

2 Ej. No. 15



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

QUIMICA DE ISOXAZOLES

TRABAJO MONOGRAFICO

Que para obtener el título de:

Q U I M I C O

P r e s e n t a :

MANUEL MARTINEZ CASTILLO

México, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

INTRODUCCION

ASPECTOS HISTORICOS

Capitulo 1

Generalidades del Anillo de Isoxazol.

- 1.1 Propiedades Generales del Anillo de Isoxazol.
- 1.2 Métodos de Síntesis de Isoxazol.
- 1.3 Nomenclatura para el Isoxazol.

Capitulo 2

Métodos de Preparación de Isoxazoles.

- 2.1 Síntesis con Compuestos 1,3-dicarbonilos e hidroxilamina.
- 2.2 Síntesis con Cetonas o Aldehídos α -acetilénicos e hidroxilamina.
- 2.3 Síntesis con Aldehídos y Cetonas α -etilénicas- β -halogenadas e hidroxilamina.
- 2.4 Síntesis con Cetonas α,β -insaturadas e hidroxilamina.
- 2.5 Síntesis con α,β -dihalocetonas e hidroxilamina.
- 2.6 Síntesis de Isoxazoles con Cloruros de hidroxilamina.
- 2.7 Síntesis de Isoxazoles con óxidos de nitrilo.
- 2.8 Síntesis con ácido fulmínico y derivados acetilénicos.
- 2.9 Síntesis con ácidos nitrolicos y derivados acetilénicos.
- 2.10 Síntesis a partir de nitroparafinas, nitroestilbenos y compuestos relacionados.

(ii)

- 2.11 Síntesis con compuestos insaturados y ácido nítrico
 - a) de γ -dicarbonílicos y ácido nítrico.
 - b) de derivados etilénicos y ácido nítrico.
 - c) de derivados de acetileno y ácido nítrico.
- 2.12 Síntesis de isoxazoles a partir de isoxazolinas
- 2.13 Otras síntesis de isoxazoles.
- 2.14 Síntesis de isoxazoles a partir de otros heterocíclicos.
- 2.15 Síntesis con nitrilos α,β -dihalogenados ó β,γ -insaturados y N-hidroxiurea.

Capítulo 3

Comportamiento Químico de los Isoxazoles.

- 3.1 Propiedades básicas.
- 3.2 Acción de agentes reductores.
- 3.3 Acción de agentes oxidantes.
- 3.4 Comportamiento frente a alcalis y alcóxidos.
 - a) Derivados con la posición -3 libre.
 - b) Derivados con sustituyentes en la posición -3 y la posición -5 libre.
 - c) 3-acilisoxazoles.
- 3.5 Acción de amoníaco, hidroxilamina, hidracina, aminas aromáticas y derivados de hidracina.
- 3.6 Acción de halogenos.
- 3.7 Acción de ácido clorosulfónico.
- 3.8 Comportamiento frente a ácido nítrico y mezcla de ácidos.

3.9 Acción del reactivo de Grignard.

3.10 Acción de ioduros y sulfatos.

Capítulo 4

Derivados de Isoxazol.

4.1 Metilisoxazoles.

4.2 Alquil- y alquencilisoxazoles.

4.3 Fenilisoxazoles.

4.4 Aril- y alquilarilisoxazoles.

4.5 Isoxazoles que contienen sustituyentes heterocíclicos.

4.6 Derivados halogenados de isoxazol.

4.7 Nitroderivados de isoxazol.

4.8 Ácidos sulfónicos de isoxazol.

4.9 Alcoholes, glicoles y éteres de isoxazol.

4.10 Isoxazoles con otras funciones que contienen nitrógeno.

a) Sales de isoxazoldiazonio

b) Diazo amino isoxazoles

c) Hidracinas de isoxazol y compuestos relacionados.

d) Azoisoxazoles

4.12 Isoxazolaldehídos

4.13 Isoxazolcetonas

4.14 Ácidos isoxazolcarboxílicos

4.15 Aminoácidos de isoxazol.

Capítulo 5

Transformaciones del Isoxazol.

5.1 Transformaciones en otros heterocíclicos de cinco miembros.

- a) Isoxazoles en pirazoles, pirazolinas e imidazoles.
benzooisoxazoles en indazoles.
- b) Isomerización de isoxazoles en oxazoles y de oxazoles en isoxazoles.
- c) Isoxazoles en 1,2,3- y 1,2,4-triazoles
- d) Isoxazoles en furazanos
- e) Isoxazoles en tetrazoles

5.2 Expansión del anillo de isoxazol a heterocíclicos de seis miembros.

- a) Isoxazoles en pironas.
- b) Isoxazoles en piridinas y fenilisoaxazoles en quinolinas
- c) Isoxazoles en piridinas, pirimidinas y 1,3-oxazinas
- d) Isoxazoles en piridacinas.

Capítulo 6

Propiedades Físicoquímicas de los Isoxazoles.

6.1 Alquil y Arilisoaxazoles

6.2 Ácidos Isoxazoles carboxílicos

6.3 Hidroisoxazoles e Isoxazoleaminas (Isoxazolonas e Isoxazonimidias)

6.4 Benzooisoxazoles.

Capítulo 7

Aplicaciones de los Isoxazoles.

7.1 Derivados de isoxazol de significancia farmacológica

(v)

- a) Analgésicos
- b) Drogas sulfa
- c) Otras drogas de isoxazol

7.2 Otras aplicaciones de los derivados de Isoxazol.

CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA.



INTRODUCCION

La Química Orgánica es sin duda una de las ramas más extensa dentro del panorama de la química. Día con día se conocen nuevos compuestos ya sea sintetizados o bien extraídos de plantas o animales. Sin embargo la información que se da a conocer sobre un compuesto, método de síntesis, análisis, determinación de estructuras, propiedades físicas y químicas, etc. Queda dispersa en fuentes de información tales como libros y publicaciones periódicas de tipo científico u otras. Además la gran diversidad de investigaciones y datos que se reportan son tantos sobre un mismo tema que crea la necesidad de que tales informaciones sean recopiladas y sean útiles con el objetivo de ampliar el conocimiento o complementar las fuentes de información ya publicadas.

Un ejemplo es el compuesto llamado isoxazol (1,2-oxazol), que es un sistema heterocíclico de cinco miembros sobre el cual se investiga con sus derivados y aplicaciones. Por lo que el objetivo de éste trabajo es dar a conocer una información lo más amplia posible sobre éste compuesto, debido a que la bibliografía actual no se encuentra muy completa del todo. Por lo tanto, éste trabajo monográfico compila la información existente del isoxazol hasta la actualidad.

Por lo anterior se pretende que éste trabajo sirva como guía para el estudio de éste tipo de compuestos. Ya que representa una metodología de síntesis del isoxazol y de sus derivados así como de sus propiedades físicas y químicas (reacciones) y sus aplicaciones.

Por último se desea que la presente información sobre el isoxazol y derivados, sea de utilidad a profesores y estudiantes

ASPECTOS HISTORICOS

GENERALIDADES

La primera estructura cíclica del anillo de isoxazol fue el 3-metil-5-fenilisoxazol reconocida por Ludwig Claisen en 1888, dicha estructura fue obtenida por Ceresole¹ en 1884 de la reacción de hidroxilamina con benzoin acetona. Claisen sugirió el nombre de monoazol para la estructura de isoxazol (1), por su analogía con el anillo de pirazol (2),² pero fue modificado eventualmente por Hantzsch³ a isoxazol,² para establecer una analogía con el compuesto isomérico conocido como oxazol (3).



(1)



(2)

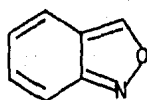


(3)

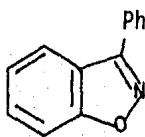
Posteriormente Claisen estudió la reacción de la hidroxilamina con benzoinacetaldehído³ y acetoacetaldehído,⁹ para establecer una comparación de los isoxazoles monosustituídos y los compuestos llamados sesquioximas que son productos intermedios de la reacción entre hidroxilamina y β -cetoaldehídos, publicando sus resultados en la revista "Ueber isoxazol",⁶ Claisen informó también el primer ejemplo de un bis-isoxazol. En 1888

Dunstan y Dyamond,⁷ encontraron una nueva síntesis de isoxazoles, quienes calentaron nitroetano con solución alcalina de la que aislaron el compuesto 3,4,5-trimetilisoxazol, posteriormente demostraron que era una forma isómera del trimetiloxazol.⁸

El primer benzoisoxazol, (antranil 4), fue descubierto como un derivado del α,β -benzoisoxazol, en 1882.⁹ El compuesto llamado fenilindoxano (5) fue preparado por Cathcart y Meyer¹⁰ en 1882.



antranilo
(4)



fenilindoxano
(5)

Claisen y colaboradores, trataron el ester benzoilacético con hidroxilamina y obtuvieron 3-fenilisoxazolona,¹¹ reacción que tenía por objeto diferenciar las isoxazolonas de las pirazolonas. Esta misma reacción fue investigada por Hantzsch¹² quien estableció que los β -ceto-ésteres cuando son tratados con hidroxilamina no forman oximas, pero resultan productos de deshidratación de carácter ácido, llamados isoxazolonas.

Hill y Torrey¹³ en 1899 obtuvieron un derivado simple del isoxazol el 4-nitroisoxazol, a partir de nitromalondialdehído e hidroxilamina. El anillo básico de la serie de los isoxazoles fue sintetizado por Claisen en 1903 del acetal del aldehído propargílico e hidroxilamina.¹⁴ Moureu y asociados extendieron esta reacción con otros aldehídos acetilénicos y cetonas obteniendo una serie de homólogos.¹⁵

Wieland, encontró nuevas rutas para la síntesis de isoxazoles, que son reacciones de aldehídos y cetonas etilénicas¹⁶ con ácido nitroso.

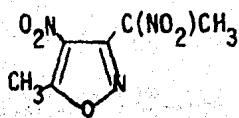
Por otra parte Schmidt también sintetizó isoxazoles con ácido nítrico y ácidos γ -dicarbonílicos.¹⁷

Otras contribuciones importantes a la química del isoxazol fueron los estudios hechos por von Auwers sobre la reacción de hidroxilamina con cetonas etilénicas¹⁸ y estudios sobre las estructuras llamadas sesquioximas.¹⁹ Kohler hizo el descubrimiento de los óxidos de isoxazolina.²⁰ Weygand y Bauer²¹ en 1927 sintetizaron isoxazoles a partir de cloruros de benzohidroxamilo y derivados acetilénicos.

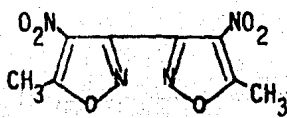
Más recientemente, el desarrollo de la química de isoxazol ha avanzado por el descubrimiento de nuevos métodos de síntesis, estos están basados en la capacidad de sustancias que contienen un grupo altamente reactivo, tales como los óxidos de nitrilo y el ácido fulmínico^{23,27} ($-C\equiv N+O$), los cuales reaccionan con dobles y triples enlaces alifáticos formando respectivamente anillos de isoxazolininas e isoxazoles, también se han usado sustancias como cloruros hidroxámicos y ácidos nitrolics, capaces de formar óxidos de nitrilo bajo condiciones controladas. (ver pág. 36).

La síntesis de óxidos de nitrilo ha tomado su origen de investigaciones hechas sobre la reacción de ácido nítrico con acetileno y otros compuestos insaturados que conducen a la formación de isoxazoles.

