett.*, **2015**, *17(18)*, 4464-4467.
162. Chen, F., Zhu, F.; Liu, R. H.; Yu, W.; Han, B. Iminoxyl Radical-Promoted Oxycyanation and Aminocyanation of Unactivated Alkenes: Synthesis of Cyano-Featured Isoxazolines and Cyclic Nitrones. *Org. Lett.*, **2017**, *19(12)*, 3255-3258.
163. Raban, M., Jones, F. B., Carlson, E. H., Banucci, E., LeBel, N. A. Stereochemistry at trivalent nitrogen. VIII. Steric and solvent effects on slow nitrogen inversion in an isoxazolidine. *The Journal of Organic Chemistry*, **1970**, *35(5)*, 1496-1499.

164. Hassan, A., Wazeer, M. I., Perzanowski, H. P., Ali, S. A. Nitrogen inversion and N-O bond rotation in some hydroxylamine and isoxazolidine derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997** 411-418.
165. Ali, S. A., Hassan, A., Wazeer, M. I. M. NMR study of the anomeric effect and nitrogen inversion in some isoxazolidines. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol.*, **1995**, *51*, 2279-2287.
166. Ali, S. A., Wazeer, M. I. M., Fettouhi, M. B., Iman, M. Z. N. Nitrogen inversion process in some camphor-based isoxazolidines. *ARKIVOC*, **2008**, *XVI*, 255-267.
167. Kuprianowicz, M., Kaźmierczak, M., Wójtowicz-Rachel H., The nitrogen inversion in fused isoxazolidinyl derivatives of substituted uracil: synthesis, NMR and computational analysis. *Struct Chem*, **2016**, *27*, 1265–1278.
168. Noda, H., Shinasaki, M. On the Nitrogen Inversion of Isoxazolidin-5-ones. *Chem. Pharm. Bull.*, **2019**, *67*, 1248–1249.
169. Drosik, O. K., Suwiński, W. J. The Formation of 2-Isoxazolines in the Reactions of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Hydroxylamine and its Derivatives-A Critical Review. *Curr. Org. Chem.*, **2018**, *22*(4), 345-361.
170. Fleck, H. *Über die Kondensationsprodukte des Benzalacetophenons mit freiem Hydroxylamin*. PhD thesis, The Leipzig University, **1903**.
171. Kamps, J. J. A. G., Belle, R., Mecinović, J. Hydroxylamine as an oxygen nucleophile: substitution of sulfonamide by a hydroxyl group in benzothiazole-2-sulfonamides. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 1103-1108.
172. Maziarz, K., Ball D. W. Basic thermochemical properties of NH_2NHOH and NH_2ONH_2 : new potential fuels? *J. Mol. Struct.*, **2002**, *577*, 213-218.
173. Gu, N. X., Oyala, P. H., Peters, J. C. Hadrazine Formation via Coupling of a Ni(III)- NH_2 Radical. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*(8), 4009-4013.
174. Aljaf, K. K., Amin, A. A., Hussain, F. H. S., Quadrelli, P. Diethylaminoethyl cellulose (DEAE-C): applications in chromatography and organic synthesis. *ARKIVOC*, **2020**, 153-179.
175. Takeuchi, Y., Furosaki, F. (1977). The Chemistry of Isoxazolidines. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1977**, *21*, 207–251.

176. Berthet, M.; Cheviet, T.; Dujardin, G.; Parrot, I.; Martinez, J. Isoxazolidine: A Privileged Scaffold for Organic and Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.*, **2016**, *116* (24), 15235-15283.
177. Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. 1,3-Aminoalcohols and Their Derivatives in Asymmetric Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767-796.
178. Itoh, N. Bischler-Napieralski Reaction in Phosphorus Pentoxide-Pyridine. IV. Synthesis of 1-Acetyloisoquinoline Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **1960**, *8*, 441-444
179. Grashey, R.; Huisgen, R.; Leitermann, H. 1,3-Dipolare Additionen Der Nitronen. *Tetrahedron Lett.*, **1960**, *1*, 9-13.
