Chem. Listy 92, 475 - 485 (1998)

REAKCIE 2-OXAZOLÍNOV A ICH VYUŽITIE

JURAJ KRONEK[a], JOZEF LUSTOŇ[a] a FRANK BÖHME[b]

[a]Ústav polymérov, Slovenská akadémia vied, 842 36 Bratislava, Slovenská republika, [b]Institut für Polymerforschung Dresden e.V., Hohe Str. 6, D-01069 Dresden, Germany

Došlo dňa 11.VI. 1997

Obsah

1. Úvod
2. Reakcie 2-oxazolínov
   2.1. Hydrolýza
   2.2. Oxidácia
   2.3. Redukcia
   2.4. Reakcie s organickými kyselinami a ich derivátmi
   2.5. Reakcie s fenolmi
   2.6. Reakcie s amínmi
   2.7. Reakcie s halogénmi
   2.8. Reakcie s fosgénom a derivátmi kyseliny chlórmravčej
   2.9. Reakcie s alkylhalogenidmi
   2.10. Reakcie na aktívnej α-metylénovej skupine
   2.11. [2+3] Cykloadície
   2.12. Aromatické nukleofilné a elektrofilné substitúcie na aromatickom jadre u derivátov 2-oxazolínov. Ortometalácie aromatických 2-oxazolínov
   2.13. Polymerizácie 2-oxazolínov
      2.13.1. Katiónová polymerizácia
      2.13.2. Polymerizácia funkcionalizovaných 2-oxazolínov
      2.13.3. Polyadičné reakcie 2-oxazolínov
3. Záver

1. Úvod

2-Oxazolíny majú vzhľadom na svoju štruktúru dosť rozdielne chemické vlastnosti. Reakcie, ktoré tieto zlúčeniny poskytujú, závisia od daného činidla, reakčných podmienok a bočných reťazcov naviazaných na 2-oxazolínový skelet. 2-Oxazolíny poskytujú reakcie so zachovaním 2-oxazolínovej štruktúry, ďalej reakcie na postrannom reťazci alebo reakcie s otváraním kruhu („ring opening" reakcie, medzi ne patria aj polymerizačné reakcie s otváraním kruhu).

Dané chemické reakcie sa využívajú na transformáciu 2-oxazolínovej skupiny na iné funkčné deriváty chemických zlúčenín, ako sú karboxylové kyseliny, amidy karboxylových kyselin, estery karboxylových kyselin, aldehydy, aminoalkoholy (najmä chirálne aminoalkoholy), karbinoly, aminoestery, nitrily, chlórderiváty a pod. Takisto je možná transformácia 2-oxazolínov na iné heterocyklické zlúčeniny ako sú oxazolidíny, oxazoly, pyrolidóny, imidazoly, imidazolíny, tiazoly, tiazolíny a pod. Veľmi užitočná je aj schopnosť tvorby 2-oxazolíniových solí.

Veľmi dôležitým druhom reakcií, ktoré 2-oxazolíny poskytujú, sú polymerizačné, kopolymerizačné a polyadičné reakcie, ktoré vo väčšine prípadov prebiehajú mechanizmom s otváraním kruhu (ring-opening). V poslednej dobe sa rýchlo rozvíjajú metody založené na *orto*-orientujúcich vlastnostiach 2-oxazolínovej skupiny: *orto*-metalácie a nukleofilné substitúcie na aromatickom jadre.

Podobne ako príprava 2-oxazolínov, aj ich reakcie boli už spracované a publikované vo viacerých prehladných článkoch[1-5].

2.1. Hydrolýza

2-Oxazolíny podliehajú hydrolýze pôsobením minerálnych kyselin. Tak napríklad, 2-fenyl-5-metyl-4-metoxykarbonyl-2-oxazolín sa hydrolyzuje reakciou so zriedenou kyselinou chlorovodíkovou za vzniku enantiomérnej zmesi D,L-treonínu (α-amino-β-hydroxybutánová kyselina) v 70 % výťažku (*1*). Pri alkalickej hydrolýze vzniká iba 27 % treonínu[3]. Predpokladá sa, že ako reakčný medziprodukt vzniká 2-oxazolín hydrochlorid, ktorý sa následne rozkladá na aminoalkohol a karboxylovú kyselinu. V tejto súvislosti si treba uvedomiť, že želaný produkt hydrolýzy môže byť buď aminoalkohol alebo karboxylová kyselina.

Avšak keď sa etyl D,L-*trans*-2-fenyl-5-metyl-2-oxazolín-4-karboxylát hydrolyzuje zriedeným roztokom NaOH, získa sa D,L-*o*-benzoyltreonín[3]. Na alkalická hydrolýzu sa

môže použiť aj sukcinát sodný, iné karboxyláty, etoxid sodný a pod.[3] Kyslá hydrolýza sa môže uskutočniť aj v prostredí organických rozpúšťadiel. Keď sa na 2-dichlórmetyl-4-hydroxymetyl-5-(*p*-nitrofenyl)-2-oxazolín pôsobí v chloroforme etanolickým roztokom HCl pri teplote 40 °C, počas 5 minút vzniká 3-(p-nitrofenyl)-3-dichlóracetoxy-2-amino-1-propanol hydrochlorid[6] (2).

Rozdielne enantioméry môžeme získať, ak sa hydrolýza robí suchým HCl alebo v zriedenom roztoku. Produktom hydrolýzy môže byť buď N-(2-hydroxyetyl)amid, alebo N-(2-chlóretyl)amid. Napríklad v kyslom organickom prostredí sa 2-fenyl-2-oxazolín hydrolyzuje cez intermediátny 2-fenyl-2-oxazolín hydrochlorid na N-(2-chloretyl)benzamid, avšak vo vodných parách HCl vzniká 2-aminoetylbenzoát[3].

Jednoduchá hydrolýza sa môže uskutočniť za Feuerových podmienok, pokiaľ sa v molekule nenachádzajú labilně funkčné skupiny. Tak napríklad pri hydrolýze 2-(a-nitrobenzyl)-4,4-dimetyl-2-oxazolínu pomocou metanolického roztoku H_2SO_4 za refluxu by sa očakával metyl fenyl-α-nitroacetát, avšak ako hlavný produkt vzniká kyselina benzoová[7] *(3)*.

