

REACCION ENTRE EL DIPOLO-1,3 ENMASCARADO DE UNA OXAZOLINONA Y 1-NITROSO-2-NAFTOL. NUEVA SINTESIS DE NAFTOXAZOLES

CLAUDIO SAITZ*, ALVARO CAÑETE, AMELIA MARQUEZ, LUCIA MUÑOZ Y
HERNAN RODRIGUEZ

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Casilla 233, Santiago 1, Chile.

RESUMEN

El azometin-ilido de la 2-*p*-metoxifenil-4-fenil-2-oxazolin-5-ona reacciona por cicloadición 1,3-dipolar con ambos tautómeros del 1-nitroso-2-naftol. La reacción forma dos naftoxazoles: 2-fenilnafto[1,2-*d*]oxazol, 2-*p*-metoxifenilnafto[1,2-*d*]oxazol y 2-fenil-3H-nafto[2,1-*b*]-1,4-oxazin-3-ona en aproximadamente iguales rendimientos. Se proponen mecanismos para la formación de estos compuestos. La reacción proporciona una nueva síntesis de naftoxazoles.

SUMMARY

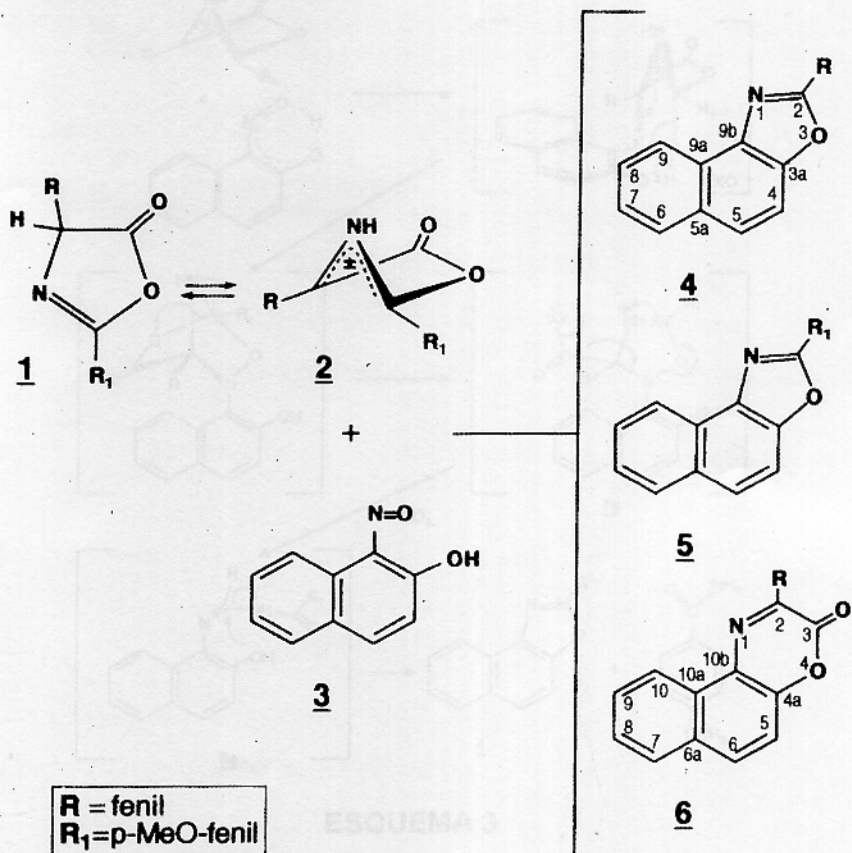
The azomethin ylide of the 2-*p*-methoxyphenyl-4-phenyl-2-oxazolin-5-one underwent 1,3-dipolar cycloaddition to both tautomers of the 1-nitroso-2-naphthol. The reaction yields two naphthoxazoles: 2-phenylnaphtho[1,2-*d*]oxazole, 2-*p*-methoxyphenylnaphtho[1,2-*d*]oxazole and a naphthoxazinone: 2-phenyl-3H-naphtho[2,1-*b*]-1,4-oxazin-3-one in approximately equal yields. Mechanisms for the formation of these compounds are proposed. The reaction provides a new synthesis of naphthoxazoles.

