
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

PIERLUIGI CARAMELLA, MANUELA PATERNOSTER,
PAOLA VITA FINZI

**Sintesi di diisossazoli mediante la reazione di
Vilsmeier-Haack**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 51 (1971), n.6, p. 537–542.*
Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1971_8_51_6_537_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

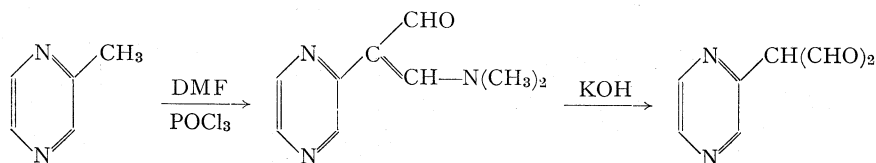
<http://www.bdim.eu/>

Chimica organica. — *Sintesi di diisossazoli mediante la reazione di Vilsmeier-Haack* (*). Nota di PIERLUIGI CAMELLA, MANUELA PATERNOSTER e PAOLA VITA FINZI, presentata (**) dal Socio A. QUILICO.

SUMMARY. — The formylation of 3,5-dimethyl- and 3-methyl-5-phenyl-isoxazole with the Vilsmeier-Haack reagent is described. Oximation of the reaction products offers a convenient approach to diisoxazole ring systems.

Nel quadro di più vaste ricerche su derivati diisossazolici in cui un anello è legato in posizione 4⁽¹⁾, abbiamo ritenuto interessante saggiare una eventuale via generale di sintesi basata sulla reazione di Vilsmeier-Haack. Tale sintesi poteva portare a diisossazoli aventi uno dei due nuclei non ulteriormente sostituito, difficilmente preparabili con altri metodi.

La reazione di Vilsmeier-Haack viene usata generalmente per formilare anelli aromatici o eterociclici⁽²⁾, ma è stata recentemente utilizzata anche per sintetizzare dialdeidi maloniche sostituite, che per ossimazione possono fornire composti isossazolici 4-sostituiti, come nel caso seguente⁽³⁾:



Abbiamo fatto reagire il 3,5-dimetilisossazolo e il 3-metil-5-fenilisossazolo: in ambedue i casi non abbiamo constatato formilazione della posizione 4 dell'anello isossazolico, ma abbiamo ottenuto il prodotto di reazione per attacco a un gruppo metilico.

Il 3-metil-5-fenilisossazolo (I) reagisce con l'addotto DMF-POCl₃ soltanto in 1,2-dicloroetano all'ebollizione per 8 giorni.

Dalla miscela di reazione, si può isolare la β-dimetilammino-α-(5-fenil-3-isossazolil)acroleina (II) che per trattamento con cloridrato di idrossi-

(*) Lavoro eseguito nell'Istituto di Chimica Organica dell'Università di Pavia, con un contributo del C.N.R.

(**) Nella seduta dell'11 dicembre 1971.

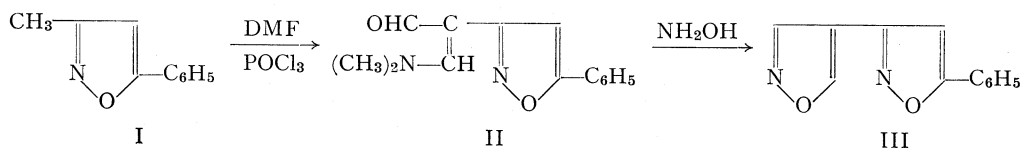
(1) P. VITA FINZI, P. CAMELLA e P. GRÜNANGER, « Ann. Chim. », 55, 1233 (1965); P. CAMELLA, « Ric. Sci. », 36, 986 (1966); P. CAMELLA, R. METELLI e P. GRÜNANGER, « Tetrahedron », 27, 379 (1971).

(2) Per una recente rassegna sulla reazione di Vilsmeier-Haack cfr. G. HAZEBROUCQ, « Annales pharmaceutiques françaises », 24, 793 (1966); M.-R. DE MAHEAS, « Bull. Soc. Chim. Fr. », 1962 (1989).

