
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

MASSIMO ARBASINO, PAOLO GRÜNANGER

**Sulla reazione tra amidossime e acidi carbossilici:
sintesi di 1, 2, 4-oxadiazoli bisostituiti**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 34 (1963), n.5, p.
532–536.*

Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1963_8_34_5_532_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.

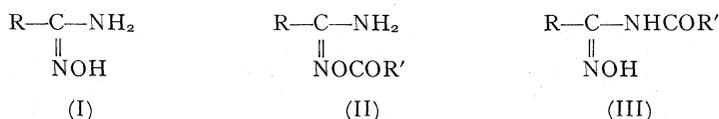
*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

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

Chimica organica. — *Sulla reazione tra amidossime e acidi carbossilici: sintesi di 1, 2, 4-oxadiazoli bisostituiti* (*). Nota di MASSIMO ARBASINO(**) e PAOLO GRÜNANGER, presentata (***) dal Socio A. QUILICO.

L'uso delle carbodiimidi, in particolare della dicicloesilcarbodiimide, come disidratanti in diverse condensazioni organiche è ormai largamente studiato. Oltre all'impiego assai diffuso nel campo dei polinucleotidi e dei peptidi [1], la dicicloesilcarbodiimide permette infatti di effettuare in condizioni molto blande la disidratazione degli acidi carbossilici o solfonici ad anidridi [2], le condensazioni di acidi con alcoli o fenoli ad esteri [3] e con ammine ad amidi [4], di fenoli con alcoli ad eteri fenolici [5], la ciclizzazione dell'acido ippurico o derivati a oxazolinoni [6], la lattonizzazione di ossiacidi [7], la disidratazione di aldossime e nitroparaffine rispettivamente a nitrili e a nitrilossidi [8].

Abbiamo ritenuto interessante saggiare se l'uso della dicicloesilcarbodiimide potesse estendersi all'acilazione delle amidossime (I) direttamente con acidi carbossilici, per dare l'O-(II) o l'N-acilderivato (III); il primo era il più probabile a priori, dato che, salvo alcuni



casi di diacilazione e di acilazione con anidridi miste, tutti gli altri metodi di acilazione delle amidossime finora conosciuti [9] portano esclusivamente all'O-acilazione. È opportuno anche ricordare che la benzamidossima reagisce a caldo con l'acido benzoico per dare direttamente il 3, 5-difenil-1, 2, 4-oxadiazolo [10], ma questo prodotto si ottiene anche dalla benzamidossima e acidi alifatici, quali acetico, propionico e butirrico [11], con una reazione il cui meccanismo rimane ancora piuttosto oscuro, ma che evidentemente esclude la possibilità di una acilazione intermedia.

La reazione tra quantità equimolecolari di benzamidossima e diversi acidi carbossilici della serie alifatica e aromatica in presenza della quantità stechiometrica di dicicloesilcarbodiimide in un opportuno solvente ci ha fornito sempre, attraverso l'O-acilderivato (VI) intermedio, che di solito non abbiamo isolato, il corrispondente 3-fenil-1, 2, 4-oxadiazolo 5-sostituito (VII) secondo lo schema seguente:

(*) Lavoro eseguito nell'Istituto di Chimica Organica dell'Università di Pavia.

(**) Vincitore di una borsa di studio della Fondazione « Donegani » per l'anno accademico 1961-62.

(***) Nella seduta dell'11 maggio 1963.

TABELLA I.
3-fenil-1, 2, 4-oxadiazoli 5-sostituiti (form. VII).