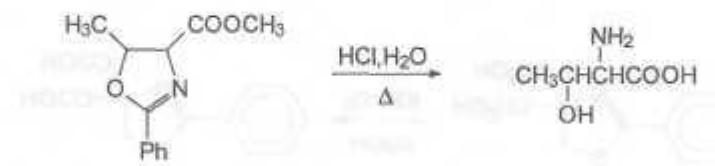
Naproti tomu, keď sa na 2-(α-nitroalkyl)-2-oxazolíny pôsobí za refluxu roztokom MeOH-CF_3COOH, vzniká v 70-85 % zodpovedajúci metylester[7]. V niektorých prípadoch, pri pôsobení trifluoroctovej kyseliny v metanole za prítomnosti Na_2SO_4, vznikal aminoester[7]. Ďalšie metódy rozkladu 2-oxazolínov môžu byť založené na N-chlorácii 2-oxazolínov[8], pričom priamo vzniká karboxylová kyselina, avšak senzitívne skupiny môžu brániť vzniku jednoznačných produktov. V týchto prípadoch je účinné použitie anhydridu trifluorometánsulfónovej kyseliny ako N-aktivačného činidla[9] *(4)*, pričom vznikajú estery vo vysokých výťažkoch (70-95 %).

Podobný priebeh má aj modifikácia podľa Langloisa[10], ktorý hydrolyzoval 2-oxazolín odvodený od gáfru na ester za podmienok Schottenovej-Baumannovej reakcie (5).

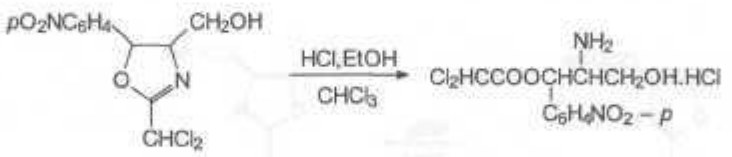
Aromatické 2-oxazolíny môžu byť priamo konvertované na nitrily pôsobením $POCl_3$-pyridínu[4]. Reakcia má uspokojivý priebeh okrem derivátov, ktoré obsahujú nitro skupinu.

2.2. Oxidácia

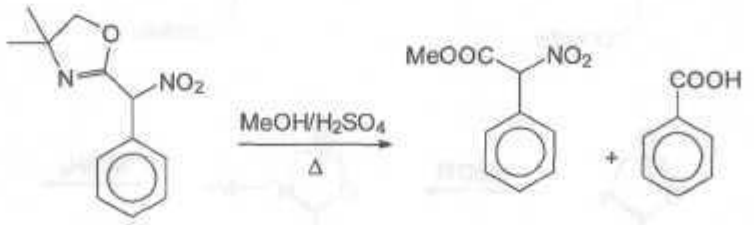
2-Oxazolíny sú väčšinou stabilně voči bežným oxidačným činidlám. 2-Oxazolínový kruh je stabilný voči oxidáciám pomocou KMnC>4, H_2SO_4 alebo HNO_3, čo dokazuje nitrácia substituovaného benzénového jadra[11], či



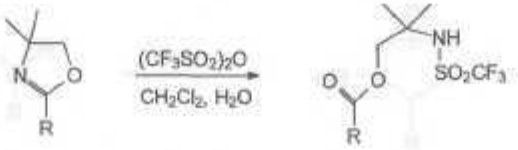
(1)



(2)



(3)



(4)

oxidácia hydroxymetylových skupin 4,4-bis(hydroxymetyl)-2-fenyl-2-oxazolínu[11] *(6)*.

Na oxidačnom principe je založená príprava oxazolov z 2-oxazolínov (7). Daná metóda je založená na oxidácii 2-oxazolínov s NiO_2 v hexáne alebo v benzéne, pričom všeobecne sa dosahujú uspokojivé výsledky[12]. Oxidácia je pomalá, vyžaduje reakčný čas niekoľko hodin až niekoľko dní za refluxu v uvedených rozpúšťadlách.

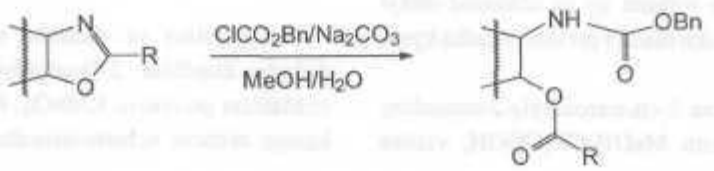
V niektorých špecifických prípadoch boli použité aj iné oxidanty, napríklad McGarvey použil DDQ v benzéne za refluxu[13]. Pri oxidácii derivátov 2-fenyl-2-oxazolínov sa dosahovali 85-100 % výťažky. Podobne bol použitý aj MnO_2 pri úspešnej oxidácii 2-styrenyl-2-oxazolínu na príslušný oxazol[14].

2.3. Redukcia

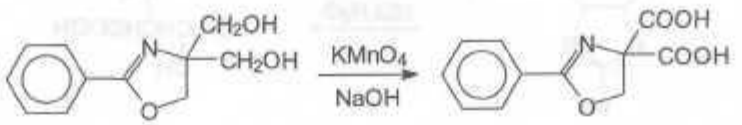
Atak N=C väzby 2-oxazolínov organokovovými činidlami je pomalý. Preto sú 2-oxazolíny odolné voči redukcii tradičnými redukčnými činidlami ako $NaBH_4$, $LiAlH_4$, BH_3 a pod. Preto je výhodné 2-oxazolíny pri redukcii aktivovať. Typickým príkladom je aktivácia imínového π-systému kvarternizáciou 2-oxazolínov. Napríklad reakciou 2-oxazolínu s metyl triflátom vzniká 2-oxazolíniová soľ, ktorá podlieha bórhydridovej redukcii *(8)*. Výsledný N-metyl oxazolidín sa ľahko hydrolyzuje na aldehyd za mierne kyslých podmienok[4,5].

Fuchs publikoval transformáciu 2-oxazolínovej skupiny na chlórmetylovú skupinu[5]. Reakciou 2-oxazolínu s metyl triflátom vzniká oxazolíniová soľ, ktorá sa za kyslej katalýzy redukuje pomocou kyanobórhydridu sodného na terciárny amín a ten sa za vysokého prebytku etyl chloroformiátu mení na chlorid (9).