Dos compuestos representativos de gran valor histórico, aislados en 1852 y enlistados en Beilstein Handbuch "Corps 'a Serier", cuyas estructuras eran desconocidas hasta 1946, ya que Quilico y Fusco las esclarecieron, dichos compuestos son la EULITA y DISLITA, obtenidos por Baup²⁶ de la reacción de ácido citracónico con ácido nítrico concentrado, tales compuestos son derivados polinitrados del isoxazol (6)²⁷ y (7).²⁸ La estructura (8), que es el miembro fundamental de la serie de los isoxazoles, se le puede



eulita
(6)



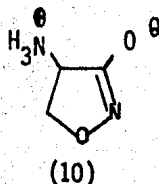
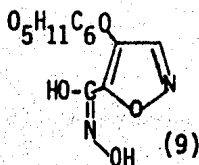
dislita
(7)



isoxazol
(8)

obtener fácilmente de alcohol propargílico²⁹ o de bis-diacetal de malondi-aldehído.³⁰

Existen pocos productos naturales que tengan el anillo de isoxazol. El glicosido Hiptagin aislado en 1920 por Gorter de la Malpigheacea *Hiptagomadoblata*³¹ tiene una estructura asignada en base a evidencias químicas dudosas como un derivado del ácido 5-(4-hidroxi-isoxazolil)-formil-hidroxámico (9). De acuerdo a Carter³⁴ el glicosido Karakin aislado por Carrie³⁵ y estereoisómero de hiptagin da por hidrólisis un ácido idéntico al ácido hiptagénico $C_3H_5O_4N$ obtenido por Gorter. En un tratamiento similar de hiptagin Carter y McChesney³⁶ demostraron que este ácido al cual Gorter identificó como el ácido hidroxámico $CH(OH)=C(OH)C(OH)=NOH$, posee realmente la estructura del ácido β -nitropropionico. Otro producto natural con el anillo de isoxazol es la cicloserina y oxamicina, antibiótico aislado de *Streptomices Ochidaceus* en 1955 por Buhs y colaboradores^{32,33}



quienes le asignaron la estructura de D-4 aminoisoxazolidona (10).

El desarrollo de la química del isoxazol, se debe a la actividad farmacológica de algunos derivados de isoxazol, tales como dialquilamidas de ácidos isoxazolcarboxílicos usados como analgésicos (cycliton), y algunas drogas sulfa de aminoisoxazoles (gantrisin), (ver cap. 7).

GENERALIDADES DEL ANILLO DE ISOXAZOL

CAPITULO 1

1.1 PROPIEDADES GENERALES DEL ANILLO DE ISOXAZOL:

Los isoxazoles son sistemas de anillos de cinco miembros que contienen como heteroátomos, nitrógeno y oxígeno unidos directamente. Los sistemas isoméricos de este compuesto son los llamados oxazoles, en donde el oxígeno y nitrógeno están separados por un átomo de carbono (12) dentro del anillo.

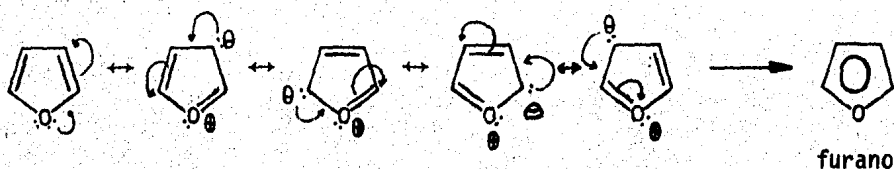
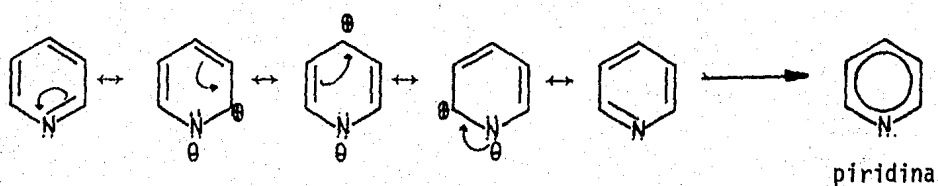


isoxazol
(1)



oxazol
(12)

El isoxazol (1), también llamado 1,2-oxazol, puede considerarse como un furano al que se le ha reemplazado un átomo de carbono α por un nitrógeno, además las relaciones de isoxazol a furano son análogas a las relaciones de piridina a benceno, las similitudes de isoxazol, furano, piridina y benceno se ven más claramente haciendo una comparación de las estructuras resonantes de estos sistemas heterocíclicos.

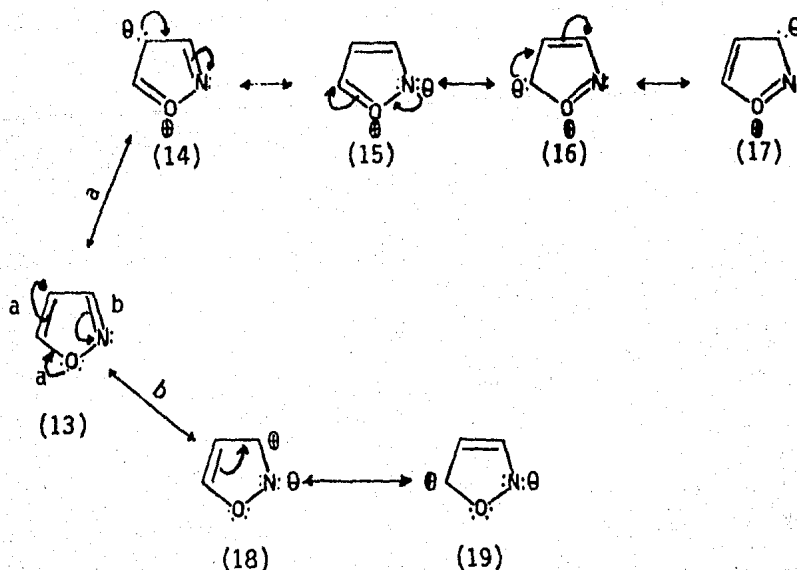


El anillo de isoxazol puede ser representado como un híbrido (13) de resonancia en el cual siete estructuras son las contribuciones más importantes al sistema.



Isoxazol
(13)

Las estructuras 14, 15, 16 y 17 son estructuras análogas a las que presenta el furano y las estructuras 15, 18 y 19 son similares a las que presenta la piridina. Se cree que el momento dipolar del isoxazol en benceno ($\mu=2.81$) se debe a la estructura (19), sin embargo no se descartan las contribuciones (14-18).

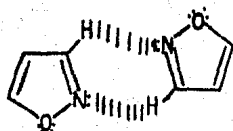


La energía del sistema isoxazol (48-50 kcal/mol) ha sido calculada del calor de combustión de metil y fenil isoxazoles,³⁸ estos valores son mas altos en comparación con otros sistemas heterocíclicos que contienen un solo heteroátomo, y tales datos no son experimentales, sino que han sido calculados teóricamente del calor de combustión, convirtiendo al átomo de nitrógeno a nitrógeno molecular y también de las energías de doble enlace C=N- y el enlace simple N-O-.

Se ha propuesto de acuerdo a datos experimentales que la gran densidad electrónica del sistema isoxazol se concentra en el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono-4, puesto que los datos experimentales indican que los reactivos electrofílicos reaccionan con el isoxazol introduciendo los sustituyentes en la posición -4.

Medidas de la constante dieléctrica, propiedades superficiales, solubilidad y puntos de ebullición de varios metil y dimetilisoxazoles indican que los isoxazoles con la posición -3 libre se asocian mas que los que tienen un grupo en esta posición,³⁹ propiedad que se atribuye a la formación de puentes de hidrógeno que involucra el átomo de carbono -3 y el par de

electrones del nitrógeno, (20).



(20)

Los isoxazoles de las series mas bajas no tienen color y son de fuerte olor a piridina. El isoxazol y los metilisoxazoles forman complejos sólidos con cloruro de cadmio, propiedad que se utiliza para separarlos de soluciones acuosas que contienen otras sustancias orgánicas o de su reacción.⁴⁰

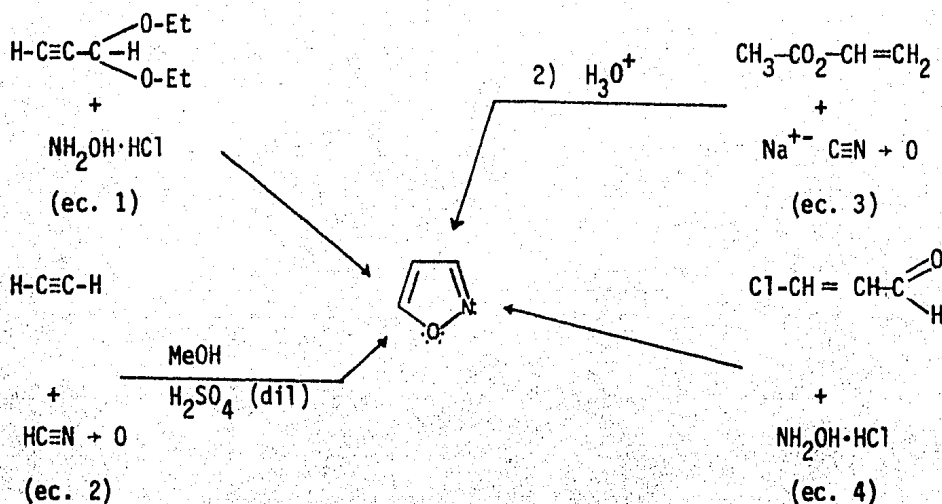
El isoxazol es líquido incoloro con fuerte olor a piridina y tiene las siguientes características físicas y fisicoquímicas.^{41,42}

| | |
|--|---------------------|
| punto de ebullición (p.eb) ⁴³ | 94.8°C a 769 mmHg |
| punto de fusión (p.f.) | menor -80°C |
| temperatura crítica | 552.04°K |
| densidad D_4^{20} | 1.0763 g/ml |
| Indice de refracción $n_D^{16.6}$ | 1.42843 |
| constante de basicidad k_b a 25°C | 2×10^{-12} |
| momento dipolar a 25°C en benceno | 2.81 ± 0.01 D |
| momento dipolar a 25°C en dioxano | 3.01 ± 0.03 D |

Se disuelve en seis volúmenes de agua a temperatura ordinaria. Da una mezcla azeotrópica de punto de ebullición 88.5°C a presión atmosférica.

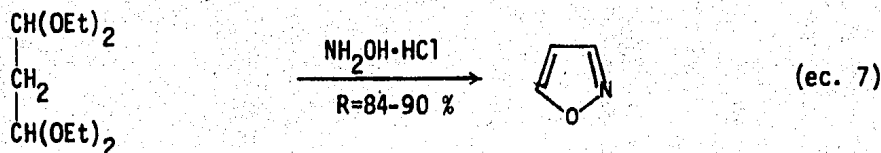
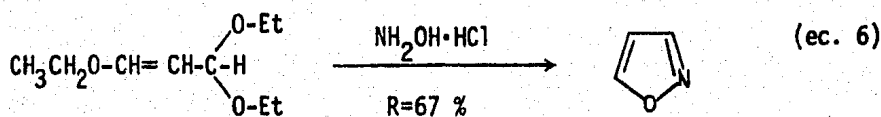
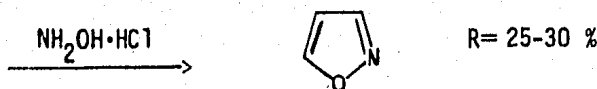
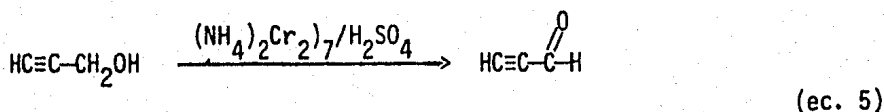
1.2 METODOS DE SINTESIS DEL ANILLO DE ISOXAZOL:

El isoxazol como miembro fundamental fue sintetizado en 1903 por Claisen a partir del dietilcetal de aldehído propargílico y clorhidrato de hidroxilamina^{44,45} (ec. 1); también se le puede obtener con ácido fulmínico y acetileno en solución metanólica con ácido sulfúrico diluido⁴⁵ (ec. 2); de acetato de vinilo y fulminato de sodio y posterior hidrólisis ácida (ec. 3); de acetato de 5-hidroxisoxazolina;⁴⁶ a partir de β -cloroacroleína y clorhidrato de hidroxilamina⁴⁷ (ec.4).



El isoxazol puede ser preparado fácilmente por el método de Claisen descrito anteriormente a partir de alcohol propargílico comercial y solución acuosa de dicromato de amonio adicionando gota a gota ácido sulfúrico diluido y caliente, el propargilaldehído formado se pasa a una solución de clorhidrato de hidroxilamina para dar el isoxazol, este es destilado y purificado aislándolo como sal doble de cloruro de cadmio. Se obtiene un rendimiento de 25-30 % basado sobre la cantidad teórica del alcohol propargílico⁴⁸ (ec. 5).