Azometin-ilidos 1,2,3-trisustituídos pueden obtenerse como intermediarios reactivos por apertura térmica de aziridinas 1,2,3-trisustituídas¹; el dipolo-1,3 formado con R₁ y R₂ diferentes, se adiciona al 1-nitroso-2-naftol, en las dos orientaciones posibles formando naftoxazoles en aproximadamente iguales proporciones^{2,3}. Las 2,4-diaril- Δ^2 -oxazolin-5-onas **1**, mediante un reordenamiento prototrópico formalmente 1,2-H, están en equilibrio con sus azometin-ilidos 1,3-bisustituídos⁴ (Esquema 1); los dipolos formados se adicionan regioespecíficamente a nitrosobenceno generando ácidos Δ^4 -1,2,4-oxadiazolin-3-carboxílicos^{5,6}.

Considerando los estudios previamente señalados, pensamos, como hipótesis de trabajo, que el ilido de las 2,4-diaril- Δ^2 -oxazolinonas, con los dos arilo diferentes, podría también reaccionar regioespecíficamente con 1-nitroso-2-naftol formando un sólo naftoxazol en cada caso.

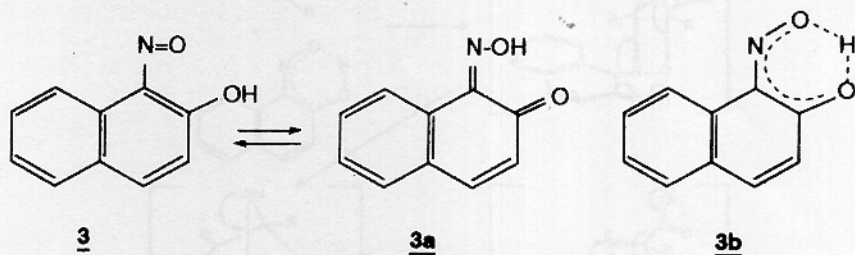
Se hizo reaccionar 2-*p*-metoxifenil-4-fenil-2-oxazolin-5-ona **1** con 1-nitroso-2-naftol **3** en benceno o cloroformo, bajo atmósfera de nitrógeno⁷. Se formaron tres productos heterocíclicos en rendimientos aproximados de 20% cada uno: 2-fenilnafto [1,2-*d*]oxazol **4**, 2-*p*-metoxifenil-nafto[1,2-*d*]oxazol **5** y 2-fenil-3H-nafto[2,1-*b*]-1,4-oxazin-3-ona **6** (Esquema 1).

En las reacciones de cicloadición entre nitrosobenceno y azometin-ilidos de oxazolinonas, con diversos sustituyentes, estudiada previamente, la regioquímica del dipolo siempre se mantuvo^{6,7}. La formación de dos naftoxazoles, señalaría que la reacción de cicloadición sigue los dos cursos regioquímicos posibles, esto debería atribuirse a una conducta diferente del dipolarófilo (N=O), inducida por el grupo (OH) vecino. El 1-nitroso-2-naftol está descrito en el Beilstein⁸ como 1,2-naftoquinona-1-oxima. Hadzi⁹ propuso un equilibrio tautomérico entre el 1-nitroso-2-naftol y la cetoxima, este equilibrio corresponde a un reordenamiento sigmatrópico [1,5]H suprafacial permitido



ESQUEMA 1

por simetría¹⁰⁾. Recientemente Dahn y cols.¹¹⁾ probaron la existencia del equilibrio 3-3a (esquema 2) mediante espectroscopía de ¹⁷O-RMN.