R	Metodo prep.	p.f. (p.cb./mm)	Bibl.	Form. bruta	Analisi N %		Spettro U.V. (in etanolo)	
					calc.	trov.	λ_{\max} (m μ)	log ϵ
H	A	15° (88-89°/2)	[15]			238	4,08	
CH ₃	A	40-41°	[10]			237	4,11 (a)	
C ₂ H ₅	A	(135°/20)	[16]			237	4,06 (a)	
CF ₃	B	37-38°		C ₉ H ₅ F ₃ N ₂ O	13,08	13,43 (*)		
C ₆ H ₅ CH ₂	A	45-46°	[14 b]	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	11,86	12,09	237,5	4,12
C ₆ H ₅	A	107-108°	[10]			245	4,53	
p-CH ₃ C ₆ H ₄	A	117-118°	[17]	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	11,86	12,00	249	4,47
p-ClC ₆ H ₄	A, B	126°	[17]	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O	10,92	11,10	251,5	4,18
-C≡C-C ₆ H ₅	A	124-125°		C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O	11,38	11,30	241,5	4,37
-CHOH-C ₆ H ₅	A	103-104°		C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	11,11	11,39		
-CH-C ₆ H ₅ OCOCH ₃	A, B	103-104°		C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	9,52	9,52		
form. X (n = 1)	A, B	124-125°		C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	18,41	18,55 (**)	239	4,41
form. X (n = 2)	A, B	163-164°		C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	17,60	17,84	238,5	4,39

(a) in cicloesano. (*) % trov.: C 50,55; H 2,61; 50,47; 2,35. (**) % trov.: C 67,19; H 4,24; 67,09; 3,98.

PARTE SPERIMENTALE.

Preparazione dei 3-fenil-1, 2, 4-oxadiazoli 5-sostituiti.

M e t o d o A) - Si discioglie 1 mol di benzamidossima nel solvente opportuno, scelto in maniera che, pur rimanendo praticamente insolubile la dicicloesilurea, vi si scioglia facilmente l'O-acilderivato. In tal senso, dopo varie prove orientative, abbiamo avuto i risultati migliori con acetone, tetraidrofurano e diossano. In questa soluzione si fanno sgocciolare, a temperatura ambiente e sotto agitazione, quantità equimolecolari dell'acido carbosilico e della dicicloesilcarbodiimide, disciolti nel medesimo solvente, badando che quest'ultima sia sempre in leggero eccesso rispetto all'acido. La reazione è esotermica e dura qualche ora.

Si filtra quindi la dicicloesilurea precipitata, generalmente quasi pura: la resa varia dal 60 al 100 %. Il filtrato viene svaporato e il residuo fatto bollire con acqua o riscaldato al disopra del p.f. per effettuare la ciclizzazione. L'oxadiazolo viene poi distillato o cristallizzato da alcool.

M e t o d o B) - Nei casi in cui l'O-acilderivato sia poco solubile nel mezzo di reazione, può essere preferibile svaporare a secco il solvente senza filtrare la dicicloesilurea, quindi bollire il residuo con acqua per circa mezz'ora, e infine estrarre la miscela con cloruro di metilene, che discioglie l'oxadiazolo e non la dicicloesilurea. Quest'ultima viene filtrata, lo strato organico separato, seccato e svaporato. Il residuo viene distillato o cristallizzato come sopra.

Gli oxadiazoli preparati sono riuniti nella Tabella I.

Il 3-fenil-5- α -ossibenzil-1, 2, 4-oxadiazolo, ottenuto da benzamidossima e acido mandelico, sospeso a caldo in un eccesso di anidride acetica, per aggiunta di qualche goccia di H₂SO₄ conc. va subito in soluzione; dopo breve riscaldamento e riposo per 24 ore, si versa in acqua ghiacciata. Il precipitato, cristallizzato da metanolo, fonde a 103-104° e si dimostra identico, per spettro I.R. e punto di fusione in miscela, al prodotto ottenuto direttamente da benzamidossima e acido acetilmandelico. In miscela con il prodotto di partenza dà invece netta depressione del p.f.

Il 3-fenil-5- α -acetossibenzil-1, 2, 4-oxadiazolo, preparato da benzamidossima e acido acetilmandelico, viene idrolizzato con KOH metilalcolica; dopo aver eliminato il sale per lavaggio con poca acqua, il residuo viene cristallizzato da metanolo e si dimostra identico al 3-fenil-5- α -ossibenzil-1, 2, 4-oxadiazolo di cui sopra.