(3) H. V. HANSEN, J. A. CAPUTO e R. I. MELTZER, « J. Org. Chem. », 31, 3845 (1966); cfr. anche H. BREDERECK e G. SIMCHEN, « Ang. Chem. », 2, 738 (1963).

lammina fornisce il 5-fenil-3,4'-diisossazolo (III), identico a quello ottenuto da Gaudiano e collaboratori (4) a partire dal 4-metilisossazolo. Nonostante le basse rese, il presente metodo di sintesi risulta assai più conveniente di quello già noto per la maggior accessibilità del prodotto di partenza e per il numero assai minore di passaggi.

Il 3-fenil-5-metilisossazolo invece, nelle medesime condizioni sperimentali, non reagisce e viene recuperato inalterato.



Il 3,5-dimetilisossazolo (IV) reagisce più facilmente: la reazione può essere eseguita sia a caldo che a temperatura ambiente. Le rese migliori sono state ottenute lasciando la miscela di reazione a temperatura ambiente per circa una settimana.

Dalla reazione è stato isolato un composto a cui abbiamo assegnato la struttura di β -dimetilammino- α -(3-metil-5-isossazolil)-acroleina (V) sulla base dei dati dello spettro NMR. Va ricordato che i due metili del 3,5-dimetilisossazolo hanno non solo un diverso chemical shift, ma, mentre il segnale del gruppo metilico legato alla posizione 3 è un singoletto, il segnale del gruppo metilico in 5 si presenta come un doppietto ($J = 0,8$ Hz) a causa dell'accoppiamento allilico con il protone in 4.

Nella Tabella I sono riportati i dati NMR per i metilisossazoli esaminati.

TABELLA I.

Chemical shifts dei metilisossazoli (in δ , costanti di accoppiamento in Hz).

ISOSSAZOLO	3-Me	5-Me	4-H
3-5-dimetil	2,16 s	2,28 d ($J = 0,8$)	5,80 m
3-metil-5-fenil	2,30 s	—	6,32 s
3-fenil-5-metil	—	2,40 d ($J = 0,8$)	6,25 m

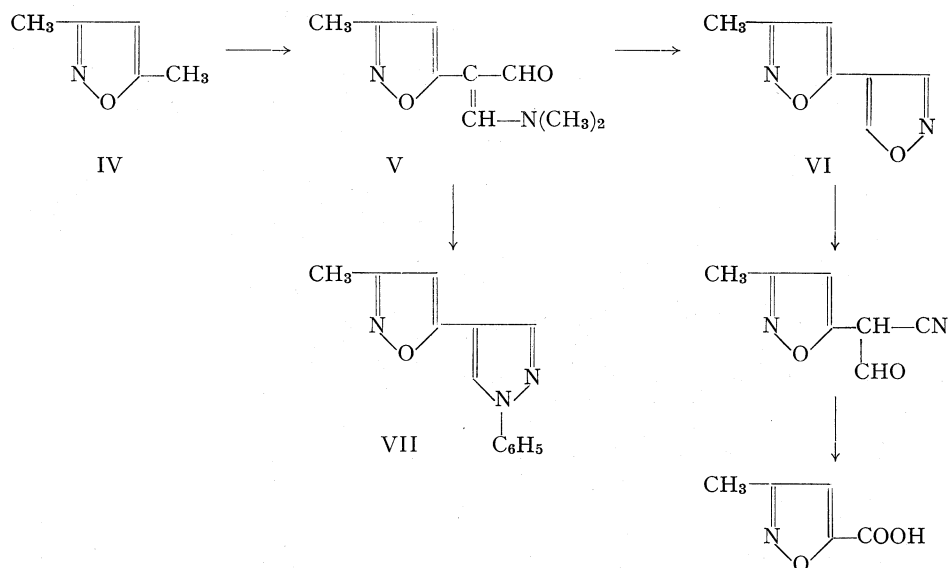
Lo spettro NMR di (V) ha un singoletto a $\delta = 2,32$ attribuibile al metile legato nella posizione 3, oltre a un segnale allargato a $\delta = 3,05$ ($N(CH_3)_2$), un singoletto a $\delta = 6,25$ (H_4), un segnale largo a $\delta = 7,15$ del protone in β dell'acroleina e un singoletto a $\delta = 9,1$ (CHO).