180. Aouadi, K.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. Cycloaddition of a Chiral Nitronen to Allylic Motifs: An Access to Enantiopure Sugar-Based Amino Acids Displaying a Stable Glycosidic Bond and to 4(S)-4-Hydroxy-L-Ornithine. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 1762-1768.
181. Chakraborty, C.; Vyavahare, V. P.; Dhavale, D. D. IntraMolecular Nitronen-olefin Cycloaddition of D-Glucose Derived Allylic Alcohol: Synthesis of New Aminocyclohexitols. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11984-11990.
182. Bates, R. W.; Khanizeman, R. N.; Hirao, H.; Tay, Y. S.; Sae-Lao, P. A Total Synthesis of (+)-Negamycin through Isoxazolidine Allylation. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 4879-4884.
183. Yadav, S.; Taylor, C. M. Synthesis of Orthogonally Protected (2S)-2-Amino-Adipic Acid (α -AAA) and (2S,4R)-2-Amino-4-Hydroxyadipic Acid (Ahad). *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5401-5409.
184. Evans, D. A.; Song H.-J.; Fandrick, K. R. Enantioselective Nitronen Cycloadditions of α,β -Unsaturated 2-Acyl Imidazoles Catalyzed by Bis(oxazoliny)pyridine-Cerium(IV) Triflate Complexes. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3351-3354.
185. Piotrowska, D. G.; Głowacka, I. E. Enantioselective Synthesis of Phosphonate Analogues of (R)- and (S)-Homoserine. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2787-2790.
186. Argyropoulos, N. G.; Sarli, V. C. Synthesis of a Branched Chain Aza-C-Disaccharide via the Cycloaddition of a Chiral Nitronen to an Alkene, Both Sugar Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4237-4240.

187. Vasella, A. Stereoselektivität Und Reaktivität Bei Der 1,3-Dipolaren Cycloaddition Chiraler N-(Alkoxyalkyl)nitronen. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 1273-1295.
188. Vasella, A.; Voefray, R. Asymmetric-Synthesis of a New Proline Analog. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, *3*, 97-98.
189. Lebel, N.; Whang, J. The Addition of Nitrones to Olefins - a New Route to Isoxazolidines. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 6334-6335.
190. Budzińska, A.; Sas, W. Preparation of Highly Substituted 7-Oxa-1-azabicyclo[2.2.1]heptanes from 4-Nitro-1-Butene Derivatives. Route to Polysubstituted Piperidines. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2021-2030.
191. Huisgen, R.; Grashey, R.; Hauck, H.; Seidl, H. 1,3-Dipolare Cycloadditionen, XLI. Anlagerung Der Nitronen an Styrol; Orientierung Und Räumlicher Ablauf. *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 2548-2558.
192. Höck, S.; Koch, F.; Borschberg, H.-J. Chirality Transfer in an Ireland-Claisen Rearrangement: A New Approach toward the Iboga Alkaloids. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1801-1808.
193. Cid, P.; Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E.; Soria, A. Preparation of Intermediates for the Synthesis of Polycyclic Alkaloids: A New Access to the Azabicyclic Core of the Stemonal Alkaloids. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 4215-4233.
194. Lahiri, R.; Palanivel, A.; Kulkarni, S. A.; Vankar, Y. D. Synthesis of Isofagomine-Pyrrolidine Hybrid Sugars and Analogues of (-)-Stevamine and (+)-Hyacinthacine C5 Using 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 10786-10800.
195. Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. Synthesis of Trifluoromethylated Isoxazolidines: 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrosoarenes, (Trifluoromethyl)diazomethane, and Alkenes. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3166-3169.
196. Boruah, M.; Konwar, D. Zn-AlCl₃·6H₂O-THF System: A Mild and Convenient Reducing Agent for Isoxazolidines to 1,3-Amino Alcohols. *J. Chem. Res.*, **2000**, *2000*, 232-233.
197. Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Guarna, A.; De Sarlo, F. 1,3-Aminoalcohols by Reductive Cleavage of Isoxazolidines with Molybdenum Hexacarbonyl. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3351-3354.

198. Shibue, T.; Hirai, T.; Okamoto, I.; Morita, N.; Masu, H.; Azumaya, I.; Tamura, O. Stereoselective Synthesis of Tubuvaline Methyl Ester and Tubuphenylalanine, Components of Tubulysins, Tubulin Polymerization Inhibitors. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3845-3848.
199. Kaliappan, K. P.; Das, P.; Kumar, N. Design and Synthesis of Novel Oxa-Bridged Isoxazolidines and 1,3-Aminoalcohols. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3037-3040.
200. Sancibrao, P.; Karila, D.; Kouklovsky, C.; Vincent, G.; Vincent, G. Synthetic Approaches to Racemic Porantheridine and 8-Epihalosaline via a Nitroso Diels-Alder Cycloaddition/Ring-Rearrangement Metathesis Sequence. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4333-4336.
201. Chatterjee, I.; Fröhlich, R.; Studer, A. Formation of Isoxazolidines by Enantioselective Copper-Catalyzed Annulation of 2-Nitrosopyridine with Allylstannanes. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11257-11260.
202. Boruah, M.; Konwar, D. Water Promoted Iodotrimethyl Silane Reactions: Reductive Cleavage of Isoxazolidines and 2,1-Benzisoxazoles to γ -Amino Alcohols and O-Aminobenzophenones. *J. Chem. Res.*, **2002**, *2002*, 601-603.
203. Pan, S.; Amankulor, N. M.; Zhao, K. Syntheses of Isoxazolinyl and Isoxazolidinyl Nucleoside Analogues. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6587-6604.
204. Romeo, G.; Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Merino, P. Chemical Synthesis of Heterocyclic-Sugar Nucleoside Analogues. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3337-3370.
205. Kokosza, K.; Piotrowska, D. G. Isoxazolidine analogues of nucleosides. *Wiad. Chem.*, **2012**, *66*, 1041-1070.
206. Kokosza, K.; Balzarini, J.; Piotrowska, D. G.; Design. Synthesis, Antiviral and Cytostatic Evaluation of Novel Isoxazolidine Nucleotide Analogues with a Carbamoyl Linker. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 1097-1108.
207. Piotrowska, D. G.; Balzarini, J.; Głowacka, I. E. Design, Synthesis, Antiviral and Cytostatic Evaluation of Novel Isoxazolidine Nucleotide Analogues with a 1,2,3-Triazole Linker. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *47*, 501-509.

208. Culberston, T. P.; Moersch, G. W.; Neuklis, W. A. The Synthesis of Steroidal 16 α ,17 α -Fused Isoxazolines and Isoxazolidines. *J. Heterocycl. Chem.*, **1964**, *1*, 280-287.
209. Camoutsis, C.; Nikolaropoulos, S. Steroidal Isoxazoles, Isoxazolines and Isoxazolidines. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, *35*, 731-759.
210. Green, M.; Tiberi, R.; Friary, R.; Lutsky, B.; Berkenkoph, J.; Fernandez, X.; Monahan, M. Synthesis and Topical Anti-Inflammatory Activity of Some Steroidal “[16- α ,17- α -D]isoxazolidines. *J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 1492-1495.
211. Rescifina, A.; Varrica, M.G.; Carnovale, C.; Romeo, G.; Chiacchio, U. Isoxazolidinyl polycyclic aromatic hydrocarbons as DNA-intercalating antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 129-136.
212. Rescifina, A.; Varrica, M.G.; Carnovale, C.; Romeo, G.; Chiacchio, U. Novel Isoxazole Polycyclic Aromatic Hydrocarbons as DNA-Intercalating Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *51*, 163-173.
213. Rescifina, A.; Chiachcio, M. A.; Corsaro, A.; De Clercq, E.; Iannazzo, D.; Mastino, A.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R.; Valveri, V. Synthesis and Biological Activity of Isoxazolidinyl Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Potential DNA Intercalators. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 709-715.