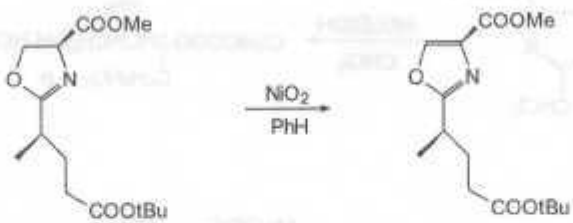
Redukcia 2-oxazolínov na aminy sa môže uskutočňovať buď elektroredukciou alebo hydridovými redukčnými činidlami[5]. Premena 2-oxazolínov na karbinoly sa robí viacerými dvojkrokovými metódami[5]. Jednou z metód je reakcia



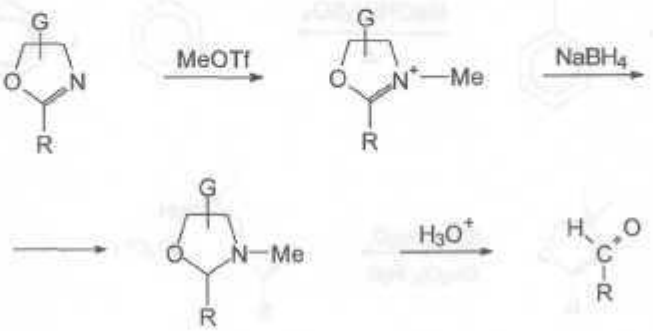
(5)



(6)



(7)



(8)

2-oxazolínu s chlórmetyl metyl éterom (MOMCl) alebo (trimetylsilyl)-etoxymetyl chloridom (SEMCl) ako aktivačnými činidlami a následná redukcia s DIBAH (diizobutylalumínium hydrid)[16] (70).

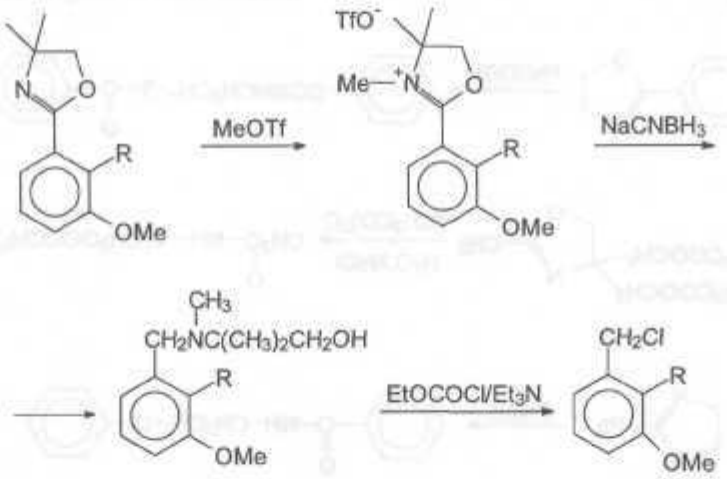
U nekvartenizovaných 2-oxazolínov môže redukcia pomocou $LiAlH_4$ prebiehať na bočnom reťazci, napríklad redukciou alkoxykarbonylovej skupiny možno získať hydroxymetylovú skupinu[3]. Na redukciu sa môžu použiť aj iné redukčně činidlá, napríklad $NaBH_4$, KBH_4, BH_3, DIBAH a pod. Tiež možno na redukciu alkoxykarbonylovej skupiny použiť hydroxylamín, pričom vzniká hydroxykarbamoylová skupina[3].

2.4. Reakcie s organickými kyselinami a ich derivátmi

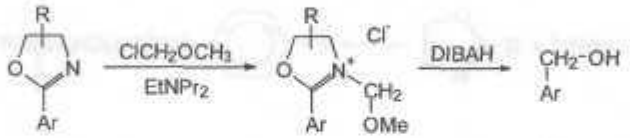
2-Oxazolíny reagujú s organickými kyselinami, chloridmi kyselin a anhydridmi za otvárania 2-oxazolínového cyklu, pričom miesto otvorenia závisí od použitého činidla. Zahrievaním 2-(*p*-nitrofenyl)-2-oxazolínu s benzoyl chloridom vzniká N-(2-chlóretyl)-N-benzoyl-*p*-nitrobenzamid[17] (*11*). Rovnaký produkt vzniká aj pri zahrievaní 2-fenyl-2-oxazolínu s *p*-nitrobenzoyl chloridom.

Zahrievaním 2-(*p*-nitrofenyl)-2-oxazolínu s kyselinou benzoovou vo vodných parách pri 130°C počas niekoľkých minút vzniká 2-(*p*-nitrobenzamido)etyl benzoát (72). Naproti tomu reakciou 2-fenyl-2-oxazolínu s *p*-nitrobenzoovou kyselinou vzniká 2-benzamidoetyl *p*-nitrobenzoát. To znamená, že dané aromatické kyseliny atakujú 2-oxazolínový kruh na rovnakom mieste, na rozdiel od chloridov tých istých kyselin[17].

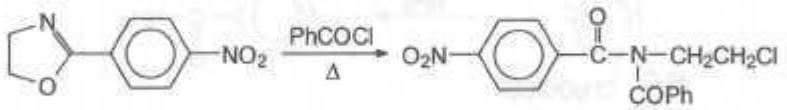
Adíciou tiobenzoovej kyseliny na 2-fenyl-2-oxazolín vzniká β-benzamidoetyltiobenzoát (73). Reakciou 2-(*p*-nitrofenyl)-2-oxazolínu s kyselinou tiobenzoovou za varu vo vodných parách vzniká β-(*p*-nitrobenzamido)etyl tiobenzoát[17].



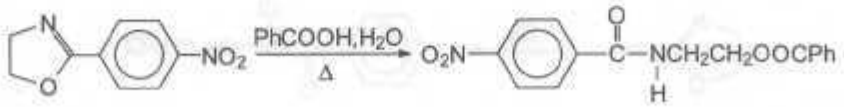
(9)



(10)



(11)



(12)

Pôsobením anhydridov alifatických kyselin na rôzne 2-oxazolíny s následnou adíciou vody sa 2-oxazolínový kruh otvára za vzniku zodpovedajúceho ester amidu. Refluxom 2-metyl-4,4-bis(acetoxymetyl)-2-oxazolínu s acetanhydridom a následným zmiešaním s vodným roztokom NaCl vzniká tris(acetoxymetyl)acetamidometán[18] *(14)*.