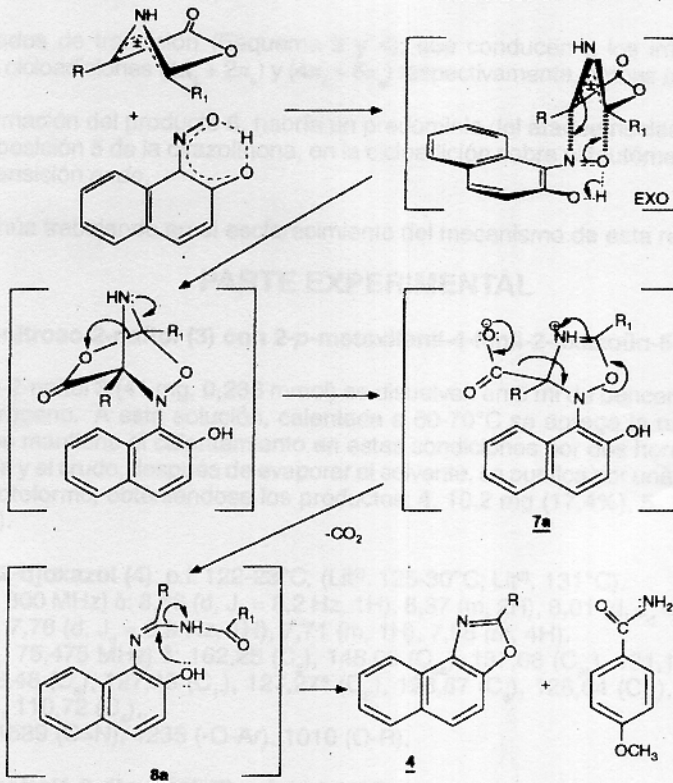


ESQUEMA 2

El espectro de ¹H-RMN del 1-nitroso-2-naftol presenta la señal del protón fenólico en 17,05 ppm, indicando que dicho compuesto queda mejor representado por la estructura 3b, en que el hidrógeno se encuentra quelado entre ambos oxígenos.

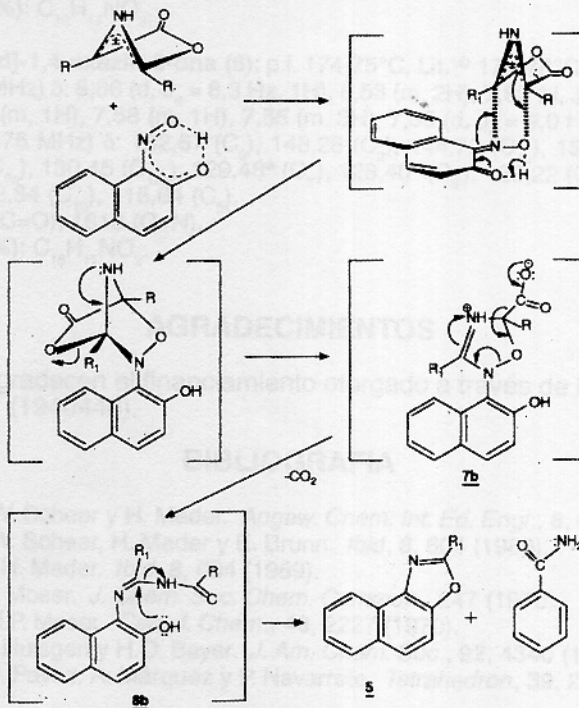
La participación de este equilibrio, como así también la posibilidad de un estado de transición *exo* o *endo* para la cicloadición del dipolo-1,3 de la oxazolinona con el grupo N=O como dipolarófilo, podría explicar el comportamiento diferente de esta reacción.

La cicloadición, a través de un estado de transición *exo* (Esquema 3) formaría un intermediario oxadiazolínico 7a, el cual, espontáneamente, se descarboxila generando una acilamidina 8a^{5,12)}, la que a través de una sustitución nucleofílica por el grupo (OH) vecino, formaría el naftoxazol 4.



ESQUEMA 3

La cicloadición 1,3-dipolar de la oxazolinona sobre el tautómero ceto-oxima, cambiaría la polaridad del sistema [(O=C)-C=N-OH], teniendo como fuerza impulsora el reestablecimiento del sistema aromático del naftaleno (Esquema 4). Siguiendo una secuencia similar a la anterior se generaría el naftoxazol 5.



ESQUEMA 4

Los estados de transición (Esquema 3 y 4), que conducen a los intermediarios **7a** y **7b**, corresponden a cicloadiciones ($4\pi_s + 2\pi_s$) y ($4\pi_s + 6\pi_s$) respectivamente, ambas permitidas por simetría.

En la formación del producto **6**, habría un predominio del ataque nucleofílico del OH sobre el carbonilo de la posición **5** de la oxazolinona, en la cicloadición sobre el tautómero nitroso, a través de un estado de transición *endo*.

Se continúa trabajando en el esclarecimiento del mecanismo de esta reacción.

PARTE EXPERIMENTAL

Reacción de 1-nitroso-2-naftol (**3**) con 2-*p*-metoxifenil-4-fenil-2-oxazolin-5-ona (**1**).

1-nitroso-2-naftol **3** (41 mg, 0,236 mmol) se disuelven en 5 ml de benceno desgasificado bajo ambiente de nitrógeno. A esta solución, calentada a 60-70°C se agrega la oxazolinona **1** (70 mg, 0,275 mmol) y se mantiene el calentamiento en estas condiciones por dos horas. A continuación la solución se enfría y el crudo, después de evaporar el solvente, se purifica por una columna de silicagel, eluyendo con cloroformo, obteniéndose los productos: **4**, 10,2 mg (17,4%), **5**, 12,4 mg (19,6%) y **6**, 13,9 mg (21,6%).