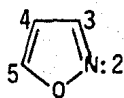
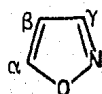
Otros métodos preparativos son; reacción de cloruro de hidroxilamina con dietilacetal β -etoxiacroleína⁴⁹ (ec. 6); bis-dietilacetal malondialdehído e hidroxilamina⁵⁰ (ec. 7), o sobre el aldehído libre obtenido por previa hidrólisis del acetal con ácidos (da 73-76 % sobre el bis-acetal).⁵⁰ El isoxazol obtenido por estos métodos es purificado haciendo la sal doble de cadmio.



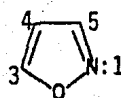
1.3 NOMENCLATURA PARA EL ISOXAZOL:

El nombre trivial de isoxazol sugerido por Hantzsch se conserva en la actualidad. Las tres posiciones variables para la sustitución en el anillo se indicaban originalmente por las letras α , β y γ . Actualmente se utilizan dos diferentes numeraciones una de ellas empieza en el átomo de oxígeno y

que en general es la aceptada y usada por Chemical Abstracts en el índice de anillos heterocíclicos. Además, este sistema es el registrado por la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)⁵¹ desde 1955.



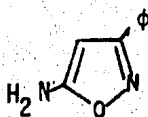
1



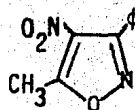
2

La segunda comienza con el átomo de nitrógeno, ha sido aceptada en Grignard Treatise of Organic Chemistry. Cabe señalar que de los tres sistemas de nomenclatura el mas usado y que se utiliza en la actualidad es el sistema registrado en Chemical Abstracts.

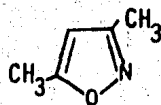
Algunos ejemplos de nomenclatura son;



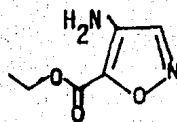
3-fenil-5-aminoisoxazol



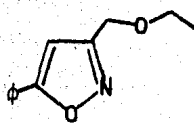
3-fenil-5-metil-4-nitroisoxazol



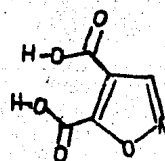
3,5-dimetil-isoxazol



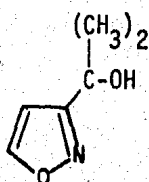
4-amino-5-carboetoxi-isoxazol



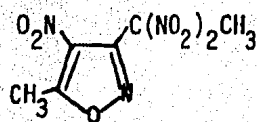
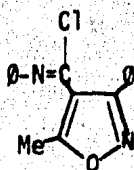
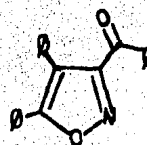
3-etoximetil-5-fenilisoxazol



ácido isoxazol-4,5-dicarboxílico



3-isoxazoldimetilcarbino1

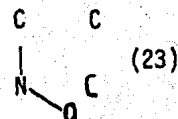
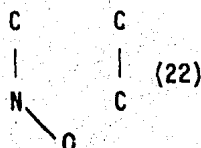
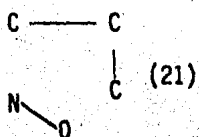
4-nitro-5-metil-3-(α -dinitrometil)
isoxazol (EULITA)Cloruro de 4-fenilimido-
3-fenil-5-metilisoxazol

4,5-difenil-3-benzilisoxazol

MÉTODOS DE PREPARACION DE ISOXAZOLES

CAPITULO 2

Para algunos heterocíclicos y en este caso el isoxazol es uno de ellos, hay un método de diseño para la formación del anillo, se toma como base para clasificación el fragmento del anillo que contribuye por cada uno de los reactivos. Los métodos conocidos se pueden reducir a tres esquemas:



Para el tipo de esquema (21), los tres átomos de carbono provienen de uno de los reactivos, éste método lo podemos representar por las siguientes reacciones de acuerdo con la acción de hidroxilamina con:

a) β -dicetonas, β -cetoaldehídos, β -dialdehídos y sus derivados cetonas α -acetilénicas, aldehídos acetilénicos.

b) Aldehídos y cetonas α -haloetilénicas.

dentro de este método se pueden incluir la reacción de ácido nítrico con compuestos γ -dicarbonílicos.

Los métodos que conciernen al tipo de esquema (22), son síntesis en las que uno de los materiales contiene la unidad -C-N-O-, se incluyen dentro de este método las siguientes reacciones:

a) acción de cloruros hidroxámicos sobre; sales de sodio de compuestos acetilénicos, β -dicetonas, β -cetoesteres y ester cianoacético.

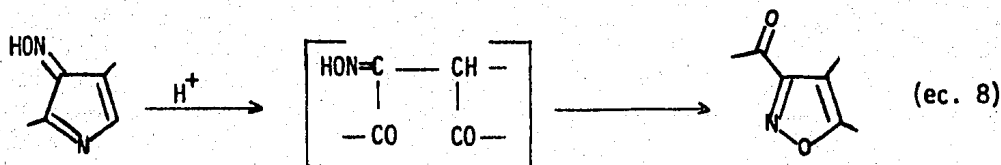
b) síntesis con ácido fulmínico, óxidos de nitrilo, ácido nítrico, con compuestos acetilénicos y etilénicos.

c) reacción de ácido nítrico y sus productos de reducción con derivados acetilénicos y etilénicos.

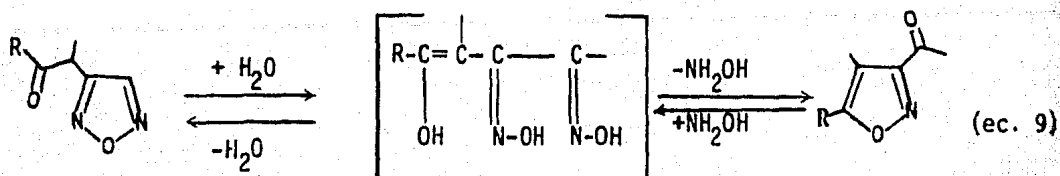
El método peculiar para la formación de isoxazoles trisustituídos a partir de derivados nitro y alcali atañen al esquema del tipo (23). En este método se incluyen también las síntesis de isoxazoles a partir de aldehídos y nitro derivados, nitroestirenos y nitroestilbenos.

Otro método para la formación de isoxazoles es a partir de heterocíclicos, de estos hay pocos ejemplos, y los que hay se basan en métodos con sustancias que tienen el esqueleto principal -C-C-C-N-O-, e involucran la apertura del anillo seguido por ciclización como los ejemplos mostrados por las reacciones, (ecs. 8, 9 y 10).

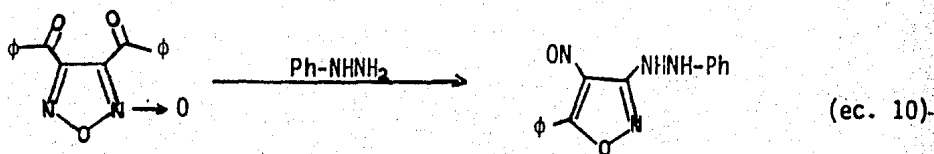
1) de isonitropirroles por hidrólisis con ácidos:



2) de furazan cetonas por la reacción de ácidos minerales fuertes.



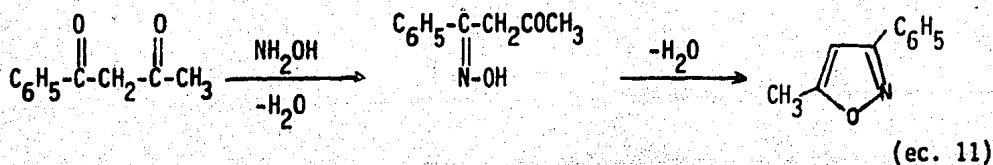
3) de diarilfuraxonas por tratamiento con fenilhidracina;



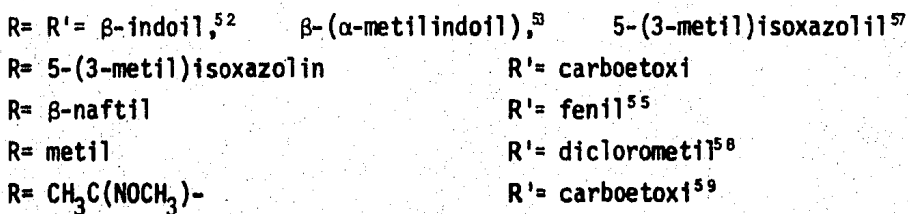
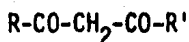
2.1 SINTESIS CON COMPUESTOS 1,3-DICARBONILICOS E HIDROXILAMINA.

Sin duda alguna el método mas usado en la formación de isoxazoles, es a partir de compuestos 1,3-dicarbonilicos con hidroxilamina en medio ácido (HCl). La reacción generalmente se lleva a cabo en medio acuoso-etanol y calentamiento, el final de la reacción se hace por medio de la prueba de enol con cloruro férrico.

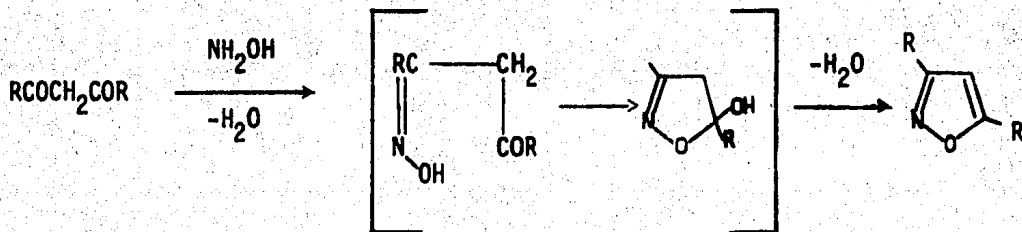
Como se mencionó en la introducción el primer isoxazol conocido fue el 3-fenil-5-metil-isoxazol, (ec. 11), sintetizada por Cerezoie.



En la reacción hay la formación de una oxima intermediaria que Claisen no pensaba que existiera, en la actualidad se ha comprobado que generalmente hay formación de oximas intermediarias de la reacción ya que se han aislado monoximas de las siguientes β -dicetonas.



Las monooximas se transforman rápidamente a isoxazoles por calentamiento con ácido. De un examen de los casos informados en la literatura se ha encontrado que no hay una regla absoluta que pueda ser dada y además muchos factores pueden influir en el curso de la reacción.



(ec.12)

Se pueden obtener monooximas esteroisómeras de compuestos 1,3-dicarbónicos, preparados por sustitución de un hidrógeno^{54,60} del grupo $-CO-CH_2-CO-$ por otro sustituyente. (Se ha especulado que la formación de isoxazoles con óxidos de nitrilo y derivados 1,3-dicarbónicos puede

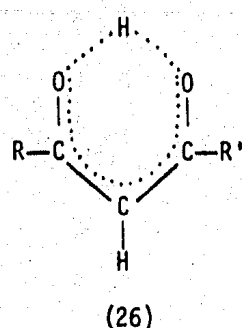
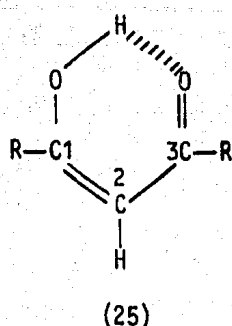
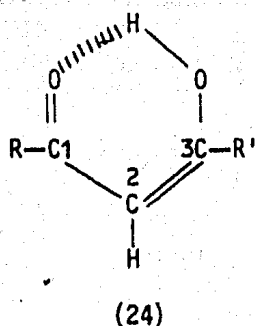
involucrar la formación de intermediarios similares, ver cap. II, 2.7. También se han reportado formación de ésteres estables de 5-hidroxiisoxazolininas, que se pueden formar con óxidos de nitrilo⁶⁴ ó ácido fulmínico con acetato de vinilo, ver cap. II, 2.8.

De la reacción anterior, se ha reportado la formación de dioximas de compuestos 1,3-dicetonas, como por ejemplo están las dioximas de; acetil-acetona;⁶⁵ 2-acetilaceto-6-metilfenol;⁶⁰ estas producen isoxazoles por calentamiento, por la acción de agentes oxidantes,⁶⁶ por alcalis y ácidos.