2.5. Reakcie s fenolmi

Substituované 2-oxazolíny reagujú s fenolmi alebo tiofenolmi v bezvodom reakčnom prostredí za vzniku éterov, tioéterov a karboxamidov. Zmes 2-fenyl-2-oxazolínu a fenolu poskytovala refluxom počas 4 hodin N-[l-(2-fenoxyetyl)]benzamid[19] *(15)*.

2-Fenyl-2-oxazolín a hydrochinón reagujú za vzniku 1,4-bis(2-benzamidoetoxy)benzénu.Analogickú reakciu poskytuje aj tiofenol, pričom vzniká amidotioéter. Tak napríklad reakciou 2-fenyl-2oxazolínu s tiofenolom vzniká N-(2-fenyltioetyl)benzamid[19].

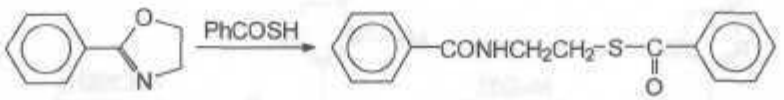
2.6. Reakcie s amínmi

Acyklické imidoestery tvoria reakciou s amoniakom alebo s amínmi amidíny[2]. Analogicky, 2-oxazolíny reagujú s aromatickými amínmi pri vysokých teplotách a v prítomnosti silných kyselin za vzniku N-(2-aryl-2-aminoetyl)amidov[2] *(16)*.

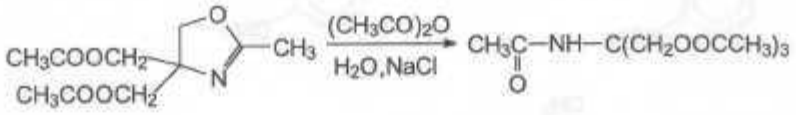
Odlišným spôsobom reagujú 2-oxazolíny s amoniakom alebo s alifatickými amínmi[20], pričom napríklad reakciou 2-fenyl-4-chlorokarboxymetyl-4-metyl-2-oxazolínu s amoniakom (dimetylamínom) pri 80 °C v sušenom dioxáne vzniká benzamid (N,N-dimetylbenzamid) *(17)*. Avšak keď sa reakcia robila za prebytku amoniaku a v bezvodom prostredí, vznikala zmes benzamidu a karbamoylového derivátu.

2.7. Reakcie s halogénmi

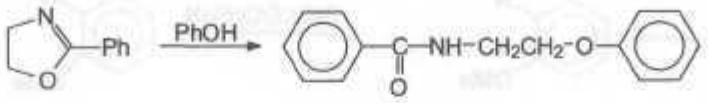
Reakcia s elementárnymi halogénmi prebieha za otvá-



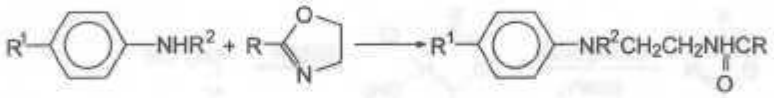
(13)



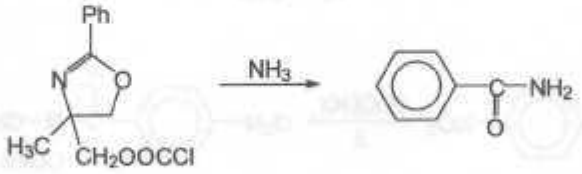
(14)



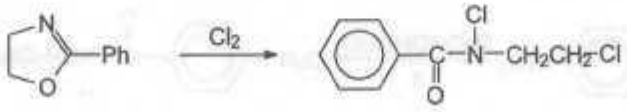
(15)



(16)



(17)



(18)

rania 2-oxazolínového cyklu, alebo v niektorých prípadoch za substitúcie na α-alkylovom uhlíku. Napríklad reakcia 2-fenyl-2-oxazolínu s elementárnym chlórom prebieha cez N-chlór-2-fenyl-2-oxazolínium chlorid za súčasného otvárania cyklu, pričom vzniká N-(2-chlóretyl)-N-chlórbenzamid[3] *(18)*.

Reakcia tej istej zlúčeniny s elementárnym brómom poskytuje N-bróm-2-fenyl-2-oxazolínium bromid. V prípade ak je ako 2-oxazolín použitý 2-metyl derivát, vzniká zmes N-(2-brómetyl)tribrómacetamidu a N-(2-brómetyl)-acetamidu, pričom nie je možná parciálna bromácia 2-alkylovej skupiny[3].

Adícia elementárneho chlóru na 2-metyl-2-oxazolín poskytuje, na rozdiel od brómu, aj parciálne chlórované produkty, pričom môže vznikať aj chlórovaný 2-oxazolín bez otvorenia cyklu. V prípade 2-etyl-2-oxazolínu vzniká zložitejšia zmes rôzne chlórovaných produktov[3].

2.8. Reakcie s fosgénom a derivátmi kyseliny chlórmravčej

Nesubstituované 2-oxazolíny reagujú s fosgénom za otvárania kruhu, pričom vznikajú symetrické N,N'-bis(2-chlóretyl)-N,N'-diacylmočoviny[2].

2-Oxazolíny obsahujúce hydroxymetylovú skupinu môžu reagovať s fosgénom za vzniku chlórkarboxymetylových derivátov (19). Napríklad 2-aryl-4-hydroxymetyl-4-metyl-2-oxazolín reaguje s fosgénom v chloroforme za vzniku 2-aryl-4-(chloroformoxymetyl)-4-metyl-2-oxazolínu[3].

Netradičné produkty vznikajú pri reakcii 2-oxazolínu s tiofosgénom (20). V celkom slušných výťažkoch vznikajú izotiokyanatanové estery alifatických a aromatických kyselin. Predpokladá sa, že reakčný mechanizmus pozostáva z N-tioacylácie a následného hydroxylového ataku na imínovú väzbu. Reakcia sa uskutočňuje v chloroforme a vodný roztok $CaCO_3$ vytvára potrebné bázické prostredie[21].

Z derivátov chlórmravčej kyseliny reagujú s 2-oxazolínmi jej estery. Tieto reakčné komponenty reagujú podobným mechanizmom ako acylchloridy, pričom vznikajú kyseliny N-2-chlóretyl-N-acylkarbámové. Podobne reagujú 2-oxazolíny s dioldiestermi chlórmravčej kyseliny[2].