214. Rescifina, A.; Zagni, C.; Romeo, G.; Sortino, S. Synthesis and Biological Activity of Novel Bifunctional Isoxazolidinyl Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 4978-4984.
215. Loh, B.; Vozzolo, L.; Mok, B.; Lee, C. C.; Fitzmaurice, R. J.; Caddick, S.; Fassati, A. Inhibition of HIV-1 Replication by Isoxazolidine and Isoxazole Sulfonamides. *Chem. Biol. Drug Des.*, **2010**, *75*, 461-474.
216. Lynch, C. L.; Gentry, A. L.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Malkowitz, L.; Springer, M. S.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A.; Siciliano, S. J. CCR5 Antagonists: Bicyclic Isoxazolidines as Conformationally Constrained N1-Substituted Pyrrolidines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 677-679.
217. Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dubhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta, M. S.; Gadhwe, S. The Biology and Chemistry of Antifungal Agents: A Review. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 5678-5698.
218. Chen, F.; Han, P.; Liu, P.; Si, N.; Liu, J.; Liu, X. Activity of the Novel Fungicide SYP-Z048 against Plant Pathogens. *Sci. Rep.*, **2014**, *4*, 6473.

219. Sadashiva, M. P.; Mallesha, H.; Hitesh, N. A.; Rangappa, K. S. Synthesis and Microbial Inhibition Study of Novel 5-Imidazolyl Substituted Isoxazolidines. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 6389-6395.
220. Ravi Kumar, K. R.; Mallesha, H.; Basappa; Rangappa, K. S. Synthesis of Novel Isoxazolidine Derivatives and Studies for Their Antifungal Properties. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 613-619.
221. Ali, S. A.; Saeed, M. T.; Rahman, S. U. The Isoxazolidines: A New Class of Corrosion Inhibitors of Mild Steel in Acidic Medium. *Corros. Sci.*, **2003**, *45*, 253-266.
222. Ali, S. A., Al-Muallem, H. A.; Rahman, S. U.; Saeed, M. T. Bis-Isoxazolidines: A New Class of Corrosion Inhibitors of Mild Steel in Acidic Media. *Corros. Sci.*, **2008**, *50*, 3070-3077.
223. Nagireddy, J. J. R.; Raheem, M.A.; Haner, J.; Tam, W. Methods of Cleavage of 2-Isoxazolines. *Curr. Org. Synth.*, **2011**, *8*, 659-700.
224. Imran, M.; Khan S.A.; Siddiqui, N. Therapeutic Potential of 2-Isoxazolines. *Indian J. Pharm. Sci.*, **2004**, *66*(4), 337-381.
225. Prajapati, S. K.; Shrivastava, S.; Bihade, U.; Gupta, A. K.; Naidu, V. G. M.; Banarjee, U. C., Babu, B. N. Synthesis and biological evaluation of novel Δ^2 -isoxazoline fused cyclopentane derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents. *Med. Chem. Commun.*, **2015**, *6*, 839-845.
226. Castellano, S.; Kuck, D.; Viviano, M.; Yoo, J.; López-Vallejo, F.; Conti, P.; Tamborini, L.; Pinto, A.; Medina-Franco, J. L.; Sbardella, G. Synthesis and Biochemical Evaluation of Δ^2 -Isoxazoline Derivatives as DNA Methyltransferase 1 Inhibitors. *J. J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 7663-7677.
227. Lam, P. Y. S.; Adams, J. J.; Clark, C. G.; Calhoun, W.J.; Luetgen, J. M.; Knabb, R. M.; Wexler, R. R. Discovery of 3-Amino-4-Chlorophenyl P1 as a novel and potent benzamidine mimic via solid-phase synthesis of an isoxazoline library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1795-1799.
228. Pruitt, J. R.; Pinto, D. J.; Estrella, M. J.; Bostrom, L. L.; Knabb, R. M.; Wong, P. C.; Wright, M. R.; Wexler, R. R. Isoxazolines and isoxazoles as factor Xa inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 685-689.