Las dicetonas asimétricas pueden formar isoxazoles isoméricos correspondientes a las dos formas enólicas de los compuestos carbonílicos. (ec. 13).



la formación de ambos isómeros depende de la dirección de la enolización que puede ser un factor gobernante en la formación de los isómeros, también depende de la naturaleza de los grupos R y R' y todas las variables que pueden afectar la enolización como alcalinidad, acidez, el medio de esterificación ...etc., Barnes y colaboradores,⁶⁹ establecieron que las dicetonas son altamente enólicas y poseen las estructuras (24, 25 y 26), así la estructura del producto final puede ser predicha sobre las bases en cuanto al carácter de los dos átomos de carbono que llevan los grupos R y R'.



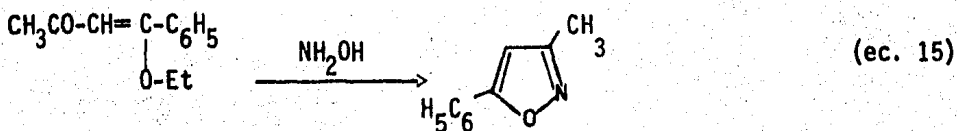
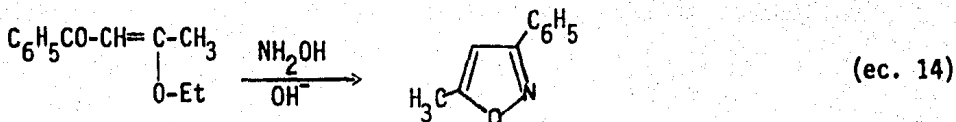
por ejemplo el *m*-nitrobenzoil-anisoilmetano ($R = m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; $R' = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), el grupo R lleva unido el carbono C-1 que es más positivo que el carbono C-3, de aquí que la reacción con hidroxilamina ocurra solamente en la posición -1, y se forme solamente el isómero 3-*m*-nitrofenil-5-*p*-anisoilmetano.⁶⁹

Realmente las relaciones son complicadas por la interacción de la resonancia y no es posible establecer cuál de los dos átomos en el proceso es más positivo. De un examen de los casos informados en la literatura se ha encontrado que no hay una regla absoluta que pueda ser dada y además muchos factores pueden influir en el curso de la reacción.

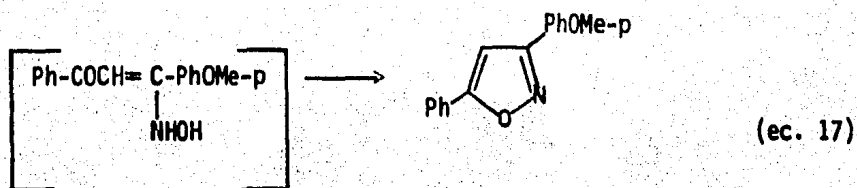
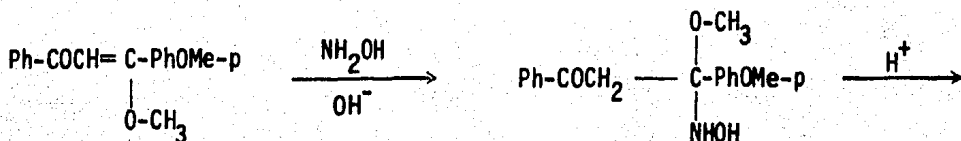
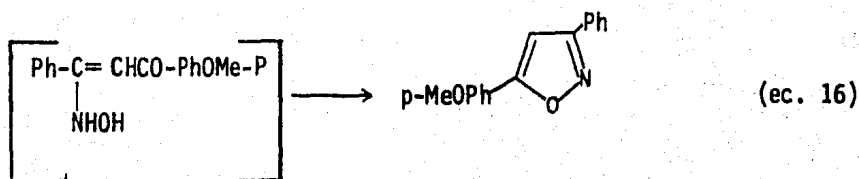
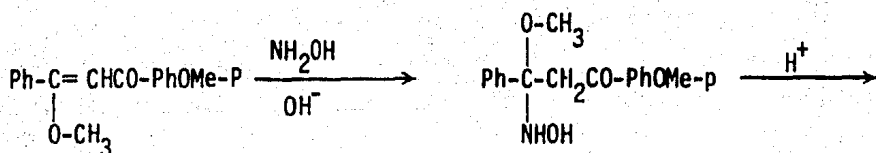
Las estructuras de los productos obtenidos pueden determinarse por los productos de ozonólisis (ver cap. 3), o por comparación con el producto obtenido por otra síntesis.

Aunque varias síntesis de isoxazoles dan un solo isómero, debe ser examinado muy bien antes de proponer una estructura, ya que se pueden proponer estructuras equivocadas, por ejemplo Wheeler y asociados⁷⁰ proponían que en la reacción de dibromuro de chalcona daba un solo isómero y se ha demostrado que esta reacción no siempre lleva el mismo curso. Se pueden obtener isómeros simples de estructuras no equivocadas, de la reacción de hidroxilamina con éteres enólicos de las dos formas enólicas isómeras bajo condiciones apropiadas.⁷¹ Así por ejemplo, los éteres isoméricos enólicos de benzoinlaceta dan respectivamente 3-fenil-5-metilisoxazol y

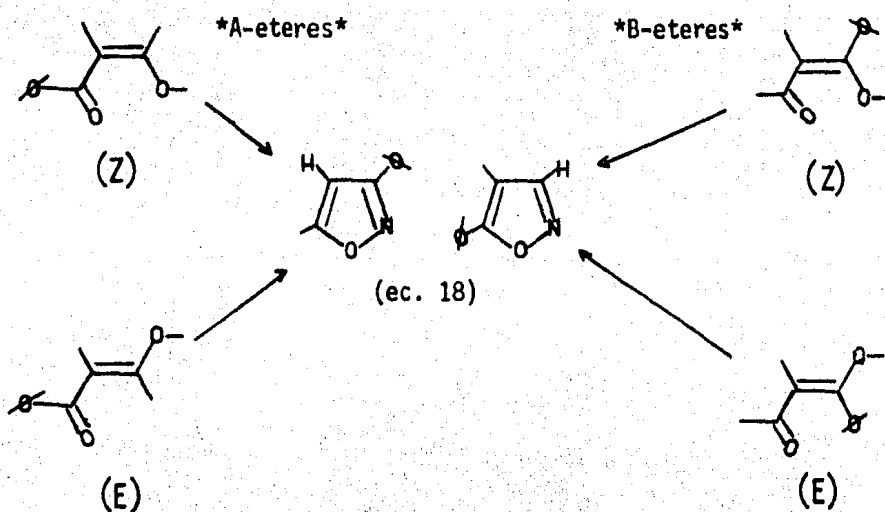
3-metil-5-fenilisoxazol, (ecs. 14 y 15).



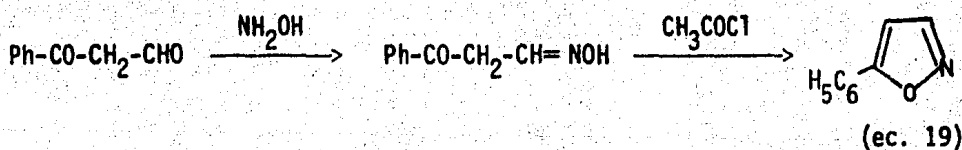
(Otra forma de obtener isómeros simples es a partir de cloruros de hidroxamilo y acetiluros de sodio ver. cap. II, 2.6). La utilidad y confianza de esta reacción esta limitada por la dificultad de la preparación de los éteres de enol en forma pura en este tipo de reacción es necesario usar la hidroxilamina con un ligero exceso de álcali puesto que el ácido provocaría la hidrólisis del éter enólico, formando la dicetona correspondiente.^{72,73} Esta reacción de los éteres enólicos con hidroxilamina en medio alcalino sufre adición 1,4. Por ejemplo la reacción de los o-metiléteres de para anisoilbenzoilmetano con hidroxilamina, la isoxima formada instantáneamente, puede ser convertida en isoxazoles por tratamiento con ácidos (ecs. 16 y 17).⁷⁴



La conversión de los metiléteres enólicos ha isoxazoles de estructura conocida sirve para caracterizar estructuras de los éteres obtenidos de benzoiacetona y diazometano. Estos éteres existen en las dos formas isoméricas (Z-E).⁷⁵ Los "A-éteres" forman 3-fenil-5-metilisoxazoles y los "B-éteres" dan 3-metil-5-fenilisoxazoles^{79,80} (ec. 18). En esta reacción se pueden utilizar los o-éteres de derivados monoiminados de β-dicetonas.



La formación de isoxazoles a partir de β -cetoaldehídos con hidroxilamina fue investigado por Claisen en 1891, las condiciones experimentales usadas determinan el tipo de producto obtenido, así, por ejemplo el benzilacetaldehído con hidroxilamina forma primeramente la monoxima del aldehído⁷⁶⁻⁷ y luego con cloruro de acetilo y calentamiento da 5-fenilisoxazol⁷⁶ (ec. 19).

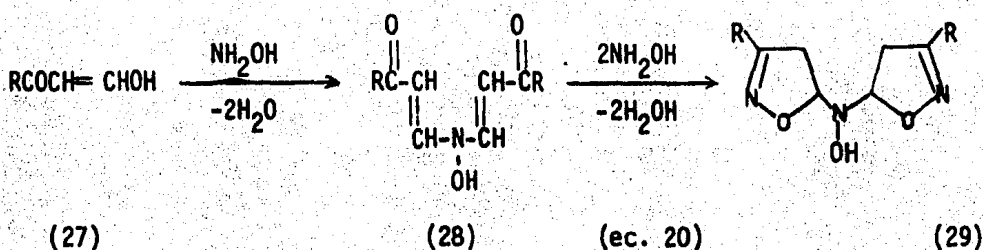


De la reacción de acetaldehídos con hidroxilamina en solución de HCl concentrado, se obtienen los isómeros 3- y 5- metilisoxazoles⁸² en una proporción de 30:70. Cuando la reacción se hace a temperatura ambiente se obtienen productos sólidos llamados sesquioximas,^{76,83} que tratadas con ácido producen ambos isómeros, los que están influenciados por la concentración del ácido,⁸² así si se utiliza ácido clorhídrico concentrado, se obtiene

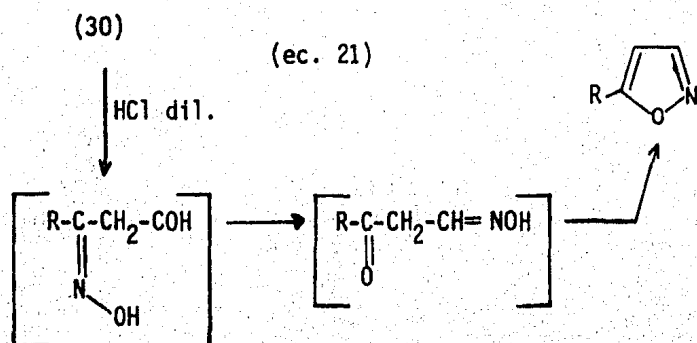
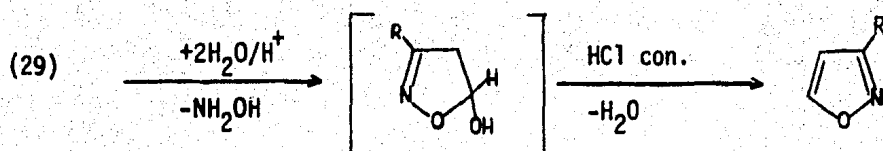
una mezcla que contiene 80 % de isómero-3. La proporción del isómero -5 aumenta conforme disminuye la concentración del ácido clorhídrico.