2.9. Reakcie s alkylhalogenidmi

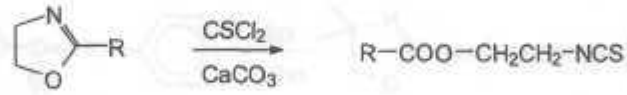
Reakciou 2-oxazolínov s alkylhalogenidmi vznikajú príslušné 2-oxazolíniové soli. Napríklad 2-oxazolíniová soľ 2-cyklohexyl-4,4-dimetyl-2-oxazolínu sa môže pripraviť reakciou 2-oxazolínu s metyljodidom v nitrometáne pri 70 °C (cit.[22]) *(21)*.

Dané 2-oxazolíniové soli možno ďalej využiť na prípravu iných derivátov, pričom niektoré syntetické postupy už boli spomenuté pri redukcii 2-oxazolínov. 2-Oxazolíniové soli sa tiež môžu hydrolyzovať v bázickom prostredí na príslušné aminoestery. Napríklad hydrolýzou N-metyl-2,4,4-trimetyl-2-oxazolínium jodidu vzniká 2-metylamino-2-metylpropyl acetát[22].

2.10. Reakcie 2-substituovaných 2-oxazolínov na bočnom reťazci

2-Alkyl-2-oxazolíny obsahujúce vodíky v α-polohe sú vplyvom imidického systému slabými C-kyselinami. Reakcie sa môžu katalyzovať bázami alebo kyselinami (vhodné sú aj Lewisove kyseliny a organokovové zlúčeniny).

(19)



(20)

(21)

Prvý krát sa podarilo kondenzovať kvartérnu oxazolínovú soľ s aromatickými aldehydmi[23]. Ďalšou z reakcií je adícia aromatických aldehydov na 2-dichlórmetyl-2-oxazolín, ktorá prebieha za miernych podmienok[24] *(22)*.

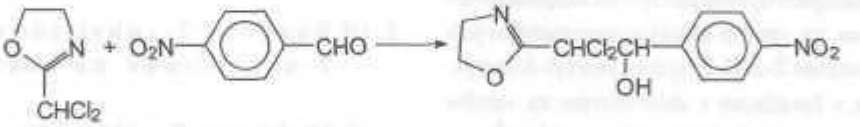
Iným variantom je reakcia paraformaldehydu s 2-alkyl-2-oxazolínmi, ktorá prebieha pri 120 °C za vzniku 2-[1,1-bis(hydroxymetyl)alkyl]-2-oxazolínov *(23)*, ktoré možno termicky dehydratovať na nenasýtené 2-oxazolíny.

Pri reakcii sa vychádza z paraformaldehydu a 2-alkyl-4,4-dimetyl-2-oxazolínu. Najprv vzniká kondenzačný produkt, ktorý sa pri vysokej teplote dehydratuje na nenasýtený produkt[3]. Dehydratácia sa dá ľahko uskutečnit' aj použitím alkalických alkoxidov ako katalyzátorov pri zvýšenej teplote. Reakcia sa nemôže robiť v kyslom prostredí, pretože tieto zlúčeniny majú za daných podmienok sklon k polymerizácii[2]. Obyčajne sa ako katalyzátor v tejto reakcii používa silná báza (v tomto prípade trietylamín). Ak sa reakcia 2-metyl-2-oxazolínu s paraformaldehydom uskutočňuje v přebytku formaldehydu, dochádza k dvojnásobnej kondenzácii a vzniká 2-(2-oxazolinyl)-2-propenol v dobrých výťažkoch *(24)*. Taký istý produkt sa získa aj reakciou 2-vinyl-2-oxazolínu s formaldehydom[2].

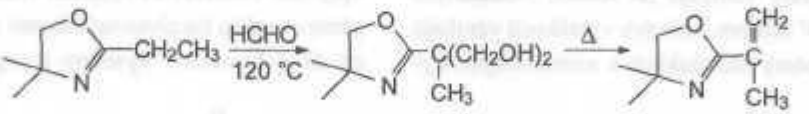
Aldolovú kondenzáciu poskytujú aj ostatné aldehydy, bolo však odporúčané použitie ekvivalentného množstva katalyzátora, pretože v opačnom prípade dochádzalo k čiastočnej polymerizácii[2]. Dobre boli preštudované kondenzácie 2-alkyl-2-oxazolínov s benzaldehydom a inými aromatickými aldehydmi[25]. Kondenzácia prebieha na α-polohe 2-alkylového substituentu za vzniku 2-fenyletenyl-2-oxazolínov *(25)*.

Hydrolýzou týchto 2-oxazolínových derivátov vznikajú vo vysokých výťažkoch škoricové kyseliny. Napríklad pri kondenzácii benzaldehydu s 2-etyl-4,4-dimetyl-2-oxazolínom počas 23 hodin pri refluxe sa bez použitia katalyzátora získalo iba 16 % očakávaného 2-(1-metyl-2-fenyletenyl)-2-oxazolínu a iba 32 % pri použití acetanhydridu. Uspokojivé výsledky sa dosiahli pri katalýze elementárnym jódom (76 % výťažok). Ako katalyzátor sa tiež môžu použiť aj kyselina *p*-toluénsulfónová, kyselina *p*-xylénsulfónová, chlorid zinočnatý a hydrogénsíran sodný, pričom na rozdiel od Seeligera[2], katalytické množstvo katalyzátora bolo postačujúce na dosiahnutie dobrých výťažkov reakcie. Reakcia sa obyčajne uskutočňuje v toluéne alebo benzéne za refluxu počas 15-20 hodin, pričom vznikajúca voda sa z reakcie odstraňuje Deanovým-Starkovým nástavcom.

