

Mgr inż. Danuta Mostowicz
Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
Zakład IV
Pracownia Związków Biologicznie Czynnych

ASYMETRYCZNA SYNTEZA OKSAZYRYDYN

Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej Polskiej
Akademii Nauk celem uzyskania stopnia
doktora nauk chemicznych.

Promotor
Prof. dr hab. Czesław Bełżecki

Warszawa 1975

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.101/75



80000000109600



Boy 101/75

Promotorowi

Profesorowi dr hab.

Czesławowi Bełżeckiemu

składam serdeczne podziękowania
za wskazanie tematu pracy i opiekę
naukową w czasie jej realizacji.

S P I S T R E Ś C I

	str.
1. WSTĘP	1
2. CZĘŚĆ OGÓLNA.....	2
2.1. Zasady Schiffa.....	3
2.1.1. Metody syntezy.....	3
2.1.2. Izomeria geometryczna imin.....	4
2.1.3. Rozdział równowagowy izomerów E-Z imin.....	7
2.2. Oksazyrydyny.....	10
2.2.1. Metody otrzymywania.....	11
2.2.2. Mechanizm utleniania imin nadkwasami.....	12
2.2.3. Reaktywność oksazyrydyn.....	15
2.3. Trwałość konfiguracyjna trójwiązalnego azotu.....	18
2.3.1. Zjawisko inwersji.....	18
2.3.2. Inwersja piramidalna azotu.....	19
2.3.3. Związki zawierające trwałą strukturę piramidy na atomie azotu.....	21
2.3.4. Inwersja planarna.....	22
2.4. Dotychczasowe osiągnięcia w asymetrycznej synte- zie oksazyrydyn.....	22
3. WYNIKI WŁASNE.....	28
3.1. Wprowadzenie.....	29
3.2. Utlenianie zasad Schiffa otrzymanych z symetrycz- nych ketonów i optycznie czynnej aminy.....	30
3.3. Reakcja utleniania zasady Schiffa otrzymanej z aldehydu benzoesowego i R-/+/- α - metylobenzyl- aminy.....	33
3.4. Reakcja utleniania zasad Schiffa otrzymanych z aldehydów i /-/ mentyloaminy.....	38
3.4.1. Utlenianie N-benzylidenomentyloaminy.....	38
3.4.2. Utlenianie iminy otrzymanej z aldehydu izomasłowego i /-/ mentyloaminy.....	41
3.5. Utlenianie zasad Schiffa posiadających centrum chiralne związane z węglem iminowym.....	43
3.5.1. Utlenianie zasad Schiffa otrzymanych z kamfo- ry i achiralnych amin.....	43
3.6. Wpływ parametrów reakcji na wynik syntezy.....	47

3.6.1. Wpływ temperatury utleniania na skład izomerów....	48
3.6.2. Reakcja utleniania R-/-/-N-benzylideno- α-metylobenzyloaminy kwasem m-chloronad- benzoesowym prowadzona w różnych rozpuszczal- nikach.....	49
3.6.3. Kontrola kinetyczna w reakcji utleniania imin nadkwasami.....	49
3.7. Badania rentgenostrukturalne.....	51
3.7.1. Synteza 2-[/S/-α-metylobenzylo]-3-p-bromofeny- looksazyrydyny.....	51
3.7.2. Ustalenie konfiguracji absolutnej węgla i azotu w pierścieniu 2-[/S/-α-metylobenzylo]-3-p-bro- mofenylooksazyrydyny.....	54
4. DYSKUSJA WYNIKÓW	58
5. STRESZCZENIE.....	65
6. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	67
LITERATURA.....	84

1. W S T E P

Geneza, założenia i cel pracy.

Praca niniejsza została wykonana w Pracowni Związków Biologicznie Czynnych Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w latach 1972 - 1975.

Temat pracy: "Asymetryczna synteza oksazyrydyn" stanowi integralną część planowej tematyki Instytutu, a w szczególności wymienionej pracowni. Temat resortowy PAN-10-d-2 obejmuje reakcje syntezy asymetrycznej związków azotowych realizowane na drodze tworzenia nowego wiązania węgiel-azot, addycji do podwójnego wiązania C = N oraz cykloaddycji, w których jeden z reagentów jest chiralny.

Niniejsza praca dostarcza informacji związanych z asymetryczną syntezą oksazyrydyn.

Celem pracy było wykazanie, że zasady Schiffa zawierające chiralny podstawnik na atomie azotu lub centrum chiralne w sąsiedztwie węgla iminowego utleniane nadkwasem organicznym będą wykazywać preferencję przestrzenną w addycji atomu tlenu do jednej ze stron wiązania podwójnego C = N. W konsekwencji produktami reakcji powinny być dające się rozdzielić nieracemiczne, diastereomeryczne oksazyrydyny.

Metoda taka powinna stworzyć możliwość łatwego otrzymania optycznie czystych związków zawierających chiralny atom azotu, a tym samym umożliwić dalsze badania tak interesujących, a dotychczas trudno dostępnych modeli.

2. C Z E Ś Ć O G Ó L N A

Według definicji podanej przez Moshera i Morrisona ^{1/} synteza asymetryczna jest reakcją /a/ achiralnego./lecz prochiralnego/ substratu z chiralnym reagentem lub /b/ achiralnej /lecz prochiralnej/ grupy w chiralnym substracie z achiralnym reagentem zachodzącą w taki sposób, że stereoisomeryczne produkty /chiralne i nieracemiczne/ są tworzone w nierównych ilościach.

Optycznie czynne oksazyrydyny, otrzymywane były dotychczas w reakcji utleniania imin chiralnymi nadkwasami ^{2-6/}, a więc według sposobu /a/ powyższej definicji. Wydajności optyczne tej reakcji były na ogół rzędu 10%, a optycznie czyste związki wydzielano przez frakcjonowaną krystalizację mieszanin wzbogaconych w jeden z enancjomerów ^{6/}.

Wydawało się zatem, iż atrakcyjne będzie zrealizowanie syntezy asymetrycznej według sposobu /b/, tj. na drodze utleniania chiralnych imin achiralnym nadkwasem i stwierdzenie przydatności tej reakcji do otrzymywania optycznie czynnych oksazyrydyn.

Temat pracy obejmuje więc następujące zagadnienia teoretyczne:

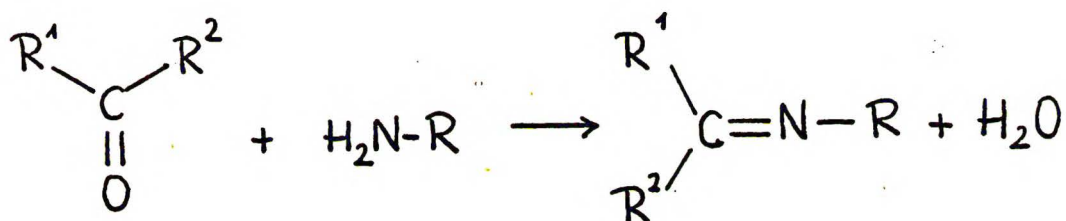
- 1/ Zasady Schiffa, metody otrzymywania, izomeria geometryczna E - Z.
- 2/ Synteza oksazyrydyn i ich reaktywność.
- 3/ Trwałość konfiguracyjna trójwiązalnego azotu.

4/ Dotychczasowe osiągnięcia w syntezie asymetrycznej oksazyrydyn.

2.1. ZASADY SCHIFFA

2.1.1. Metody syntezy

Zasady Schiffa /iminy/ są produktami kondensacji pierwszorzędowych amin ze związkami karbonylowymi 7-9/.



Powyższa reakcja katalizowana jest kwasami, a przesunięcie równowagi na prawo osiąga się przez usuwanie tworzącej się wody.

W zależności od charakteru stosowanej aminy i związku karbonylowego stosuje się różne metody eksperymentalne:

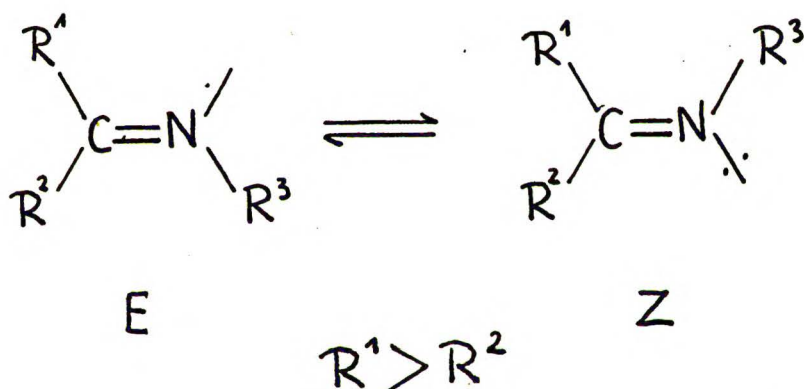
- a/ kondensacja aldehydów i ketonów z aminami prowadzona w obecności KOH, NaOH lub CaO jako środków pochłaniających wodę 10-13/;
- b/ synteza ketimin z zastosowaniem katalizatorów kwasowych /kwas p-toluenosulfonowy, POCl₃/ i azeotropowego usuwania wody 12-17/;
- c/ kondensacja aldehydów aromatycznych z aminami w metanolu lub benzenie 18,19/;

d/ metoda otrzymywania imin z ketonów arylowych oraz ketonów lub amin zatłoczonych przestrzennie z zastosowaniem $TiCl_4$ 13,20,21/;

e/ Synteza ketimin z zastosowaniem stałych katalizatorów o charakterze kwaśnym oraz sit molekularnych 22/.

2.1.2. Izomeria geometryczna imin

Obecność w cząsteczce zlokalizowanego wiązania $C = N$ pociąga za sobą możliwość wystąpienia izomerii geometrycznej E - Z



Rys. 1

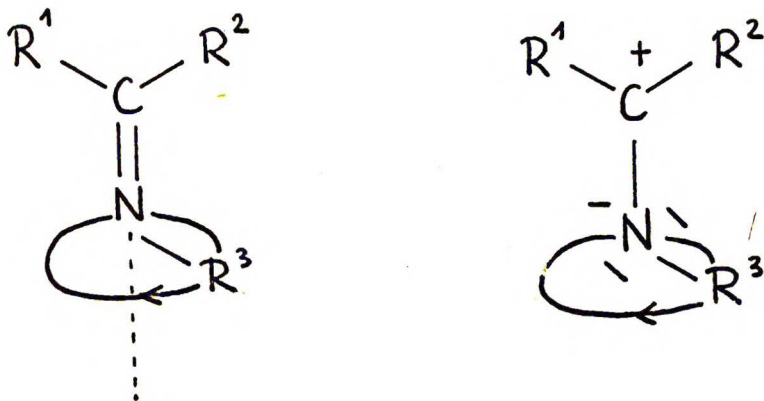
Interkonwersja izomerów może przebiegać na drodze różnych mechanizmów:

- rotacji wokół wiązania $C = N$
- inwersji planarnej azotu
- tautomeryzacji imina - enamina

M e c h a n i z m r o t a c y j n y

Podstawnik R^3 zatacza tor kołowy wokół osi wiązania $C - N$ /izomeryzacja "out of plane"/, zostaje przy tym zachowana

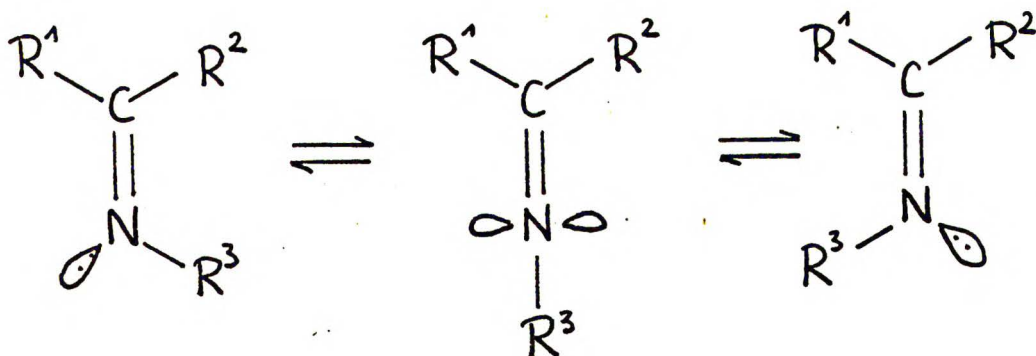
hybrydyzacja sp^2 atomu azotu 23/:



Stan przejściowy

Proces rotacji ułatwia polaryzacja wiązania $C = N$.

Mechanizm inwersyjny
Wiązanie $N - R^3$ przemieszcza się w płaszczyźnie wiązania $C = N$ /izomeryzacja "in plane"/ poprzez liniowy stan przejściowy:



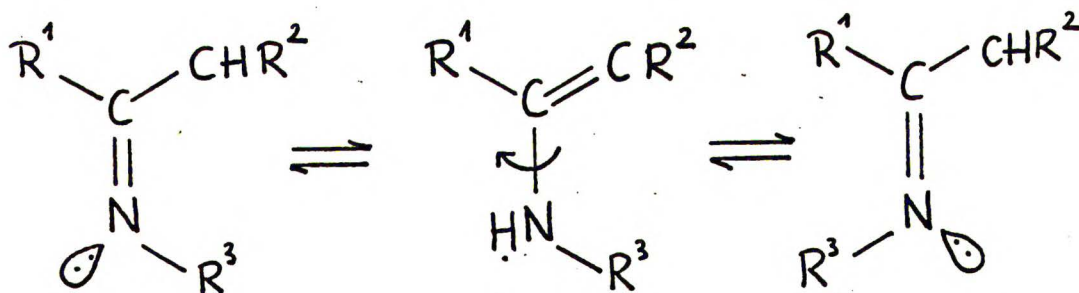
Proces ten definiuje się jako inwersję planarną 23,24/.

Odmianą izomeryzacji "in plane" jest mechanizm pośredni /"inversionlike"/ zaproponowany dla izomeryzacji N-sulfonyloimin ^{25/}.

Mechanizm mieszany, łączący w sobie cechy rotacji i inwersji przyjmuje się dla izomeryzacji karboduimidów ^{26/}. Oba te procesy zachodzą tam równocześnie poprzez stany przejściowe niewiele różniące się energią.

T a u t o m e r y z a c j a i m i n a - e n a m i n a

Mechanizm ten można rozważać tylko wtedy, gdy imina zawiera podstawnik C - alkilowy z jednym przynajmniej atomem wodoru ^{27/}. Izomeryzacja związana jest bowiem z przeniesieniem tego protonu do azotu, przemieszczeniem podwójnego wiązania i rotacją wokół wiązania pojedynczego C - N



Stwierdzono, że izomeryzacja imin zachodzi według mechanizmu inwersyjnego. Potwierdzają to następujące dane eksperymentalne ^{23,24/}:

- stałe Hammetta dla reakcji izomeryzacji N-arylopodstawionych imin są znacznie większe niż dla podstawników

- w pierścieniu połączonym z iminowym atomem węgla;
- duże grupy w pozycjach orto N-aryloimin ułatwiają proces izomeryzacji, co związane jest ze zmniejszeniem zawady przestrzennej w liniowym stanie przejściowym inwersji;
 - polarność rozpuszczalnika nie ma wpływu na szybkość procesu izomeryzacji. Wysoce polarny stan przejściowy /mechanizm rotacyjny/ powinien być faworyzowany przez rozpuszczalniki polarne;
 - hamujący wpływ rozpuszczalników protycznych na szybkość izomeryzacji może być wyjaśniony przez protonowanie lub wiązanie wodorowe z wolną parą, która bierze udział w inwersji.

2.1.3. Równowaga izomerów E - Z imin

Stan równowagi izomerów E - Z /rys.1/ interpretuje się w kategoriach oddziaływań niewiązących i efektów elektronowych podstawników 17,23,24,27-29/.

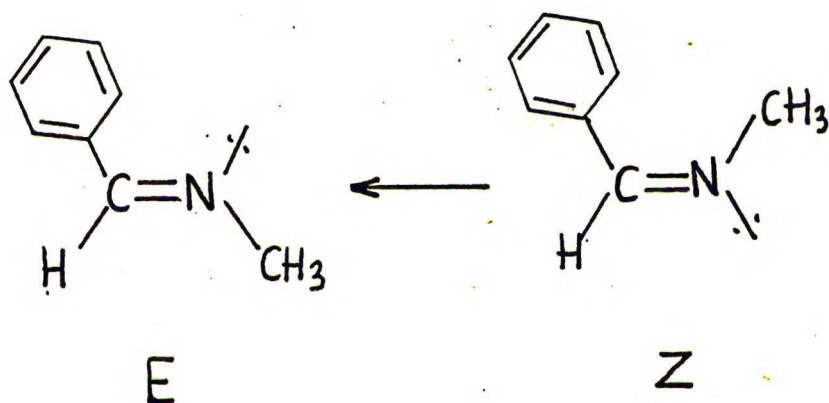
Ogólnie przyjmuje się, że większa grupa na iminowym atomie węgla wykazuje tendencję do zajmowania pozycji trans w stosunku do podstawnika na azocie.

Zależność ta spełniana jest dla prostych, alifatycznych /trójalkilowych imin/, tzn. równowaga przesunięta jest na korzyść izomeru E.

W pewnych przypadkach odstępstwa od przyjętej reguły uzasadnione są wpływem efektów sterycznych i elektronowych podstawników.

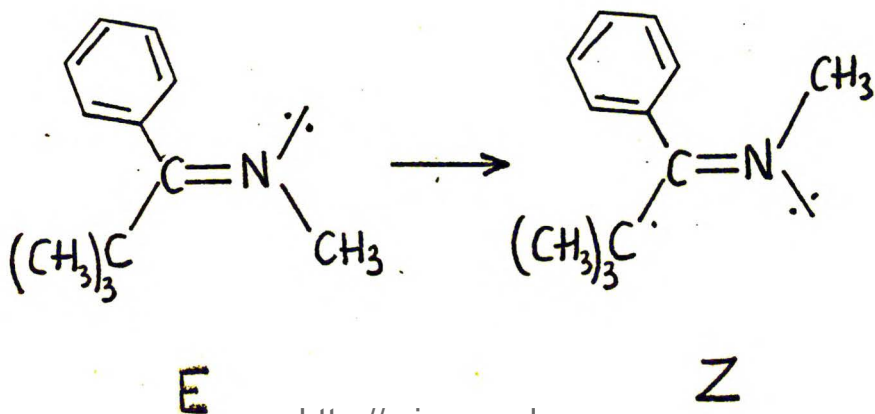
a/ Efekty steryczne

W procesie inwersji planarnej przejście ze stanu podstawowego do liniowego stanu przejściowego zmniejsza oddziaływania przestrzenne między podstawnikami. Wzrost rozmiarów podstawników będzie zatem powodował obniżenie bariery inwersji czyli przyspieszał proces izomeryzacji. Przykładowo, silną preferencję izomeru E /100%/ w aldiminie



można przypisać oddziaływaniom odpychającym pierścienia fenyłowego i grupy N-metylowej w konfiguracji Z.

Zmiana wodoru na tert-butyl destabilizuje izomer E i przesuwa równowagę na korzyść izomeru Z.



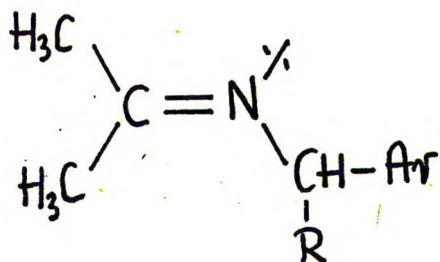
Podobne efekty /preferencję formy Z/ obserwuje się po wprowadzeniu podstawnika w pozycję orto C-arylowej grupy ^{17,23,29/}.

W przeciwieństwie do opisanych powyżej efektów związanych ze zmianą podstawnika na węglu iminowym, wprowadzenie nowych podstawników na azocie praktycznie nie wpływa na położenie stanu równowagi ^{29/}.

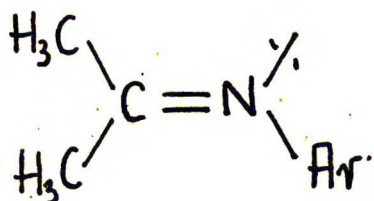
b/ Efektelektrowe

Wpływ czynników elektronowych na barierę inwersji planarnej azotu jest taki sam jak dla inwersji piramidalnej. W związkach N-arylowych płaszczyzna grupy arylowej rotuje względem płaszczyzny wiązania C = N - C co zmniejsza oddziaływania steryczne.

Taka konformacja umożliwia sprzężenie /p-p/π wolnej pary azotu z aromatycznym π systemem i prowadzi do zmniejszenia bariery inwersji ^{24/}.

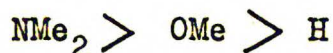


$$> 25 \frac{\text{kcal}}{\text{mol}}$$

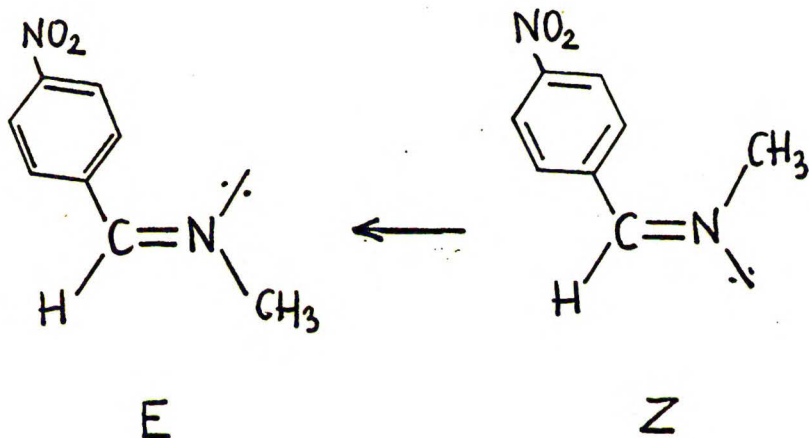


$$22.3 \frac{\text{kcal}}{\text{mol}}$$

Elektronodonorowe grupy w pozycji para w pierścieniu związanym z węglem iminowym dzięki efektowi rezonansu zwiększają barierę rotacji wokół wiązania C_{imin}-Aryl i przesuują równowagę na korzyść izomeru E w kolejności:



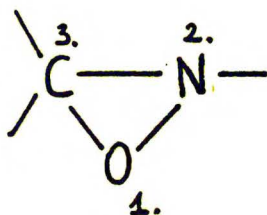
Podstawniki elektronoakceptorowe destabilizują izomer Z, np. dla poniższej iminy



Odpychanie między wolną parą na azocie i pierścieniem p-nitrofenylowym jest mniejsze niż dla iminy z niepodstawionym pierścieniem fenylowym, co faworyzuje izomer E ^{29/}.