2-Fenilnaftol[1,2-d]oxazol (4**):** p.f. 122-23°C, (Lit²). 125-30°C; Lit³), 131°C).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,63 (d, J_d = 8,2 Hz, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,01 (d, J_d = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J_d = 8,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J_d = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,475 MHz) δ: 162,25 (C₂), 148,09 (C_{3a}), 137,66 (C_{9b}), 131,16 (C_{5a}), 130,96 (C₄), 128,80*(C₃), 128,48 (C₂), 127,48 (C₁), 127,27*(C₂), 126,87 (C₈), 126,64 (C_{9a}), 125,91 (C₅), 125,27 (C₇), 122,21 (C₉), 110,72 (C₄).

IR (KBr) ν/cm⁻¹: 1539 (C=N), 1235 (-O-Ar), 1010 (O-R).

2-*p*-Metoxifenilnafto[1,2-d]oxazol (5**):** p.f. 114-16°C.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,50 (d, J_d = 8,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J_d = 6,95 Hz, 2H), 7,97 (d, J_d = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J_d = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J_d = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,06 (d, J_d = 8,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,475 MHz) δ: 162,5 (C₂), 161,99 (C₄), 147,84 (C_{3a}), 137,72 (C_{9b}), 131,20 (C_{5a}), 129,07*(C₂), 128,54 (C₆), 126,78 (C₈), 126,47 (C_{9a}), 125,39 (C₉), 125,20 (C₇), 122,26 (C₉), 120,17 (C₁), 114,33*(C₃), 110,73 (C₄), 55,41 (-OCH₃).

IR (KBr) ν/cm⁻¹: 1613 (C=N), 1250 (-O-Ar), 1031 (O-R).

MS m/z 275,094 (100%): C₁₈H₁₃NO₂.

2-Fenil-3H-nafto[1,2-d]-1,4-oxazin-3-ona (6**):** p.f. 174-75°C, Lit.¹³) 177-78°C.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,86 (d, J_d = 8,3 Hz, 1H), 8,53 (m, 2H), 7,93 (d, J_d = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J_d = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,39 (d, J_d = 9,0 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,475 MHz) δ: 152,67 (C₃), 148,28 (C₂), 144,72 (C_{4a}), 134,50 (C₁), 132,35 (C₆), 131,31 (C₄), 131,02 (C_{6a}), 130,45 (C_{10a}), 129,48*(C₂), 128,40*(C₃), 128,22 (C₉), 128,03 (C₇), 126,67 (C₈), 126,30 (C_{10b}), 122,84 (C₁₀), 115,64 (C₅).

IR (KBr) ν/cm⁻¹: 1724 (C=O), 1613 (C=N).

MS m/z 273,078 (100%): C₁₈H₁₁NO₂.

* = señal doble

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el financiamiento otorgado a través de los Proyectos DTI (Q 3336) y FONDECYT (1940446).

BIBLIOGRAFIA

1. a) R. Huisgen, W. Scheer y H. Mader. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8**, 602 (1969).
b) R. Huisgen, W. Scheer, H. Mader y E. Brunn. *Ibid*, **8**, 604 (1969).
c) R. Huisgen y H. Mader. *Ibid*, **8**, 604 (1969).
2. J.W. Lown y J.P. Moser. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 247 (1970).
3. J.W. Lown and J.P. Moser. *Can. J. Chem.*, **48**, 2227 (1970).
4. H. Gotthardt, R. Huisgen y H.O. Bayer. *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 4340 (1970).
5. H. Rodríguez, H. Pavez, A. Márquez y P. Navarrete. *Tetrahedron*, **39**, 23 (1983).

6. H. Pavez, A. Márquez, P. Navarrete, S. Tzichinovsky y H. Rodríguez. *Tetrahedron*, **43**, 2223 (1987).
7. H. Rodríguez, A. Márquez, C.A. Chuaqui y B. Gómez. *Tetrahedron*, **47**, 5681 (1991).
8. F. Richter Ed. *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, Springer-Verlag OHG, Berlin, Germany, **7**, 1385 (1956).
9. D. Hadzi. *J. Chem. Soc.*, 2725 (1956) y referencias citadas ahí.
10. T.L. Gilchrist y R.C. Storr. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, 2a. Ed., Cambridge, Univ. Press, London, 1979.
11. H. Dahn, P. Péchy and R. Flögel. *Helv. Chem. Acta*, **77**, 3061 (1994).
12. A. Márquez, P. Navarrete, H. Rodríguez y H. Pavez. *Bol. Soc. Chil. Quím.*, **34**, 269 (1989).
13. R.B. Moffett. *J. Med. Chem.*, **9**, 475 (1966).