Un estudio⁶⁴ sobre el tratamiento de las sesquioximas de acetaldehídos con HCl (d=1.19 g/ml), se ha observado que se obtiene un 80 % del isómero-3, y con ácido clorhídrico 0.5 N produce un 87 % del isómero-5. De la misma manera los tetracetales de los β -cetoaldehídos dan también mezclas de ambos isómeros.⁶⁵

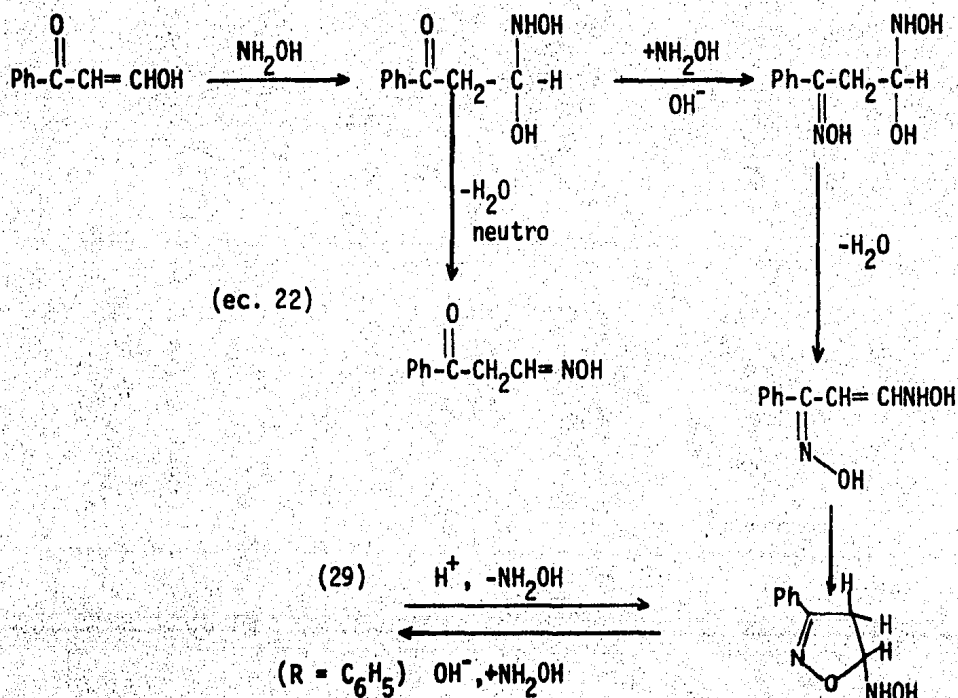
La estructura (29) es una sesquioxima de benzilacetaldehído propuesto por von Auwer⁶⁶ de sus investigaciones sobre la reacción de cetonas α - β -insaturadas con hidroxilamina, sobre esta reacción se cree que el cetoaldehído reacciona con su hidroximetileno (27), para dar el intermediario (28) el cual se condensa con dos moles extra de hidroxilamina para dar la sesquioxima (29), (ec. 20).



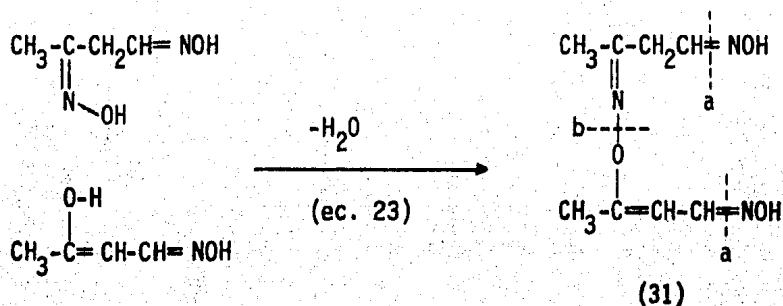
El tratamiento con ácido clorhídrico de la sesquioxima como se mencionó produce isoxazoles isoméricos 3- ó 5- dependiendo de la concentración del ácido, si se utiliza ácido concentrado éste deshidrata la hidroxisoxazolina (30) formada como producto primario de la hidrólisis, para dar el isómero-3. Con ácido diluido se abre primero el anillo para regenerar el cetoaldehído el cual reacciona con la hidroxilamina para dar el isómero -5 (ec. 21).



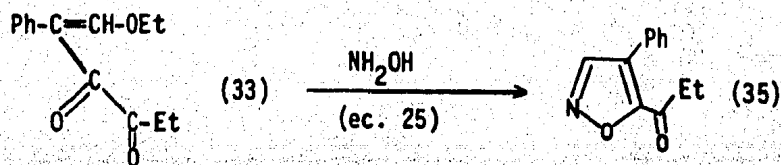
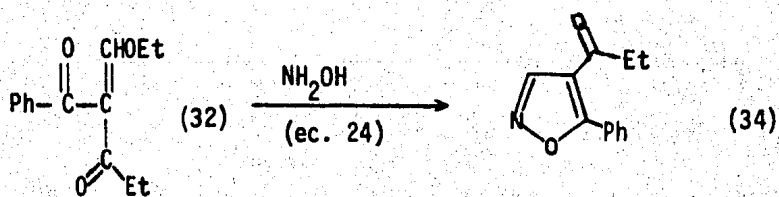
Las relaciones existentes entre los productos de la reacción de hidroxilamina con benzilacetaldehído se muestran en la (ec. 22).



El esquema y la estructura mostrados son consistentes con los resultados obtenidos por Justoni,^{84,87} sobre la sesquioxima obtenida del acetaldehído. Bell,⁸⁸ sugirió una estructura diferente (31), esta dioxima del acetaldehído con la forma enólica de la monooxima (ec. 23). La ruptura de la estructura (31) en medio ácido es; si, se rompe primero en a y luego en b, se obtiene el isómero 3-metilisoxazol, si la hidrólisis se efectúa primero en b se forma el isómero 5-metilisoxazol.

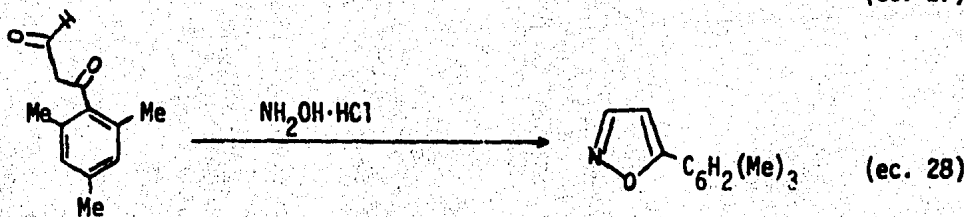
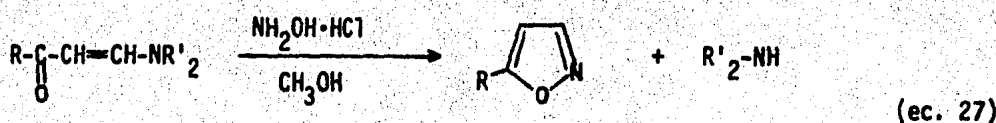
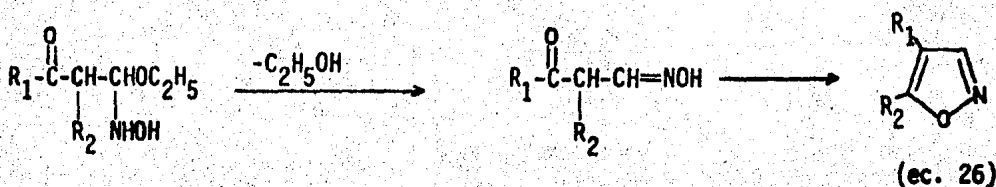
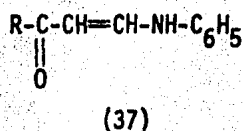
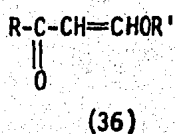


Como en el caso de las dicetonas es posible también obtener un sólo isómero de isoxazol con cetoaldehídos, estos son etoximetilénéteres como las estructuras (32 y 33) que dan solamente los isoxazoles (34 y 35) cuando son tratados con hidroxilamina,⁸⁹ (ecs. 24 y 25).



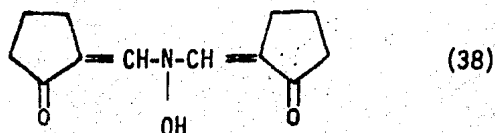
Los derivados del tipo (36) producen solamente 3-isoxazoles,⁹⁰ los 5-isoxazoles pueden ser formados de (37) con cloruro de hidroxilamina.⁹¹ La reacción involucra la adición de hidroxilamina a los sistemas (32), (33) y (37) (ec. 26), los 5-alkilisoxazoles se pueden obtener similarmente con alquil-2-dialquilaminovinilcetonas, (ec. 27).

Se puede formar un solo isómero a partir de cetoaldehdos cuando la parte cetónica tiene unido un grupo de volumen grande como el mesitilo,⁹³ (ec. 28).



Una investigación interesante, es la reacción de hidroxilamina con derivados dihidroximetilénicos de cetonas cíclicas, hecha por Johnson y Shelberg⁹³ quienes sugirieron ésto como método para distinguir ciclohexanonas. El grupo metileno junto al carbonilo en las ciclohexanonas hace

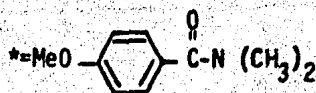
posible la formación de isoxazoles,⁹⁴ no así, con las ciclopentanonas ya que éstas dan productos de condensación tipo (38), posiblemente por factores estéricos y de tensión.

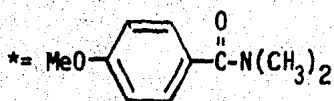
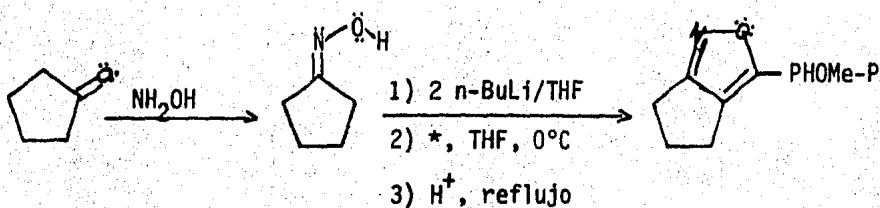
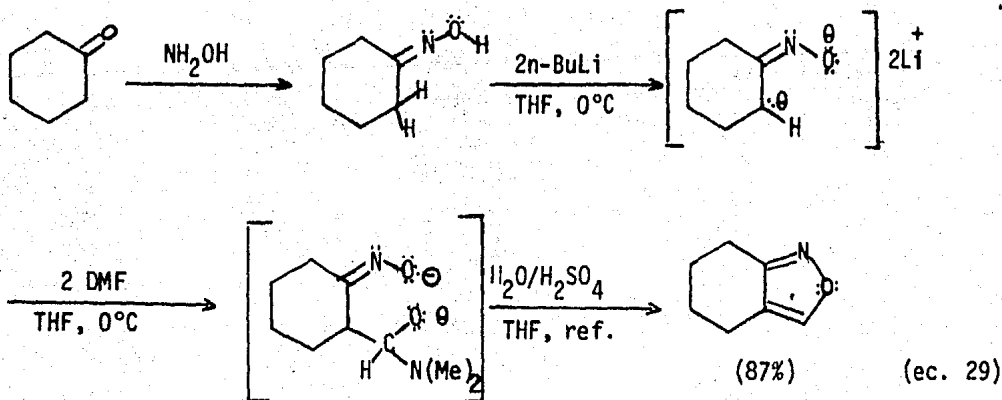


Un ejemplo es el alcanfor, que tienen ambos anillos de ciclopentanona y ciclohexanona, y que se comporta como ciclopentanona dando el bis-derivado.^{95,96}

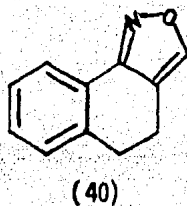
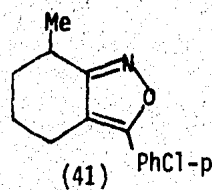
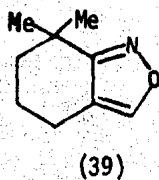
Derivados 4-monoisoxazoles hay pocos ejemplos reportados, éstos han sido preparados de β -dialdehídos con hidroxilamina. Uno de los primeros compuestos reportados en la literatura es el compuesto 4-nitroisoxazol⁹⁸ sintetizado a partir de nitromalonaldehído, el ácido isoxazol-4-carboxílico a partir de carboetoximalonaldehído,⁹⁹ 4-fenilisoxazol⁹⁸ de fenilmalonaldehído y 4-benzoilisoxazol de benzoilmalonaldehído.¹⁰⁰

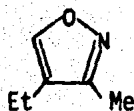
Una de las síntesis más recientes para isoxazoles asimétricos, es el método descrito por Gary y Olofson,¹⁰² su método es de gran utilidad ya que se trata de una síntesis regioespecífica, y los rendimientos generalmente son buenos. El método se basa en la acilación de las oximas syn-1,4-dilitio (obtenidas de las correspondientes cetonas), con amidas como (DMF=dimetilformamida y ArCONMe_2) seguida por ciclización-deshidratación inducida por ácidos minerales. El proceso se ejemplifica por la conversión de ciclohexanona a 3,4-tetrametilenisoxazol (ec. 29), y de ciclopentanona a 5-p-anisil-3,4-trimetilenisoxazol (ec. 30)



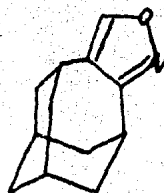


Las estructuras (39), (40), (41), (42), (43), (44) y (45), se han obtenido por este método descrito.