(4) P. MAGGIONI, G. GAUDIANO e P. BRAVO, «Gazz. Chim. Ital.», 96, 443 (1966).

Dalla reazione di ossimazione di (V) si ottiene il 3'-metil-4,5'-diisossazolo (VI), che è stato identificato, oltre che dai dati dell'analisi, dallo spettro NMR: un singoletto (3H) a $\delta = 2,33$ del metile in 3', un singoletto (1H) del protone in posizione 4' a $\delta = 6,21$; due singoletti (1H ciascuno) a $\delta = 8,53$ e $8,80$, attribuibili ai protoni in 3 e in 5 rispettivamente.

Il diisossazolo (VI) per trattamento con etilato sodico dà la normale reazione di apertura degli isossazoli non sostituiti in 3⁽⁵⁾ formando la (3-metil-5-isossazolil)cianacetaldeide. Per ossidazione di questo composto con KMnO_4 in acetone si ottiene l'acido 3-metil-5-isossazolilcarbossilico a piena conferma delle strutture attribuite.

Per trattamento di (V) con cloridrato di fenilidrazina è stato ottenuto il 3-metil-5-(1-fenil-4-pirazolil) isossazolo (VII).

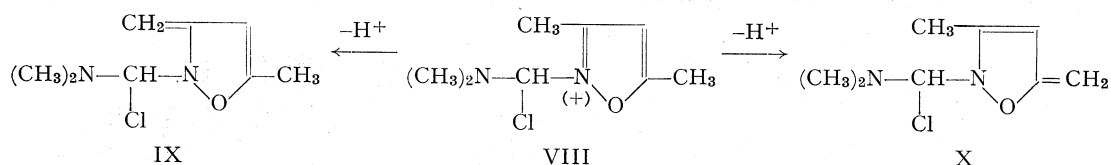


Accanto al predominante prodotto di formilazione del metile 5-isossazolico, si forma in minore quantità (circa 8%) l'isomero β -dimetilammino- α -(5-metil-3-isossazolil)acroleina. Lo spettro NMR del prodotto grezzo di reazione mostra infatti accanto ai segnali di (V) un doppietto ($J = 0,8$ Hz) a $\delta = 2,42$, attribuibile al metile 5-isossazolico dell'isomero. Eseguendo l'ossimazione direttamente sul prodotto grezzo nello spettro NMR della miscela di reazione sono presenti, oltre a quelli di (VI), anche segnali attribuibili al suo isomero, il 5-metil-3,4'-diisossazolo (circa 8%): doppietto ($J = 0,8$ Hz) a $\delta = 2,41$ (3H, metile in 5); multipletto a $\delta = 6,1$ (H_4); singoletto a $\delta = 8,60$ (H_5) e a $\delta = 8,75$ (H_3).

Da questi risultati della reazione di Vilsmeier-Haack sui metilisossazoli si può rilevare come la reattività vari sensibilmente a seconda della natura

(5) A. QUILICO, *Isoxazoles and Related Compounds*, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, A. WEISSBERGER editor, 17, Interscience Publishers, New York, 1962.

del sostituente in 3. Un sostituente voluminoso, ad esempio fenile, in quella posizione impedisce la formazione del complesso (VIII) tra l'azoto isossazolico e il reattivo elettrofilo di Vilsmeier-Haack, intermedio nella reazione secondo il meccanismo proposto da Z. Arnold ⁽⁶⁾ nello studio della formilazione della γ -picolina. Se nella posizione 3 è presente invece un gruppo metilico la formazione del complesso all'atomo di azoto isossazolico è possibile. La formilazione, quindi, avviene e di preferenza reagisce il metile in 5 in quanto per distacco del protone da questo gruppo metilico si forma la specie reattiva più stabilizzata (X). Queste osservazioni sono in accordo con i dati relativi alle alchilazioni sull'azoto dell'anello isossazolico, che, come è noto, avvengono solo quando in posizione 3 c'è un gruppo poco ingombrante ⁽⁵⁾.