2.2. OKSAZYRYDINY

Oksazyrydyny są to związki zawierające pierścień trójcłonowy zbudowany z węgla, azotu i tlenu

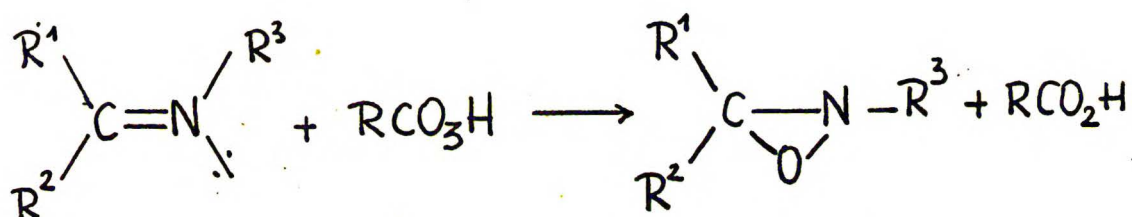


Ich synteza została zrealizowana w latach 1956 - 1957 niezależnie przez trzy różne grupy 30-33/.

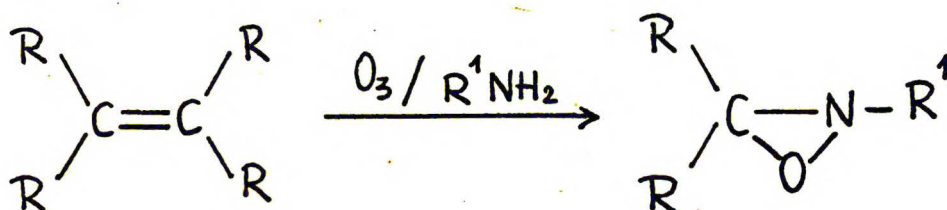
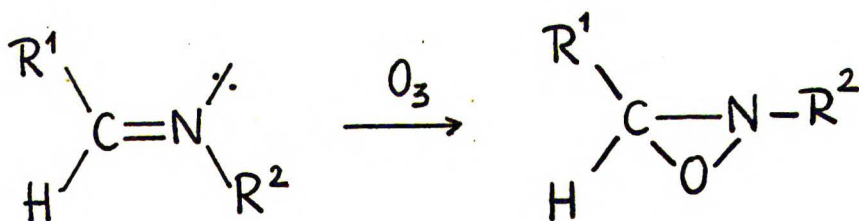
2.2.1. Metody otrzymywania

Istnieje kilka metod syntezy pierścienia oksazyrydynowego, a mianowicie:

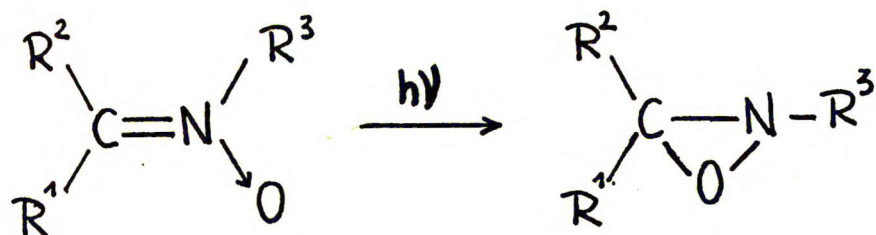
1. Utlenianie imin nadkwasami organicznymi 30-34/



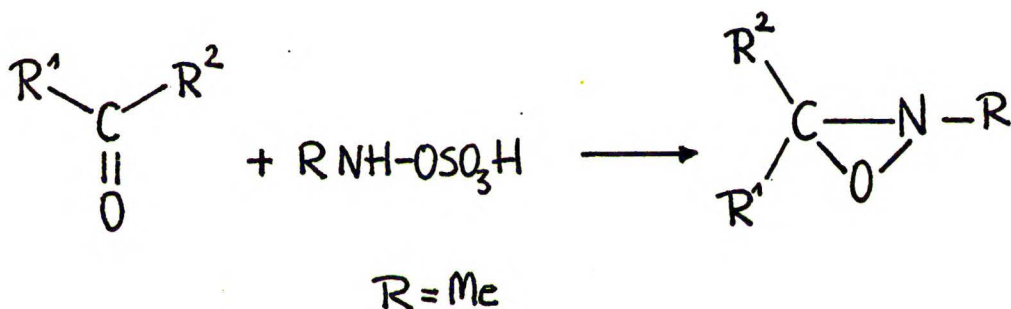
2. Ozonoliza aldimin 35/ lub olefin prowadzona w obecności pierwszorzędowych amin 36/



3. Fotochemiczna izomeryzacja nitronów ^{37/}



4. Reakcja aldehydów i ketonów z kwasem N-metylohydroksylo-
amino-O-sulfonowym ^{38/}



2.2.2. Mechanizm utleniania imin nadkwasami

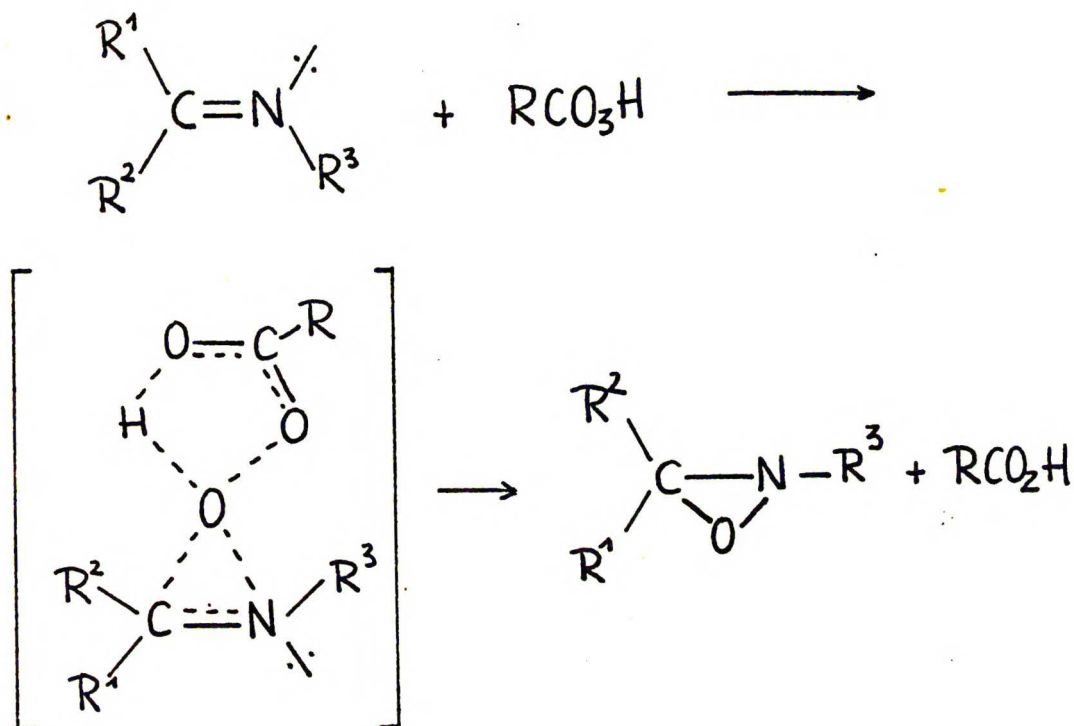
Najszerze zastosowanie jako metoda otrzymywania oksazyrydyn znalazło utlenianie imin nadkwasami.

Reakcję prowadzi się w lotnym rozpuszczalniku, w temperaturach na ogół bliskich 0°, a najczęściej stosowanymi odczynnikami utleniającymi są kwas nadoctowy i m-chloronadbenzoesowy.

Istnieją dwie koncepcje mechanizmu tej reakcji:

- mechanizm jednostopniowy, typu epoksydacji, polegają na elektrofilowym ataku "concerted" nadkwasu na

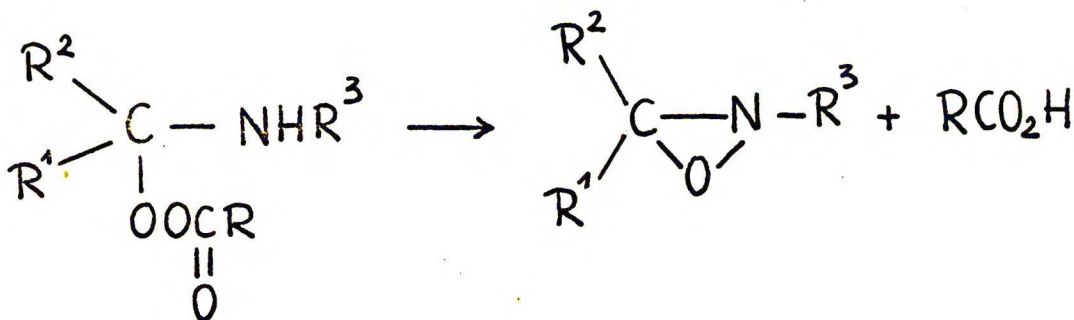
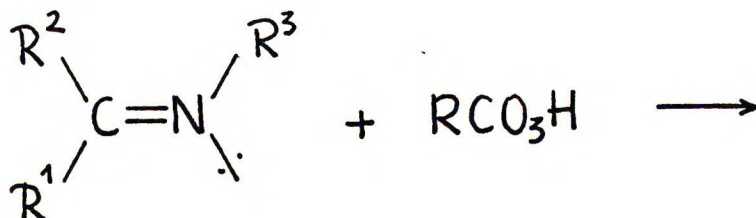
podwójne wiązanie C = N ^{39/}:



Istnieje także druga możliwość, która zakłada, że nowe wiązania tworzą się kolejno w dwu etapach.

- mechanizm dwustopniowy, typu Baeyer-Villiger'a obejmujący w pierwszym stadium katalizowaną kwasowo addycję cząsteczki nadkwasu do podwójnego wiązania C = N. W drugim etapie reakcja wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego S_N1 w otrzymanym addukcie prowadzi do zamknięcia pierścienia oksazyrydynowego.

Dotychczas nie osiągnięto jednoznacznego obrazu mechanizmu tej reakcji. W świetle ostatnich prac ^{40/} wydaje się, że więcej danych przemawia za mechanizmem dwustopniowym.



Reakcja wykazuje złożoną kinetykę z powodu działania dwóch przeciwnych efektów: przyspieszenia przez kwasy karboksylowe i rozpuszczalniki protyczne oraz hamowania przez rozpuszczalniki zasadowe, włączając etery i alkohole. Ze zmianą warunków reakcji obserwuje się różny wpływ na szybkość reakcji podstawników iminowych, efekt ten staje się bardzo mały w obecności etanolu.

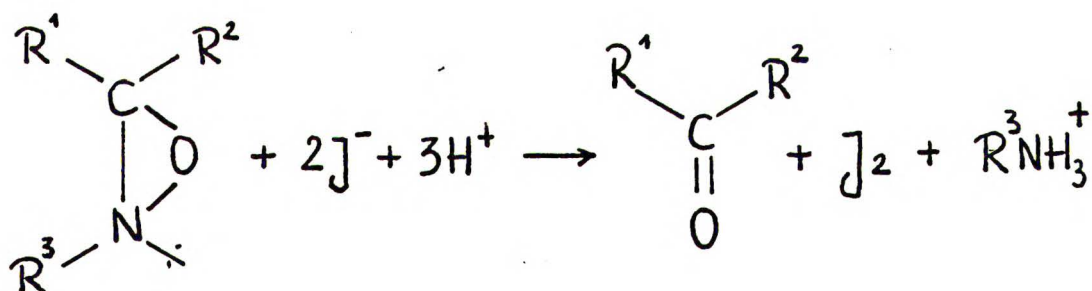
Powyższe dane uzyskane w reakcji utleniania imin nadkwasem różnią się od wyników otrzymanych dla reakcji tego typu olefin i amin, które przebiegają według mechanizmu jednostopniowego. Można stąd wywnioskować, że tworzenie oksazyrydyn przebiega wg mechanizmu dwustopniowego, podobnego do reakcji Baeyer-Villiger'a, w którym addycja do $C=N$ jest etapem determinującym szybkość w większości przypadków.

2.2.3. Reaktywność oksazyrydyn

Charakterystyczną cechą trójczłonowych systemów pierścieniowych jest ich dążność do pozbycia się naprężeń kątowych. Tendencja ta jest przyczyną wysokiej reaktywności związków cyklopropanowych ^{41/}, azyrydyn ^{42/}, dwuazyrydyn ^{43/} i oksazyrydyn ^{30,31/}.

Trwałość pierścienia oksazyrydynowego oraz charakter rozerwania wiązań zależy od rodzaju podstawników związanych z węglem i azotem, jak również reagenta użytego do reakcji.

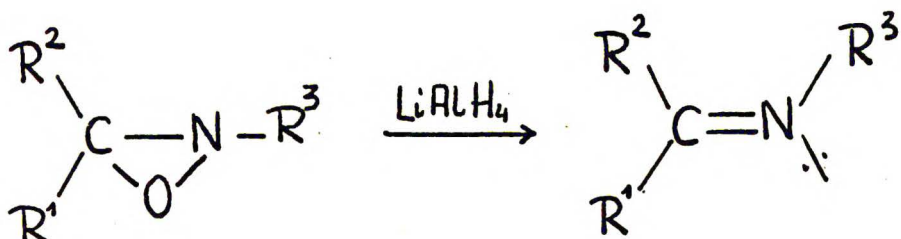
Najbardziej charakterystyczną cechą tej grupy związków jest ich silnie utleniający charakter. Właściwość ta pozwala na odróżnienie oksazyrydyn od izomerycznych nitronów i umożliwia zastosowanie jodometrii jako metody analitycznej ^{31/}.



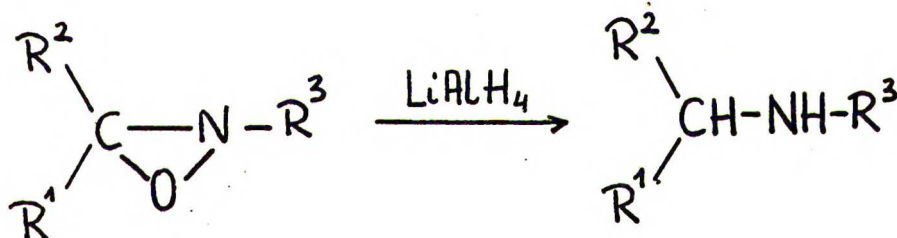
Ilość uwolnionego jodu jest miarą zawartości aktywnego tlenu, a tym samym miarą czystości oksazyrydyny.

Potwierdzeniem własności utleniających oksazyrydyn jest również ich reakcja z trójfenylofosfiną prowadząca do tlenku trójfenylofosfiny ^{32/} oraz z trzeciorzędowymi aminami dostarczająca N-tlenków amin ^{30,31/}.

Redukcja oksazyrydyn wodorkiem litowo-glinowym prowadzi do wyjściowej iminy:



a jeśli reakcja ze względów sterycznych lub elektronowych nie zatrzymuje się na etapie iminy, to w jej wyniku otrzymuje się aminę drugorzędową:

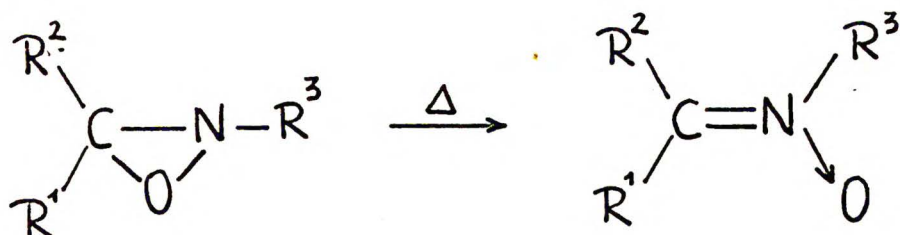


Identyfikacja produktów redukcji umożliwia ustalenie struktury szkieletu węglowego oksazyrydyny.

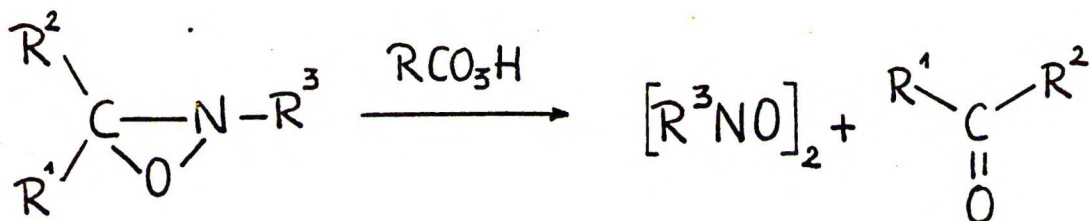
W wyniku hydrolizy, w zależności od pH środowiska i podstawników w pierścieniu oksazyrydynowym otrzymuje się związki karbonylowe i amoniak lub hydroksyloaminy. Reakcja ta znalazła ostatnio zastosowanie do otrzymywania optycznie czynnych hydroksyloamin ^{44/}.

Pod wpływem wysokiej temperatury pewne oksazyrydyny

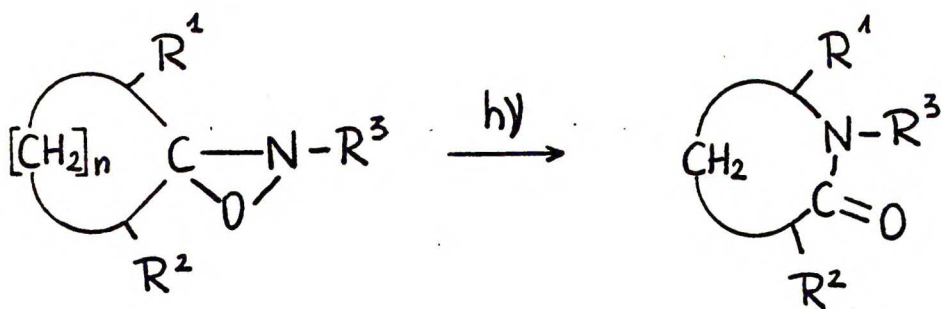
izomeryzują do nitronów ^{31/}



Interesującą ze względów preparatywnych jest konwersja oksydacyjna oksazyrydyn do związków nitrozo ^{45/}:



Podczas fotolizy spirooksazyrydyn następuje powiększenie pierścienia, co prowadzi do otrzymania izomerycznych laktamów ^{46/}:



Ostatnio ukazały się również prace ilustrujące zastosowanie oksazyrydyn w reakcjach cykloaddycji do pewnych heterokumu-

lenów /ketenów, izocjanianów i karbodwuimidów/ 47,48/.

2.3. TRWAŁOŚĆ KONFIGURACYJNA TRÓJWIĄZALNEGO AZOTU.

Najgruntowniej badany atomem centralnym inwersji atomowej jest azot. Tworzy on często trwałe i łatwo dostępne związki, których bariery energetyczne inwersji leżą w dogodnym zakresie pomiarów.

Oksazyrydyny jako związki zawierające trwałe, chiralny, trójwiązalny azot odgrywają czołową rolę w badaniu inwersji piramidalnej.

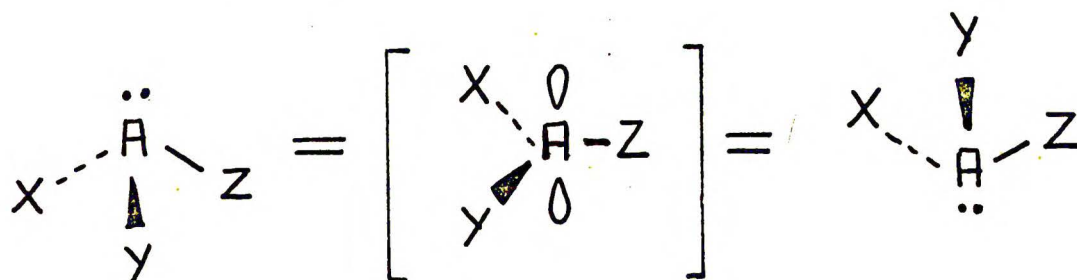
2.3.1. Zjawisko inwersji

Trójwiązalne centrum atomowe A-XYZ /gdzie X,Y,Z reprezentują atomy bezpośrednio związane z A/ może wykazywać jeden z dwóch rodzajów geometrii lokalnej:

a/ piramidalną

b/ planarną

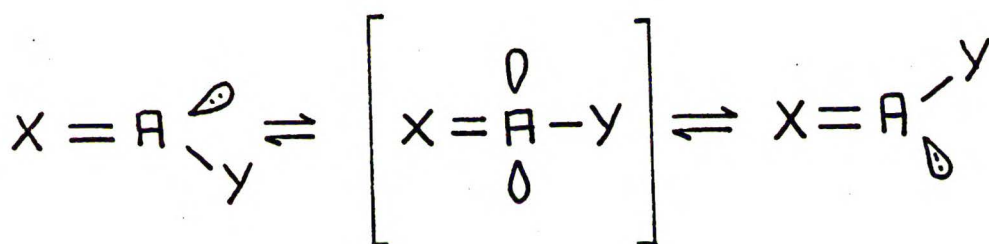
Ad.a/ Atom centralny o geometrii piramidalnej posiadający wolną parę elektronów może samorzutnie ulegać inwersji konfiguracji:



Taki proces noszący nazwę piramidalnej inwersji atomowej

związany jest z przejściem poprzez płaski stan przejściowy, w którym wolna para posiada charakter p, a wiązania atomu centralnego z podstawnikami są sp^2 . Wynikiem inwersji jest zmiana konfiguracji na przeciwną, a proces przebiega bez zrywania i tworzenia wiązań.

Ad.b/. Atom centralny i podstawniki z nim związane leżą w tej samej płaszczyźnie. Interkonwersja dwóch zgiętych, płaskich form AXY związana jest z przejściem poprzez liniowy stan przejściowy



i nosi nazwę inwersji planarnej.

2.3.2. Inwersja piramidalna azotu

Klasycznie proces ten może przebiegać poprzez płaskie lub niemal płaskie ułożenie podstawników wokół centrum inwersji ^{49/}.

Drugi ze sposobów zajścia inwersji związany jest z efektem tunelowym podstawnika czyli przenikaniem cząstki przez ścianę studni potencjału ^{24,50/}.

