



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

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim

Badania podjęte w 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 ataku nukleofila oraz jego formy.

W przeprowadzonych badaniach nad reakcjami α,β -nienasyconych ketonów z hydroksyloaminą uzyskano dwa rodzaje produktów heterocyklicznych: pochodne 2-izoksazoliny (dwoma różnymi metodami z wydajnościami 43 – 94 %) oraz pochodne 5-hydroksyizoksazolidyny (z wydajnościami 17 – 84 %). W obu przypadkach konieczny był duży nadmiar molowy chlorowodoru hydroksyloaminy oraz zasady.

Dla 5-hydroksyizoksazolidyn najlepszą zasadą okazał się być 2-amino-2-(hydroksymetylo)propano-1,3-diol (TRIS) w temperaturze pokojowej. Struktura uzyskanych 5-hydroksyizoksazolidyn została potwierdzona analizą 2D NMR oraz reakcjami chemicznymi (reakcje eliminacji oraz acylacji). Otrzymane 5-hydroksyizoksazolidyny są mieszaniną diastereomeryczną nierozdzielalną, ze względu na występującą tautomerię liniowo-pierścieniową, pseudorotację pierścienia pięcioczłonowego oraz inwersję atomu azotu. Aktywnym centrum nukleofilowym w przypadku syntezy 5-hydroksyizoksazolin jest atom azotu hydroksyloaminy, który atakuje wiązanie etylenowe (a dokładniej węgiel β) enonu. W ten sposób powstaje β -hydroksyloaminoketon, który ulega cyklizacji do pierścienia 5-hydroksyizoksazolidyny. Wspomniany powyżej keton jest zarazem formą liniową 5-hydroksyizoksazolidyn. W wyniku reakcji dwuetapowej uzyskano również 4-izoksazolinę, której do tej pory wychodząc wprost z enonów nie udało się uzyskać. Pierwszy etap reakcji polega na otrzymaniu 5-hydroksyizoksazolidyny, która następnie w środowisku TFA ulega eliminacji do 4-izoksazoliny.

Pochodne 2-izoksazoliny zostały otrzymane dwoma metodami – bezpośrednią i pośrednią. W przypadku metody bezpośredniej wyjściowymi substratami są enon i chlorowodorek hydroksyloaminy, a zastosowana zasada to wodorotlenek sodu w temperaturze wrzenia medium reakcyjnego (wydajność 43 – 94 %).

Podczas badań ustalono, że α,β -nienasycone oksymy nie są produktami pośrednimi w reakcji powstawania 2-izoksazolin w środowisku zasadowym. Dodatkowo α,β -nienasycone oksymy nie ulegają reakcji nawet, gdy w medium reakcyjnym oprócz zasady znajduje się chlorowodorek hydroksyloaminy. Cyklizacja α,β -nienasyconych oksymów jest możliwa dopiero w kwasie siarkowym – jest to metoda pośrednia syntezy 2-izoksazolin (wydajność 55 – 84 %).

Oprócz wykluczenia α,β -nienasyconych oksymów jako produktów pośrednich, wykluczono także 3-hydroksyizoksazolidyny, czyli ścieżkę, w której centrum nukleofilowym jest atom tlenu. W mieszaninie poreakcyjnej znaleziono między innymi β -hydroksyaminooksym, który może być produktem pośrednim w syntezie 2-izoksazolin. Niezależnie od 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 produktu tego nie zaobserwowano. Powstały anion ze względu na bliskość układu aromatycznego może ulegać stabilizacji rezonansowej, w której forma kanoniczna przyjmuje pośrednio postać β,γ -nienasyconego oksymu, a O -anion β,γ -nienasyconego oksymu posiada o wiele niższą barierę energetyczną potrzebną do zamknięcia pierścienia niż analogiczny O -anion α,β -nienasyconego oksymu.