

Projekt badawczy własny
Nr N N209 003638 pt.: „ Synteza nowych amidów pochodnych kwasów
izoksazolokarboksylowych jako potencjalnych środków ochrony roślin”
Instytut Przemysłu Organicznego

C-a. Synteza nowych dipolarofili oraz cykloaddycja tlenu 4-trifluorometylobenzonitrylu do nich

Po przeprowadzeniu szeregu eksperymentów z różnymi chiralnymi ligandami wyselekcjonowano warunki reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji tlenków benzonitryli do nowych dipolarofili a najkorzystniejsze układy w kategoriach enancjoselektywności produktów (izoksazolin) zastosowano w cykloaddycji.

Zsyntezowano szereg estrów kwasu krotonowego i innych kwasów zawierających, wiązanie podwójne. Kwasy te otrzymano z handlowych aldehydów w kondensacji Knoevenagel'a a estry różnymi metodami. Do tych estrów przeprowadzono cykloaddycję tlenu 4-trifluorometylobenzonitrylu w obecności wyselekcjonowanych układów katalitycznych.

Po przeprowadzeniu szeregu eksperymentów z różnymi chiralnymi ligandami wyselekcjonowano warunki reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji tlenków benzonitryli do 2-metoksyfenyloamidu kwasu krotonowego jako dipolarofila a najkorzystniejsze układy zastosowano w cykloaddycji do różnych amidów kwasu krotonowego, akrylowego, Z-2-pentenokarboksylowego i pochodnych cynamonowych jako dipolarofili. Znalezione enancjoselektywności (ee) dla obu regioizomerów (4 i 5) były różne i zależne od rodzaju kwasu Lewisa. Dobra ee pojawiała się głównie dla regioizomerów 5.

Dla najkorzystniejszego układu katalitycznego w kategoriach enancjoselektywności produktów zastosowano (+)-(4,6-*O*-benzylideno)-1-*O*-metylo- α -*D*-glukopiranozyd jako ligand chiralny i różne sole kompleksujące.

Przeprowadzono reakcje również dla innych kompleksów katalitycznych, używając w warunkach najkorzystniejszych dla poprzednio przeprowadzanych eksperymentów różnych kwasów Lewisa: RuCl₃, CsF, YbCl₃xH₂O, YbF₃, Yb(ClO₄)₃xH₂O, La(OTf)₃, Mg(OTf)₂, TiCl₄, AlCl₃, MgBr₂, Yb₂O₃ oraz (+)-(4,6-*O*-benzylideno)-1-*O*-metylo- α -*D*-glukopiranozydu jako chiralnegoligandu. Istotne dla celów praktycznych było sprawdzenie tańszych soli jako czynników kompleksujących.

Sprawdzono również użycie nowych chiralnych ligandów w kompleksach z lantanowcami w reakcjach cykloaddycji z 2-metoksyfenyloamidem kwasu krotonowego oraz innymi amidami jako dipolarofilami: 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -*D*-glukofuranozyd, 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno-*D*-galaktopiranozyd, (+)-cynchoninę, (-)-cynchonidynę.

Zbadane w takich reakcjach enancjoselektywności dla niektórych regioizomerów-5 były bardzo dobre (ponad 99 %) a dla regioizomerów-4 były niskie. Regiochemia reakcji była zmienna a wydajności były dobre.

Uzyskane izoksazoliny, amidy, estry, dipolarofile i produkty uboczne zostały poddane badaniom na aktywność grzybobójczą. Określano wpływ budowy przestrzennej (konfiguracji) danego związku na jego aktywność biologiczną. Jedne diastereoizomery (enancjomery) wykazały bardzo wysoką aktywność, podczas gdy ich antypody nie wykazywały aktywności. Uzasadnia to słuszność stosowania enancjoselektywnych katalizatorów do otrzymywania czystych enancjomerów zamiast mieszanin racemicznych.