O-acilderivati della benzamidossima.

Sono stati isolati nei seguenti tre casi, cristallizzando direttamente da metanolo il residuo ottenuto per evaporazione del solvente di reazione dopo aver filtrato la dicicloesilurea.

1) *O-p-clorobenzoil-benzamidossima*: aghi incolori p. f. 166-167°.

All'analisi:	trov. % :	N	10,38;
per C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	calc. :		10,20.

2) *O-α-acetossifenacetil-benzamidossima*: aghi incolori p. f. 140-142°.

All'analisi:	trov. % :	N	8,83 ; 9,01;
per C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄	calc. :		8,97.

3) *O-fenilpropiolil-benzamidossima*: aghetti incolori p. f. 106-107°.

All'analisi:	trov. % :	N	10,27;
per C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	calc. :		10,60.

BIBLIOGRAFIA.

- [1] Cfr. M. VILKAS, « Bull. », 1961, 2022.
 [2] F. ZETSCHE e A. FREDRICH, « Ber. », 72, 1477 (1939); H. G. KHORANA, « Can. J. Chem. », 31, 585 (1953).
 [3] E. SCHMIDT e R. SCHNEGG, brev. ted. 825684 (1950); M. PESEZ, « Ann. pharm. fr. », 15, 173 (1957); N. K. KOCHETKOV, V. A. DEREVITSKAYA e L. M. LIKHOSHERSTOV, « Chem. and Ind. », 1960, 1532; L. PEYRON, « Bull. », 1960, 613; A. BUZAS, C. EGNELL e P. FREON, « Comp. rend. », 255, 945 (1962).
 [4] J. C. SHEEHAN e G. P. HESS, « J. Am. Chem. Soc. », 77, 1067 (1955); H. G. KHORANA, « Chem. and Ind. », 1955, 1087; A. BUZAS, C. EGNELL e P. FREON, « Compt. rend. », 252, 896 (1961); N. K. KOCHETKOV e coll., « Tetrahedron », 18, 273 (1962).
 [5] E. VOWINKEL, « Ber. », 95, 2997 (1962).
 [6] I. T. STRUKOV, « Zhur. Obsheei Khim. », 29, 2359 (1959).
 [7] R. B. WOODWARD e coll., « Tetrahedron », 2, 1 (1958); W. S. JOHNSON e coll., « J. Am. Chem. Soc. », 83, 606 (1961).
 [8] T. MUKAIYAMA e T. HATA, « Boll. Chem. Soc. Japan », 33, 1382 (1960).
 [9] Per una rassegna recente sui metodi di acilazione delle amidossime cfr. F. ELOY e R. LENAERS, « Chem. Revs. », 62, 172 (1962).
 [10] F. TIEMANN e P. KRÜGER, « Ber. », 17, 1685 (1884).
 [11] O. SCHULZ, « Ber. », 18, 1080 (1885); H. KRÜMMEL, « Ber. », 28, 2227 (1895).
 [12] Cfr. H. G. KHORANA, « Chem. Revs. », 53, 145 (1953), e nota 1.
 [13] A. K. BOSE e S. GARRATI, « J. Am. Chem. Soc. », 84, 1310 (1962).
 [14] (a) M. MILONE e E. BORELLO, « Gazz. chim. it. », 81, 677 (1951); (b) J. BARRANS, « Compt. rend. », 249, 1096 (1959).
 [15] R. LENAERS, C. MOUSSEBOIS e F. ELOY, « Chem. and Ind. », 1961, 292; « Helv. », 45, 441 (1962).
 [16] O. SCHULZ, « Ber. », 18, 1080 (1885).
 [17] G. LEANDRI e M. PALLOTTI, « Ann. chim. », 47, 376 (1957).