W praktyce rozpatrywanie mechanizmu tunelowego jest słuszne tylko wtedy, gdy przynajmniej jeden z podstawników

jest wodorem lub deuterem, a bariery inwersji są względnie niskie /poniżej 6 kcal/mol/ ^{24,51/}.

Z tego względu mechanizm tunelowy można zaakceptować dla inwersji azotu w cząsteczce amoniaku ^{52/}, dwumetyloaminy ^{53/}, formamidu ^{54/} i podobnych.

Można wyróżnić cztery rodzaje czynników wpływających na wielkość bariery energetycznej inwersji piramidalnej azotu:

- efekty przestrzenne
- wpływ koniugacji lub hiperkoniugacji
- wpływ naprężeń kątowych
- efekty podstawienia heteroatomu.

a/ Rozmiary przestrzenne grup ujawniają się jako oddziaływanie niewiążące. W miarę wzrostu wymagań przestrzennych podstawników piramidalna struktura stanu podstawowego jest destabilizowana w porównaniu z mniej zatłoczonym stanem przejściowym. Wynikiem tego jest obniżenie bariery inwersji ^{24,49,51/}. W oksazyrydynach zmiana N-CH₃ na N-C/CH₃/₃ zmniejsza barierę inwersji o 6 kcal/mol ^{55/}.

b/ W procesie inwersji następuje zmiana hybrydyzacji orbitali wiążących z sp³ do sp², a wolnej pary do p. Każdy czynnik, który faworyzuje proces rehybrydyzacji /jak np. π delokalizacja wolnej pary/ powoduje spłaszczenie piramidy, a tym samym obniża barierę inwersji. Możliwy jest zarówno wpływ /p-p/ π sprzężenia wolnej pary z układami nienasyconymi, jak również sprzężenia /d-p/ π , jeśli centrum inwersji jest związane bezpośrednio z atomami

drugiego okresu 24,49,51/.

- o/ Włączenie azotu do małego pierścienia wywołuje pojawienie się naprężeń kątowych, utrudniających przejście w hybrydę sp^2 . Płaski stan przejściowy jest destabilizowany w porównaniu z piramidalnym stanem podstawowym. Wynikiem tego jest podwyższenie bariery inwersji, co obserwuje się dla azyrydyn 56,57/, czteroczłonowych pierścieni azetydynowych 58,59/ i w systemach azabicyklicznych 60,61/.
- d/ Elektroujemne podstawniki typu azot, tlen, chlorowce związane bezpośrednio z centrum inwersji podwyższają barierę energetyczną. Związane jest to ze zwiększeniem s- charakteru orbitalu wolnej pary elektronowej w stanie podstawowym, podczas gdy w stanie przejściowym wolna para musi pozostać p-zhybrydyzowana. Powoduje to znaczny wzrost energii przeniesienia $sp^n \rightarrow p$ niewiążącej pary elektronowej.

Dodatkowym czynnikiem destabilizującym stan przejściowy jest wzajemne oddziaływanie wolnych par elektronów o centrum inwersji i heteroatomu.

2.3.3. Związki zawierające trwałą strukturę piramidy na atomie azotu.

Na podstawie poprzednich rozważań można przewidzieć, że znaczną stabilizację piramidy azotowej można osiągnąć przez połączenie wpływu naprężenia kątowego z wprowadzeniem do pierścienia heteroatomu bardziej elektroujemnego niż węgiel.

Szeregowi badaczy udało się otrzymać związki modelowe łączące obie wspomniane cechy. Są to N-chlorowoazazyrydyny^{56, 58,62-64/}, N-aminoazazyrydyny^{65,66/}, dwaazazyrydyny^{67/} i oksazazyrydyny^{2-6,68/}.

Wyjątkowo wysokie bariery energetyczne inwersji w tego typu związkach 20-30 kcal/mol umożliwiają rozdzielenie trwałych inwertomerów /enancjomerów lub diastereoizomerów/ trójwiązalnego azotu.

2.3.4. Inwersja planarna

Wzajemne przejście izomerów



może być zrealizowane na drodze:

- inwersji planarnej bądź
- rotacji wokół wiązania podwójnego C = N.

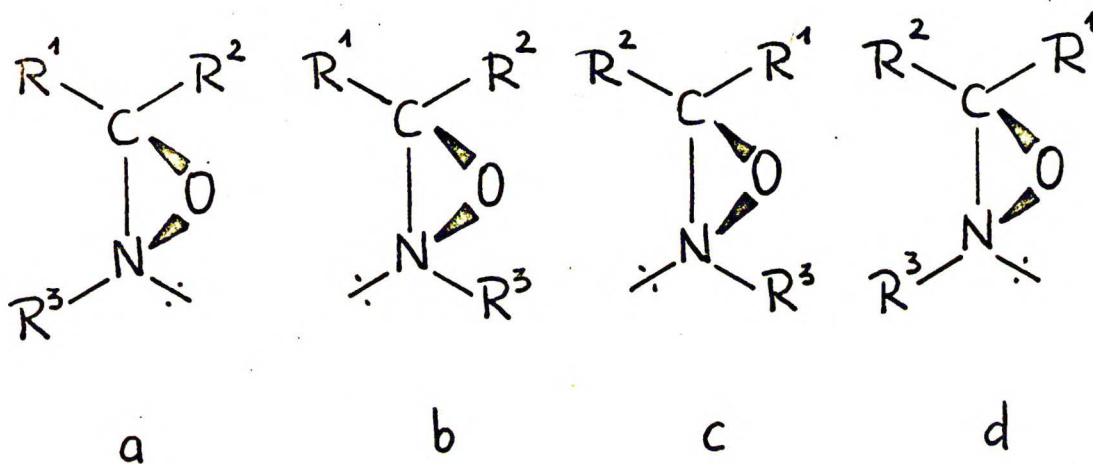
Te dwa mechanizmy są charakterystyczne dla izomeryzacji E - Z imin i zostały szerzej omówione w rozdziale 2.1.2.

2.4. DOTYCHCZASOWE OSIĄGNIĘCIA W ASYMETRYCZNEJ SYNTEZIE OKSAZYRYDYN

Jak już wspomniano, oksazazyrydyny należą do niewielkiej

grupy związków zawierających trwałą, piramidalny azot.

Konsekwencją budowy pierścienia jest chiralność azotu w każdej oksazyrydynie. Podstawniki związane z atomem węgla i azotu decydują więc o ilości możliwych stereoizomerów.

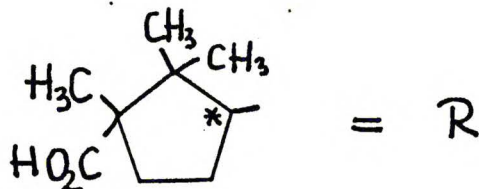
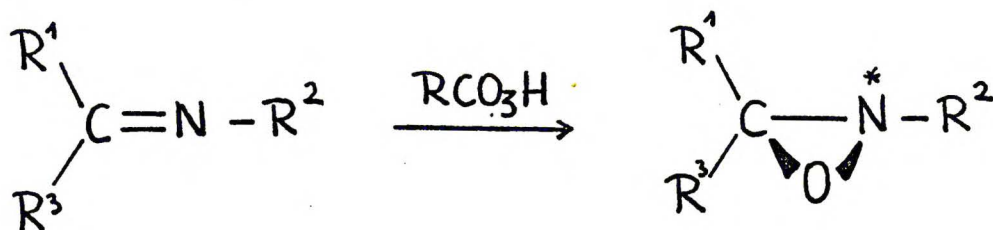


Wśród czterech możliwych diastereoizomerów związki a i c oraz b i d są enancjomerami.

Wyjątkowo wysoka wartość bariery inwersji azotu w oksazyrydynach sięgająca 32 kcal/mol^{69/} umożliwia rozdział enancjomerów i diastereoizomerów.

Po raz pierwszy optycznie czynną oksazyrydynę otrzymał w 1956 r W.D.Emmons przez selektywne usuwanie jednego z enancjomerów w reakcji z brucyną^{30/}.

Syntezę asymetryczną oksazyrydyn na drodze utleniania imin chiralnym kwasem nadkamforowym zrealizowali w roku 1968 D.R.Boyd^{2/} i F.Montanari^{5/}.

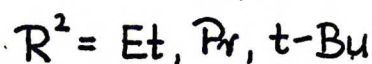
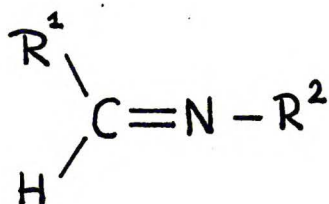


Wydajności optyczne tej reakcji były na ogół rzędu 10%. Tak niska stereoselektywność może być odbiciem znacznych odległości międzyatomowych centrum chiralnego nadkwasu i tworzonego centrum asymetrii w produkcji.

Prace Boyda i współpracowników ^{2,3,4/} dotyczyły utleniania aldimin i ketimin chiralnym kwasem nadkamforowym, w temp. +3° w chlorku metylenu.

W wyniku utleniania imin z takimi samymi podstawnikami na węglu otrzymano mieszaninę wzbogaconą w jeden z enancjomerów.

Utlenianie aldimin o wzorze ogólnym



gdzie $R^1 = \text{i Pr, Ph, p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

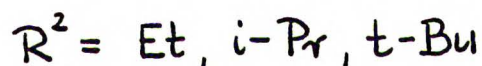
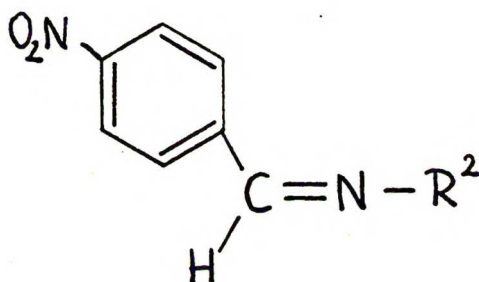
prowadziło do mieszaniny diastereoizomerów, przy czym dany diastereoizomer nie reprezentował enancjomerycznie homogenicznego związku.

Podstawnik t = Bu na azocie powodował preferencyjne

tworzenie jednego diastereoizomeru, którego czystości enancjomerycznej nie określono.

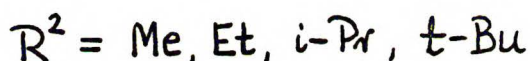
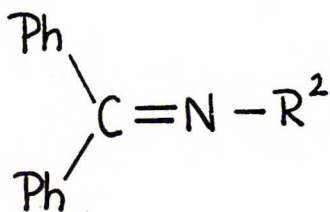
Stereoselektywność reakcji zależała od temperatury i rozpuszczalnika, w miarę obniżania temperatury reakcji wzrastała skręcalność produktu.

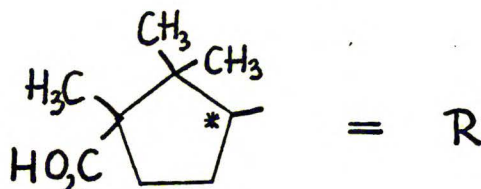
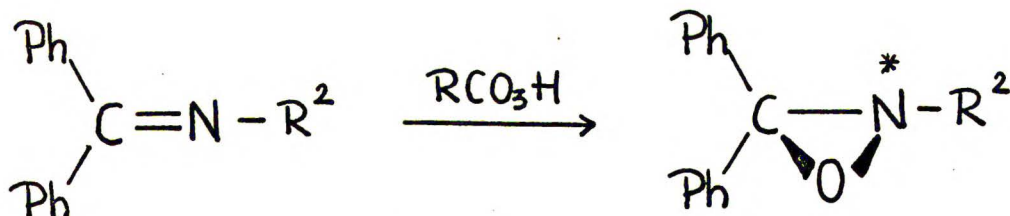
W reakcji utleniania kwasem nadkamforowym grupy aldimin o wzorze:



otrzymano mieszaniny izomerów, które rozdzielono chromatograficznie i określono względną stereochemię diastereoizomerów ^{4/}.

Przedmiotem badań asymetrycznej syntezy oksazyrydyn grupy Montanariego była reakcja utleniania chiralnymi nadkwasami N-alkilodwufenyloiminy:





W tym przypadku asymetria molekularna otrzymanej oksazyrydyny była spowodowana wyłącznie obecnością chiralnego azotu.

Utlenianie prowadzono w chloroformie w zakresie temperatur od 0° do -60°, a stosowanymi nadkwasami były:

/1S/ - /+/ - nadkamforowy

/R/ - /-/ - 2-fenylonadpropionowy

/S/ - /+/ - 2-naftylonadpropionowy

/S/ - /+/ - 2-metylonadmasłowy.

W każdym przypadku otrzymana oksazyrydyna była optycznie czynna, a znak skręcalności był zależny od chiralności użytego nadkwasu 5,6/.

Optycznie czyste związki udało się wyodrębnić tylko dla oksazyrydyn, w których podstawnikiem na azocie był izopropyl i tert-butyl przez frakcjonowaną krystalizację mieszanin wzbogaconych w jeden z enancjomerów.

Podobnie jak poprzednio stereoselektywność wzrastała w miarę obniżania temperatury reakcji utleniania i zależała

od charakteru stosowanego rozpuszczalnika.

Rezultaty uzyskane przez Boyda i Montanariego potwierdziły możliwość rozdziału enancjomerycznych i diastereoizomerycznych oksazyrydyn, a tym samym udowodniły trwałość piramidального azotu w tych związkach.

3. W Y N I K I W Ł A S N E

Jak wspomniano we wstępie celem pracy było stwierdzenie, czy podstawnik chiralny związany z iminowym atomem węgla lub azotu, warunkujący diastereotopowość stron wiązania C = N wywiera wyraźny wpływ kierujący w addycji tlenu do jednej ze stron tego wiązania.

W badaniu syntezy asymetrycznej istotną rolę odgrywają parametry stereochemiczne substratów jak i samej reakcji. Zaplanowano zatem taki tok postępowania, który umożliwiłby określenie wpływu powyższych czynników na wynik syntezy asymetrycznej:

1. Przeprowadzenie reakcji utleniania zasad Schiffa otrzymanych z:
 - a/ symetrycznych ketonów i chiralnej aminy
 - b/ aldehydów i tej samej chiralnej aminy
 - c/ związków karbonylowych i innej chiralnej aminy
 - d/ optycznie czynnego ketonu zawierającego centrum chiralne w pozycji α do grupy karbonylowej i achiralnych amin.

We wszystkich powyższych przykładach postanowiono dokonać próby rozdziału otrzymanej mieszaniny diastereoizomerów, określić przy pomocy dostępnych metod ich stosunek ilościowy oraz podać ich charakterystykę.

Wyniki otrzymane w powyższych reakcjach powinny umożliwić określenie wpływu parametrów stereochemicznych substratu: podstawników chiralnych związanych z iminowym atomem azotu lub węgla na wynik syntezy.

2. Dla wybranego przykładu postanowiono określić wpływ parametrów reakcji: temperatury utleniania i rodzaju stosowanego rozpuszczalnika na wynik syntezy asymetrycznej.
3. Otrzymanie optycznie czystego diastereoizomeru oksazyrydyny zawierającej ciężki atom oraz wzorzec wewnętrzny dla określenia konfiguracji absolutnej metodami rentgenostrukturalnymi.

3.1. WPROWADZENIE

Substratami w badanej reakcji były optycznie czynne iminy oraz kwas m-chloronadbenzoesowy. W zależności od charakteru związku karbonylowego stosowałam różne metody syntezy imin, a w ustaleniu ich struktury szczególnie pomocne były widma magnetycznego rezonansu jądrowego oraz obecność charakterystycznego pasma absorpcji dla podwójnego wiązania C = N w zakresie $1640 - 1690 \text{ cm}^{-1}$ w widmie w podczerwieni.

Reakcję utleniania prowadziłam na ogół w chlorku metylenu w zakresie temperatur od 0° do -10°C , a jej wydajność określałam jodometrycznie, wykorzystując charakterystyczną reakcję oksazyrydyn.

Otrzymane związki wyodrębniałam przy pomocy chromatografii kolumnowej, a ich identyfikację jako oksazyrydyn opierałam na:

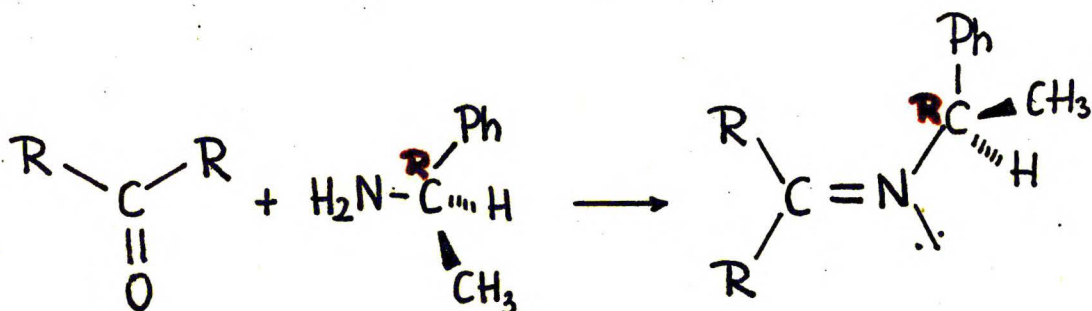
- danych spektralnych z widm magnetycznego rezonansu jądrowego, ultrafioletu i podczerwieni. Oksazyrydyny nie wykazują w podczerwieni charakterystycznych pasm absorpcji

- /tylko słabe pasma w pobliżu 1400 cm^{-1} /, niemniej jednak brak absorpcji w zakresie $1640 - 1740\text{ cm}^{-1}$ wyklucza strukturę izomerycznych amidów lub nitronów;
- wysokiej zawartości aktywnego tlenu oznaczonej jodometrycznie;
 - charakterystycznej fragmentacji w widmach spektrometrii masowej, potwierdzającej obecność trójczłonowego pierścienia węgiel-azot-tlen;
 - wynikach analizy elementarnej.

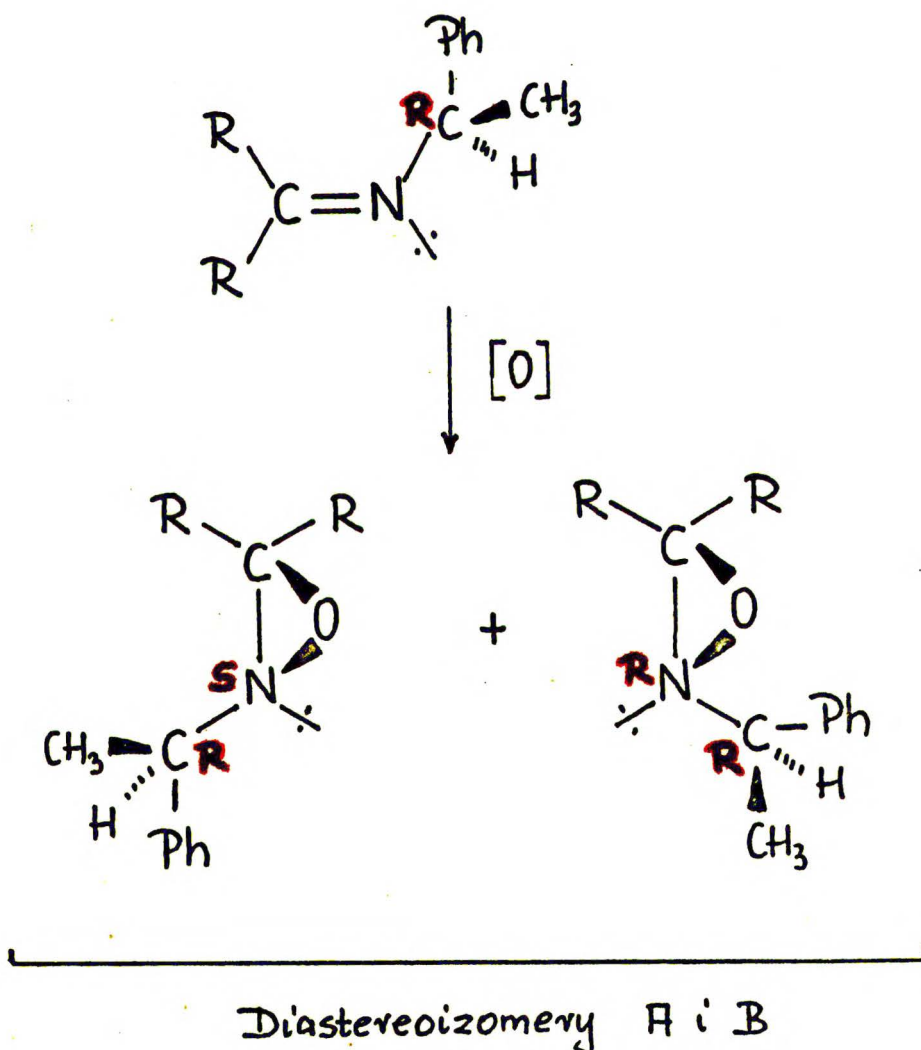
3.2. UTLENIANIE ZASAD SCHIFFA OTRZYMANÝCH Z SYMETRYCZNYCH KETONÓW I OPTYCZNIE CZYNNYCH AMINY.

Spośród wielu sposobów syntezy ketimin /rozdział 2.1.1./ jako metodę szybką i wysoce wydajną wybrałam kondensację ketonów z aminami prowadzoną w obecności stałych katalizatorów o charakterze kwaśnym i sit molekularnych ^{22/}.

Substratami w tej reakcji były łatwo dostępne /R/-/+/- α -metylobenzyloamina oraz aceton, cyklopentanon i cykloheksanon



Obeocność jednakowych podstawników na węglu wyklucza możliwość wystąpienia izomerii E - Z dla tych imin i jednocześnie determinuje ilość diastereoizomerów powstających w wyniku reakcji utleniania. Teoretycznie jest możliwe utworzenie dwóch diastereoizomerów posiadających przeciwną konfigurację na atomie azotu, ponieważ podstawnik chiralny związany z azotem w obydwu przypadkach ma konfigurację R /centrum wprowadzone/. Przebieg reakcji ilustruje schemat 1.



- I R = CH₃
- II R₁R = [CH₂]₄
- III R₁R = [CH₂]₅

W każdym przypadku w wyniku reakcji utleniania optycznie czynnych ketimin I, II i III kwasem m-chloronadbenzoesowym w temp. 0°-5°C w chlorku metylenu otrzymałam mieszaniny, które jak stwierdziłam przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej składają się z dwóch związków. Mieszaniny te rozdzieliłam przy pomocy chromatografii kolumnowej.