229. Sammelson, R. E.; Ma, T.; Galiotta, L. J. V.; Verkman, A. S.; Kurtha, M. J. 3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and isoxazolines: synthesis and evaluation as CFTR activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2509-2512.

230. Poutianinen, P. K.; Venäläinen, T. A.; Peräkylä, M.; Matilainen, J. M.; Väisänen, S.; Honkakoski, P.; Laatikainen, R.; Pulkkinen, J. T. Synthesis and biological evaluation of phenolic 4,5-dihydroisoxazoles and 3-hydroxy ketones as estrogen receptor and agonists. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 3437-3447.
231. Kaur, K.; Kumar, V.; Sharma, A. K.; Gupta, G. K. Isoxazoline containing natural products as anticancer agents: A review. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *77*, 121-133.
232. Ismail, T.; Shafi, S.; Singh, S.; Sidiq, T.; Khajuria, A.; Rouf, A.; Yadav, M.; Saikam, V.; Singh, P. P.; Alam, M. S.; Synthesis and immunopotentiating activity of novel isoxazoline functionalized coumarins. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *123*, 90-104.
233. Triandafillidi, I.; Kokotos, C. G. Green Organocatalytic Synthesis of Isoxazolines via a One-Pot Oxidation of Allyloximes. *Org. Lett.*, **2017**, *19*(2), 376-379.
234. Mehta, K. V. Studies on some Isoxazoline-Azo Compounds as their Colourant Performance and Fastness evaluation on Synthetic Fabric. *Int. J. ChemTech Res.*, **2012**, *4*, 409-414.
235. Walunj, Y., Mhaske, P., Kulkarni, P. Application, Reactivity and Synthesis of Isoxazole Derivatives. *Mini Rev. Org. Chem.*, **2021**, *18*(1), 55-77.
236. Rashid, S. O. *Synthesis and biological evaluation of isoxazole derivatives as pre-mRNA splicing inhibitors*. PhD Thesis, The University of Manchester, **2016**.
237. Sysak, A., Obmińska-Mrukowicz, B. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *137*, 292-309.
238. Zhu, J., Mo, J., Lin, H., Chen, Y., Sun, H. The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry. *Bioorg. & Med. Chem.*, **2018**, *26*(12), 3065-3075.
239. Arya G. C., Kaur K., Jaitak V., Isoxazole derivatives as anticancer agent: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, *221*, 1-32.
240. Agrawal, N., Mishra, P. The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs. *Med. Chem. Res.*, **2018**, *25*(5), 1309-1344.

241. Perlin, A. S., Casu, B., Koch, H. J. Configurational and conformational influences on the carbon-13 chemical shifts of some carbohydrates. *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 2596-2606.
242. Motorina, I. A., Sviridova, L. A. Synthesis and properties of functionally substituted 1,2-azolidines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1992**, *28*, 689-707.
243. Falborg, L., Jørgensen, K. A. Asymmetric titanium-catalysed Micheal addition of O-benzylhydroxylamine to α,β -unsaturated carbonyl compounds” synthesis of β -ammino acid precursors. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1996**, *1*(23), 2823-2826.
244. Pettersen, D., Piana, F., Bernardi, M., Fini, F., Fochi, M., Sgarzani, V., Ricci, A. Organocatalytic asymmetric aza-Micheal reaction: enantioselective addition of O-benzylhydroxylamine to chalcones. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*(44), 7805-7808.
245. Hayama, N., Azuma, t., Kobayashi, Y., Takemoto, Y. Chiral Integrated Catalysts Composed of Bifunctional Thiourea and Arylboronic Acid: Asymmetric Aza-Michael Addition of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids. *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, *64*, 704-717.
246. Halder, R. New Enantioselective Routes to Nitrogen Containing Compounds: Catalytic Asymmetric aza-Micheal and aza-Henry Reactions. PhD Thesis, Universidad del Pais Vasco, Spain, 2006.