PARTE SPERIMENTALE ⁽⁷⁾

Reazione di Vilsmeier-Haack sul 3-metil-5-fenilisossazolo. - Il reattivo di Vilsmeier-Haack viene preparato aggiungendo goccia a goccia a g 36 (234 mmoli) di POCl_3 raffreddati con ghiaccio g 17 (234 mmoli) di dimetilformammide agitando. Dopo mezz'ora si porta la miscela a temperatura ambiente e si aggiungono g 4 (23,4 mmoli) di 3-metil-5-fenilisossazolo (I) sciolti in 30 cc di 1,2-dicloroetano. La miscela di reazione viene tenuta a 80° per una settimana controllando mediante la TLC l'andamento della reazione. Si versa la miscela in 200 cc di una soluzione acquosa satura di K_2CO_3 e 100 cc di etanolo. Si filtrano i composti inorganici e si evapora sotto vuoto fino a secchezza. Si riprende il residuo con benzene. La soluzione benzenica, lavata con NaHCO_3 e poi con acqua, seccata su Na_2SO_4 anidro e svaporata a secco lascia un residuo oleoso che solidifica lentamente. Per cristallizzazione da etere isopropilico si ottengono g 0,6 (10%) di (II), aghetti gialli p.f. $110-111^\circ$.

All'analisi: trov %: C 69,12 H 5,83 N 11,60
 per $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ calc. 69,40 5,83 11,56.

Spettro IR (in nujol): bande principali 2700 e 1618 cm^{-1} (CHO).

Spettro NMR: $\delta = 3,02 \text{ s}$ allargato (6H) $(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$; $\delta = 6,73 \text{ s}$ (1H) H_4 ;
 $\delta = 7,12 \text{ s}$ allargato (1H) C_βH ; $\delta = 7,32-7,92 \text{ m}$ (C_6H_5); $\delta = 9,1 \text{ s}$ (CHO).

(6) Z. ARNOLD, « Coll. Cze. Chem. Comm. », 28, 863 (1963).

(7) I punti di fusione non sono corretti. Gli spettri IR sono stati registrati su uno spettrofotometro Perkin-Elmer mod. 257; gli spettri NMR su un apparecchio della Perkin-Elmer R-12 A in CDCl_3 , usando il TMS come standard interno. Le microanalisi C, H e N sono state eseguite dalla dott. Lucia Maggi Dacrema che qui ringraziamo.

5-Fenil-3,4'-diisossazolo (III). - Una soluzione acquoso-alcoolica di g 0,15 di β -dimetilammino- α -(5-fenil-3-isossazolil)acroleina e g 0,1 di $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ viene tenuta all'ebollizione per 1 ora. Si raffredda, si diluisce con acqua e si filtrano g 0,1 di III. Purificato per sublimazione (115-120° a 0,2 mm Hg) presenta un p.f. 178-179°. Lo spettro IR è identico a quello riportato in letteratura (4).

Reazione di Vilsmeier-Haack sul 3,5-dimetilisossazolo. - Al reattivo di Vilsmeier-Haack preparato aggiungendo, lentamente e agitando, a g 77 (0,50 moli) di POCl_3 , raffreddati con ghiaccio g 37 (0,50 moli) di DMF, si aggiungono g 23,5 (0,25 moli) di 3,5-dimetilisossazolo. Si agita per qualche ora, poi si lascia a sé, controllando l'andamento della reazione per cromatografia su strato sottile. Dopo 7 giorni si versa la miscela di reazione in 500 cc di soluzione satura di carbonato di potassio e 200 cc di etanolo, lentamente, agitando e raffreddando con ghiaccio. Si estrae la miscela ripetutamente con CHCl_3 e poi in continuo con benzene. A volte precipitano i prodotti inorganici che vanno filtrati e lavati con CHCl_3 e benzene. Dagli estratti cloroformici seccati si ottengono dopo evaporazione e cromatografia su colonna di Kieselgel H, eluente CHCl_3 , g 9,5 di 3,5-dimetilisossazolo e g 4,2 di (V). Dagli estratti benzenici si ottengono ancora g 7,2 di (V). Complessivamente g 11,4 (resa sul 3,5-dimetilisossazolo reagito 64%). Il prodotto cristallizza da etere isopropilico in aghetti bianchi p.f. 94-95°.

