
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

ANGELA DE MUNNO, VINCENZO BERTINI, PIERO
RASERO, NEVIO PICCI, LORETTA BONFANTI

**Reazioni di sostituzione elettrofila su
3-fenil-1,2,5-selena—, —tia—, e —ossadiazolo**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 64 (1978), n.4, p. 385–392.*
Accademia Nazionale dei Lincei

[<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1978_8_64_4_385_0>](http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1978_8_64_4_385_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/>

SEZIONE II

(Fisica, chimica, geologia, paleontologia e mineralogia)

Chimica organica. — *Reazioni di sostituzione elettrofila su 3-fenil-1,2,5-selena-, -tia-, e -ossadiazolo* (*). Nota di ANGELA DE MUNNO, VINCENZO BERTINI, PIERO RASERO, NEVIO PICCI e LORETTA BONFANTI, presentata (**) dal Corrisp. P. PINO.

SUMMARY. — 3-phenyl-1,2,5-selenadiazole (I), 3-phenyl-1,2,5-thiadiazole (II), and 3-phenyl-1,2,5-oxadiazole (III) undergo bromination at the *para* position of the phenyl ring. Compound I undergoes mononitration and also dinitration at the position *para* and *ortho* of the phenyl ring in analogy to II and III. Towards either bromination or nitration the more reactive of the examined substrates is compound II which is known to have interatomic ring distances in agreement with a higher delocalization of π -electrons. The electrophilic substitution never involves the heterocyclic ring, which is still an *ortho-para* directing group.

Le proprietà chimiche dei derivati 1,2,5-selenadiazolici sono state assai poco studiate specialmente in relazione agli effetti del nucleo eterociclico sulla reattività di gruppi ad esso legati. La presente Nota riguarda lo studio del comportamento del 3-fenil-1,2,5-selenadiazolo (I) verso agenti nitranti e bromuranti, comparato con quello degli analoghi 3-fenil-1,2,5-tiadiazolo (II) e 3-fenil-1,2,5-ossadiazolo (III).

RISULTATI E DISCUSSIONE

L'1,2,5-selenadiazolo presenta una notevole stabilità all'acido nitrico fumante dal quale si ricupera inalterato dopo riscaldamento.

Sia il termine fondamentale che i suoi metil derivati, con ossido di argento e nitrato sodico in acqua, vengono attaccati all'atomo di selenio con formazione dei corrispondenti idrossinitrati [1].

Gli stessi composti per trattamento con soluzione di bromo in CCl_4 anidro forniscono un addotto bromurato all'atomo di selenio che, per esposizione all'umidità o per idrolisi, produce acido selenioso e composti carbonilici [2].

Il 3-fenil-1,2,5-selenadiazolo ha un comportamento sotto certi aspetti analogo; infatti è facilmente attaccato in corrispondenza del nucleo eterociclico, con formazione di acido benzoico, dall'acido nitrico al 66% e dall'acido nitrico in soluzione di acido acetico o di anidride acetica. Trattato

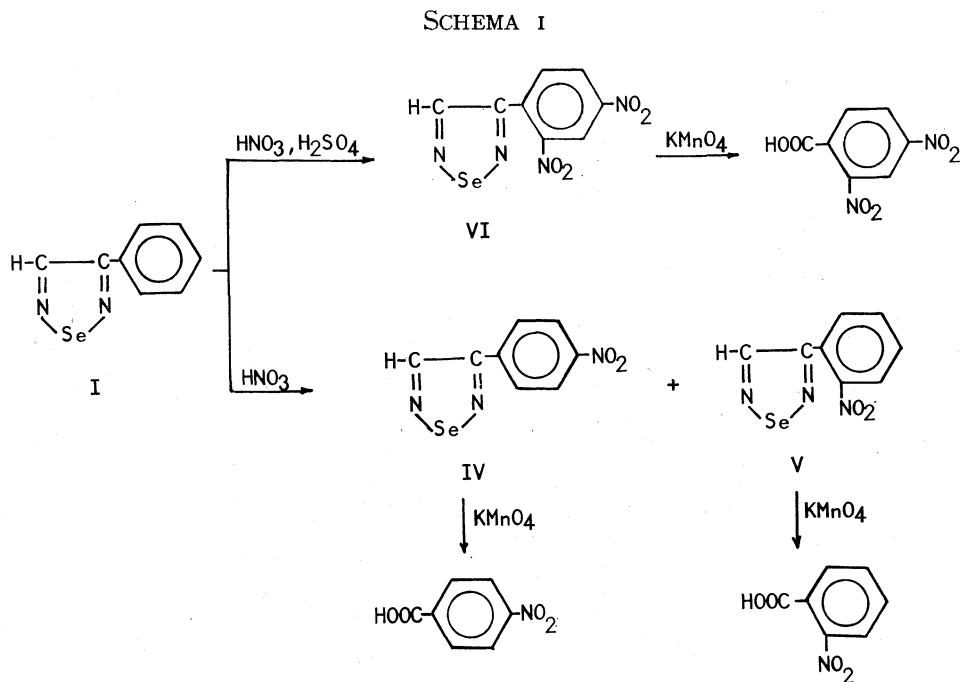
(*) Lavoro effettuato presso l'Istituto di Chimica Organica dell'Università di Pisa e il Dipartimento di Chimica dell'Università della Calabria. Con il contributo del C.N.R.