Wszystkie wyodrębnione związki wykazywały czynność optyczną, a dane uzyskane z widm absorpcyjnych, spektrometrii masowej i magnetycznego rezonansu jądrowego oraz wyniki analizy elementarnej i jodometrycznej potwierdziły, że otrzymane związki są rzeczywiście diastereoizomerycznymi oksazyrydynami.

W przypadku oksazyrydyn otrzymanych w wyniku utleniania ketimin pochodnych acetonu i cyklopentanonu stosunek ilościowy izomerów określiłam przy pomocy integracji sygnałów grup metylowych N-CH-CH₃ w widmie MRJ surowej mieszaniny. Przesunięcia chemiczne tych grup metylowych mają następujące wartości:

Diastereoizomer	δ	ppm
I A	1,47	/d/
I B	1,32	/d/
II A	1,48	/d/
II B	1,33	/d/

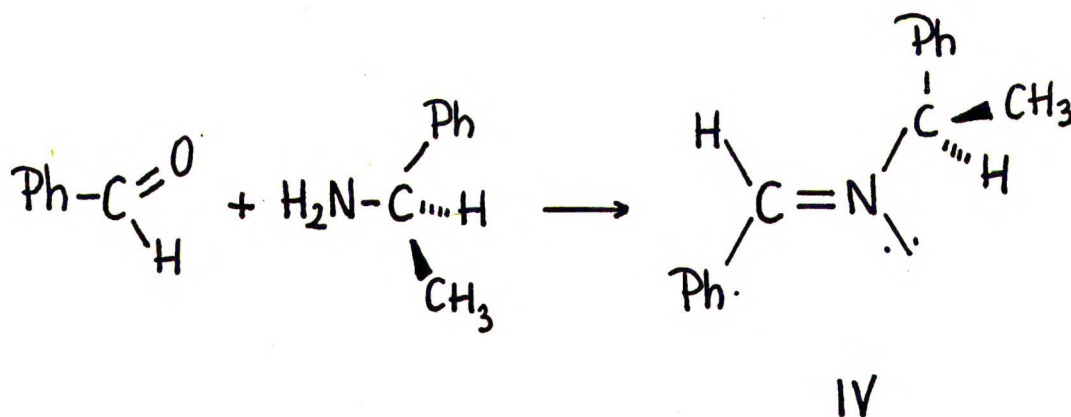
Skład mieszaniny diastereoizomerów otrzymanej w reakcji utleniania /R/-/+/-N-cykloheksylideno- α -metylobenzyloaminy określiłam przy pomocy ciśnieniowej chromatografii cieczowej.

Wyniki ilustruje zestawienie 1.

Imina	Wydajność reakcji %	% w mieszaninie Diastereoizomer		[α] ₂₂ ⁴³⁶	
		A	B	A	B
I	75	82	18	+98,5	+271,9
II	80	87	13	+66,0	+295,4
III	97	97	3	+118,5	+205,4

3.3. REAKCJA UTLENIANIA ZASADY SCHIFFA OTRZYMANEJ Z ALDEHYDU BENZOESOWEGO I R-/+/-α-METYLOBENZYLOAMINY.

Optycznie czynną /R/-N-Benzylideno-α-metylobenzyloaminę otrzymałam w reakcji kondensacji aldehydu benzoesowego z /R/-/+/-α-metylobenzyloaminą prowadzonej w metanolu ^{18/}.



W przypadku aldimin możliwe jest wystąpienie izomerii geometrycznej E - Z, należało zatem określić skład izomeryczny otrzymanej iminy.

Ze względów przestrzennych powinien być preferowany izomer o konfiguracji E. Opierając się na analizie widm

w podczerwieni /obecność tylko jednego pasma przy 1650 cm^{-1} / i magnetycznego rezonansu jądrowego /tylko jeden dublet odpowiadający sygnałowi grupy CH_3 przy $1,48\text{ ppm}$ / stwierdziłam, że otrzymany związek był czystym izomerem o konfiguracji E, co zgodne było z doniesieniami innych autorów ^{28/}.

Utlenianie otrzymanej iminy kwasem m-chloronadbenzoesowym w temp. -10°C w chlorku metylenu prowadzi z wydajnością 90% do mieszaniny czterech związków, którą rozdzieliłam przy pomocy chromatografii kolumnowej. Wyodrębnione związki wykazywały czynność optyczną, a analiza widm magnetycznego rezonansu jądrowego, absorpcyjnych, spektrometrii masowej oraz dane analityczne pozwoliły ustalić, że są to wszystkie cztery teoretycznie możliwe, nieracemiczne diastereoizomery 2- $[\text{R}/-\alpha\text{-metylobenzylo}]$ -3 - fenylooksazyrydyny. Przebieg reakcji ilustruje schemat 2.

Najwyraźniejsze różnice w widmach magnetycznego rezonansu jądrowego czterech diastereoizomerów dają się zauważyć w przesunięciach chemicznych sygnałów protonu związanego z węglem C-3 w pierścieniu oksazyrydynowym.

W widmie MRJ mieszaniny poreakcyjnej wykonanym w czterochlorku węgla przesunięcia chemiczne sygnałów protonu C-3 mają następujące wartości /w ppm/:

IV A	4,35	IV C	5,05
IV B	4,40	IV D	5,20

Różnice te wzrastają jeszcze bardziej dla sygnałów protonu C-3 związku A i B w widmach MRJ wykonanych w benzenie

/wartości przesunięć podano w ppm/

IV A	4,30	IV C	5,01
IV B	4,20	IV D	5,12

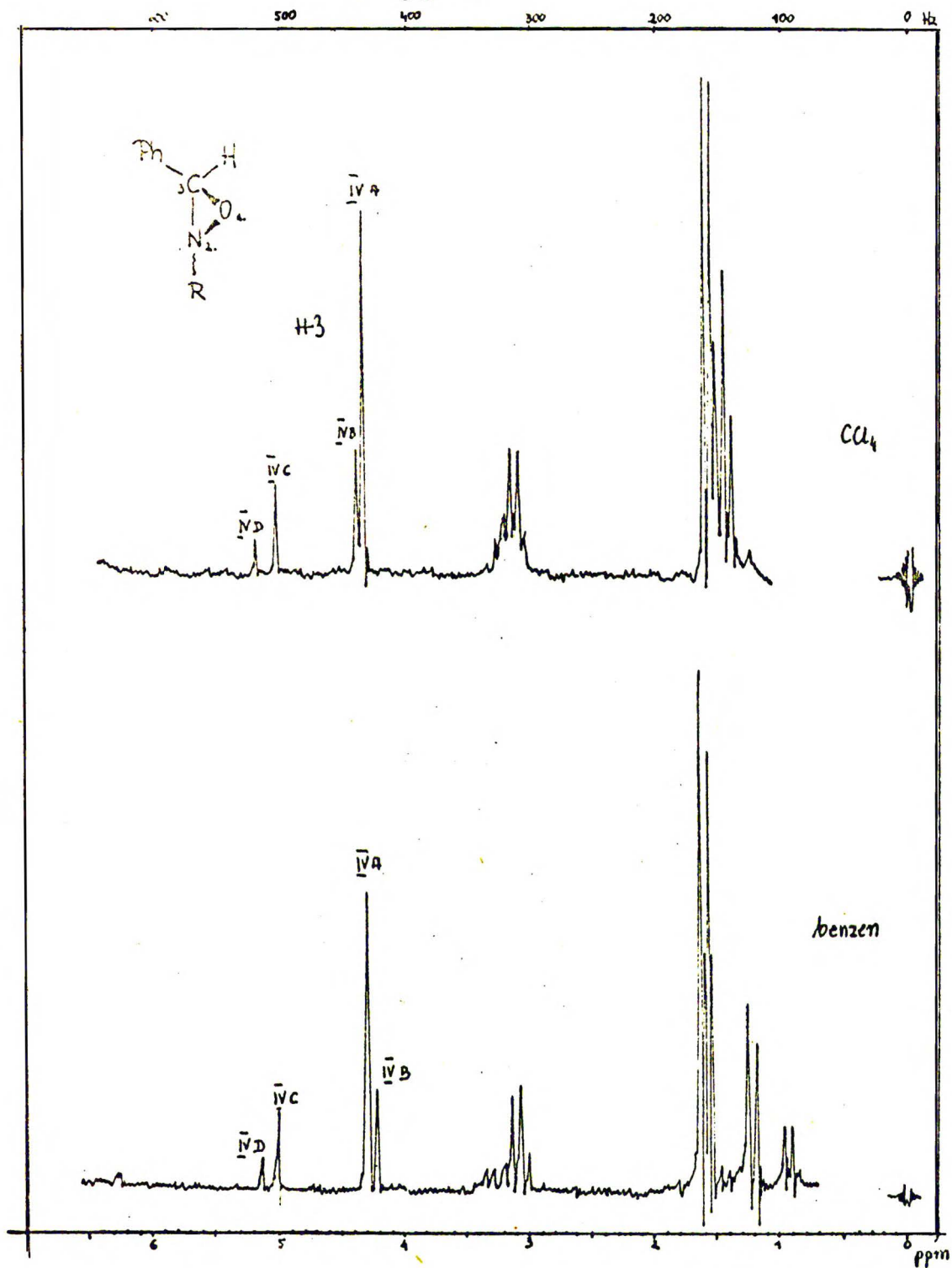
Rysunek 1 przedstawia położenie sygnałów protonu C-3 w widmie MRJ mieszaniny otrzymanej w wyniku utleniania N-benzylideno- α -metylobenzyloaminy, wykonanym w benzenie i czterochlorku węgla.

Tak znaczne różnice przesunięć chemicznych sygnałów protonu związanego z C-3 pozwalają na dokładne określenie proporcji izomerów metodą integracji tych sygnałów.

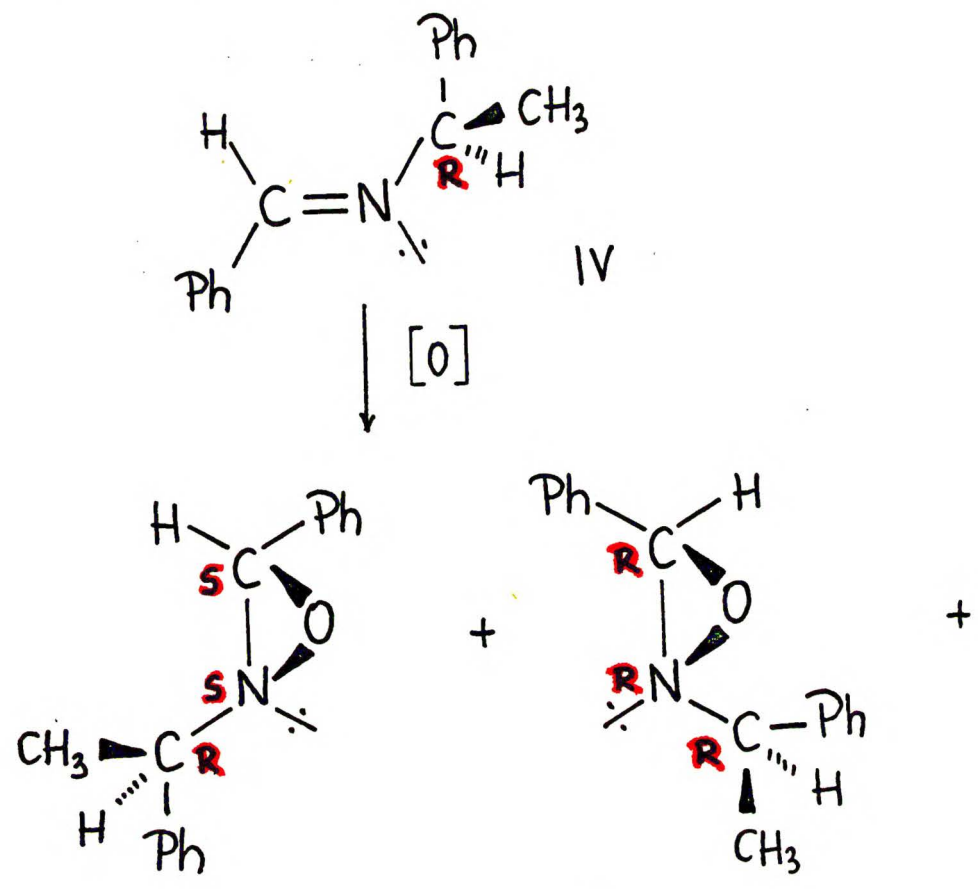
Położenie sygnału protonu związanego z węglem pierścienia oksazyrydynowego pozwala również na określenie względnej stereochemii otrzymanych związków.

Podobnie jak dla protonów w pierścieniu azyrydynowym sygnał protonu związanego z C-3 w oksazyrydynach leżący w niższym polu można przypisać protonowi cis w stosunku do wolnej pary, który jest odsłaniany w porównaniu z protonem trans ^{4/}.

Na tej podstawie związkom IV A i IV B mogłam przypisać konfigurację E, natomiast izomerom IV C i IV D konfigurację Z.

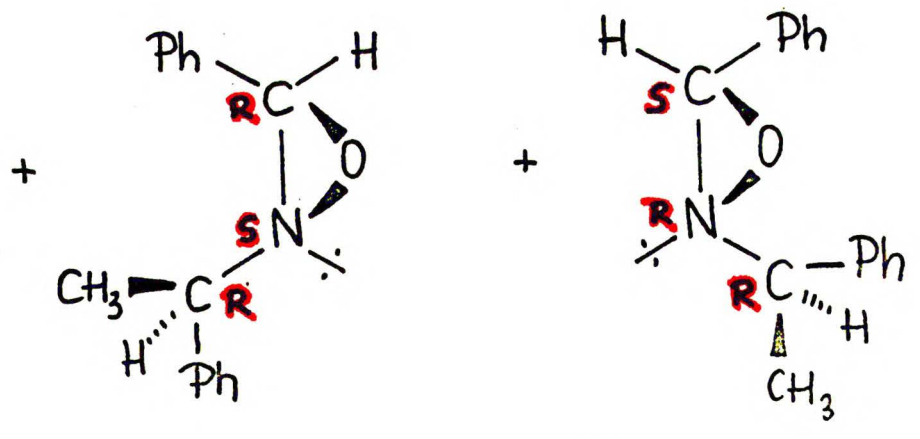


Rys.1. Widma MRJ mieszaniny otrzymanej w wyniku utleniania N-benzylideno- α -metylobenzylaminy



Konfiguracja E

Diastereoizomery IV A i IV B



Konfiguracja Z

Diastereoizomery IV C i IV D

Uzyskane wyniki ilustruje zestawienie 2.

Diastereo- izomer	Konfigu- racja	% w miesza- ninie	$[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_{435}^{20}$
IV A	E	61,1	-110,6	-238,2
IV B	E	22,2	+ 95,0	+188,4
IV C	Z	11,1	+153,3	+350,9
IV D	Z	5,5	+293,3	+630,0

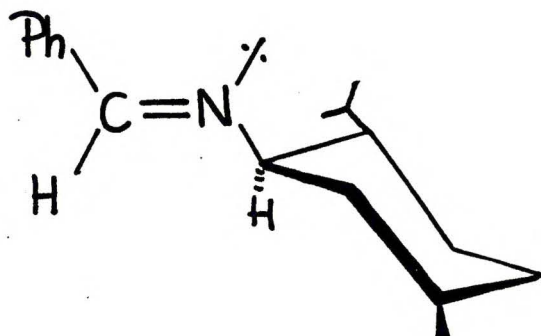
3.4. REAKCJA UTLENIANIA ZASAD SCHIFFA OTRZYMANYCH Z ALDEHYDÓW I /-/ MENTYLOAMINY

Przeprowadzenie tej reakcji miało na celu określenie wpływu podstawnika chiralnego związanego z azotem na wynik syntezy asymetrycznej. Wybór aldehydów jako związków karbonylowych podyktowany był możliwością zastosowania dogodnej i dokładnej metody określenia składu otrzymanych mieszanin, jaką jest integracja sygnałów protonu - C-3 w widmie MRJ.

3.4.1. Utlenianie N-benzylidenometryloaminy.

Optycznie czynną aldiminę otrzymałam w wyniku kondensacji w metanolu aldehydu benzoowego i /-/ mentyloaminy. Na podstawie widma MRJ i podczerwieni otrzymanemu związkowi przypisałam konfigurację E, która powinna być faworyzowana ze względów przestrzennych /V/.

/-/N-benzylidenometryloamina była związkiem krystalicznym, którego skręcalność nie ulegała zmianie po rekrystalizacji, co potwierdzało jej czystość.



V

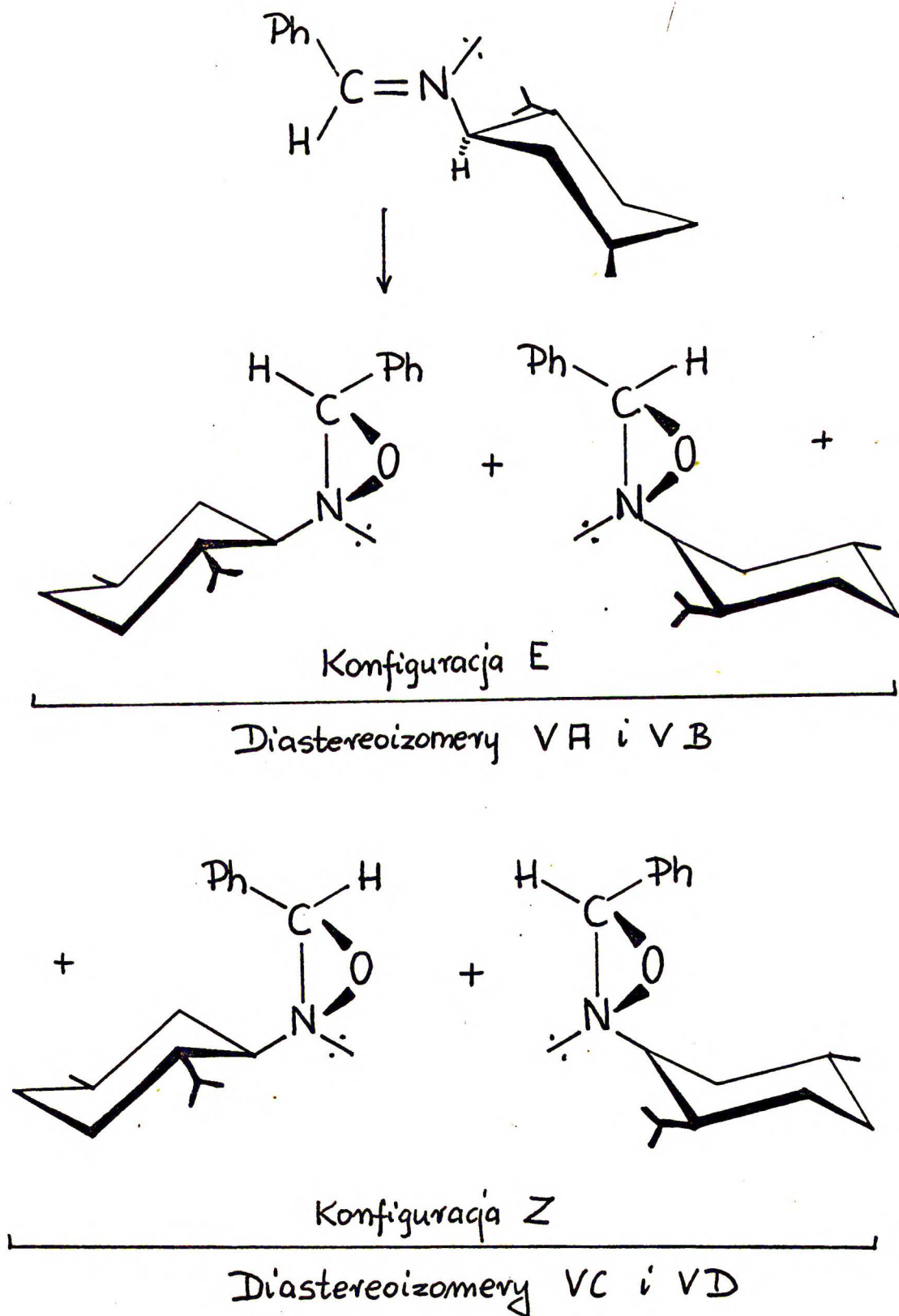
Utlenianie aldiminy V kwasem m-chloronadbenzoesowym w temperaturze $0^{\circ} - 5^{\circ}$ w chlorku metylenu prowadzi z wydajnością 85,5% do otrzymania 4 związków, co stwierdziłam przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej. Natomiast w widmie MRJ surowej mieszaniny widoczne były tylko trzy sygnały charakterystyczne dla protonów związanych z C-3. Analiza elementarna i dane spektralne pozwoliły stwierdzić, że rzeczywiście tylko trzy z wyodrębnionych /przy pomocy chromatografii kolumnowej/ związków są oksazyrydynami.

Obecność charakterystycznych pasm absorpcji w widmie w podczerwieni $/1200 \text{ cm}^{-1}/$ i ultrafiolecie $/\lambda_{\text{max}} = 292, \epsilon = 4272/$ pozwalały przypuszczać, że tworząca się w niewielkich ilościach czwarta substancja jest dimerem związku N-nitroso powstającym w wyniku oksydatywnej konwersji oksazyrydyn.

Położenie sygnałów protonu związanego z C-3 i ich integracja w widmie MRJ wykonanym w benzenie pozwoliły na przypisanie względnej struktury i określenie proporcji

powstałych diastereoizomerów.

Przebieg reakcji ilustruje schemat 3.



Uzyskane wyniki przedstawiono w zestawieniu 3.

Diastereo- izomer	Konfigu- racja	δ ppm	% w mieszani- nie	$[\alpha]_D^{25}$	$[\alpha]_{436}^{25}$
V A	E	4,34	78,95	-134,32	-283,98
V B	E	4,25	14,9	+ 15,95	+ 40,25
V C lub D	Z	5,05	6,15	-117,08	-244,65

3.4.2. Utlenianie iminy otrzymanej z aldehydu izomasłowego
i /-/ mentyloaminy

Optycznie czynną aldiminę otrzymałam w reakcji kondensacji aldehydu izomasłowego i /-/ mentyloaminy, prowadzonej w eterze w obecności węgla sodu jako środka usuwającego wodę. Podobnie jak poprzednio, otrzymanemu izomerowi przypisałam konfigurację E na podstawie analizy widma MRJ i podczerwieni.