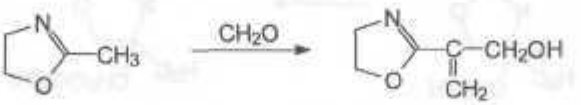
2-(Chlóralkyl)-2-oxazolíny reagujú s aromatickými aldehydmi podobným mechanizmom ako pri Darzenovej syntéze (kondenzácia α-chlóresterov s karbonylovými zlú-



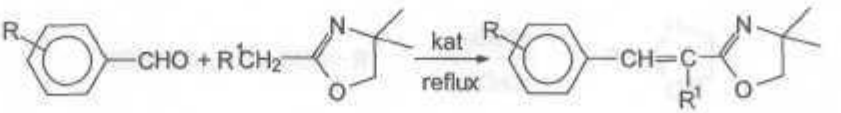
(22)



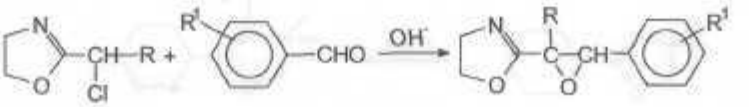
(23)



(24)



(25)



(26)

čeninami v prítomnosti silnej bázy) za vzniku 2-(α-1,2--epoxyalkylfenyl)-2-oxazolínov v dobrých výťažkoch (ako katalyzátor bol použitý t-butoxid draselný)[2] *(26)*.

2-Alkyl-2-oxazolíny dobre reagujú s izokyanatanmi a diisokyanatanmi[26]. Napríklad reakcia 2-metyl-2-oxazolínu s fenylizokyanatanom poskytuje pri laboratornej teplote kryštalický 3-(fenylkarbamoyl)-2-oxazolidinylidénacetanilid *(27)*. Taký istý priebeh a analogický produkt vzniká aj reakciou fenylizokyanatanu s 2-etyl-, 2-propyl- a 2-n-undecyl-2-oxazolínom, naproti tomu reakcia neprebieha s 2--izopropyl- a 2-cyklohexyl-2-oxazolínom.

2-Alkyl-2-oxazolíny reagujú s diizokyanatanmi za vzniku polymérov[2]. Napríklad 2-metyl-2-oxazolín búrlivo reaguje s aromatickými diizokyanatanmi, pričom kontrolou teploty sa dá modifikovať tvar a štruktúra polymérov.

2.11. [2 + 3] Cykloadície

2-Oxazolíny podliehajú cykloadičným reakciám v prítomnosti epoxidov[27]. Keď sa 2-oxazolín zahrieva s ekvimolárnym množstvom epoxidu pri 120-200 °C v inertnej atmosfére, epoxidy sa adujú na dvojitú väzbu 2-oxazolínov za vzniku 4,6-dioxa-l-azabicyklo[3,3,0]oktánu *(28)*.

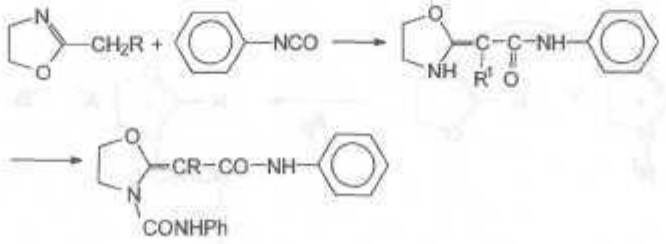
2.12. Aromatické nukleofilné a elektrofilné substitúcie na aromatickom jadre u derivátov 2-oxazolínov. Ortometalácie aromatických 2-oxazolínov

Pri mnohých reakciách sa potvrdili 2-oxazolíny ako účinný direktor pre *o*-lítiácie na aromatickom jadre. *2-(o*--Lítiumaryl)-2-oxazolíny môžu následne reagovať s elektrofilom. Ak sa v *orto*-polohe nachádza metoxyskupina, fluór alebo iná dobre odstupujúca skupina, táto sa nahrádza príslušným nukleofilom[4].

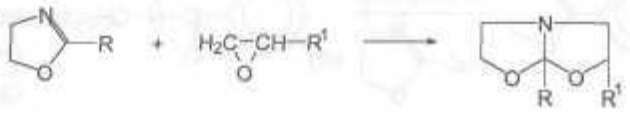
Na viacerých príkladoch bolo demonštrované, že *o*-metoxy a *o*-fluoro-fenyl-4,4-dimetyl-2-oxazolíny ľahko podliehajú nukleofilnej substitúcii s veľkou škálou činidiel (organolítne zlúčeniny, Grignardove činidlá, lítiumamidy, alkoxidy a silyllítiové činidlá)[4]. Grignardové činidlá sa dajú použiť na prípravu množstva substituovaných biarylových derivátov, napríklad reakciou naftyl magnéziumbromidu s 2-(1-metoxy-2'-naftyl)-2-oxazolínom[28].

Ďalším druhom reakcií prebiehajúcich na aromatickom jadre obsahujúcom 2-oxazolínovú skupinu je metalácia a následná elektrofilná substitúcia. Schopnosť 2-oxazolínovej skupiny orientovať elektrofilnú substitúciu na aromatickom jadre do *orto*-polohy vychádza z faktu, že lítium interaguje s voľným elektrónovým párom dusíka na 2-oxazolínovom cykle podobne ako pri N,N-dialkylamide kyseliny benzoovej, tiazolíne a ostatných *o*-direktoroch. Čiže reakciou 2-fenyl-2-oxazolínu s butyllítiom (PhLi, LDA, a pod.) vzniká 2-*o*-lítiumfenyl-2-oxazolín, ktorý následne reaguje s rôznymi elektrofilmi a po hydrolýze sa získajú *orto* substituované benzoové kyseliny, aldehydy, nitrily a pod. Ako elektrofily sa môžu použiť alkyl halogenidy, disulfidy, deuterovaná voda, acyl chloridy, estery karboxylových kyselin, aldehydy a pod.[4]

Lítiáciou s nasledovnou substitúciou 2-(3-pyridyl)-2--oxazolínu za podmienok substitúcie 4-pyridínového derivátu sa získal produkt adície lítiového činidla na pyridinový cyklus v polohe 4. Tak sa použitím róznych organolítnych alebo Grignardových činidiel získali substituované dihydropyridíny v dobrých výťažkoch[29]. Tieto sa oxidujú viacerými oxidačnými činidlami na zodpovedajúce 4-substituované 2-(3-pyridyl)-2-oxazolíny. Ako oxidačně činidlá sa môžu použiť chlóranil, DDQ, O_2, $KMnO_4$ a pod.[4].



(27)



(28)

2.13. Polymerizácia 2-oxazolínov

Z hľadiska makromolekulovej chémieje naj významnejšou vlastnosťou nesubstituovaných aj substituovaných 2-oxazolínov ich schopnosť zúčastňovať sa výstavbových reakcií makromolekúl. Známe sú katiónové polymerizácie 2-oxazolínov, ako aj polyadičné reakcie bis(2-oxazolínov) alebo funkčných derivátov 2-oxazolínov[30,31]. Je pozoruhodné, že pri katiónových polymerizáciách vystupuje 2-oxazolínová štruktúra ako bifunkčné centrum, kým pri polyadičných reakciách predstavuje monofunkčnú skupinu.