(**) Nella seduta dell'8 aprile 1978.

con acido nitrico al 99 % o miscele solfonitriche in assenza di solventi che possano comportarsi da basi deboli di Lewis, il nucleo eterociclico risulta come nel caso del termine fondamentale notevolmente stabile; in tali condizioni infatti dalla reazione si ottengono unicamente prodotti di nitrurazione sul gruppo fenilico.

Il composto I per trattamento con acido nitrico al 99 % fornisce con resa del 92 % una miscela di composti costituita per il 64 % da 3-*p*-nitrofenil-1,2,5-selenadiazolo (IV) e per il 36 % da 3-*o*-nitrofenil-1,2,5-selenadiazolo (V).

Lo stesso composto I per trattamento con miscela di acido nitrico al 99 % e acido solforico al 94 % fornisce con resa del 61 % il 3-*o,p*-dinitrofenil-1,2,5-selenadiazolo (VI) mentre i derivati mononitro sostituiti risultano assenti (Schema 1).



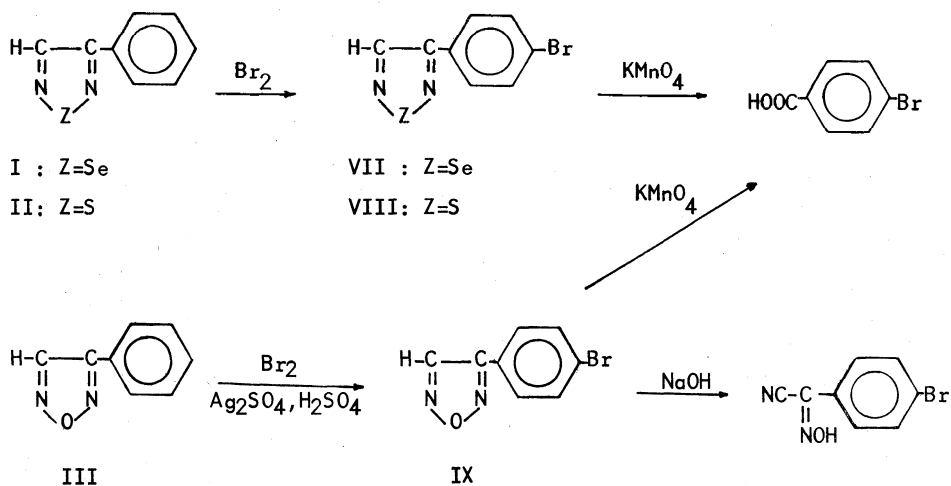
Nelle condizioni sperimentali adottate per le reazioni di nitrurazione non hanno luogo sostituzioni elettrofile sull'anello 1,2,5-selenadiazolico, ma esso orienta tali reazioni nelle posizioni *orto* e *para* del gruppo fenilico sul quale avviene con relativa facilità anche la doppia sostituzione. Ciò risulta strettamente analogo a quanto trovato per il 3-fenil-1,2,5-tiadiazolo [3] e per il 3-fenil-1,2,5-ossadiazolo [4] anche se quest'ultimo composto non fornisce oltre al *p*-nitro- e al *o,p*-dinitro- anche l'*o*-nitro-derivato e i nuclei 1,2,5-tia- e -ossadiazolico non presentano il tipo di labilità osservata per quello 1,2,5-selenadiazolico.