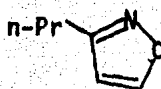




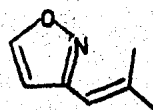
(42)



(43)

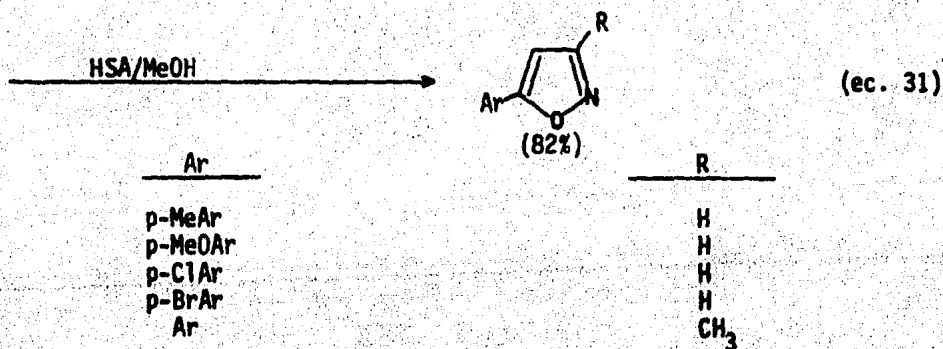
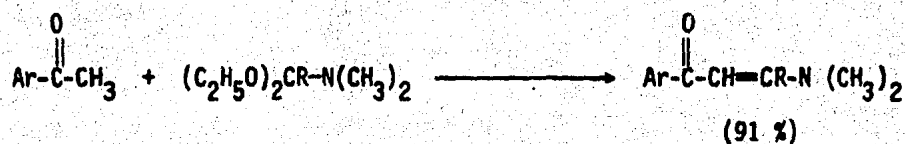


(44)



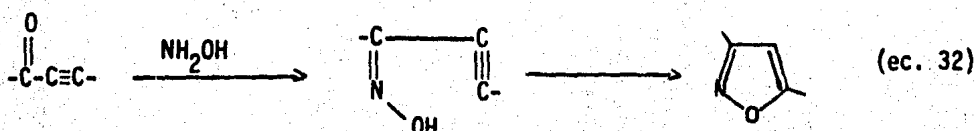
(45)

Otro nuevo método de síntesis de isoxazoles es el descrito por Yang-i y Stanley,¹⁰³ a partir de (enaminonas), 1-aryl-3-(dimetil-amino)-2-propen-1-onas, con ácido hidroxilamina-o-sulfónico (HSA). (ec. 31).

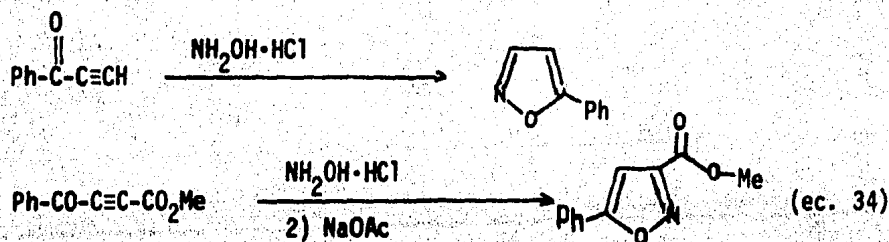
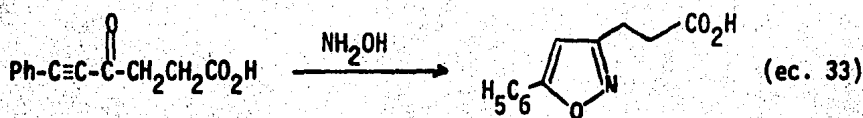
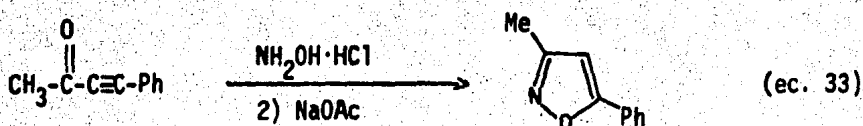


2.2 SINTESIS CON CETONAS O ALDEHIDOS α -ACETILENICOS.

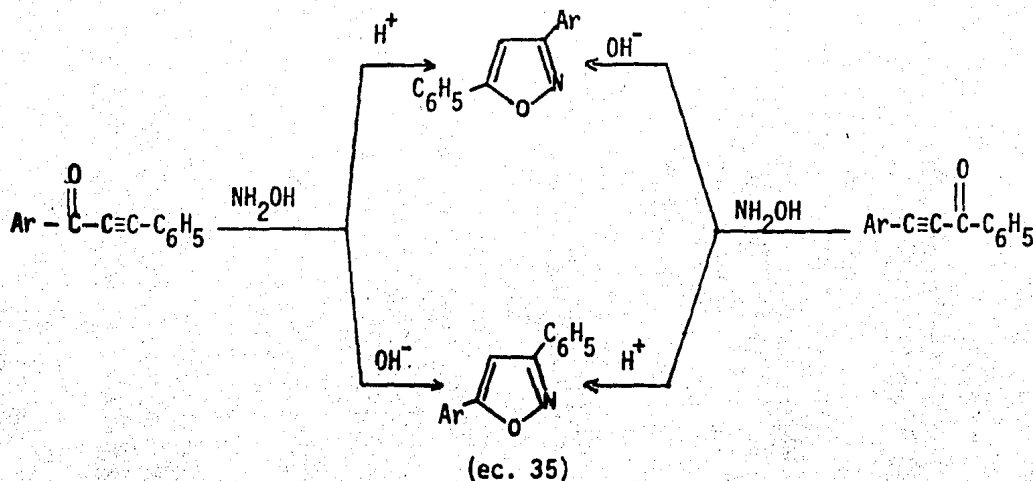
Las sustancias que contienen el grupo carbonílico unido a un grupo acetilénico, tales como aldehdos y cetonas α -acetilénicas dan isoxazoles por reacción con hidroxilamina. (ec. 32).



Esta reacción fue descubierta al mismo tiempo pero independientemente por Claisen¹⁰⁴ para aldehdos, y por Moureau¹⁰⁵ para los cetonas. Moureau aplicó el método a un gran número de aldehdos así como a sus respectivos diacetales¹⁰⁶⁻⁷ para obtener isoxazoles. Primeramente se forma la oxima correspondiente, seguida por el cierre de el anillo con trazas de alcali¹⁰⁹⁻¹¹⁰. Sin embargo la estructura del isoxazol obtenido indica que en algunos casos la hidroxilamina se adiciona primero al triple enlace,¹¹¹⁻¹² (ecs. 33 y 34).

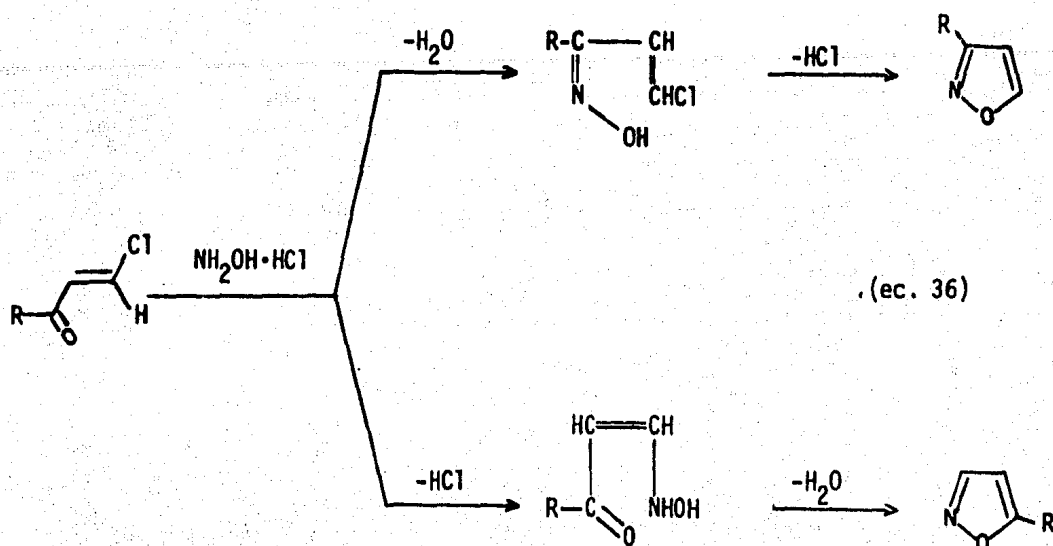


Experimentalmente se ha demostrado que la presencia de base o ácido determina cual de los dos isómeros se forma¹¹³ (ec. 35), hecho que indica que la reacción es de adición 1,2- y 1,4- de la hidroxilamina al sistema insaturado de la cetona acetilénica.



2.3 SINTESIS CON ALDEHIDOS Y CETONAS α -ETILENICAS, β -HALOGENADAS E HIDROXILAMINA;

Los aldehídos y cetonas α -etilénicas, β -halogenadas reaccionan con hidroxilamina para dar derivados de isoxazol por eliminación de una molécula de haluro de hidrógeno, esta reacción se ha efectuado con los compuestos llamados bromochalconas.¹¹⁴⁻¹¹⁶ ArCO-CH=CBr-Ar y ArCO-CBr=CH-Ar ,¹¹⁹ también se pueden utilizar halovinilcetonas y halovinilaldehídos. Por ejemplo; la β -cloroacroleína da isoxazol;¹²⁰ α -metil- β -bromoacroleína produce 4-metilisoxazol;¹²¹ las clorovinilcetonas producen ambos isómeros,¹²²⁻²³ (ec. 36).



2.4 SINTESIS CON CETONAS α - β -INSATURADAS E HIDROXILAMINA:

La hidroxilamina reacciona con cetonas α - β -insaturadas $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$ por un camino muy complejo ya que hay formación de otros productos diferentes en gran cantidad, pero la formación de isoxazoles depende de las condiciones utilizadas. (ver mas adelante).

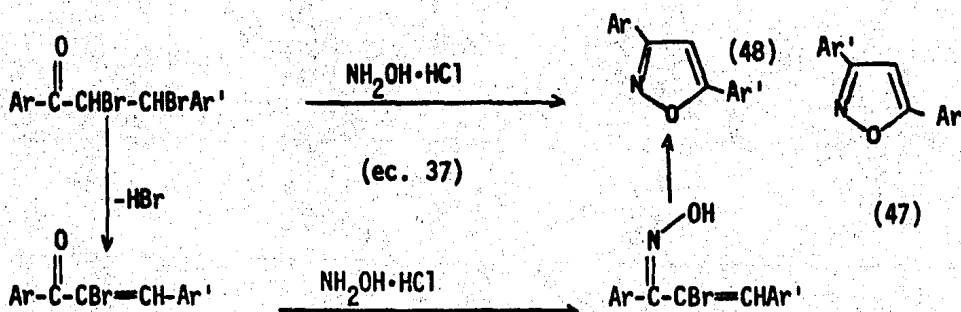
2.5 SINTESIS CON α,β -HALOCETONAS E HIDROXILAMINA:

Las dihalocetonas del tipo $\text{R}-\text{CO}-\text{CHX}-\text{CHX}-\text{R}'$, reaccionan con la hidroxilamina en solución caliente y en presencia de alcali, para dar isoxazoles 3,5-disustituidos. El primer ejemplo de este tipo de reacción fue reportado por Goschmid.^{124,130} Se ha observado que los dibromuros son mas reactivos que los dicloruros, a su vez estos son fácilmente obtenidos con bromo

y cetonas α - β -insaturadas.