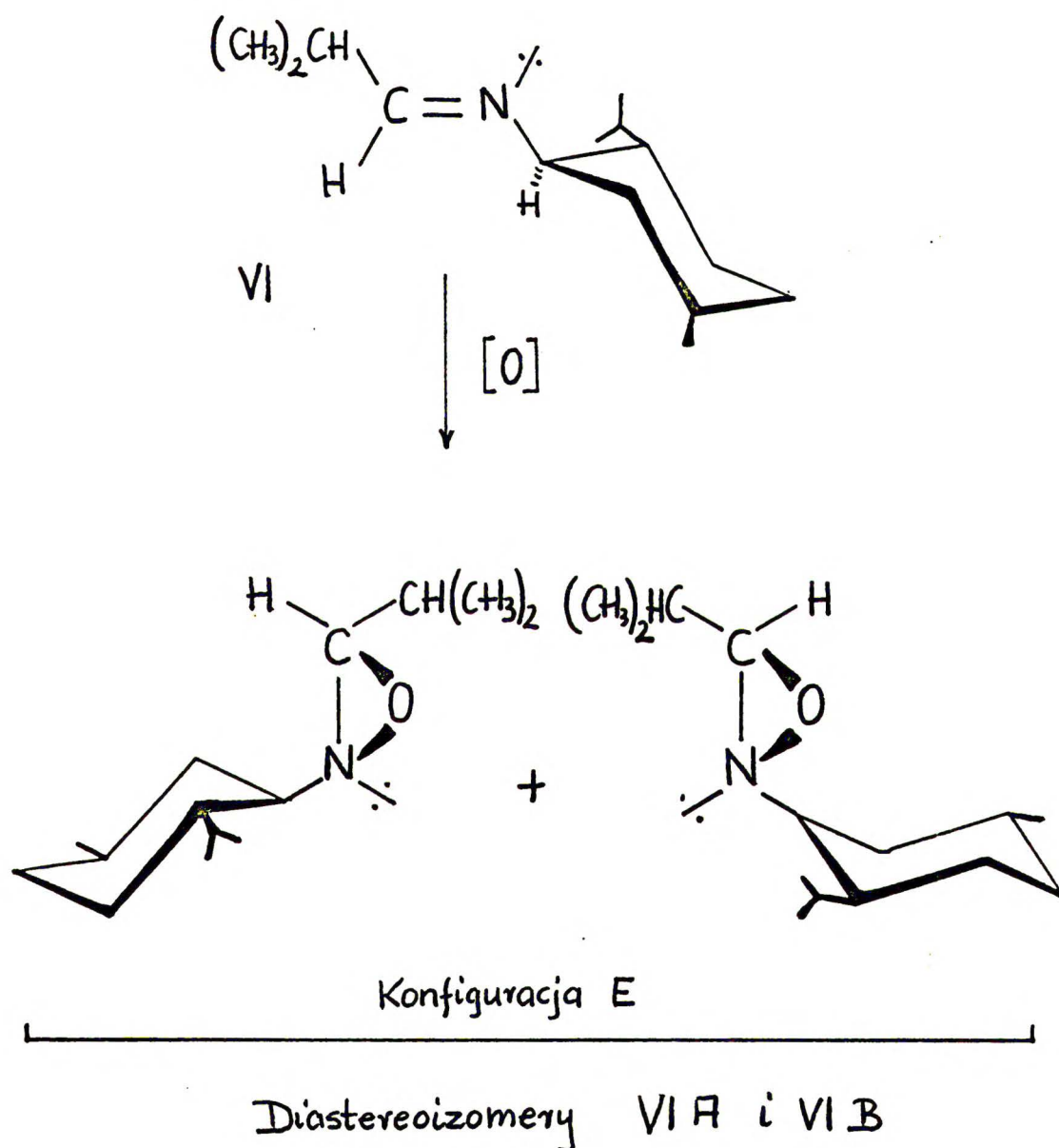
Parametry reakcji utleniania pozostały niezmienione. Mieszaninę oksazyrydyn otrzymaną z wydajnością 67% rozdzieliłam przy pomocy chromatografii kolumnowej. Podobnie jak poprzednio stwierdziłam, że w niewielkich ilościach tworzy się związek N-nitrozowy, natomiast głównymi produktami reakcji były oksazyrydyny.

Sygnal protonu związanego z C-3 w widmie MRJ wykonywanym w czterochlorku węgla ujawnia się jako dublet o wartościach przesunięć chemicznych dla związku:

	δ ppm
VI A	3,475
VI B	3,25

Mała różnica przesunięć chemicznych sugeruje, że powstające izomery mają tę samą konfigurację, prawdopodobnie E.

Przebieg reakcji ilustruje schemat 4.



Schemat 4.

Proporcje izomerów określiłam z integracji sygnałów protonu C-3 w widmie MRJ mieszaniny wykonanym w czterochlor-

ku węgla.

Uzyskane rezultaty przedstawiono w zestawieniu 4.

Diastereo- izomer	Konfigu- racja	δ ppm	% w mieszaninie	$[\alpha]_D^{25}$	$[\alpha]_{436}^{25}$
VI A	E	3,475	74,8	-132,54	-272,95
VI B	E	3,25	25,2	-23,39	- 55,06

3.5. UTLENIANIE ZASAD SCHIFFA POSIADAJĄCYCH CENTRUM CHIRALNE ZWIĄZANE Z WĘGLEM IMINOWYM

Przeprowadzone poprzednio reakcje miały służyć określeniu wpływu podstawnika chiralnego związanego z azotem iminowym na wynik syntezy asymetrycznej.

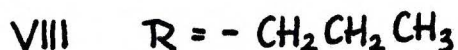
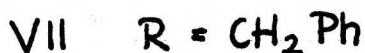
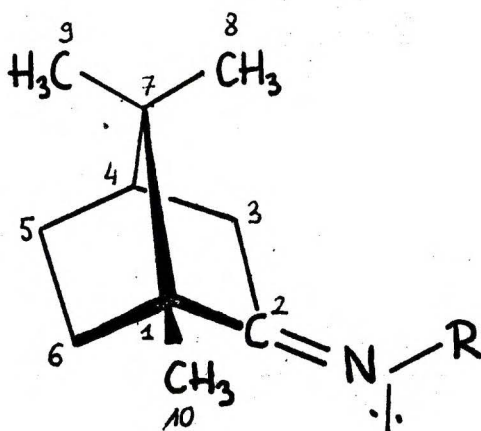
W kolejności należało więc zbadać czy konsekwencją wprowadzenia centrum chiralnego na węglu iminowym będzie również preferencyjne tworzenie jednego diastereoizomeru.

Ze względu na łatwą dostępność kamfory zdecydowałam się na zastosowanie jej jako chiralnego ketonu. Umożliwiło to otrzymanie optycznie czynnych imin posiadających centrum chiralne związane z węglem iminowym.

3.5.1. Utlenianie zasad Schiffa otrzymanych z kamfory i achiralnych amin.

Substratami stosowanymi w syntezie imin były kamfora oraz benzyloamina i n-propyloamina, a kondensację prowadzono w obecności sit molekularnych ^{22/}.

W przypadku iminy otrzymanej z kamfory i benzyloaminy stwierdziłam na podstawie analizy widma MRJ, że w mieszaninie występuje izomer E w 99%. Natomiast dla iminy N-propylowej widmo MRJ wskazuje na obecność jednej tylko formy, której ze względów sterycznych należało przypisać konfigurację E.



Wydajność reakcji utleniania oznaczona jodometrycznie w obydwu przypadkach była niższa niż normalnie i wynosiła około 50%, co może być uzasadnione dużymi wymaganiami przestrzennymi podstawników związanych z węglem iminowym.

W obydwu przypadkach wyodrębniłam tylko jeden związek, któremu na podstawie danych spektralnych i wysokiej zawartości aktywnego tlenu /powyżej 98,5%/ mogłam przypisać strukturę oksazyrydiny.

Analiza widma MRJ oksazyrydiny otrzymanej w wyniku utlenienia iminy N-benzylowej /VII/ i wykonanie pewnych

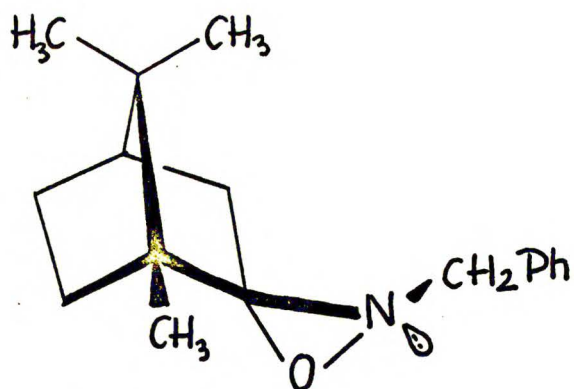
eksperymentów pozwoliły na ustalenie następujących faktów:

- 1/ Jedna z trzech grup metylowych daje ostry sygnał przy 0,65 ppm bardziej intensywny niż dwa pozostałe leżące przy 0,73 ppm i 0,91 ppm. Taki wygląd widma MRJ jest charakterystyczny dla 2-podstawionych bornanów.
- 2/ Naświetlanie sygnału grupy metylowej przy 0,65 ppm, który można przypisać wodorom przy węglu C-10 nie wywołuje zmiany intensywności sygnału grupy metylenowej z benzylu. Na tej podstawie można wyeliminować konfigurację Z dla otrzymanego związku.
- 3/ Naświetlanie protonu endo przy węglu C-3 powoduje około 5% wzrost intensywności sygnału grupy metylenowej z benzylu, co wskazywałoby na usytuowanie tej grupy po stronie protonów egzo i endo związanych z C-3, a co możliwe jest tylko dla oksazyrydyny o konfiguracji E.

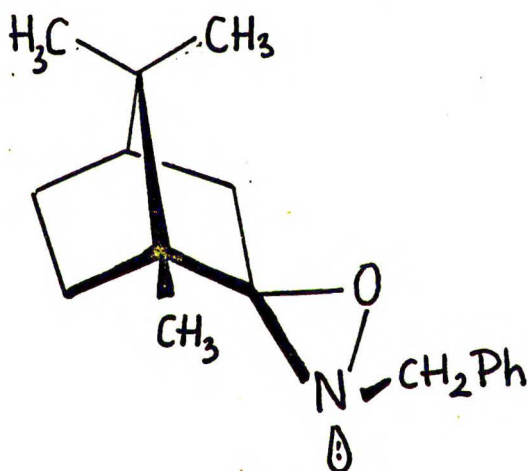
Poniżej przedstawiono dwie możliwe struktury otrzymanej oksazyrydyny o konfiguracji E /VII A i VII B/.

Porównując przesunięcia chemiczne grup metylowych w widmie MRJ wyjściowej iminy i oksazyrydyny stwierdziłam, że w widmie tej ostatniej znacznemu przesunięciu w górę pola ulega tylko sygnał protonów grupy metylowej związanej z węglem przyczółkowym /C-10/

	δ ppm /CCl ₄ /		
	10-Me	9-Me	8-Me
Imina VII	1,00	0,93	0,75
Oksazyrydyna	0,65	0,91	0,73



VII A



VII B

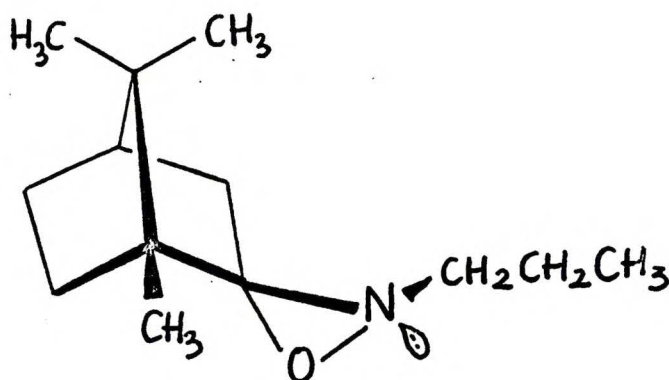
Fakt ten skłania do przyjęcia struktury VII A dla otrzymanego związku, ponieważ w przypadku struktury VII B powinno również zmieniać się przesunięcie chemiczne jednej z grup metylowych związanych z C-7.

Analogiczne wartości przesunięć grup metylowych w wid-

mach MRJ oksazyrydyn N-benzylowej i N-propylowej

Oksazyrydyna	10-Me	9-Me	8-Me
N-benzyl	0,65	0,91	0,73
N-propyl	0,55	0,9	0,82

pozwalają z dużym prawdopodobieństwem na przyjęcie takiej samej struktury dla otrzymanej oksazyrydyny VIII A



VIII A

3.6. WPŁYW PARAMETRÓW REAKCJI NA WYNIK SYNTEZY

Wyniki przedstawione w powyższych rozdziałach upoważniają do wyciągnięcia następujących wniosków:

- 1/ Reakcja utleniania chiralnych imin kwasem m-chloronadbenzoesowym jest syntezą stereoselektywną, ponieważ w każdym przypadku obserwuje się preferencyjne tworzenie jednego z diastereoizomerów.
- 2/ Zarówno podstawniki chiralne związane z azotem jak i węglem iminowym wywierają wyraźny wpływ kierujący w addycji tlenu do podwójnego wiązania C = N.

W następnej kolejności należało zatem zbadać wpływ parametrów reakcji na wynik tej syntezy oraz udowodnić, że jest to reakcja kontrolowana kinetycznie.

Jako syntezę modelową wybrałam reakcję utleniania kwasem m-chloronadbenzoesowym aldiminy otrzymanej z aldehydu benzoesowego i /R/-/+/- α -metylobenzyloaminy, ze względu na możliwość zastosowania jako metody określania proporcji izomerycznych oksazyrydyn integracji sygnałów protonu C-3 w widmie MRJ.

3.6.1. Wpływ temperatury utleniania na skład izomerów

Zmianę składu izomerów w zależności od temperatury badałam w reakcji utleniania kwasem m-chloronadbenzoesowym /R/-/-/-N-benzylideno- α -metylobenzyloaminy prowadzonej w chlorku metylenu. Wyniki ilustruje zestawienie 5 /podano udział % izomeru w mieszaninie/.

I z o m e r				Temperatura °C
IV A	IV B	IV C	IV D	
konfiguracja E		konfiguracja Z		
65,2	8,2	20,9	5,7	-60
61,2	22,2	11,1	5,5	-10
60,1	20,3	13,3	6,3	0
61,1	24,3	9,7	4,9	+25
48,8	25,6	17,9	7,7	+43

W każdym przypadku obserwowałam preferencyjne tworzenie izomerów o konfiguracji E, przy czym w zakresie temperatur -10° $+25^{\circ}$ izomery te powstawały w ilości powyżej 80%, nato-

miast w temperaturach -60° i $+43^{\circ}$ wzrastała ilość izomerów o konfiguracji Z.

3.6.2. Reakcja utleniania /R/-/-/-N-benzylideno- α -metylobenzylaminy kwasem m-chloronadbenzoesowym prowadzona w różnych rozpuszczalnikach.

Kolejnym parametrem, którego wpływ na syntezę oksazyrydyn badałam było środowisko reakcji. W tym celu przeprowadziłam reakcję utleniania wymienionej w tytule iminy kwasem m-chloronadbenzoesowym w temperaturze -10°C używając jako rozpuszczalników chlorku metylenu, czterochlorku węgla, benzenu, eteru, acetonitrylu i alkoholu etylowego.

Podobnie jak poprzednio, we wszystkich przypadkach dominuje udział izomerów o konfiguracji E, najbardziej przewaga ta uwidacznia się dla reakcji prowadzonej w acetonitrylu i alkoholu etylowym. Wyniki podano w zestawieniu 6.

Rozpuszczalnik	I z o m e r				Wydajność reakcji %
	IV A konfiguracja E	IV B	IV C konfiguracja Z	IV D	
CH ₂ Cl ₂	61,2	22,2	11,1	5,5	90,1
CCl ₄	64,9	14,5	16,8	3,8	92
Benzen	67,3	18,2	11,3	3,2	82,5
Et ₂ O	72,3	17,9	8,0	1,8	75
CH ₃ CN	67,9	26,4	3,8	1,9	84,5
EtOH	81,2	17,6	1,2	-	69,5

3.6.3. Kontrola kinetyczna w reakcji utleniania imin nadkwasami

Otrzymanie trwałych, dających się rozdzielić oksazyrydyn w reakcji utleniania nadkwasem chiralnych imin przemawia za tym, że reakcja ta jest kontrolowana kinetycznie.

Wykonałam jednak pewne eksperymenty, które pozwoliły mi na udokumentowanie tego stwierdzenia.

1/ Prowadząc reakcję utlenienia w chlorku metylenu w -10°C w odstępach 15 minutowych wykonywano widmo NMR mieszaniny reakcyjnej. Stosunek ilościowy powstających izomerów określiłam przy pomocy integracji sygnałów protonu C-3 w wykonanym widmie i stwierdziłam, że proporcje te nie ulegają zmianie w czasie prowadzenia reakcji. Na tej podstawie mogłam wykluczyć izomeryzację oksazyrydyn w warunkach reakcji. Ponadto proporcje te nie zmieniają się zauważalnie w mieszaninie przechowywanej 2 miesiące w temperaturze bliskiej 0° .

Należy zaznaczyć, że izomeryzacja w opisanym przypadku związana jest wyłącznie z przejściem izomeru o konfiguracji E w izomer o konfiguracji Z /np. IV A \rightarrow IV C/ i odwrotnie, natomiast nie jest możliwa interkonwersja dwóch izomerów o konfiguracji E /lub Z/ np. IV A \rightarrow \rightarrow IV B /lub /IV C \rightarrow IV D/ bez zrywania wiązań.

2/ Proporcje izomerów nie ulegają znacznej zmianie podczas ogrzewania mieszaniny oksazyrydyn w acetonitrylu w ciągu 60 godzin. Po tym czasie obserwuje się powstawanie iminy, co może być spowodowane nietrwałością termiczną oksazyrydyn.

3/ Podobne rezultaty tzn. brak znacznych zmian w proporcji izomerów /w granicach błędu pomiaru/ uzyskuje się wykonując widma temperaturowe MRJ mieszaniny oksazyrydyn do $+95^{\circ}$.

Przedstawione powyżej wyniki przemawiają za tym, że reakcja utleniania chiralnych imin nadkwasami jest kontrolowana kinetycznie.

3.7. BADANIA RENTGENOSTRUKTURALNE

Jak stwierdziłam poprzednio, w wyniku reakcji utleniania nadkwasem chiralnej iminy w każdym przypadku otrzymywałam dającą się rozdzielić mieszaninę nieracemicznych diastereoizomerów oksazyrydyny. Mogłam zatem zrealizować syntezę związku modelowego przydatnego do badań rentgenostrukturalnych, a więc optycznie czystej oksazyrydyny zawierającej ciężki atom oraz wprowadzone centrum chiralne o znanej konfiguracji absolutnej /wzorzec wewnętrzny/.

3.7.1. Synteza 2-[/S/- α -metylobenzylo] -3-p-bromofenylooksazyrydyny.

Optycznie czynną iminę otrzymałam w reakcji kondensacji aldehydu p-bromobenzoowego i /S/-/-/ α -metylobenzyloaminy. Wydajność reakcji utleniania powyższej iminy kwasem m-chloronadbenzoowym prowadzonej w temperaturze -5° w chlorku metylenu wynosiła 84%.

Podobnie jak w przypadku iminy otrzymanej z aldehydu benzoowego produktem reakcji była mieszanina czterech izomerów, co ustaliłam przy pomocy widma MRJ. Możliwe było również określenie proporcji utworzonych izomerów dzięki integracji sygnałów protonu C-3.

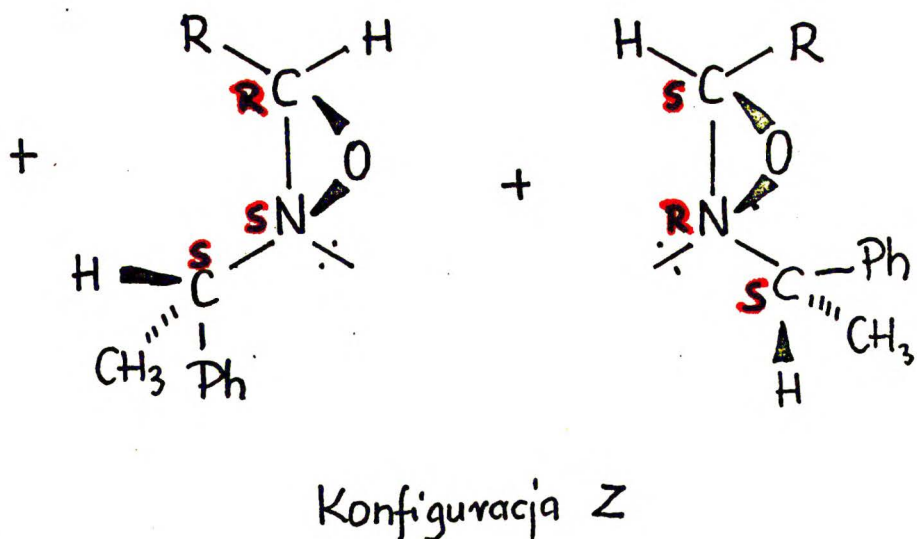
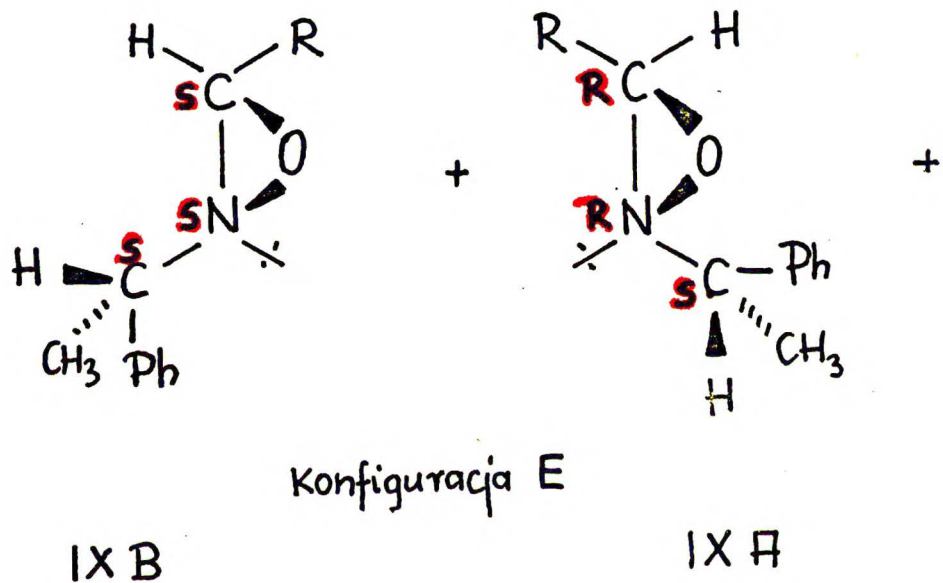
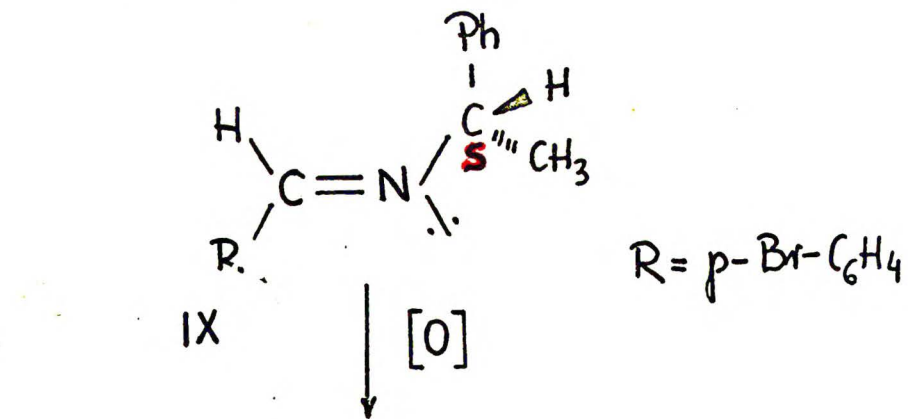
Izomer występujący w przewodzie wyodrębniłam na drodze krystalizacji mieszaniny poreakcyjnej, natomiast pozostałe trzy związki przy pomocy chromatografii kolumnowej. Wszyst-

kie związki wykazywały czynność optyczną, a dane z widm absorpcyjnych, MRJ i spektrometrii masowej oraz dane z analizy elementarnej potwierdziły, że są to cztery możliwe diastereoizomery 2- [S/- α -metylobenzylo]-3-p-bromofenyl-oksazyrydyny. Przebieg reakcji ilustruje schemat 5.