Confronti di reattività nella mononitrazione dei composti I, II e III sono stati effettuati in soluzione di nitrobenzene. La reazione con HNO_3 al 99% eseguita su quantità equimolecolari di composto I, II e III nelle stesse condizioni di diluizione, tempo e temperatura ha mostrato che quando il composto I è trasformato nei mononitro derivati per il 20% II lo è per il 70% e III per il 25%.

È stato osservato che i composti I, II e III si sciolgono in bromo liquido e che in tali condizioni i composti I e II forniscono il corrispondente *p*-bromofenil derivato con rese superiori al 90%, mentre il composto III rimane inerte.

Il composto III ha potuto essere bromurato solo in presenza di sali di argento in acido solforico, oppure in acido acetico e acido nitrico, ottenendo anche in questo caso il derivato *p*-bromofenil sostituito IX (Schema 2).

SCHEMA 2.



Nessuno dei composti I, II e III ha fornito nelle bromurazioni esaminate l'isomero *orto* sostituito, nè tanto meno prodotti di sostituzione sull'anello eterociclico. Quest'ultimo ha mostrato di comportarsi, rispetto al gruppo fenilico, da *para* dirigente, in armonia con quanto trovato per la reazione di nitrazione.

Un confronto di reattività dei composti I e II rispetto alla bromurazione è stato effettuato eseguendo la reazione su miscela al 50% in moli dei due reagenti (vedi parte sperimentale). È risultato che il 3-fenil-1,2,5-tiadiazolo reagisce circa 7 volte più velocemente dell'analogo composto selenadiazolico, confermando l'andamento di reattività già osservato per la reazione di nitrazione.

La struttura dei composti IV, V, VI, VII, VIII e IX, dedotta oltre che dal metodo di ottenimento, dai dati dell'analisi centesimale e dall'andamento

degli spettri I.R. e di R.M.N., è stata confermata effettuando su di essi l'ossidazione permanganica; in ciascun caso è stato ottenuto con buone rese il corrispondente acido benzoico, nitro, dinitro, o bromo sostituito. Dal composto IX è stato inoltre ottenuto mediante trattamento con alcali l' α -ossimmino-*p*-bromofenilacetone già noto [5].

In definitiva, nell'ambito dei composti e delle condizioni di reazione esaminate, le sostituzioni elettrofile aromatiche hanno luogo sull'anello benzenico e mai nella posizione libera del nucleo eterociclico in accordo col fatto che tale posizione è disattivata in quanto in posizione vicinale ad un atomo di azoto di un sistema aromatico π -carente. I tre sistemi eterociclici esaminati, sebbene contengano due atomi di azoto, sono, rispetto al fenile, dei sostituenti *orto*-*para* orientanti ed inoltre, a causa della loro polarizzabilità, sono più elettrondonatori di quanto non siano altri nuclei ad essi correlabili, contenenti un solo atomo di azoto quali quelli dell'isossazolo [6] e dell'isotiazolo [7] 3-fenil-sostituiti, in cui la nitratura avviene anche in *meta*.

Sia per la nitratura che per la bromurazione la reattività dei substrati esaminati, contenenti selenio, zolfo o ossigeno, non corrisponde ad una funzione monotona dei numeri atomici di tali atomi; infatti il derivato tiadiazolico presenta una reattività più alta rispetto agli altri due. Ciò trova riscontro in altre osservazioni effettuate su altre serie di composti 1,2,5-selena-, -tia- e -ossadiazolici metil o aril sostituiti in cui il derivato solforato mostra p.eb. e p.f. più basso [8] e struttura molecolare, da diffrazione di raggi X su monocristallo, con distanze interatomiche d'anello in accordo con una delocalizzazione degli elettroni π maggiore [9, 10].