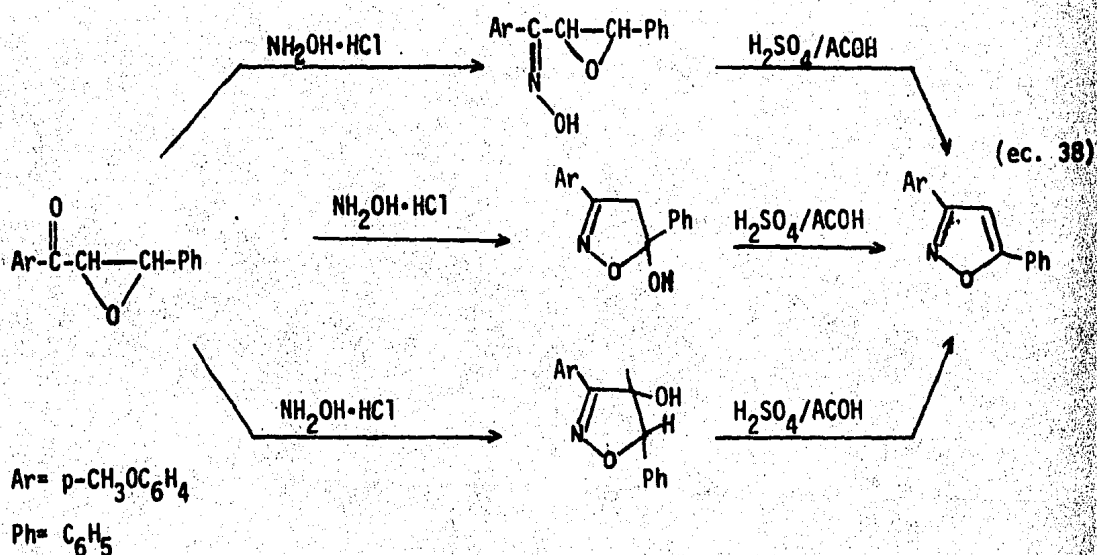
La reacción se aplica frecuentemente para la obtención de isoxazoles asimétricos 3,5-disustituidos. Wheeley y colaboradores;²⁶⁻²⁷ establecieron que los dibromuros de chalcona producen solamente un isomero. (ec. 37). Este hecho se ha confirmado con un gran número de reacciones que producen un solo isómero, ya que por ejemplo, la estructura (47) obtenida a partir de 1,3-dicetonas e hidroxilamina se le asignaba una estructura incorrecta,^{128,132} y fue demostrada por esta técnica.¹³³

Primeramente se forman las monobromochalconas como intermediarias de la reacción por eliminación de HBr,¹²⁶ estas a su vez obtenidas de los dibromuros por tratamiento con metóxido de sodio o acetato de potasio en metanol, y que por adición de hidroxilamina se forman los isoxazoles correspondientes. Se pueden formar también como intermediarias las oximas de las monobromochalconas, que dan el mismo isoxazol por calentamiento alrededor de su punto de fusión.^{133,135}



Un modo relacionado de formación de isoxazoles descrito por Widmann¹³⁶ es a partir de compuestos de tipo epoxicetonas obtenidas por condensación de aldehídos aromáticos con haluros de fenacilo en la presencia de etóxido de sodio y por adición de hidroxilamina para dar productos que pueden ser

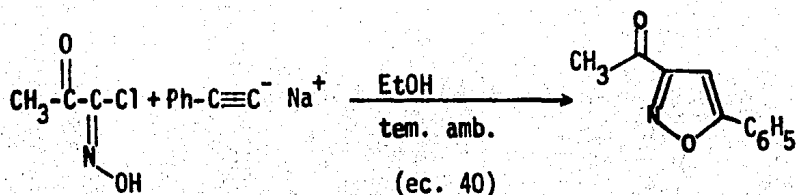
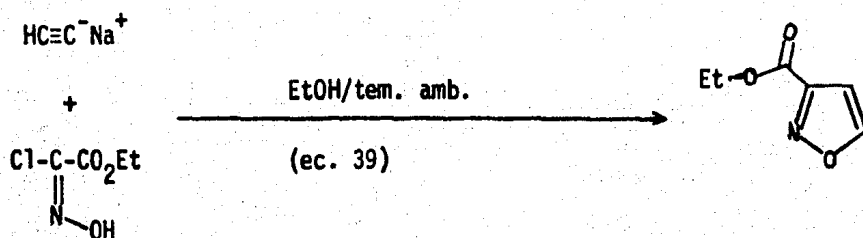
convertidos a isoxazoles por tratamiento con agente deshidratante (usualmente ácido sulfúrico con ácido acético), por ejemplo el óxido de benzoil-feniletieno, da una mezcla de oximas isoméricas de las cuales se obtienen 3,5-fenilisoxazoles. Una investigación completa de esta reacción,¹³⁷ demostró que en el caso del óxido de anisoilfeniletieno, se obtienen tres productos isoméricos dependiendo de las condiciones de reacción, estas son, la oxima del epóxido, y 4-hidroxi y 5-hidroxiisoxazolinas (ec. 38), que producen el mismo producto (3-anisoil-5-fenilisoxazol), por calentamiento con ácido sulfúrico/ácido acético. La formación de las hidroxisoxazolininas se debe a la ruptura de la unión C-O en el epóxido.



2.6 SINTESIS DE ISOXAZOLES CON CLORUROS DE HIDROXAMILO:

Weygand y Bauer,¹⁴⁰ fueron los primeros en sintetizar isoxazoles por este método, ellos sintetizaron los isómeros de fenilanisoilisoxazoles a

partir de las sales de sodio de fenilacetileno y p-metoxifenilacetileno con cloruros de hidroxamilo como, los cloruros de benzohidroxamilo y p-metoxibenzohidroxamilo. Posteriormente Quilico y colaboradores,¹⁴⁰ aplicaron este método a un gran número de cloruros de hidroxamilo con varias clases de compuestos que contienen hidrógeno móvil de tipo enólico, así, por este método se pueden sintetizar el ácido isoxazol-3-carboxílico,¹⁴¹ y 5-fenil-3-acetil-isoxazol,¹⁴² (ecs. 39 y 40), se pueden usar los reactivos de Grignard como una alternativa en lugar de los derivados de sodio.¹⁴³



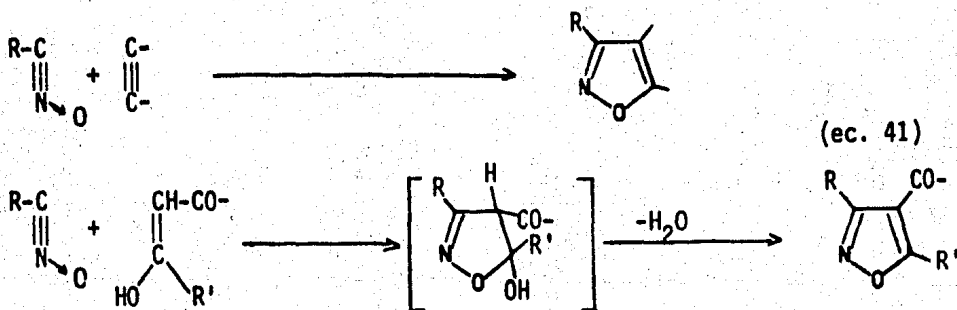
La reacción es de gran interés, ya que los materiales son de fácil obtención. La síntesis se hace generalmente en solución alcohólica que contiene la sal de sodio del compuesto activo con el cloruro de hidroxamilo a temperatura ambiente, los rendimientos en general son buenos. Otras síntesis por este método son; el ester 5-amino-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico,¹⁴⁴ del ester cianoacético con cloruro de benzohidroxamilo; los β-ceto-esteres dan los correspondientes isoxazoles 3,5-disustituídos-4-carboxílicos¹⁴⁵ en porcentaje alto; las 4-isoxazol cetonas se obtienen de los β-di-cetonas.¹⁴⁶ Se pueden obtener los ácidos mono y dicarboxílicos,¹⁴⁷⁻⁴⁸

por la elección de los cloruros de hidroxamilo¹⁴⁹ el ácido 3,4,5-tricarboxílico es obtenido por este método;¹⁵⁰ los bisisoxazoles se pueden obtener de los cloruros de hidroxamilo que contienen el anillo de isoxazol.

2.7 SINTESIS DE ISOXAZOLES CON OXIDOS DE NITRILLO:

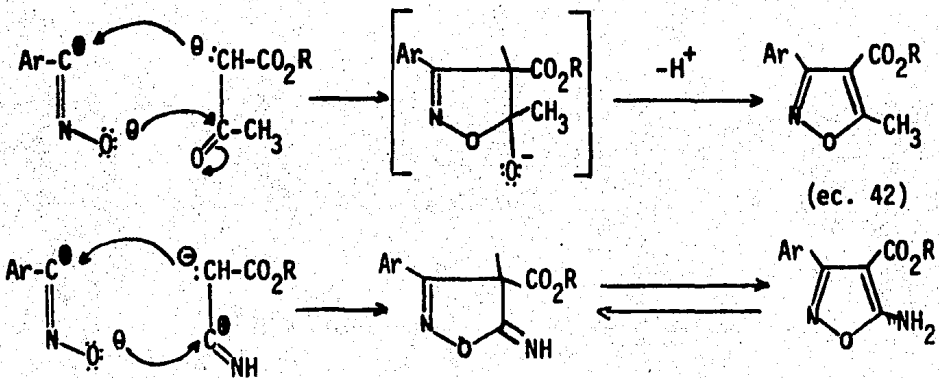
Los óxidos de nitrilo se pueden obtener fácilmente de los cloruros de hidroxamilo con reactivos básicos como hidróxidos y carbonatos, es una de las formas mas convenientes para obtener este reactivo ya que la reacción es muy suave.¹⁵¹⁻⁵³ Se ha sugerido una hipótesis, de que la síntesis de isoxazoles con cloruros de hidroxamilo, no se originan directamente, sino mas bien por la adición de óxidos de nitrilo a los triples enlaces de acetileno o al doble enlace de la forma enólica de los compuestos β -dicarbonílicos, (ec. 41). La hipótesis se sugirió debido a la fácil formación de los óxidos de nitrilo a partir de los cloruros de hidroxamilo y la formación del compuesto difenilfuraxona, que es un producto de dimerización del óxido de benzonitrilo, y es formado como un subproducto en la síntesis de los isoxazoles con cloruros de hidroxamilo.

La hipótesis es reafirmada por la circunstancia de que los compuestos acetilénicos disustituídos $R-C\equiv C-R'$, los cuales no forman sales de sodio y reaccionan con cloruros de hidroxamilo en la presencia de alcalis.



Puede ser que en la reacción se forme el intermediario 5-hidroxi-isoxazolina, aunque no se ha podido aislar. Muchos derivados de acetileno, como fenilacetileno, ácido propiólico, ácido fenilpropiólico y ácido tetrolico, reaccionan rápidamente con óxido de benzonitrilo bajo la influencia de pequeñas cantidades de alcali como catalizador para dar los correspondientes isoxazoles.

Los ésteres de los ácidos acetilénicos reaccionan más rápido que los ácidos libres,¹⁵⁷ derivados β-dicarbonílicos tales como β-dicetonas, ésteres β-cetónicos, cianoacéticos y ésteres oxaloacéticos también reaccionan con óxidos de benzonitrilo en la presencia de alcali como, hidróxidos o alcóxidos. La reacción es muy rápida y da buenos rendimientos. El carboanión que se forma en la reacción, está estabilizado por resonancia, como se muestra en la (ec. 42), en el caso del éster cianoacético, la reacción involucra el carboanión, (ec. 42).