Wyniki uzyskane w tej reakcji ilustruje zestawienie 7.

Diastereo-izomer	Konfigu-racja	δ ppm	% w miesza-ninie	$[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_{436}^{20}$
IX A	E	4,325	58,5	+138,7	+303,3
IX B	E	4,38	20,7	- 56,5	-107,4
IX C	Z	5,0	15,9	-224,7	-512,5
IX D	Z	5,15	4,9	-281,1	-618

Wszystkie otrzymane związki były krystaliczne i spełniały warunki stawiane związkowi modelowemu. Niemniej jednak najbardziej interesujące wydawało się ustalenie struktury diastereoizomeru powstającego w przewadze do pozostałych a więc izomeru IX A. Wysoka wydajność umożliwiła również otrzymanie odpowiednich monokryształów metodą wielokrotnej, powolnej krystalizacji z heksanu.



Diastereoizomery IX C i IX D

3.7.2. Ustalenie konfiguracji absolutnej węgla i azotu w pierścieniu 2- [S/- α -metylobenzylo]-3-p-bromofenylooksazyrydyny /IX A/

Otrzymany optycznie czysty diastereoizomer IX A przekazano do badań rentgenostrukturalnych w Ośrodku Gdańskim. Poniżej przedstawiono uzyskane rezultaty.

Za pomocą rentgenogramów wykonanych na kamerze precyzyjnej /promieniowanie miedziowe filtrowane niklem/ określono parametry sieci i grupę przestrzenną.

$$a = 7,734 \text{ \AA}$$

$$b = 29,829 \text{ \AA}$$

$$c = 5,925 \text{ \AA}$$

$$V = 1367 \text{ \AA}^3$$

$z = 4$ / z - liczba cząsteczek w komórce elementarnej/

$D_m = 1,40 \text{ g/cm}^3$ / D_m - gęstość oznaczona flotacyjnie/

$D_x = 1,47 \text{ g/cm}^3$ / D_x - gęstość oznaczona rentgenowsko/

Grupa przestrzenna

$$P \quad 2_1 \quad 2_1 \quad 2_1$$

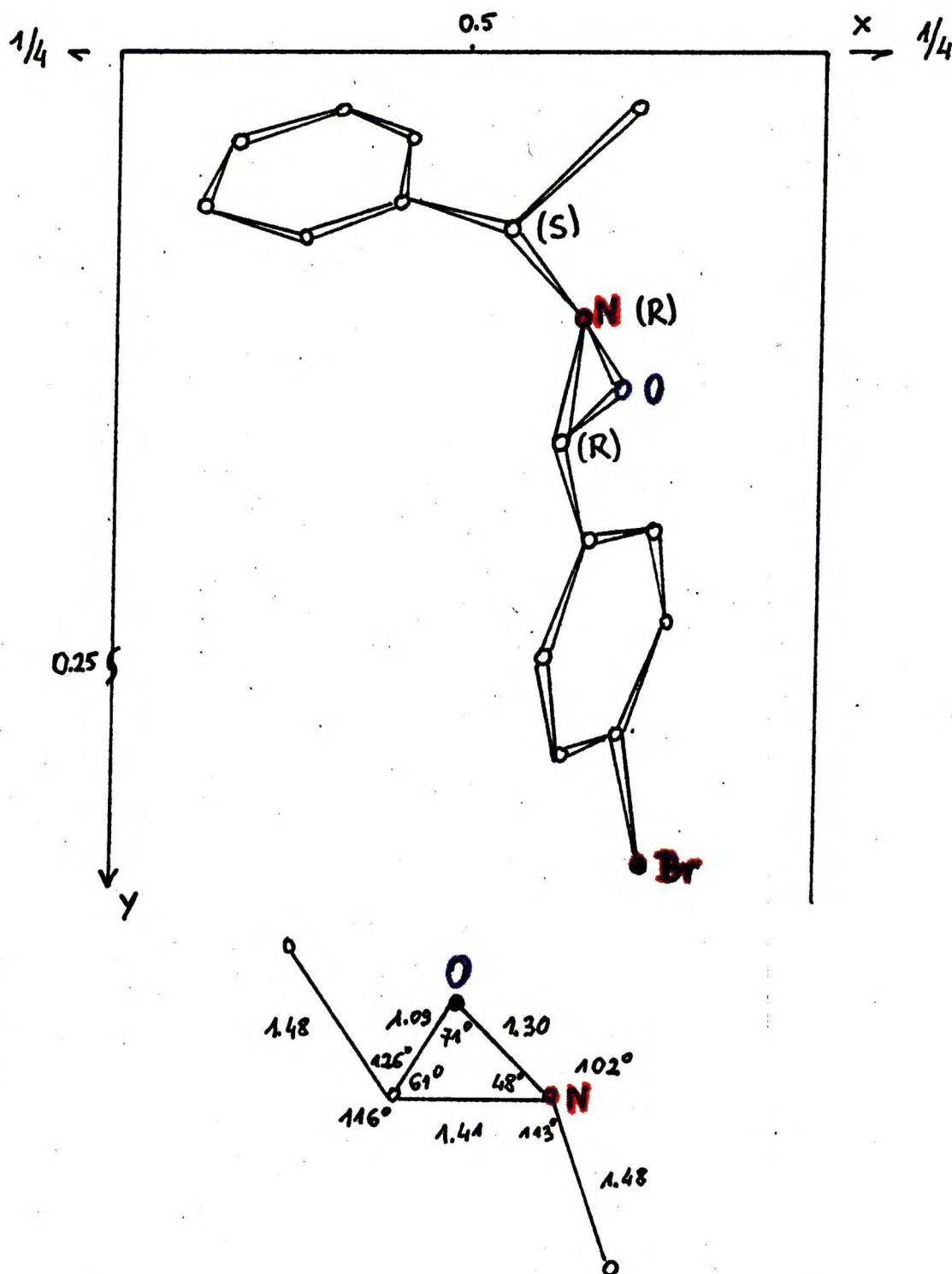
/układ krystalograficzny rombowy/.

Pomiary natężeń refleksów wykonano na automatycznym, czterokołowym dyfraktometrze "Syntex P2₁" na kryształach o wymiarach 0,02 x 0,02 x 0,04 mm³ stosując promieniowanie CuK α i monochromator grafitowy.

Strukturę związku rozwiązano metodą ciężkiego atomu /tzn. najpierw znaleziono położenie atomu bromu, a następnie metodą kolejnych przybliżeń pozycje atomów lżejszych/.

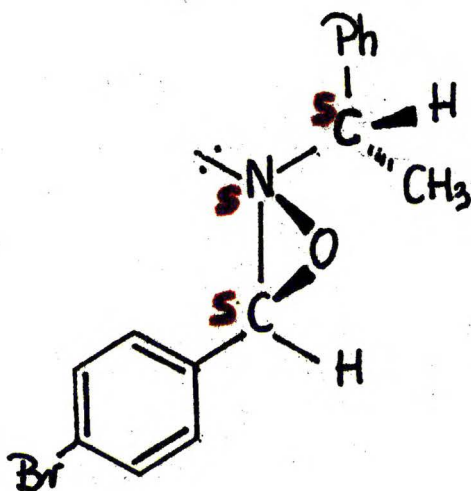
Wskaźnik rozbieżności dla struktury wynosi 8,3%.

W oparciu o konfigurację /S/- α -metylobenzyloaminy określono konfigurację atomu azotu i węgla w pierścieniu oksazyrydynowym jako R /schemat 6/



Schemat 6.
<http://rcin.org.pl>

Struktura przedstawiona na schemacie 6 odpowiada budowie jednego z izomerów o konfiguracji E, można zatem drugiemu izomerowi o tej konfiguracji - diastereoizomerowi IX B przypisać konfigurację absolutną S na atomach węgla i azotu w pierścieniu oksazyrydynowym, jak to przedstawiono na schemacie 7.



Diastereoizomer IX B.

Schemat 7.

Posiadanie wzorca o ustalonej konfiguracji absolutnej atomów w pierścieniu oksazyrydynowym powinno stworzyć w oparciu o dane z pomiarów dichroizmu kołowego /CD/ podstawy do korelacji konfiguracji absolutnej z własnościami chiralooptycznymi otrzymanych związków.

Wykonane widma CD ze względu na wystąpienie sprzężenia ekscytonowego wymagają głębszej analizy, co wykracza poza zakres przedstawionej pracy.

4. D Y S K U S J A W Y N I K Ó W

Rezultaty przedstawione w części 3 upoważniają do wyciągnięcia następujących wniosków:

- 1/. Reakcja utleniania kwasem m-chloronadbenzoesowym chiralnych imin jest syntezą asymetryczną, która umożliwia otrzymanie optycznie czystych oksazyrydyn.
- 2/. Stereoselektywność tej reakcji zależy od parametrów stereochemicznych substratów i parametrów reakcji /temperatury utleniania i rodzaju stosowanego rozpuszczalnika/:
 - a/ zarówno podstawniki chiralne związane z azotem jak i węglem iminowym powodują preferencyjne tworzenie jednego z możliwych diastereoizomerów. W przypadku centrum chiralnego związanego z azotem obserwuje się uprzywilejowane powstawanie izomerów o konfiguracji E. Wzrost wymagań przestrzennych podstawnika chiralnego związanego z azotem wywiera wyraźny wpływ na proporcje tworzonych izomerów /zwiększa się ilość izomerów o konfiguracji E/. Po wprowadzeniu układu kamfory jako centrum indukującego otrzymuje się w wyniku reakcji wyłącznie jeden diastereoizomer o konfiguracji E,
 - b/ zmiana temperatury utleniania nie wpływa znacznie na wynik syntezy asymetrycznej. Na ogół obserwuje się dominację izomerów o konfiguracji E w otrzymanej

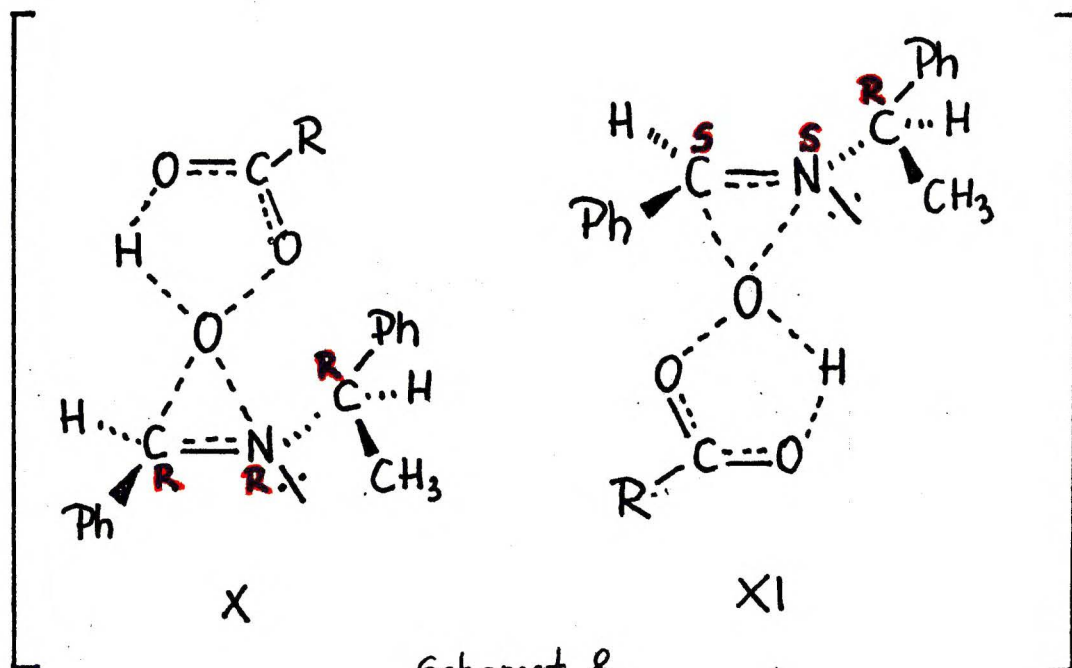
mieszaniu. Natomiast stereoselektywność wyraźnie zależy od rodzaju stosowanego rozpuszczalnika. Prowadząc reakcję utleniania w acetonitrylu lub etanolu otrzymuje się izomery o konfiguracji E z wydajnością powyżej 94%.

Interpretacja wyników otrzymanych w reakcji utleniania nadkwasem chiralnych imin opiera się na dyskusji możliwych stanów przejściowych z uwzględnieniem obydwu mechanizmów proponowanych dla tej reakcji.

Dla uproszczenia rozważania te będą przeprowadzone dla reakcji utleniania nadkwasem /R/-/-/-N-benzylideno- α -metylobenzyloaminy, czystego izomeru o konfiguracji E.

A. Mechanizm jednostopniowy

Atak elektrofilowy nadkwasu na podwójne wiązanie C = N związany jest z utworzeniem dwóch diastereoizomerycznych, cyklicznych stanów przejściowych X i XI, prowadzących do przeciwnych konfiguracji indukowanych centrów/schemat 8/



Schemat 8.

Za uprzywilejowane tworzenie jednego z nich odpowiedzialny jest podstawnik chiralny o konfiguracji R, związany z azotem iminowym.

Jak wynika ze schematu 8 produktami reakcji, gdyby zachodziła ona według mechanizmu jednostopniowego powinny być tylko dwie diastereoizomeryczne oksazyrydyny o konfiguracji E.

W wyniku utleniania iminy IV o konfiguracji E otrzymałam cztery diastereoizomeryczne oksazyrydyny: parę o konfiguracji E oraz parę o konfiguracji Z. Powstawanie tych ostatnich można uzasadnić akceptując mechanizm jednostopniowy przy przyjęciu dodatkowych zastrzeżeń, a mianowicie:

- 1/ w warunkach reakcji następuje równowagowanie izomerów E - Z wyjściowej iminy,
- 2/ w utworzonym produkcie przejściowym możliwa jest inwersja na atomie azotu.

Można wykluczyć izomeryzację iminy w warunkach reakcji opierając się na analizie widm MRJ wyjściowego związku i próbek pobieranych w trakcie prowadzenia utleniania.

Przy przejściu od iminy do oksazyrydyny obserwuje się wzrost bariery energetycznej inwersji azotu o około 7 kcal/mol. Nie wydaje się zatem przekonujące założenie, że w otrzymanym produkcie przejściowym zachodzi inwersja na atomie azotu, chociaż możliwości takiej nie można wykluczyć.

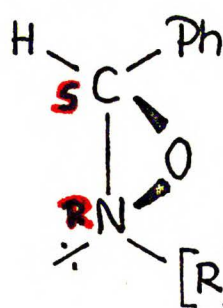
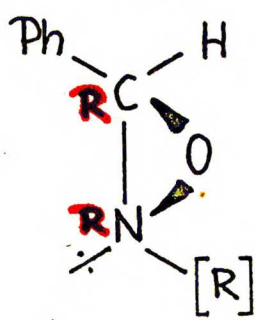
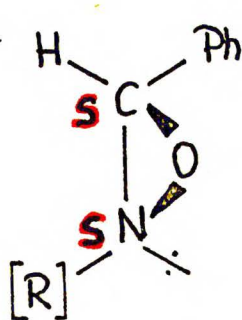
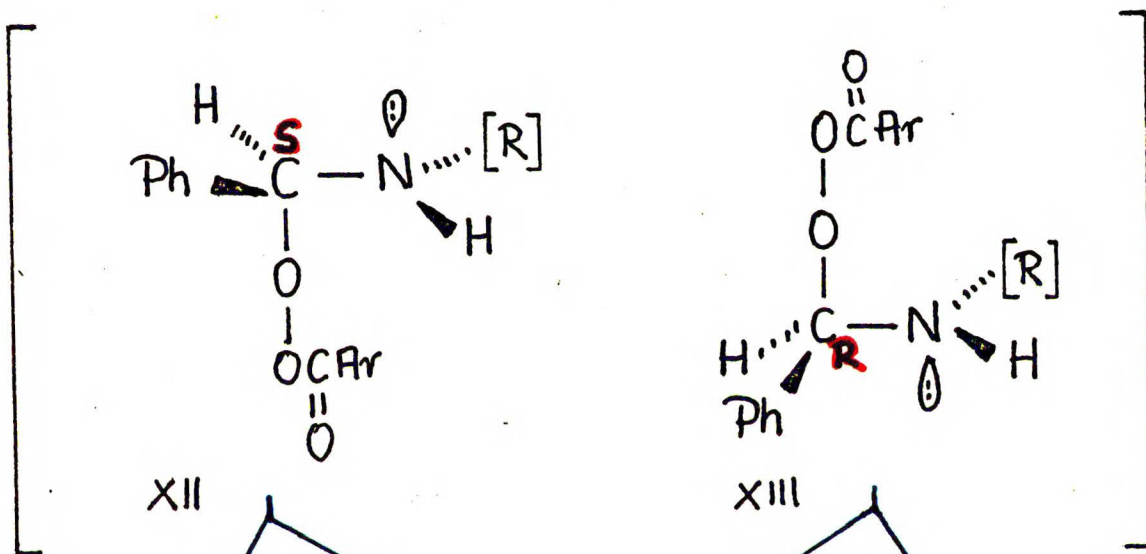
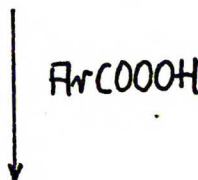
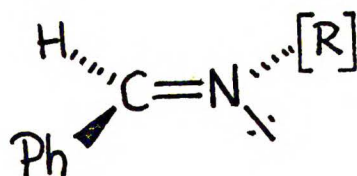
B. Mechanizm dwustopniowy

W pierwszym etapie następuje asymetryczna addycja cząsteczki nadkwasu do podwójnego wiązania C = N z utworzeniem diastereoizomerycznych związków przejściowych XII i XIII różniących się konfiguracją indukowanego centrum na węglu iminowym. Za preferencyjne tworzenie któregoś z nich odpowiedzialny jest podstawnik chiralny związany z azotem /schemat 9/

W następnym stadium reakcja wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego S_N1 prowadzi do zamknięcia pierścienia oksazyrydynowego z eliminacją cząsteczki kwasu. Warunkiem koniecznym zajścia powyższej reakcji jest ułożenie naprzeciwległe wolnej pary na atomie azotu oraz atomu tlenu związanego bezpośrednio z węglem iminowym.

Osiągnięcie takiej konformacji w otrzymanych związkach przejściowych może być zrealizowane na drodze inwersji atomu azotu i rotacji pojedynczego wiązania C - N, co prowadzi do otrzymania czterech diastereoizomerycznych oksazyrydyn /schemat 9/.

Drugi etap reakcji jest również syntezą asymetryczną, w której preferencyjne tworzenie jednego z diastereoizomerów można wytłumaczyć tym, że najbardziej uprzywilejowana konfiguracja otrzymanego adduktu jest wynikiem oddziaływania reszty acylowej nadkwasu i trzech podstawników iminy.