PARTE SPERIMENTALE

I punti di fusione sono stati determinati con apparecchio Kofler e sono non corretti. Gli spettri I.R. sono stati eseguiti con spettrofotometro Perkin Elmer Mod. 337. Gli spettri di R.M.N. sono stati eseguiti con apparecchio JEOL PS 100. Le cromatografie preparative sono state effettuate su strato di mm 1,5 di gel di silice Merck PF₂₅₄₊₃₆₆.

Nitratura del 3-fenil-1,2,5-selenadiazolo (I).

Metodo A: con acido nitrico al 99%.

Grammi 0,150 (mmoli 0,717) di I per trattamento con ml 1,8 di HNO₃ al 99%, a 30 °C per 10', spengimento con acqua ghiacciata e recupero danno un grezzo che per separazione cromatografica su strato, con eluente etere di petrolio (p.eb. 35-50 °C) - acetone (80:20), fornisce g 0,107 (mmoli 0,421) di 3-*p*-nitrofenil-1,2,5-selenadiazolo (IV) e g 0,061 (mmoli 0,240) di 3-*o*-nitrofenil-1,2,5-selenadiazolo (V).

Il composto IV dopo cristallizzazione da etanolo e poi da tetracloruro di carbonio presenta p.f. 212 °C. I.R. (KBr) bande a cm^{-1} 1515, 1345 (NO_2), 754, 683, 487, 436 (nucleo selenadiazolico). R.M.N. (CDCl_3 , TMS rif. int.) δ ppm 9,76 (s, 1 H, protone selenadiazolico), 8,39 (d), 8,18 (d) (4 H, protoni fenilici). Analisi: Trov. % C 37,73; H 2,08; N 16,52; per $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$ calc % C 37,81; H 1,98; N 16,54.

Il composto V dopo cristallizzazione da etanolo e poi da tetracloruro di carbonio presenta p.f. 140 °C. I.R. (KBr) bande a cm^{-1} 1524, 1352 (NO_2), 741, 707, 463, 418 (nucleo selenadiazolico). R.M.N. (CDCl_3 , TMS rif. int.) δ ppm 9,27 (s, 1 H, protone selenadiazolico), 7,69 (m, 4 H, protoni fenilici). Analisi: Trov. % C 37,62; H 2,06; N 16,66; per $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$ calc. % C 37,81; H 1,98; N 16,54.

Metodo B: con miscela solfonitrica.

Grammi 0,302 (mmoli 1,444) di I per trattamento con ml 5 di acido solforico al 94 % e ml 2,5 di acido nitrico al 99 %, a 50 °C per 35', spengimento con acqua ghiacciata, recupero e cristallizzazione da etanolo forniscono g 0,263 (mmoli 0,879) di 3-*o,p*-dinitrofenil-1,2,5-selenadiazolo (VI). Il grezzo di reazione all'analisi cromatografica qualitativa risulta esente da mononitro derivati. La reazione ripetuta sulle stesse quantità di reagenti a 45 °C per 20' fornisce con resa dell'88 % dopo separazione cromatografica una miscela di prodotti costituita per il 44 % da IV, per il 21 % da V e per il 35 % da VI. Il composto VI dopo ripetute cristallizzazioni da etanolo presenta p.f. 175,5 °C. I.R. (KBr) bande a cm^{-1} 1538, 1343 (NO_2), 738, 697, 471, 438 (nucleo selenadiazolico). R.M.N. (CDCl_3 , TMS rif. int.) δ ppm 9,33 (s, 1 H, protone selenadiazolico), 8,82 (d), 8,53 (dd) e 7,88 (d) (3 H, protoni fenilici). Analisi: Trov. % C 32,27; H 1,44; N 18,77; per $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}$ calc. % C 32,13; H 1,35; N 18,73.

Nitrazione di I, II e III con acido nitrico in nitrobenzene.

Una miscela di composto arilico (mmoli 0,60), nitrobenzene (ml 0,5) e acido nitrico al 99 % (ml 0,3) viene agitata a 30 °C per 40', quindi viene spenta con acqua ghiacciata ed estratta con etere. Gli estratti, seccati su Na_2SO_4 anidro, filtrati e svaporati a pressione ridotta vengono separati per cromatografia su strato con eluente benzene - *n*-esano (80 : 20). Vengono ottenuti nitrobenzene, composto eterociclico non reagito e derivato eterociclico mononitrato (isomero *para* sostituito o miscela degli isomeri *para* e *orto*).