AMÉLIA MÁRQUEZ, LUCIA MUAOZY,
HERNÁN RODRÍGUEZ

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Casilla 233, Santiago 1, Chile

Recibido Diciembre 11, 1995 - Aceptado Junio 2, 1996

RESUMEN

El azomem-fido de la 2-p-metoxifenil-4-phenil-2-oxazolin-5-ona reacciona por cicloaddición 1,3-dipolar con carbonos tautomeros del 1-nitroso-2-naftol. La reacción forma dos niftooxazolizos: 2-fenilnifto[1,2-dioxazoliz] 2-p-metoxifenilnifto[1,2-dioxazoliz] y 2-fenil-3H-nifto[2,1-b]-1,4-oxazin-3-ona en aproximadamente iguales rendimientos. Se proponen mecanismos para la formación de estos compuestos. La reacción proporciona una nueva síntesis de niftooxazolizos.

SUMMARY

The azomem-fide of the 2-p-methoxyphenyl-4-phenyl-2-oxazolin-5-one undergoes 1,3-dipolar cycloaddition to both tautomers of the 1-nitroso-2-naphthol. The reaction yields two niftooxazolizos: 2-phenylnifto[1,2-dioxazoliz] 2-p-methoxyphenylnifto[1,2-dioxazoliz] and a niftooxazolizone: 2-phenyl-3H-nifto[2,1-b]-1,4-oxazin-3-one in approximately equal yields. Mechanisms for the formation of these compounds are proposed. The reaction provides a new synthesis of niftooxazolizos.

Azomem-fidos 1,2,3-substituidos pueden obtenerse como intermediarios reactivos por apertura térmica de azidas 1,2,3-substituidas¹ o al dipolo 1,3 formado con H₂ y N₂ disociados, se adiciona al 1-nitroso-2-naftol, en las dos orientaciones posibles formando niftooxazolizos en aproximadamente iguales proporciones². Las 2,4-dienil-3'-oxazolin-5-onas 1, pueden unirse al niftooxazolizos protonado formalmente 1,2-H⁺ están en equilibrio con sus azomem-fidos 1,3-benzimidolizos³ (Esquema 1), los dipolos formados se adicionan respectivamente a nitrosocarbenceno generando así los 2-(1,2,4-oxadiazolin-3-carbonylo)os⁴.

Considerando los estudios previamente realizados, pensamos, como hipótesis de trabajo, que el fido de las 2,4-dienil-3'-oxazolinonas, con los dos arilo diferentes, podrá también reaccionar regioselectivamente con 1-nitroso-2-naftol formando un sólo niftooxazoliz en cada caso.

Se hizo reaccionar 2-p-metoxifenil-4-phenil-2-oxazolin-5-ona 1 con 1-nitroso-2-naftol 3 en benceno o nitrobeneno, bajo atmósfera de nitrógeno⁵. Se formaron tres productos niftooxazolizos en rendimientos aproximados de 20% cada uno: 2-fenilnifto[1,2-dioxazoliz] 4, 2-p-metoxifenilnifto[1,2-dioxazoliz] 5 y 2-fenil-3H-nifto[2,1-b]-1,4-oxazin-3-ona 6 (Esquema 1).

En las reacciones de cicloaddición entre nitrosocarbenceno y azomem-fidos de oxazolinonas, con diversos sustituyentes, estudiadas previamente, la regioselectividad del Oxo-O siempre es niftooxazoliz⁶. La formación de dos niftooxazolizos, sugiere que la reacción de cicloaddición sigue los dos cursos regioselectivos posibles, más debidamente a una conducta diferente del Oxo-O, inducida por el grupo OCH₃ versus el 1-nitroso-2-naftol está dependiente en el Bolegas⁷ como 1,2-niftooxazoliz-1-ona. Aquí el producto de equilibrio tautomérico entre el 1-nitroso-2-naftol y el niftooxazoliz, está equilibrado correctamente a un reordenamiento sigmatrópico [1,5]H suprafacial permitido