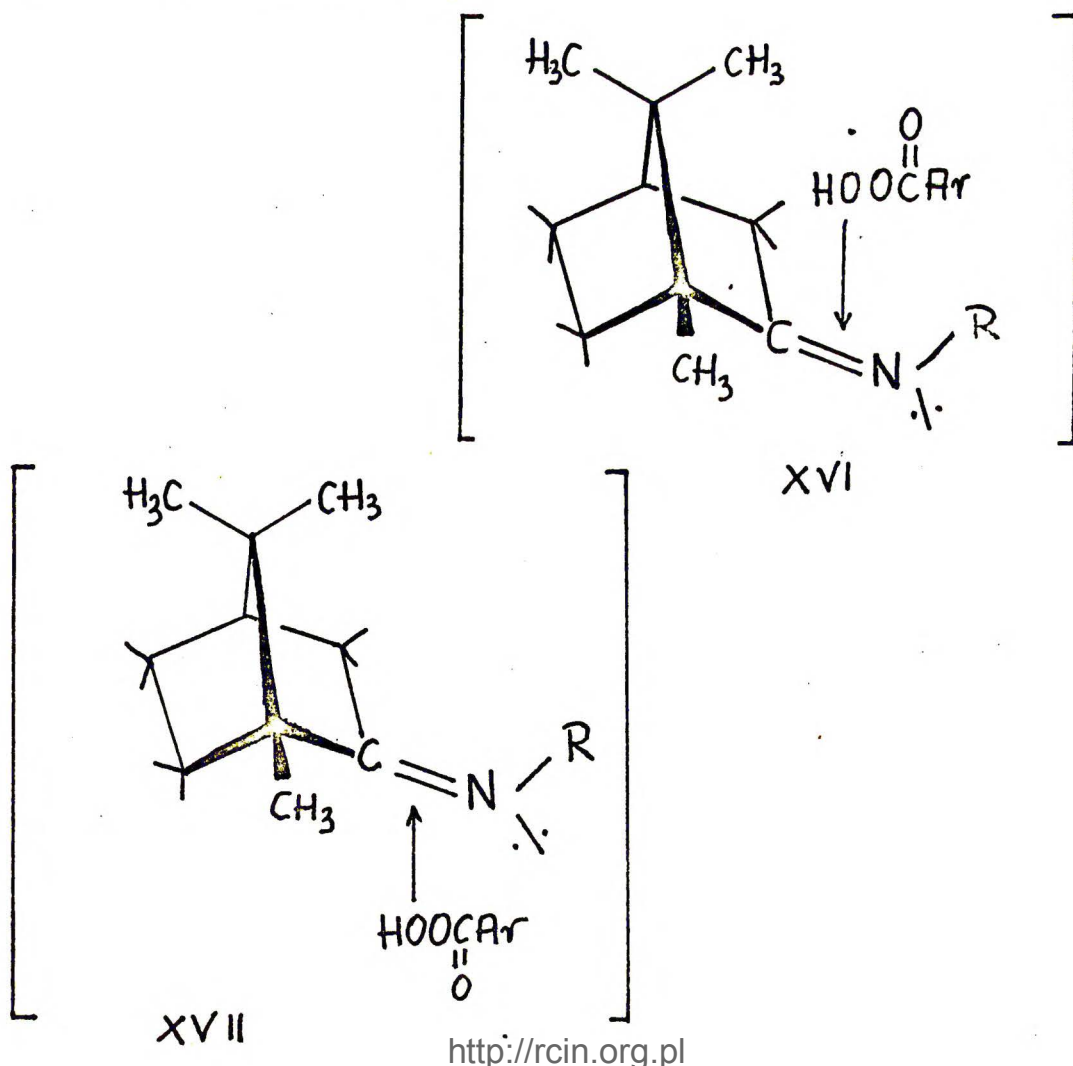
Konfiguracja E

Konfiguracja Z

Wyniki przeprowadzonych przeze mnie reakcji przemawiają raczej za przyjęciem mechanizmu dwustopniowego, chociaż jak już wspomniałam nie można wykluczyć na ich podstawie mechanizmu jednostopniowego, przy założeniu, że w produkcji przejściowym możliwa jest inwersja azotu.

W przypadku oksazyrydyn otrzymanych z chiralnych imin pochodnych kamfory przyjęcie podanych przeze mnie struktur uzasadnione jest również z punktu widzenia mechanizmu reakcji.

Stan przejściowy obejmujący zbliżenie nadkwasu od strony egzo /XVI/ jest znacznie bardziej zatłoczony przestrzennie w porównaniu ze stanem przejściowym dla zbliżenia od strony endo /XVII/.



Konsekwencją tej różnicy powinno być preferencyjne tworzenie oksazyrydyny poprzez stan przejściowy dla zbliżenia od strony endo /XVII/, a który prowadzi do oksazyrydyny o zaproponowanej przeze mnie strukturze /VII A i VIII A/.

5. S T R E S Z C Z E N I E

W niniejszej pracy przedstawiono rezultaty badań nad asymetryczną syntezą oksazyrydyn realizowaną na drodze utleniania kwasem m-chloronadbenzoesowym optycznie czynnych imin.

Badana reakcja charakteryzowała się niespodziewanie silną preferencją tworzenia jednego z możliwych diastereoizomerów i prowadziła do produktów o wysokim stopniu czystości optycznej.

Uzyskane rezultaty pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

- podstawniki chiralne związane z atomem azotu lub węgla iminowego wywierają wyraźny wpływ kierujący w addycji tlenu do jednej ze stron podwójnego wiązania C = N.
- Kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej uwarunkowane są przez efektywne wielkości podstawników związanych z centrum asymetryzującym. Im większe zróżnicowanie wielkości tych podstawników tym wyższa wydajność diastereoizomerów o konfiguracji E.
- Nie można wykluczyć mechanizmu jednostopniowego reakcji utleniania, tym niemniej uzyskane wyniki skłaniają do przyjęcia mechanizmu dwustopniowego.

Przedstawiona synteza asymetryczna umożliwiła otrzymanie czystego optycznie diastereoizomeru oksazyrydyny przydatnego do badań rentgenostrukturalnych.

Ustalono konfigurację absolutną atomów węgla i azotu w pierścieniu oksazyrydynowym związku modelowego. Posiadanie tego wzorca powinno stworzyć w oparciu o dane z pomiarów CD i ORD podstawy do korelacji konfiguracji absolutnej

z własnościami chiralnooptycznymi otrzymanych oksazyrydyn.

Wyniki badań przedstawionych w niniejszej pracy zostały częściowo opublikowane ^{70,71/}, a następne publikacje są w przygotowaniu.

Atrakcyjne wydają się zamierzone próby zastosowania optycznie czystych oksazyrydyn jako selektywnych utleniaczy w reakcji utleniania fosfin P-ABC do tlenków fosfin.

6. C Z E Ś Ć D O Ś W I A D C Z A L N A

- Temperatury wrzenia i topnienia nie były korygowane.
- Widma w podczerwieni wykonywano w filmie, w tabletkach bromku potasowego lub rozcieńczonych roztworach na spektrofotometrze Unicam SP-200.
- Widma w ultrafiolecie wykonywano w roztworach 96% alkoholu etylowego na spektrofotometrze Unicam SP-700.
- Widma MRJ wykonywano na aparacie Jeol-100 używając czterometylosilanu jako wzorca wewnętrznego.
- Skręcalności mierzono na spektropolarymetrze Perkin-Elmer-141 przy różnych długościach fal światła monochromatycznego.
- Analizy elementarne wykonywane były w skali mikro.

6.1. SYNTEZA KETIMIN - POCHODNYCH SYMETRYCZNYCH KETONÓW

I KAMFORY

0,05 m ketonu, 0,06 m aminy, 16 g sit molekularnych typu 4A /bez dodatku środka wiążącego/, 4 g katalizatora krakinowego firmy Ketjenocat w 40 ml suchego cykloheksanu wytrząsano w temperaturze pokojowej do momentu zaniku w widmie w podczerwieni pasma absorpcji odpowiadającego grupie karbonylowej i pojawienia się absorpcji charakterystycznej dla wiązania C = N.

Po przesączeniu zawiesiny i przemyciu sit suchym cykloheksanem odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze azotu.

- R/-/+/-N-Izopropylideno-α-metylobenzyloamina /I/ - - -

Wydajność 85%; t.w. 60°-62°/0,9 mm;

IR 1660 cm⁻¹ /C=N, film/; n_D²⁰ = 1,517;

$$[\alpha]_{578}^{22} = + 38^{\circ}, [\alpha]_{546}^{22} = + 44^{\circ}, [\alpha]_{436}^{22} = + 82,3^{\circ}$$

$$[\alpha]_{365}^{22} = + 146,7^{\circ} / C 1, CHCl_3 / ;$$

MRJ/CCl₄/: 1,34 / d, 3, CH₃/, 1,78 / s, 3, CH₃ na C=N/,
1,97 / s, 3, CH₃ na C=N/, 4,48 ppm / m, 1, CH /.

- R/+/-N-Cyklopentylideno-α-metylobenzyloamina /II/ -

Wydajność 90% ; t.w. 93,5°-94° /0,7 mm;

IR 1675 cm⁻¹ / C=N/ film; n_D²⁰ = 1,537;

$$[\alpha]_{578}^{22} = + 102,3^{\circ}, [\alpha]_{546}^{22} = + 118,2^{\circ},$$

$$[\alpha]_{436}^{22} = + 221,2^{\circ}, [\alpha]_{365}^{22} = + 398,6^{\circ} / C 1, CHCl_3 / ;$$

MRJ /CCl₄/ : 1,37 /d, 3, CH₃/, 4,51 ppm / m, 1, CH na N/.

- R/+/-N-Cykloheksylideno-α-metylobenzyloamina /III/ -

Wydajność 92%; t.w. 102,5°-104° /0,8 mm;

IR 1670 cm⁻¹ /C=N/ film ;

$$[\alpha]_{578}^{22} = + 48,6^{\circ}, [\alpha]_{546}^{22} = + 56,0^{\circ}, [\alpha]_{436}^{22} = + 102,6^{\circ},$$

$$[\alpha]_{365}^{22} = + 177,7^{\circ}$$

/C 1, CHCl₃/ ; MRJ /CCl₄/ : 1,35 /d, 3, CH₃/

4,63 ppm /m, 1, CH na N/.

1-(R)-(-)-N-(1,7,7-trójmetylobicyklo [2.2.1.]

heptylidenbenzyloamina /VII/

Wydajność 90% ; t.w. 119-120 /0,6 mm ;

IR 1680 cm^{-1} /film/ ; $n_D^{24} = 1,5358$;

$[\alpha]_D^{25} = -21,7^\circ$, $[\alpha]_{578}^{25} = -23,5^\circ$, $[\alpha]_{546}^{25} = -26,4^\circ$,

$[\alpha]_{436}^{25} = -44,6^\circ$, $[\alpha]_{365}^{25} = -68^\circ$ / C 1,018, etanol/;

MRJ / CCl_4 / : 4,28 /s, 2, CH_2 - z benzyłu/,

1 /s, 3, CH_3 -10/, 0,93 /s, 3, CH_3 -9/,

0,75 ppm /s, 3, CH_3 -8/.

Dla $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}$ obliczone 84,5-C; 9,55-H; 5,8-N

w % otrzymane 84,45-C; 9,82-H; 5,73-N.

1-(R)-(-)-N-(1,7,7-trójmetylobicyklo [2.2.1.]

heptylidenopropyloamina /VIII/

Wydajność 60% ; t.w. 103^o-104^o /18 mm ;

IR 1685 cm^{-1} /film/ ; $n_D^{24} = 1,4862$;

$[\alpha]_D^{30} = -12,86^\circ$; $[\alpha]_{578}^{30} = -13,94^\circ$, $[\alpha]_{546}^{30} = -15,31^\circ$,

$[\alpha]_{436}^{30} = -20,8^\circ$ /C 1,384, etanol/;

MRJ / C_6D_6 / : 3,1 /t, 2, CH_2 na N/, 1,08 /s, 3, CH_3 -10/,

0,84 /s, 3, CH_3 -9/, 0,73 ppm /s, 3, CH_3 -9/.

Dla $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}$ obliczone 80,8-C; 11,9-H; 7,25-N,

w % otrzymane 80,5-C; 11,87-H; 6,93-N.

6.2. SYNTEZA ALDIMIN.

Do 0,06 m aldehydu rozpuszczonego w 7 ml metanolu wkrapla się powoli, z zastosowaniem mieszania 0,06 m aminy w 10 ml metanolu. Po wkropleniu całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do temperatury $+40^{\circ}$ przez 1 godzinę, a następnie miesza się jeszcze dodatkowo przez noc w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem w atmosferze azotu.

R-/-/-N-benzylideno- α -metylobenzylamina /IV/

Wydajność 92% ; t.w. 115° - 116° /0,5 mm;

IR 1650 cm^{-1} /C=N, film/; $n_D^{20} = 1,5881$,

$$[\alpha]_D^{25} = -75,3^{\circ}, [\alpha]_{578}^{25} = -81,1^{\circ}, [\alpha]_{546}^{25} = -95,0^{\circ},$$

$$[\alpha]_{436}^{25} = -194,9^{\circ}, [\alpha]_{365}^{25} = -390,7^{\circ} /C\ 1,048, \text{benzen/};$$

MRJ /CCl₄/: 1,48 /d, 3, CH₃/, 4,38 /m, CH na N/,

8,15 /s, 1, CH = N/.

ZS/-/+/-N-p-bromobenzylideno- α -metylobenzylamina /IX/

Wydajność 95% ; t.t. 86° - 87° /krystalizowane z 95% etanolu/

IR 1650 cm^{-1} /C=N, CCl₄/;

$$[\alpha]_{578}^{20} = +93,7^{\circ}, [\alpha]_{546}^{20} = +110,36^{\circ}, [\alpha]_{436}^{20} = +231,59^{\circ}$$

/C 1,032 etanol/;

MRJ /CCl₄/ 1,61 /d, 3, CH₃/, 4,425 /m, 1, CH na N/,

8,25 ppm /CH=N/.

6.2.1. Otrzymywanie aldimin pochodnych /-/ mentyloaminy

/-/ Mentyloaminę otrzymywano z chlorowodoru mentyloaminy o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = -34,4^\circ$ /C 2, H₂O/ przez zadanie stężonym ługiem i ekstrakcją eterem. Wysuszony nad wodorotlenkiem potasu roztwór eterowy zawierający 0,06 m/-/ mentyloaminy wkrapla się z mieszaniem do 0,055 m aldehydu w 15 ml eteru. W temperaturze pokojowej miesza się dodatkowo przez 20 godzin, po czym dodaje się 3 g wodorotlenku potasu utrzymując mieszanie jeszcze przez godzinę. Po przesączeniu i odparowaniu eteru wyodrębnia się aldiminę.

/-/N-benzylidenomentyloamina /V/.

Wydajność 89% ; t.t. 70°-72° /krystalizowane z heksanu/;
IR 1645 cm⁻¹ /KBr/ ;

$$[\alpha]_D^{25} = -144,8^\circ, [\alpha]_{578}^{25} = -156,8^\circ, [\alpha]_{546}^{25} = -182,39^\circ$$

$$[\alpha]_{436}^{25} = -360,13^\circ, [\alpha]_{365}^{25} = -738,4^\circ \text{ /C 1,011, etanol/}.$$

MRJ /CCl₄/ : 2,94 /m, 1, CH na N/, 8,13 ppm

/S, 1, CH = N/ ; UV_{max} /96% EtOH/:

203,5 /ε 26920/, 246,5 /ε 19011/.

Dla C₁₇H₂₅N obliczone: 83,95-C ; 10,28-H; 5,76-N

w % otrzymane: 83,99-C ; 10,33-H; 5,74-N .

/-/N-2-metylopropylidenomentyloamina /VI/

Wydajność 75% ; t.w. 123°-126° /17 mm ; n_D²⁴ = 1,454 ;

IR 1670 cm⁻¹ /film/ ;

$$[\alpha]_D^{30} = -93,4^\circ, \quad [\alpha]_{578}^{30} = -99,7^\circ, \quad [\alpha]_{546}^{30} = -114,5^\circ,$$

$$[\alpha]_{436}^{30} = -206,6^\circ, \quad [\alpha]_{365}^{30} = -355,6^\circ \text{ /C, 1, 12, etanol/}$$

MRJ /CCl₄/ : 7,4 ppm /d, 1, CH = N/

Dla C₁₄H₂₇N obliczone: 80,38-C; 12,9-H; 6,69-N

w % otrzymane: 75,86-C; 12,37-H; 5,19-N.

6.3. UTLENIANIE KWASEM m-CHLORONADBENZOESOWYM OPTYCZNIE CZYNNYCH IMIN

Do roztworu 0,02 m iminy w 10 ml suchego chlorku metylenu wkrapla się w temperaturze 0°-5°C przy ciągłym mieszaniu schłodzony do tej temperatury roztwór 0,022 m kwasu m-chloronadbenzoesowego w 40 ml suchego chlorku metylenu w czasie 45 minut. Po wkropleniu nadkwasu mieszaninę reakcyjną miesza się dodatkowo w tej temperaturze przez 5 godzin. Utworzony kwas m-chlorobenzoesowy odsącza się, a przesącz przemywa dwukrotnie rozcieńczonym roztworem siarczynu sodu, dwukrotnie rozcieńczonym roztworem węglanu sodu a następnie wodą do uzyskania odczynu obojętnego. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezu z mieszaniny poreakcyjnej usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografuje na żelu krzemionkowym.

6.4. OZNACZANIE AKTYWNEGO TLENU W OKSAZYRYDYNACH

- Analiza jodometryczna była wykorzystana w celu:
- oszacowania wydajności reakcji utleniania,
 - identyfikacji i określenia czystości otrzymanych oksazyrydyn.

Przyjęto następujące postępowanie ogólne:

Do 0,0005 m oksazyrydyny w 2,5 ml chloroformu dodaje się 15 ml lodowatego kwasu octowego ± 0,5 ml nasyconego roztworu jodku potasowego. W zamkniętym naczyniu, w atmosferze dwutlenku węgla /suchy lód/ pozostawia się mieszaninę na 10 minut. Następnie dodaje się 25 ml destylowanej wody i natychmiast odmiareczkuje się wydzielony jod 0,1 N roztworem tiosiarczanu sodu, dodając pod koniec miareczkowania skrobi jako wskaźnika.

1 ml 0,1 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ odpowiada $\frac{M}{2} \times 10^{-4}$ g oksazyrydyny
/ M - ciężar cząsteczkowy/:

6.5. ROZDZIAŁ CHROMATOGRAFICZNY DIASTEREOIZOMERYCZNYCH OKSAZYRYDYN

Oksazyrydyny wyodrębniano przy pomocy chromatografii kolumnowej, w której stosowano żel krzemionkowy "Merck" oraz "MN" o grubości ziaren 70-230 mesh i 100-200 mesh. W zależności od różnic w R_f diastereoizomerów stosowano różne proporcje składników mieszaniny elnującej, na ogół był to heksan zawierający 0-5% eteru etylowego. Wyodrębnienie czystych związków wymagało kilkakrotnego powtórzenia chromatografii /z wyjątkiem związków powstających w dużej przewodzie w stosunku do pozostałych.

2-/(R- α -metylobenzylo/-3,3-dwumetylooksazyrydyna_/I A i I B/

Diastereoizomer I A -

$$n_D^{20} = 1,503 ; [\alpha]_{578}^{22} = +41,2^\circ , [\alpha]_{546}^{22} = +48,2^\circ ,$$

$$[\alpha]_{436}^{22} = +98,5^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{22} = +193,2^{\circ} \quad /C 1, CHCl_3/$$

UV_{max} /96% EtOH/: 208 /ε 8675/, 215 /ε 5184/,
242 /ε 227/, 248 /ε 228/, 252 /ε 274,7/, 258 /ε 265/,
264 /ε 213,1/, 268 /ε 126,7 /;

MRJ /CCl₄/ : 1,32 /s, 3, CH₃ na C-3/, 1,40 /s, 3, CH₃ na C-
1,47 /d, 3, CH₃ na CH-N/, 3,43 ppm /m, 1, CH/.

Dla C₁₁H₁₅NO obliczone: 74,54-C, 8,53-H, 7,9-N

w % otrzymane: 74,89-C, 8,72-H, 7,95-N

m/e 177

Diastereoizomer I B

$$n_D^{20} = 1,508, \quad [\alpha]_{578}^{22} = +137,6^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{22} = +156,8^{\circ},$$

$$[\alpha]_{436}^{22} = +271,9^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{22} = +438,0^{\circ} \quad /C 1, CHCl_3/,$$

UV_{max} /96% EtOH/: 207 /ε 8287/, 211 /ε 7432/, 215 /ε 4183/,
247 /ε 249/, 252 /ε 262/, 257 /ε 272/, 264 /ε 214/,
268 /ε 155,1/;

MRJ /CCl₄/: 1,43 /s, 3, CH₃ na C-3/, 1,61 /s, 3, CH₃ na C-3/;
1,32 /d, 3, CH₃ na CH-N/, 3,4 ppm /m, 1, CH na N/.

Dla C₁₁H₁₅NO obliczone: 74,54-C ; 8,53-H ; 7,90-N

w % otrzymane: 74,61-C ; 8,69-H ; 7,81-N.

2-(R-α-metylobenzyl)-3,3-czterometylenooksazyrydyna
II A i II B

Diastereoizomer II A

$$n_D^{22} = 1,518 ; \quad [\alpha]_{578}^{22} = +25,6^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{22} = +30,3^{\circ},$$

$$[\alpha]_{436}^{22} = +63^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{22} = +126,5^{\circ} \quad /C \ 1, \ CHCl_3/ ;$$

UV_{max} /96% EtOH/ : 208 / ε 8063/, 216 / ε 4866/,
242 / ε 143,1/, 248 / ε 152/, 253 / ε 186/, 259 / ε 220,4/,
264 / ε 179,4/, 268 / ε 102/.

MRJ /CCl₄/ : 1,47 /d, 3, CH₃/, 3,22 ppm /m, 1, CH na N/
m/e 203.

Dla C₁₃H₁₇NO obliczone: 76,81-C, 8,43-H, 6,89-N
w % otrzymane: 79,97-C, 8,45-H, 6,77-N.

Diastereoizomer II_B

$$n_D^{22} = 1,522 ; \quad [\alpha]_{578}^{22} = +148,5^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{22} = +169,5^{\circ},$$

$$[\alpha]_{436}^{22} = +295,4^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{22} = +479,6^{\circ} \quad /C \ 1, \ CHCl_3/ ,$$

UV_{max} /96% EtOH/: 208 / ε 8501/, 211 / ε 7911/,
215 / ε 4668/, 247 / ε 270/, 251 / ε 295/, 258 / ε 307/,
264 / ε 248,1/, 268 / ε 165,8/.

MRJ /CCl₄ 1,30 /d, 3, CH₃/, 3,17 ppm /m, 1, CH na N/
m/e 203.

Dla C₁₃H₁₇NO obliczone: 76,81-C, 8,43-H, 6,89-N
w % otrzymane: 76,93-C, 8,72-H, 7,16-N.

2-(R-α-metylobenzyl)-3,3-pięciometylenooksazyrydyna
 / III_A i III_B /

Diastereoizomer III_A

$$n_D^{20} = 1,523, \quad [\alpha]_{578}^{22} = +52^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{22} = +60,6^{\circ},$$

$$[\alpha]_{436}^{22} = +118,5^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{22} = +222^{\circ} \quad /C 1, CHCl_3/$$

UV_{max} /96% EtOH/: 208 / ε 9000/, 216 / ε 5426,3/,
241 / ε 203,5/, 248 / ε 189/, 252 / ε 223/, 258 / ε 259/,
264 / ε 211/, 268 / ε 119/,

MRJ /CCl₄/ : 1,5 /d, 3, CH₃/, 3,54 ppm /m, 1, CH na N/,
m/e 217.