Da I si ottengono g 0,029 (mmoli 0,114) di miscela di mononitrofenil derivati.

Da II si ottengono g 0,088 (mmoli 0,425) di miscela di mononitrofenil derivati.

Da III si ottengono g 0,028 (mmoli 0,146) di *p*-nitrofenil derivato.

Bromurazione del 3-fenil-1,2,5-selenadiazolo (I) e del 3-fenil-1,2,5-tiadiazolo (II).

Il composto arilico viene agitato a temperatura ambiente per il tempo indicato con eccesso di bromo liquido (rapporto molare 1 : 12), quindi viene aspirato alla pompa ad acqua. Il grezzo, già notevolmente puro, viene cristallizzato da *n*-esano.

Da g 0,128 (mmoli 0,612) di I, dopo un'ora di reazione, si ottengono g 0,159 (mmoli 0,552) di 3-*p*-bromofenil-1,2,5-selenadiazolo (VII), che dopo cristallizzazione presenta p.f. 174 °C. I.R. (KBr) bande a cm^{-1} 750, 712, 496, 442 (anello selenadiazolico). R.M.N. (CCl_4 , TMS rif. int.) δ ppm 9,74 (s, 1 H, protone selenadiazolico), 8,02 (d) e 7,70 (d) (4 H, protoni fenilici).

Analisi: Trov. % C 33,56; H 1,96; N 9,65; Br 27,70; per $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{Se}$ calc. % C 33,36; H 1,75; N 9,73; Br 27,74.

Da g 0,150 (mmoli 0,925) di II, dopo 20 minuti di reazione, si ottengono g 0,216 (mmoli 0,896) di 3-*p*-bromofenil-1,2,5-tiadiazolo (VIII) che dopo cristallizzazione presenta p.f. 120 °C. I.R. (KBr) bande a cm^{-1} 829, 795, 525 (nucleo tiadiazolico). R.M.N. (CCl_4 , TMS rif. int.) δ ppm 8,82 (s, 1 H, protone tiadiazolico), 7,87 (d) e 7,60 (d) (4 H, protoni fenilici).

Analisi: Trov. % C 39,78; H 2,19; N 11,78; S 13,18; Br 33,35; per $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{S}$ calc. % C 39,85; H 2,09; N 11,62; S 13,30; Br 33,14.

Bromurazione del 3-fenil-1,2,5-ossadiazolo (III).

Metodo A: in presenza di solfato di argento.

Una miscela contenente g 0,250 (mmoli, 1,711) di III, ml 3 di acido solforico al 94 %, g 0,274 di bromo, g 0,534 di solfato di argento e ml 1,7 di acqua viene agitata a temperatura ambiente per 3 ore, quindi viene ripresa con ml 15 di acqua, estratta con cloruro di metilene e seccata su Na_2SO_4 anidro. Dopo eliminazione del solvente, il residuo fornisce 3-*p*-bromofenil-1,2,5-ossadiazolo (IX) per cristallizzazione da tetracloruro di carbonio. I residui della cristallizzazione forniscono per cromatografia su strato con eluente etere di petrolio (p.eb. 40-60 °C) - benzene (20 : 80) ulteriore quantità di IX che globalmente pesa g 0,318 (mmoli 1,413). Il composto IX, ricristallizzato da tetracloruro di carbonio, presenta p.f. 110 °C. I.R. (KBr) bande a cm^{-1} 976, 897, 726, 617 (nucleo ossadiazolico). R.M.N. (CCl_4 , TMS rif. int.) δ ppm 8,4 (s, 1 H, protone ossadiazolico), 7,66 (s, 4 H, protoni fenilici). Analisi: Trov. % C 42,92; H 2,35; Br 35,53; N 12,33; per $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}$ calc. % C 42,70; H 2,24; Br 35,51; N 12,45.

Metodo B: in presenza di nitrato di argento.

Una miscela contenente g 0,300 (mmoli 2,053) di III, ml 2 di acido acetico glaciale, ml 2,8 di acido nitrico al 66 %, g 0,328 di bromo e soluzione acquosa

satura di g 0,348 di nitrato di argento viene agitata a 100 °C per 10 ore, quindi viene ripresa con ml 15 di acqua e trattata come sotto il metodo A. Vengono ottenuti g 0,224 (mmoli 0,995) di IX.