Väčšina polymerizačných reakcií prebieha za otvárania kruhu. V nasledujúcom prehľade je uvedených niekoľko spôsobov polymerizácie 2-oxazolínov.

2.13.1. Katiónová polymerizácia

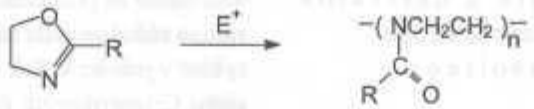
Bolo potvrdené, že nesubstituované a substituované 2-oxazolíny sa môžu polymerizovať s rôznymi typmi katiónových iniciátorov za vzniku poly(N-acyletylénimínu) *(29)*, pričom R môže byť vodík, aryl alebo alkyl[32].

Na iniciáciu polymerizácie 2-oxazolínov sa používajú rôzne iniciátory: Lewisove kyseliny a ich stabilné soli (BF_3OEt_2, $AlCl_3$, $TiCl_4$, $Et_3O^+.BF_4^-$, SbF_5, PF_5), Brönstetove kyseliny ($HClO_4$, CF_3SO_3H, FSO_3H, H_2SO_4, HBr), sulfonáty a anhydridy sulfónových kyselin (Me_2SO_4, p-$CH_3C_6H_4SO_3H$, $CF_3SO_3CH_3$, FSO_3CH_3, Mz_2O), alkylhalogenidy (CH_3I, $PhCH_2Br$), organické elektróndeficitné zlúčeniny (tetrakyanoetylén, 7,7,8,8-tetrakyanochinodimetán, 4,6,7-trinitrofluorenón)[31]. Posledne spomínané iniciátory tvoria „charge transfer complexes" medzi akceptorom a molekulou 2-oxazolínu počas iniciačného kroku[33]. Na rýchlu iniciáciu polymerizácie sa najnovšie používajú ako veľmi účinné iniciátory alyldihalogenidy. Predpokladaný mechanizmus *(30)* katiónovej polymerizácie spočíva v iniciácii (A), keď sa reakciou 2-oxazolínu s iniciátorom tvorí 2-oxazolíniová soľ, ktorá následne reaguje s ďalšou molekulou 2-oxazolínu (propagácia-B). V závislosti od stability vznikajúcej 2-oxazolíniovej soli v niektorých prípadoch táto prechádza na kovalentný intermediát (napríklad 2-chlóretylamid). Rovnováha je tiež podmienená reakčnými podmienkami, iniciátorom, rozpúšťadlom a teplotou[30,31].

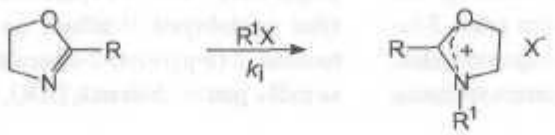
V prípade, že daný 2-oxazolín je substituovaný v polohách 4 alebo 5, polymerizáciou sa získa opticky aktívny poly(N-acyletylénimín).

2.13.2. Polymerizácia funkcionalizovaných 2-oxazolínov

Niekoľko prác sa zaoberalo polymerizáciou funkcionalizovaných 2-oxazolínov (o-, p-hydroxyfenyl, vinyl, 2-propenyl a pod.). Napríklad 2-(p-hydroxyfenyl)-2-oxa-

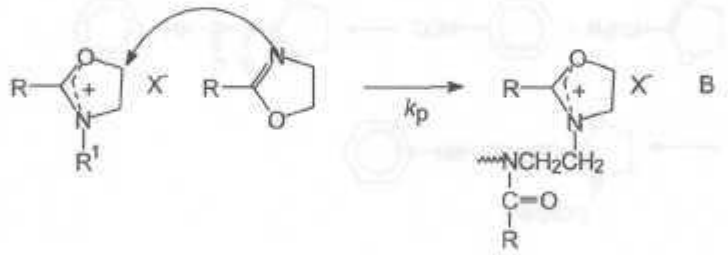


(29)

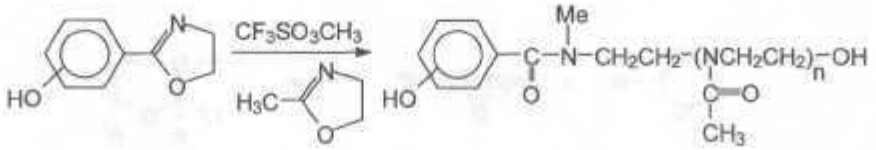


A

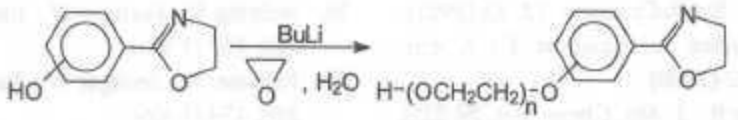
(30)



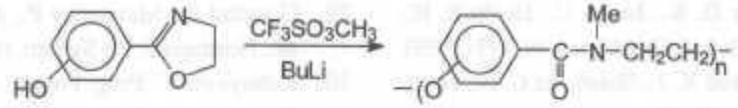
B



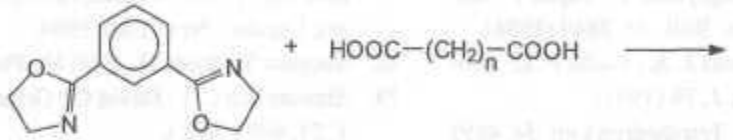
(31)

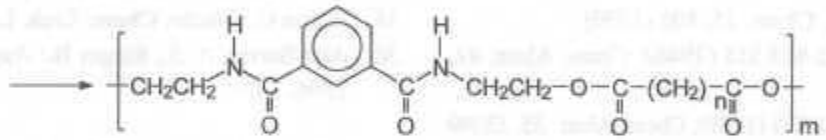


(32)



(33)





(34)

zolín podlieha trom rozdielnym typom polymerizačných reakcií[31]. Reakciou s 2-metyl-2-oxazolínom poskytuje telechelický polyamid (*31*), ktorý má na oboch koncoch hydroxylové skupiny s rozdielnou reaktivitou.