Dla C₁₄H₁₉NO obliczone: 77,38-C, 8,81-H, 6,45-N
w % otrzymane: 77,17-C, 9,07-H, 6,47-N.

Diastereoizomer III B

$$n_D^{20} = 1,529, \quad [\alpha]_{578}^{22} = +104,7^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{22} = +118,9^{\circ}$$

$$[\alpha]_{436}^{22} = +205,4^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{22} = +330,4^{\circ} \quad /C 1, CHCl_3/$$

UV_{max} /96% EtOH/ : 208 / ε 10401/, 210 / ε 9929/,
214 / ε 6273/, 247 / ε 240,5/, 252 / ε 260/, 258 / ε 271/,
264 / ε 200/, 268 / ε 103/;

MRJ /CCl₄/ : 1,3 /d, 3, CH₃/, 3,54 ppm /m, 1, CH na N/
m/e 217.

Dla C₁₄H₁₉NO obliczone: 77,38-C, 8,81-H, 6,45-N
w % otrzymane: 77,68-C, 9,1-H, 6,64-N.

2-/R-α-metylobenzylo/-3-fenylooksazyrydyna
- /IV_A, IV_B, IV_C i IV D/

Diastereoizomer IV_A

olej, $[\alpha]_D^{20} = -110,64^{\circ}$, $[\alpha]_{578}^{20} = -118,3^{\circ}$,

$$[\alpha]_{546}^{20} = -135,27^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{20} = -238,2^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{20} = -388,4^{\circ}$$

/ C 1,08, etanol/

UV_{max} /96% EtOH/: 211 / ε 12400/, 216 / ε 11500/,
247 / ε 666/, 253 / ε 770/, 258 / ε 845/, 271 / ε 535/,
310 / ε 230/;

MRJ /CCl₄/ : 1,58 /d, 3, CH/, 3,14 /m, 1, CH na N/,
4,35 ppm /S, 1, H-3/ ; m/e 225.

Dla C₁₅H₁₅NO obliczone: 79,79-C, 6,71-H, 6,22-N
w % otrzymane: 80,4-C, 7,07-H, 6,07-N.

Diastereoizomer IV_B

t.t. 52-53° /krystalizowane z heksanu/,

$$[\alpha]_{D}^{20} = +95,07^{\circ}, \quad [\alpha]_{578}^{20} = +98,52^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{20} = +111,83^{\circ},$$

$$[\alpha]_{436}^{20} = +188,45^{\circ}, [\alpha]_{365}^{20} = +289,15^{\circ} \quad /C 1,42 etanol/$$

UV_{max} /96% EtOH/: 209 / ε 14000/, 211 / ε 13730/,
216 / ε 12150/, 247 / ε 300/, 253 / ε 400/, 259 / ε 500/,
260 / ε 473/, 264 / ε 482/, 272 / ε 304/;

MRJ /CCl₄/ : 1,45 /d, 3, CH₃/, 3,25 /m, 1, CH na N/,
4,40 ppm /S, 1, H-3/; m/e 225.

Dla C₁₅H₁₅NO obliczone: 79,97-C, 6,71-H, 6,22-N
w % otrzymane: 80,08-C, 6,90-H, 6,20-N.

Diastereoizomer IV_C

$$\text{olej, } [\alpha]_{D}^{20} = +153,36^{\circ}, \quad [\alpha]_{578}^{20} = +161,09^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{20} = +186,3^{\circ},$$

$$[\alpha]_{436}^{20} = +350,9^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{20} = +629,5^{\circ} / C, 1,19, \text{ etanol/}$$

UV_{max} /96% EtOH/: 209 / ε 29000/, 217 / ε 21200/,
247 / ε 685/, 252 / ε 665/, 259 / ε 612/, 264 / ε 481/,
271 / ε 254/;

MRJ /CCl₄/ : 1,52 /d, 3, CH₃/, 3,15 /m, 1, CH na N/,
5,05 ppm /S, 1, H-3/; m/e 225.

Dla C₁₅H₁₅NO obliczone: 79,97-C, 6,71-H, 6,22-N
w % otrzymane: 80,21-C, 7,07-H, 6,75-N.

Diastereoizomer IV D

t.t. 98° /krystalizowane z heksanu/,

$$[\alpha]_D^{20} = +293,3^{\circ}, \quad [\alpha]_{578}^{20} = +306,9^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{20} = +351,7^{\circ}$$

$$[\alpha]_{436}^{20} = +630,0^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{20} = +1058,3^{\circ}$$

UV_{max} /96% EtOH/ : 207 / ε 27550/, 211 / ε 26056/,
215 / ε 21410/, 252 / ε 647/, 259 / ε 732,4/, 264 / ε 642,2/,
271 / ε 293/.

MRJ /CCl₄/ 1,02 /d, 3, CH₃/, 3,17 /m, 1, CH na N/,
5,20 ppm /S, 1, H-3/; m/e 225.

Dla C₁₅H₁₅BO obliczone: 79,97-C, 6,71-H, 6,22-N
w % otrzymane: 79,48-C, 6,68-H, 6,18-N.

2-mentylo-3-fenylooksazyrydyna /V A, V B, V C lub V D/

Diastereoizomer V A

$$[\alpha]_D^{25} = -134,32^{\circ}, \quad [\alpha]_{578}^{25} = -144,06^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{25} = -164,05^{\circ}$$

$$[\alpha]_{436}^{25} = -283,98^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{25} = -456,3^{\circ} \quad /C 1,3758, \text{etanol}/$$

UV_{max} /96% EtOH/: 207 / ε 11265,4/, 214,5 /ε 10802,5/;

MRJ /CCl₄/ 4,34 ppm /S, 1, H-3/, m/e 259.

Dla C₁₇H₂₅NO obliczone: 78,76-C, 9,65-H, 5,4-N

w % otrzymane: 78,55-C, 9,72-H, 5,19-N.

Diastereoizomer V B _.

$$\text{t.t. } 91^{\circ}-94,5^{\circ}, \quad [\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15,95^{\circ}, \quad [\alpha]_{578}^{25} = +17,91^{\circ},$$

$$[\alpha]_{546}^{25} = +20,86^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{25} = +40,25^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{25} = +72,04^{\circ}$$

/C 0,8148, etanol/.

UV_{max} /96% EtOH/: 193 / ε 16000/, 208,5 /ε 9325/,
213,5 /ε 9250/ ;

MRJ /CCl₄/ 4,25 ppm /S,1, H-3/, m/e 259./

Dla C₁₇H₂₅NO obliczone: 78,76-C, 9,65-H, 5,4-N

w % otrzymane: 77,74-C, 9,85-H, 5,19-N.

Diastereoizomer /V_C_lub_V_D/ _

$$\text{t.t. } 81^{\circ}-84^{\circ}, \quad [\alpha]_{\text{D}}^{25} = -117,08^{\circ}, \quad [\alpha]_{578}^{25} = -128,89^{\circ},$$

$$[\alpha]_{546}^{25} = -146,4^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{25} = -244,65^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{25} = -365,5^{\circ}$$

/C 0,982, etanol/.

UV_{max} /96% EtOH/: 193,5 / ε 21839,3/, 218,5 /ε 6606,3/;

MRJ /CCl₄/ 5,05 ppm /S,1,H-3/, m/e 259.

Dla $C_{17}H_{25}NO$ obliczone: 78,76-C, 9,65-H, 5,4-N
w % otrzymane: 79,12-C, 10,25-H, 5,16-N.

2-mentylo-3-izopropylooksazyrydyna /VI_A i VI_B/

Diastereoizomer VI_A

olej, $[\alpha]_D^{25} = -132,54^\circ$, $[\alpha]_{578}^{25} = -143,6^\circ$,

$[\alpha]_{546}^{25} = -162,78^\circ$, $[\alpha]_{436}^{25} = -272,95^\circ$, $[\alpha]_{365}^{25} = -421,1^\circ$

/C 1,22, etanol/.

MRJ /CCl₄/: 3,475 ppm /d,1,H-3/, m/e 225 .

Dla $C_{14}H_{27}NO$ obliczone: 74,66-C, 12,0-H, 6,2-N
w % otrzymane: 74,89-C, 12,11-H, 6,01-N.

Diastereoizomer VI_B

olej, $[\alpha]_D^{20} = -23,39^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = -26,02^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = -29,82^\circ$,

$[\alpha]_{436}^{20} = -55,06^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} = -97,46^\circ$ /C 1,026, etanol/

MRJ /CCl₄/: 3,25 /d,1,H-3/, 2,35 ppm /m,1/, m/e 225.

Dla $C_{14}H_{27}NO$ obliczone: 74,66-C, 12,0-H, 6,2-N
w % otrzymane: 74,86-C, 12,05-H, 5,98-N

2-benzyl-3-(1-R)-1,7,7-trójmetylobicyklo[2.2.1]heptylo/-_oksazyrydyna /VII_A/

t.t. 52,5^o-55^oC; $[\alpha]_D^{25} = -113,76^\circ$, $[\alpha]_{578}^{25} = -122,98^\circ$,

$$[\alpha]_{546}^{25} = -139,19^{\circ}, [\alpha]_{436}^{25} = -231,89^{\circ}, [\alpha]_{365}^{25} = -352,84^{\circ}$$

/C 1,03, etanol/

UV_{max} /96 % EtOH/: 202,5 /ε 9485,9/;

MRJ /CCl₄/: 3,64, 3,55 /m,2,CH₂ z benzyłu/,

0,91 /s,3,9-CH₃/, 0,73 /s,3,8-CH₃/, 0,65 ppm /s,3,10-CH₃/,

m/e 257.

Dla C₁₇H₂₃NO obliczone: 79,33-C, 9,01-H, 5,44-N

w % otrzymane: 78,98-C, 9,38-H, 5,30-N.

2-propylo-3-(1-R)-1,7,7-trójmetylobicyklo[2.2.1]

heptylo-oksazyrydyna [VIII A]

$$n_D^{26} = 1,472 ; [\alpha]_D^{30} = -100,36^{\circ}, [\alpha]_{578}^{30} = -106,45^{\circ},$$

$$[\alpha]_{546}^{30} = -119,9^{\circ}, [\alpha]_{436}^{30} = -192,7^{\circ}, [\alpha]_{365}^{30} = -276,26^{\circ}$$

/C 1,14, etanol/;

MRJ /CCl₄/: 0,9 /s,3,9-CH₃/, 0,82 /s,3,8-CH₃,

0,55 ppm /s,3,10-CH₃/; m/e 209.

Dla C₁₃H₂₃NO obliczone: 74,64-C, 11,0-H, 6,7-N

w % otrzymane: 75,16-C, 11,0-H, 6,82-N.

2-(S-α-metylobenzylo)-3-p-nitrofenylooksazyrydyna
- IX A, IX B, IX C, IX D -

Diastereoizomer IX A

$$t.t. 128^{\circ}-129^{\circ}, [\alpha]_D^{20} = +138,7^{\circ}, [\alpha]_{578}^{20} = +146,3^{\circ},$$

$$[\alpha]_{546}^{20} = +168,1^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{20} = +303,3^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{20} = +517,3^{\circ}$$

/C 1,007, etanol/;

UV_{max} /96% EtOH/: 200 / ε 15000/, 210 / ε 7095,2/,
230 / ε 6500/, 252 / ε 500/, 260 / ε 516,6/, 265 / ε 471,4/,
272 / ε 274/, 277 / ε 195/;

MRJ /CCl₄/ : 4,325 /s,1,H-3/, 3,13 /m,1,CH na N/,
1,59 ppm /d,3,CH₃/; m/e 304.

Dla C₁₅H₁₄NOBr obliczone: 59,2-C, 4,6-H, 4,6-N
w % otrzymane: 59,31-C, 4,59-H, 4,36-N.

Diastereoizomer IX B

$$\text{t.t. } 58^{\circ}\text{-}59^{\circ}; \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56,5^{\circ}, \quad [\alpha]_{578}^{20} = -59,4^{\circ},$$

$$[\alpha]_{546}^{20} = -66,9^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{20} = -107,4^{\circ}, \quad [\alpha]_{365}^{20} = -152,2^{\circ}$$

/C 1,016, etanol/;

UV_{max} /96% EtOH/: 202 / ε 30221/, 217 / ε 13924/,
230 / ε 16139/, 252 / ε 591,7/, 259 / ε 595/, 266 / ε 538/,
272 / ε 332,2/, 277 / ε 246/;

MRJ /CCl₄/: 4,38 /s,1,H-3/, 3,27 /m,1,CH na N/,
1,457 ppm /d,3,CH₃/; m/e 304.

Dla C₁₅H₁₄NOBr obliczone: 59,2-C, 4,6-H, 4,6-N
w % otrzymane: 58,8-C, 4,56-H, 4,35-N

Diastereoizomer IX C

$$\text{t.t. } 84^{\circ}\text{-}85^{\circ}, \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -224,7^{\circ}, \quad [\alpha]_{578}^{20} = -238,5^{\circ},$$

$$[\alpha]_{546}^{20} = -275,3^{\circ}, [\alpha]_{436}^{20} = -512,5^{\circ}, [\alpha]_{365}^{20} = -910^{\circ}$$

/C, 1,99, etanol/;

UV_{max} /96% EtOH/: 202 / ε 21070/, 218 / ε 11210/,
231 / ε 11210/, 258 / ε 636/, 266 / ε 510/, 273 / ε 300/,
278 / ε 188/;

MRJ /CCl₄/: 4,975 /S,1,H-3/, 3,05 /m,1,CH na N/,
1,482 ppm /d,3,CH₃/; m/e 304.

Dla C₁₅H₁₄NOBr obliczone: 59,2-C, 4,6-H, 4,6-N

w % otrzymane: 59,39-C, 4,61-H, 4,47-N.

Diastereoizomer IX_D

$$\text{t.t. } 109,5^{\circ}-110,5^{\circ}; [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -281,1^{\circ}, [\alpha]_{578}^{20} = -297^{\circ},$$

$$[\alpha]_{546}^{20} = -341^{\circ}, [\alpha]_{436}^{20} = -618^{\circ}, [\alpha]_{365}^{20} = -970^{\circ}$$

/C, 1,039 etanol/;

UV_{max} /96% EtOH/: 201,5 / ε 38700/, 215 / ε 15900/,
231 / ε 18100/, 257 / ε 910/, 264 / ε 720/, 267 / ε 640/,
274 / ε 368/;

MRJ /CCl₄/: 5,15 /S,1,H-3/, 3,106 /m,1,CH na N/,
1,0125 ppm /d,3,CH₃/; m/e 304.

Dla C₁₅H₁₄NOBr obliczone: 59,2-C, 4,6-H, 4,6-N

w % otrzymane: 58,91, 4,37-H, 4,21-N.

L I T E R A T U R A

1. H.S.Mosher, J.D.Morrison, "ASYMMETRIC ORGANIC REACTIONS" 1973, 30
2. D.R.Boyd, TETRAHEDRON LETTERS 1968, 4561
3. D.R.Boyd, R.Graham, J.CHEM.SOC./C/, 1969, 2648
4. D.R.Boyd, R.Spratt, D.M.Jerina, J.CHEM.SOC./C/ 1969, 2650
5. F.Montanari, I.Moretti, G.Torre, CHEM.COMM., 1958,1694
6. F.Montanari, I.Moretti, G.Torre, GAZZ.CHIM.ITALIANA, 103, 381 /1973/
7. H.Schiff, ANN.CHEM., 131, 118 /1864/
8. M.M.Sprung, CHEM.REV.,26, 297 /1940/
9. R.W.Layer, CHEM.REV., 63, 489 /1963/
10. K.N.Campbell, A.H.Sommer, B.K.Campbell, J.AM.CHEM.SOC., 66, 82 /1944/
11. R.N.Blomberg, W.F.Bruce, U.S.PATENT 2,700,681 i 2,700,682, 1955
12. D.G.Norton, J.ORG.CHEM. 19, 1054 /1954/
13. H.Weingarten, J.P.Chupp, W.A.White, J.ORG.CHEM. 32, 3246 /1967/
14. C.G.Overberger, N.P.Marullo, R.G.Hiskey, J.AM.CHEM.SOC. 83, 1374 /1961/
15. A.J.Fry, R.G.Reed, J.AM.CHEM.SOC. 91, 6448 /1969/
16. J.P.Charles, H.Christol, C.R.ACAD.SC. 269, 179 /1969/
17. D.Wurmb-Gerlich, F.Vögtle, A.Mannschreck, H.A.Staab, ANN.CHEM. 708, 36 /1967/
18. H.E.Smith, S.L.Cook, M.E.Warren, J.ORG.CHEM. 29, 2265 /1964,
19. A.P.Terentiew, W.M.Potapow, ŻURN.OBSZCZ.CHIMII 28, 1161 /1958/

20. I. Moretti, G. Torre, SYNTHESIS 141, 1970
21. S.J. Padegimas, J.C. Stowell, SYNTHESIS 127, 1974
22. D.P. Roelofsen, H. van Bekkum REC. TRAV. CHIM. 91, 605 /1972/
23. H.O. Kalinowski, H. Kessler, TOPICS IN STEREOCHEMISTRY 7, 295 /1973/
24. J.M. Lehn, FORTSCHRITTE DER CHEMISCHEN FORSHUNG 15, 311 /1970/
25. E. Carlson, F.B. Jones, M. Raban, CHEM. COMM. 1969, 1235
26. J.M. Lehn, B. Munsch, Ph. Millie, THEORET. CHIM. ACTA 12, 91 /1968/
27. W.B. Jennings, D.R. Boyd, J. AM. CHEM. SOC. 94, 7187 /1972/
28. E. Melendez, R. Perez Ossorio V. Sanchez del Olmo, ANALES de QUIM. 66, 87 /1970/
29. J.B. Bjørgero, D.R. Boyd, C.G. Watson, W.B. Jennings, J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. II, 7, 757 /1974/
30. W.D. Emmons, J. AM. CHEM. SOC. 78, 6209 /1956/
31. W.D. Emmons, J. AM. CHEM. SOC. 79, 5739 /1957/
32. L. Horner, E. Jurgens, CHEM. BER. 90, 2184 /1957/
33. H. Krimm, CHEM. BER. 91, 1057 /1957/
34. R.G. Pews, J. ORG. CHEM. 32, 1628 /1967/
35. H. Bailey, J. AM. CHEM. SOC. 82, 1801 /1960/
36. M. Schulz, D. Becker, A. Rieche, ANGEW. CHEM. 77, 548 /1965/
37. J. Splitter, M. Calvin, J. ORG. CHEM. 23, 65 /1958/
38. E. Schmitz, R. Ohme, D. Murawski, ANGEW. CHEM. 73, 708 /1961/
39. V. Madan, L.B. Clapp, J. AM. CHEM. SOC. 91, 6078 /1969/;
92, 4902 /1970/
40. Y. Ogata, Y. Sawaki, J. AM. CHEM. SOC. 95, 4687 /1973/;
95, 4692 /1973/
41. R. Breslow: "MOLECULAR REARRANGEMENTS" 1, 233, /1963/
42. R.C. Elderfield: "HETEROCYCLIC COMPOUNDS" 1, 61 /1950/

43. E.Schmitz, ADV.HETEROCYCLIC CHEM. 2, 83, 1963
44. A.H.Beckett, K.Haya, G.R.Jones, P.H.Morgan,
TETRAHEDRON 31, 1531 /1975/
45. W.D.Emmons, J.AM.CHEM.SOC. 79, 6522 /1957/
46. E.Desherces, M.Riviere, J.Parello, A.Lattes,
C.R.ACAD.SCI, SER.C. 275, 581 /1972/
47. M.Komatsu, Y.Ohshiro, H.Hotta, M.Sato, T.Agawa,
J.ORG.CHEM. 39, 948 /1974/
48. M.Komatsu, Y.Ohshiro, K.Yasuda, S.Iohyama, T.Agawa,
J.ORG.CHEM., 39, 957 /1974/
49. A.Rauk, L.C.Allen, K.Mislow, ANGEW.CHEM.INTERNAT.EDIT.
9, 400 /1970/
50. R.S.Berry, J.CHEM.PHYS. 32, 933 /1960/
51. J.B.Lambert, TOPICS IN STEREOCHEMISTRY 6, 19 /1971/
52. J.D.Swallen, J.A.Ibers, J.CHEM.PHYS. 36, 1914 /1962/
53. J.E.Wollrab, V.W.Laurie, J.CHEM.PHYS. 48, 5058 /1968/
54. C.C.Costain, J.M.Dowling, J.CHEM.PHYS. 32, 158 /1960/
55. F.Montanari, I.Moretti, G.Torre, CHEM.COMM. 1086, 1969
56. D.Felix, A.Eschenmoser, ANGEW.CHEM.INTERNAT. ED. ENG.
7, 224 /1968/
57. R.G.Kostyanovskii, Z.E.Samojlova, I.I.Tchervin,
TETRAHEDRON LETT. 1969, 719
58. J.M.Lehn, J.Wagner, CHEM.COMM.1968, 148
59. J.M.Lehn, J.Wagner, CHEM.COMM. 1968, 1298
60. V.Rautenstrauch, CHEM.COMM. 1969, 1122
61. G.W.Gribble, N.R.Easton jr. J.T.Eaton,
TETRAHEDRON LETT. 1970, 1075
62. S.J.Brois, J.AM.CHEM.SOC. 90, 506 /1968/
63. S.J.Brois, J.AM.CHEM.SOC. 90, 508 /1968/
64. R.G.Kostyanovskii, I.I.Tchervin, A.A.Fomichov,
Z.E.Samojlova, C.N.Markow, Yu.V.Zeifman, B.L.Dyatkin,
TETRAHEDRON LETT. 1969, <http://4021.in.org.pl>

65. S.J.Brois, TETRAHEDRON LETT. 1968, 5997
66. R.S.Atkinson, CHEM.COMM. 1968, 676
67. A.Mannschreck, W.Seitz, ANGEW.CHEM.INTERNAT.ED.ENG.
8, 212 /1969/
68. A.Mannschreck, J.Linss, W.Seitz, ANN.CHEM. 727,
224 /1969/
69. J.Björge, D.R.Boyd, J.CHEM.SOC.PERKIN TRANS II,
1575, 1973
70. C.Bełżecki, D.Mostowicz CHEM.COMM. 1975, 244
71. C.Bełżecki, D.Mostowicz, J.ORG.CHEM. w druku.



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.101/75



80000000109600