Confronto di reattività per la reazione di bromurazione.

Una miscela di I (g 0,151; mmoli 0,722), II (g 0,117; mmoli 0,721) e bromo (g 2,77) viene agitata a temperatura ambiente per 6 minuti, quindi viene evaporata alla pompa ad acqua. Il residuo viene separato per cromatografia su strato, eluente una miscela 80 : 20 di tetracloruro di carbonio-cloruro di metilene.

Miscela reagente	Prodotto non reagito moli%	<i>p</i> -bromoderivato moli%
I	75	25
+		
II	12	88

Saggi di stabilità del 3-fenil-1,2,5-selenadiazolo (I).

Campioni di I trattati nelle condizioni di seguito indicate, versati in ghiaccio, estratti con etere, seccati su Na₂SO₄ anidro e liberati dal solvente forniscono acido benzoico con le rese riportate.

Con eccesso di acido nitrico al 66 %, a 50 °C per 35 minuti, resa 93 %.

Con eccesso di acido nitrico al 99 %, in soluzione di anidride acetica (1 : 4 in volume), a - 40 °C per 20 minuti, resa 96 %.

Con eccesso di acido nitrico al 99 % in acido acetico glaciale (1 : 4 in volume) a 100 °C per 15 minuti, resa 91 %.

Ossidazioni permanganiche.

L'ossidazione viene effettuata in soluzione acquosa alcalina all'ebollizione per aggiunta di KMnO₄ a piccole porzioni. Il prodotto dell'ossidazione viene estratto e cristallizzato nel modo usuale.

Il composto IV fornisce acido *p*-nitrobenzoico con resa del 92 %.

Il composto V fornisce acido *o*-nitrobenzoico con resa dell'86 %.

Il composto VI fornisce acido *o,p*-dinitrobenzoico con resa del 63 %.

I composti VII, VIII e IX forniscono acido *p*-bromobenzoico con rese rispettivamente del 71 %, 84 % e 96 %.

Isomerizzazione in ambiente basico del 3-p-bromofenil-1,2,5-ossadiazolo (IX).

Una miscela di g 0,065 (mmoli 0,289) di IX e ml 1,5 di NaOH 2 N, agitata per alcune ore a temperatura ambiente fornisce una soluzione omogenea colorata che viene acidificata con HCl ed estratta ripetutamente con etere. Gli estratti, dopo essiccamento su Na₂SO₄ anidro, eliminazione del solvente e ricristallizzazione da benzene forniscono g 0,061 (mmoli 0,271) di α -ossimino-*p*-bromofenilacetone nitrile [5] con p.f. 132 °C. I.R. (KBr) bande a cm⁻¹ 3290 (OH), 2230 (C \equiv N), 968 (ossima).

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. DE MUNNO, F. LUCCHESINI, V. BERTINI e N. PICCI (1977) - 6th Int. Congr. of Heterocyclic Chem., Tehran 1977, B 4-2, 400.
- [2] A. DE MUNNO, V. BERTINI, F. LUCCHESINI, N. PICCI e G. MARTINI (1977) - «Chimica e Industria», 59, 453.
- [3] A. DE MUNNO (1969) - «Atti Soc. Tosc. Sci. Nat.», ser. A, 76, 326.
- [4] A. DE MUNNO, V. BERTINI, A. MENCONI e G. DENTI (1974) - «Atti Soc. Tosc. Sci. Nat.», ser. A, 81, 334.
- [5] W. WISLICENUS e H. EHVERT (1908) - «Chem. Ber.», 41, 4121.
- [6] P. M. LANGELLA e P. VITA FINZI (1965) - «Chimica e Industria», 47, 996.
- [7] T. NAITO, S. NAKAGAWA e K. TAKAHASHI (1968) - «Chem. Pharm. Bull.», 16, 160.
- [8] V. BERTINI (1967) - «Gazz. Chim. Ital.», 97, 1870.
- [9] M. MELLINI e S. MERLINO (1976) - «Acta Cryst.», B 32, 1074.
- [10] M. MELLINI e S. MERLINO (1976) - «Acta Cryst.», B 32, 1079.