All'analisi:	trov. %:	C 60,37	H 7,25	N 15,60
per $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	calc.	59,98	6,71	15,55.

Spettro IR (in nujol): bande principali a 2710, 1630 cm^{-1} , 1585 cm^{-1} (CHO e C=C).

Spettro NMR: $\delta = 2,32$ s (3H) CH_3 ; $\delta = 3,05$ s allargato (6H) $(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$; $\delta = 6,25$ s (1H) H_4 ; $\delta = 7,15$ s allargato (1H) (C_βH) ; $\delta = 9,1$ s (CHO).

3'-Metil-4,5'-diisossazolo (VI). - Una soluzione di g 5,0 di β -dimetilammino- α -(3-metil-5-isossazolil)acroleina e g 3,0 di $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ in etanolo acquoso viene tenuta a ricadere per due ore, poi si versa in acqua e ghiaccio. Si estrae con etere, si seccano gli estratti eteri su Na_2SO_4 e si svapora fino a secchezza. Si ottengono g 2,9 di (VI) che cristallizza da *n*-esano in prismi incolori, p.f. 77-78°. Resa 69%.

All'analisi:	trov. %:	C 56,08	H 4,33	N 18,46
per $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$	calc.	56,00	4,03	18,66.

Spettro NMR: $\delta = 2,33$ s (3H) CH_3 in 3; $\delta = 6,21$ s (1H) H_4 ; $\delta = 8,53$ s (1H) $\text{H}_{5'}$; $\delta = 8,80$ s (1H) $\text{H}_{3'}$.

Apertura del 3'-metil-4,5'-diisossazolo (VI) con etilato sodico. - Ad una soluzione alcoolica di etilato sodico preparata da 0,46 g Na in 40 cc di alcool assoluto si aggiungono raffreddando e agitando 1,5 g di 3'-metil-4,5'-diisossazolo (VI). Dopo due ore si filtra il sale sodico della α -(3-metil-5-isossazolil)cianacetaldeide.

Per decomposizione del sale con acido cloridrico diluito si ottiene con resa quantitativa la α -(3-metil-5-isossazolil) acetaldeide che cristallizza da acqua in cristalli leggermente gialli, p.f. 186-8° dec.

All'analisi:	trov. %:	C 56,26	H 4,13	N 18,87
per C ₇ H ₆ N ₂ O ₂	calc.	56,00	4,03	18,66.

Lo spettro IR (in nujol) è compatibile con la forma enolica del composto: ν_{OH} 2400-2700 cm⁻¹, $\nu_{C=N}$ 2222 cm⁻¹, $\nu_{C=C}$ 1640 cm⁻¹. Per ossidazione di g 1,5 della cianacetaldeide con 3 g di KMnO₄ in 40 cc di acetone si ottiene con resa del 40% l'acido 3-metil-5-isossazolcarbossilico p.f. 211° identico per punto di fusione, punto di fusione in miscela e spettro IR ad un campione originale.

3-Metil-5(1-fenil-4-pirazolil)isossazolo (VII). - Una soluzione di g 1,66 di β -dimetilammino- α -(3-metil-5-isossazolil)acroleina e g 1,45 di cloridrato di fenilidrazina in etanolo acquoso viene tenuta a ricadere per mezz'ora. Si separa subito un precipitato. Si filtra e si cristallizza da etanolo ottenendo g 1,6 di (VII) in scagliette giallo paglierino p.f. 152-153°. Resa 68%.

All'analisi:	trov. %:	C 68,94	H 5,09	N 18,82
per C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O	calc.	69,32	4,92	18,66.

Spettro NMR: $\delta = 2,31$ s (3H) CH₃ in 3; $\delta = 6,17$ s (1H) H₄; $\delta = 7,13$ - $7,75$ m (5H) C₆H₅; $\delta = 7,98$ s (1H) H_{5'}; $\delta = 8,27$ s (1H) H_{3'}.