Reakciou s etylénoxidom poskytuje makromonomér s bočným poly(etylénoxidovým) reťazcom *(32)*.

Iniciáciou 2-oxazolínovej aj fenolickej skupiny vzniká molekula s pozitívnym aj negatívnym centrom náboja *(33)*, a preto podlieha tzv. „amfiónovej polymerizácii" (cit.[31]).

2.13.3. Polyadičné reakcie 2-oxazolínov

2-Oxazolíny podliehajú „ring-opening" adičným reakciám s látkami typu YH (Y=RCOO, ArO, RS, NHAr), pričom sa tieto reakcie môžu využiť pri polymérnych syntézach. Najčastejšie sa využíva reakcia bis(2-oxazolínov) s dikyselinami za vzniku poly(amid-esteru) *(34)* alebo s ditiolmi za vzniku poly (amid-ti oéterov), prípadne s hydrochinónom za vzniku poly(amid-éterov). Mechanizmus týchto reakcií je analogický ako pri reakciách 2-oxazolínov so zlúčeninami typu YH (tieto boli podrobnejšie rozoberané v predchádzajúcej kapitole)[30].

3. Záver

Ako vidno z tohto stručného prehladu, 2-oxazolíny poskytujú celý rad rôznych typov reakcií. V súčasnej dobe sa najväčšia pozornosť venuje ich využitiu pri syntézach chirálnych zlúčenín a pri chránení funkčných skupín. Ďalšími z ich velmi zaujímavých aplikácií je využitie v oblasti steroidov[34], pri príprave komplexov prechodných kovov a ich využití v asymetrickej katalýze[35,36].

Autori týmto ďakujú grantovej agentúre VEGA za financovanie v rámci projektu 4004/97 a programu mobility v rámci nemecko-slovenskej spolupráce č. X262.91.

LITERATÚRA

1. Wiley R. H., Bennett L. L. Jr.: Chem. Rev. *44,* 447 (1949).
2. Seeliger W., Aufderhaar E., Diepers E., Feinhauer R., Nehring R, Thier W., Hellmann H.: Angew. Chem., Int. Ed. 5, 875 (1966).
3. Frump J. A.: Chem. Rev. *71*, 483(1971).
4. Reuman M., Meyers A. I.: Tetrahedron *41,* 837 (1985).
5. Gant T. G., Meyers A. I.: Tetrahedron *50*, 2297 (1994).
6. Ikuma S., Myokei R.: JP 6.284 (1953); Chem. Abstr. *49,* 9690 (1955).
7. Feuer H., Bevinakatti J., Luo X. G.: J. Heterocyclic. Chem. *24,* 9(1987).
8. Levin J. I., Weinreb S. M.: Tetrahedron Lett. *23,* 2347 (1982).

9. Philion D. P., Pratt J.: Synth.Commun. *22,* 13 (1992).
10. Kouklovski C, Pouilhes A., Langlois Y.: J. Am. Chem. Soc. *112,* 6672(1990).
11. Leffler M. T., Adams R.: J. Am. Chem. Soc. *59,* 2252 (1937).
12. Evans D. L., Minster D. K., Jordis U., Hecht S. H., Mazzu A. L., Meyers A. L; J. Org. Chem. *44,* 497 (1979).
13. McGarvey G. J., Wilson K. J., Shanholtz C. E.: Tetrahedron Lett. 33,2641(1992).
14. Meguro K., Tawada H., Sugiyama Y., Fujita T., Kawamatsu Y.: Chem. Pharm. Bull. *34,* 2840 (1986).
15. Hardinger S. A., Jakubowski J. A., Fuchs P. L.: Bioorganic. Med. Chem. Lett. *1,* 79 (1991).
16. Meyers A. L, Shimano M.: Tetrahedron Lett. *34,* 4893 (1993).
17. Fry E. M.: J. Org. Chem. 25, 802 (1950).
18. Tryon P. F.: US 2.410.318 (1946); Chem. Abstr. *41,* 2076(1947).
19. Jager A.: DE 1.062.253 (1959); Chem. Abstr. *55,* 13380 (1961).
20. Rosnati V., Mísiti D.: Tetrahedron 9, 175 (1960).
21. Gonda J., Kristian P., Mikler L.: Collect. Czech. Chem. Commun. *51,* 112 (1986).
22. Allen P., Ginos J.: J. Org. Chem. *28,* 2759 (1963).
23. Hamer F. M., Rathbone R. J.: GB 541.330 (1941); Chem. Abstr. *36,* 4767 (1942).
24. Bretschneider H., Piekarski G., Bielmann K.: Monatsch. Chem. *85,* 882 (1954).
25. Wehrmeister H. L.: J. Org. Chem. *27,* 4418 (1962).
26. Nehring R., Seeliger W.: Justus Liebigs Ann. Chem. *698,* 167 (1966).
27. Feinauer R., Seeliger W.: Justus Liebigs Ann. Chem. *698,* 174(1966).
28. Meyers A. I., Lutomski K. A.: Synthesis *1983,* 105.
29. Gosmini R., Mangeney P., Alexakis P., Commercon M., Normant J. F.: Synlett *1991,* 111.
30. Kobayashi S.: Prog. Polym. Sci. *15,* 75 (1990).
31. Kobayashi S., Saegusa T.: *Ring-Opening Polymerization,* kap. 11, str.761. Elsevier Aplied Science Publishers, London, New York 1984.
32. Saegusa T., Ikeda H., Fujii H.: Polym. J. *3,* 35 (1972).
33. Simionescu C. I., David G., Grigoras M.: Eur. Polym. J. *23,* 689 (1987).
34. Camoutsis C: J. Heterocyclic Chem. *33,* 539 (1996).
35. Reiser O.: Nachr. Chem. Tech. Lab. *44,* 744 (1996).
36. Abu-Surrah A. S., Rieger B.: Angew. Chem. Int. Ed. *1996,* 2475.

J. Kronek[a], J. Lustoň[a], and F. Böhme[b] *([a]Polymer Institute, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovak Republic, [b]Institutefor Polymer Research, Dresden, Germany):* **Reactions of 2-Oxazolines and Their Utilization**

Various chemical reactions of 2-oxazolines are presented, including the reactions on 2-oxazoline ring, on functional groups of 2-oxazoline, and ring-opening reactions. A special part deals with the polymerization reactions of 2-oxazolines.