Sprawdzono użyteczność chiralnej pomocniczej grupy mentylowej przez otrzymanie estru mentolowego kwasu krotonowego i przeprowadzenie do niego reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji tlenu nitrylu. Uzyskano bardzo dobrą wydajność reakcji i dobrą regiochemię na korzyść regioizomeru-4.

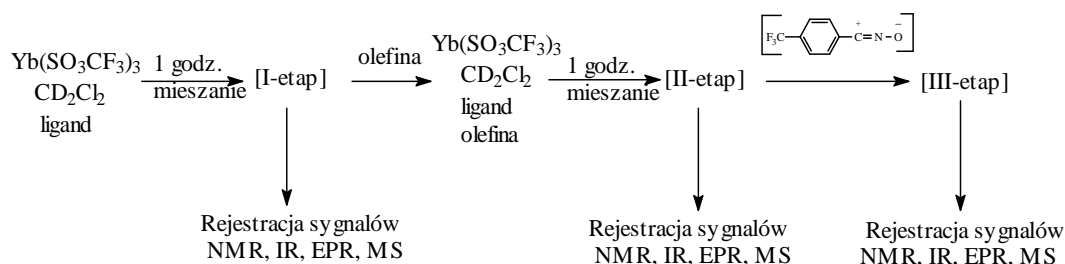
Do kilku związków pochodzenia naturalnego, takich jak α -humulen, ester metylowy kwasu abietinowego i cholekalcyferol, przeprowadzono cykloaddycję tlenu 4-trifluorometylobenzonitrylu prowadzącą do otrzymania pochodnych izoksazolinowych z układem bicyklicznym tetracyklicznym i spiro.

C.b. Identyfikacja produktów ubocznych występujących w reakcjach cykloaddycji

Zidentyfikowano również produkty uboczne, które powstają w reakcjach cykloaddycji do nienasyconych amidów. Poza znanym w literaturze furoksanem otrzymano kilka bardzo interesujących związków: *N*-(4-metoksyfenylo)-7-okso-3a-[4-(trifluorometylo)fenylo]tetrahydro-2*H*,5*H*-[1,2]oksazolo[3,2-*b*][1,3]oksazyno-2-karboksamid, 3-[(4-(trifluorometylo)fenylo)-*N*-(4-metoksyfenylo)-6-metylo-7a-[4-(trifluorometylo)fenylo]-7,7a-dihydro-6*H*-[1,2]oksazolo[2,3-*d*][1,2,4]oksadiazolo-7-karboksamid, 5-(chlorometylo)-3-[4-(trifluorometylo)fenylo]-4,5-dihydro-1,2-oksazol, 5-(chlorometylo)-3-fenyl-4,5-dihydro-1,2-oksazol, 5-metylo-3-[4-(trifluorometylo)fenylo]-4,5-dihydro-1,2-oksazol. Ich szczegółowy opis został zaprezentowany w formie publikacji, która jest przyjęta do druku w „*J. Heterocycl. Chem.*”..

C-c. Określenie stopnia przydatności spektroskopii EPR w temperaturze ciekłego helu, spektroskopii ¹H, ¹³C, ¹⁹F, NMR, IR,MS, spektrofotometrii oraz luminescencjido badania struktur kompleksów katalitycznych stosowanych w tych pracach

Rejestracja emisyjnego widma wzbudzeniowego na spektrofluorymetrze wykazuje emisję różnych zakresów w różnych etapach reakcji po wcześniejszym wzbudzeniu (350 – 900 nm). Spektrofluorymetr jest bardzo użyteczny do takich badań przy stosowaniu wzbudzenia kilkoma różnymi długościami fal światła monochromatycznego. Wynikające z tego widma emisyjne wskazują na oddziaływanie metal-ligand i transfer labilnych elektronów iterbu na wyższe orbitale ligandów i dalsze delokalizacje. W spektroskopii IR pojawiają nowe pasma, których nie wykazuje żaden ze składników kompleksu: 1384, 994, 934. Widać również w IR pasma 1146, 1140, 1126, 1125 obecne w badanych układach, które wykazują związki kompleksowe z ligandem. W wyniku kompleksowania wiązania OH binaftolu ulega ono skróceniu a odpowiadające jemu pasmo przesuwa się z 3509 cm^{-1} do 3605 cm^{-1} , co wskazuje na silne związanie grupy hydroksylowej z lantanowcem. Spektroskopia MS pozwoliła na znalezienie jonów o masach charakterystycznych dla określonego kompleksu a profil izotopowy iterbu umożliwił jednoznaczne przypisanie jonu kompleksowi z iterbem. Ogólny opis etapów reakcji poddanych badaniom spektroskopowym można przedstawić na poniższym schemacie.



Uzyskane dane wskazują na zmianę przesunięcia chemicznego różnych fragment\u00f3w w zale\u017cnosci od etapu reakcji (R)-(+)-binaftolu. W jednej fazie reakcyjnej wyra\u017anie r\u00f3\u017ani si\u0119 po\u0142o\u017cenie protonu grupy OH a w innej fazie po\u0142o\u017cenie proton\u00f3w z pier\u015bcieni aromatycznych.

W II fazie reakcji w wi\u0119kszym stopniu nast\u0119puje kompleksowanie wi\u0105zania podw\u00f3jnego *cis*-pentenu. Pojawi\u0142y si\u0119 sygna\u0142y od grup CF_3 ($\delta = -73.06$) b\u0119d\u0105cych w triflanie iterbu, ktor\u00f3ch nie by\u0142o w I fazie, nast\u0105pi\u0142o skompleksowanie triflanu iterbu.

W III fazie pojawi\u0142y si\u0119 sygna\u0142y o warto\u015bciach ujemnych w ^1H NMR ($\delta = -1.8, -3.9, -12.8$) co \u015bwia\u0107czy silnym oddzia\u0142ywaniu iterbu z uk\u0142adem alkilowym. Zmiana po\u0142o\u017cenia sygna\u0142\u00f3w fluorowych grup CF_3 ($\delta = -71.73$) pochodz\u0105cych z triflanu iterbu \u015bwia\u0107czy o zmianie struktury uk\u0142adu; sygna\u0142y fluoru s\u0105 bardzo czu\u0142e na obecno\u015b\u0107 wi\u0105za\u0144 koordynacyjnych w cz\u0119steczce, z kt\u00f3rej pochodz\u0105. Sygna\u0142y ^{19}F NMR dla $\text{F}_3\text{C-Ar}$ pojawiaj\u0105 si\u0119 w zakresie ($\delta = -62.0$ a $\delta = -64.0$) czyli wyra\u017anie innych ni\u017c z triflanu iterbu; jest ich kilkadziesi\u0105t i s\u0105 ma\u0142o charakterystyczne (ma\u0142o diagnostyczne) dla kompleks\u00f3w w por\u00f3wnaniu z substratami nieprzereagowanymi, produktami oraz produktami ubocznymi.

Podobnie przeprowadzono reakcje w dichlorometanie pobieraj\u0105c próbki po zako\u0144czeniu ka\u017cdego etapu i zarejestrowano sygna\u0142y EPR. Zarejestrowano widmo w temperaturze mo\u017cliwej najni\u017cszej (3,5 K). Potem podnoszono temperatur\u0119 i rejestrowano widma do momentu zaniku sygna\u0142\u00f3w. Widoczne wyra\u017anie krzywe na widmie EPR z pierwszego etapu reakcji [$\text{Yb}(\text{OTf})_3 + 1,2:3,4\text{-di-}O\text{-izopropylideno-D-galaktopiranozyd} + \text{CH}_2\text{Cl}_2$] s\u0105 charakterystyczne dla obecno\u015bci oktaedru, tetraedru i struktury nadsubtelnej.

Wyniki prac wykonane w ramach tego projektu pozwalaj\u0105 na zaprojektowanie syntez bardzo z\u0142o\u017conych uk\u0142ad\u00f3w z wykorzystaniem 1,3-dipolarnej cykloaddycji, kt\u00f3re mog\u0105 by\u0107 pestycydami (fungicydami).