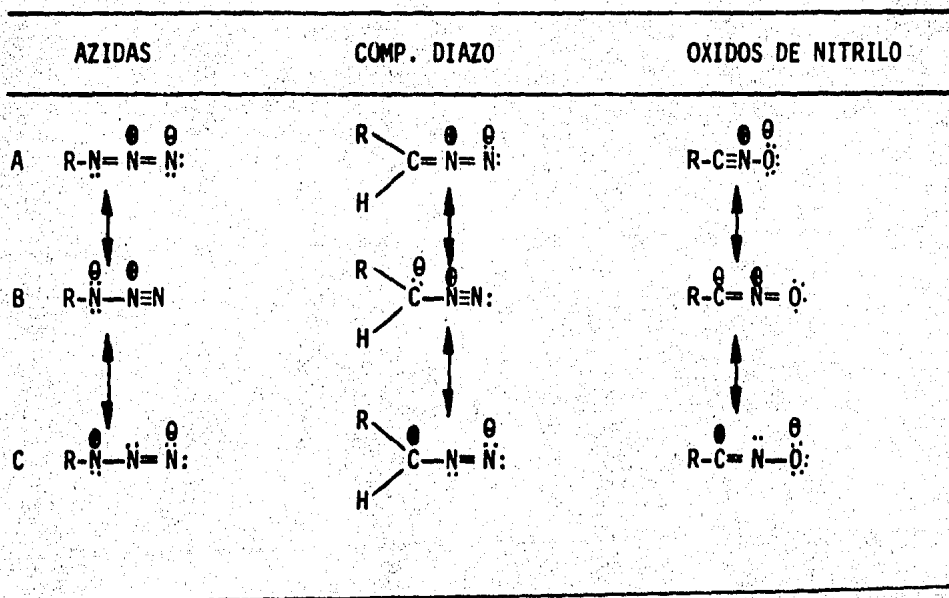


Otros ejemplos son acetileno,¹⁵⁵ y alcohol propargílico¹⁵⁶ con óxido de benzonitrilo para dar 3-fenilisoxazol y 3-fenil-5-hidroxi metilisoxazol respectivamente.

La adición de óxidos de nitrilo a compuestos acetilénicos representa las bases para la formación de derivados del isoxazol en el complejo proceso que ocurre en la interacción de ácido nítrico fumante y el acetileno (ver. cap. 2.11).

La reacción de óxidos de nitrilo con compuestos etilénicos, indica una similitud entre las azidas y compuestos alifáticos diazo. Estos compuestos contienen uniones bastante reactivas formadas por tres átomos de nitrógeno en las azidas, dos de nitrógeno y uno de carbono en los compuestos alifáticos diazo, y en los compuestos de óxidos de nitrilo por uno de carbono, nitrógeno y oxígeno. Las tres clases de compuestos son isoelectrónicos y aparentemente las estructuras resonantes de tipo (C) están involucradas en estas reacciones, ya que hay gran separación de carga, lo que las hace mas estables en comparación con las estructuras de tipo (A y B), ver fig. (1).

FIGURA (1)



Hasta hace unos pocos años el óxido de benzonitrilo era prácticamente el único miembro conocido de la serie, recientemente se han logrado sintetizar otros compuestos de tipo aromático y uno alifático. Estos se preparan principalmente de los correspondientes cloruros de hidroxamilo e hidróxido de sodio,¹⁵⁷ algunos se muestran en la tabla I. Todos estos compuestos dimerizan en las correspondientes furaxonas.

TABLA I

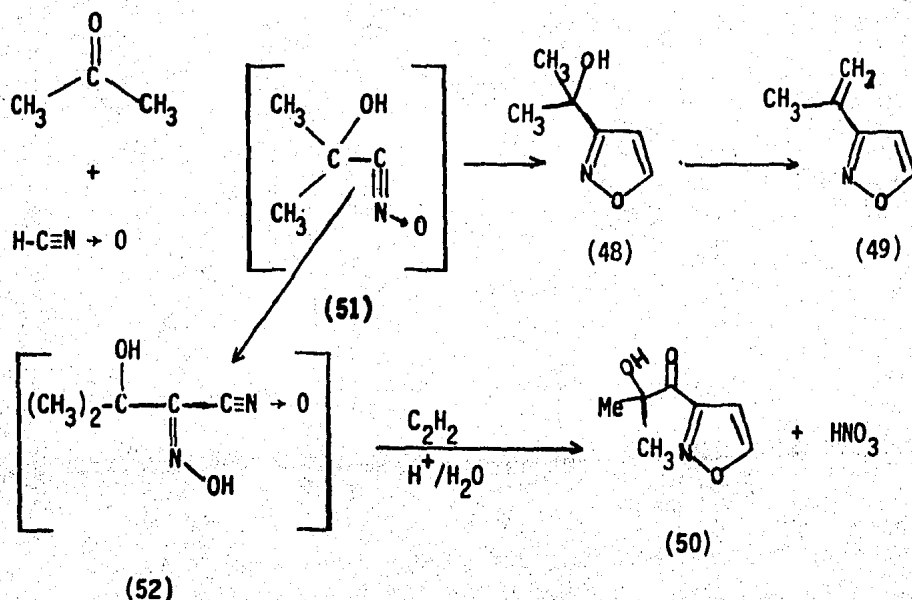
OXIDOS DE NITRILLO CONOCIDOS $R-C\equiv N \rightarrow O$

| R | p.f. °C | tiempo aprox. p/completar la dimerización (18°C) | p.f. de la furaxona °C |
|----------------------------------|------------|---|---------------------------|
| fenil | 14-15 | 30-60 min | 114-115 |
| p-tolil | 55-56 | 5-7 días | 143-144 |
| o-clorofenil | 27-28 | 3-6 días | 130-131 |
| m-clorofenil | 42-43 | 50-60 min | 96-97 |
| p-clorofenil | 82-83 | 10 días | 144-145 |
| p-bromofenil | 83-84 | no determinado | 164-165 |
| 2,6-diclorofenil | 86-87 | 30-35 días | 199-200 |
| o-nitrofenil | 76-77 | 1-2 días se descompone | 199-200 |
| m-nitrofenil | 82-83 | 20-25 días | 183-186 |
| p-nitrofenil | 95 | muy lentamente | 205-206 |
| 4-(3-fenil-5- metil isoxazol) | 83 | muy estable | 230 |
| t-butil | 13-16 | 2-3 días | - |

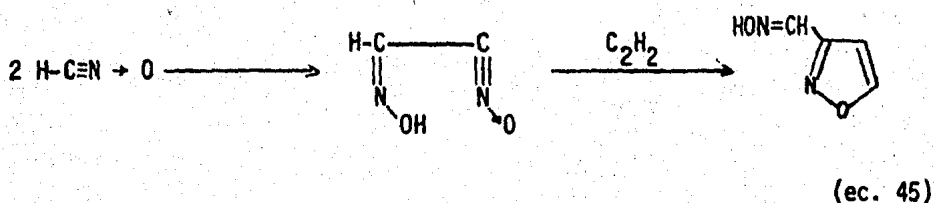
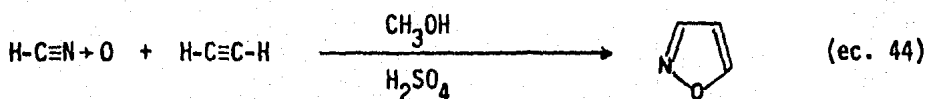
2.8 SINTESIS DE ACIDO FULMINICO Y DERIVADOS ACETILENICOS:

Se habia demostrado la posibilidad de obtener isoxazoles con ácido fulminico y acetileno o bien ácido nítrico y acetileno. Quilico y Speroni,¹⁵⁸⁻⁵⁹ extendieron esta reacción a otros compuestos acetilénicos sintetizando una gran variedad de compuestos por este método. La reacción de acetileno con fulminico involucra pasar, acetileno a una solución de acetona con ácido fulminico libre, (fulminato de sodio y ácido sulfúrico en exceso). Las estructuras 3-isoxazolildimetilcarbinol (48), 3-isopropenilisoxazol (49), y 3- α -hidroxibuterilisoxazol (50), son estructuras que se obtienen de esta reacción. Se puede observar que la acetona se adiciona al ácido fulminico y el acetileno, (ec. 43) para dar óxido de cianohidrincetona (51), el cual se adiciona al acetileno para dar los productos (48) y (49), la misma estructura (51) reacciona con otra molécula de ácido fulminico para dar el intermediario (52), que se condensa con acetileno, para dar el tercer producto de la reacción¹⁶⁰⁻⁶¹ (50).

Si se utiliza metileticetona en lugar de la cetona, se obtiene el compuesto 3-isobutenilisoxazol,¹⁵⁹ por un mecanismo similar. En estas reacciones el ácido fulminico reacciona como primer miembro de la serie de los óxidos de nitrilo.

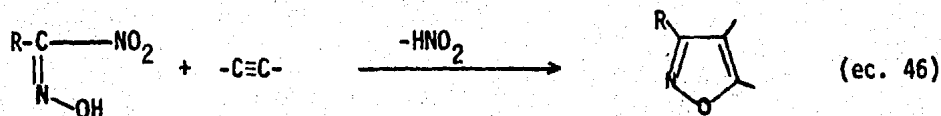


Se puede obtener isoxazol con ácido fulminico y acetileno en solución metanólica con ácido sulfúrico.¹⁶¹ (ec. 44), como un subproducto de la reacción se obtiene la oxima del 3-isoxazolaldehído, probablemente de la forma dimérica del ácido fulminico el cual reacciona como óxido de nitrilo (ec. 45).



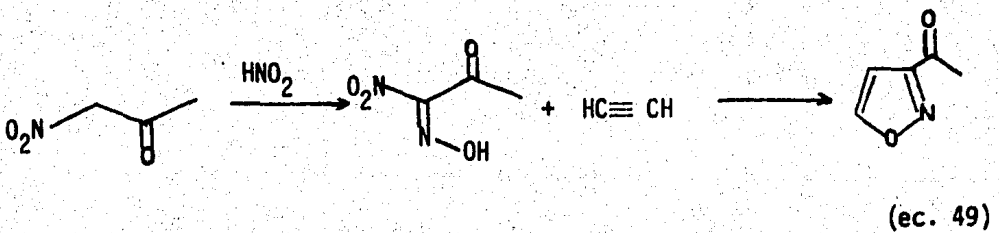
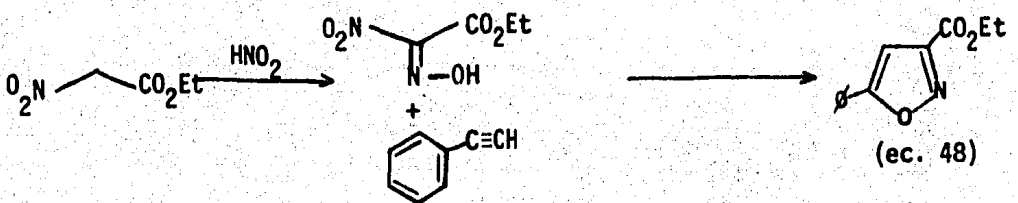
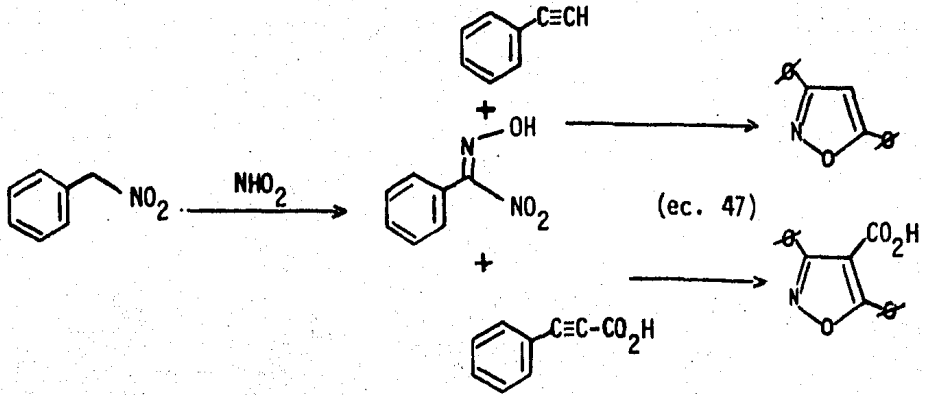
2.9 SINTESIS CON ACIDOS NITROLICOS Y DERIVADOS ACETILENICOS:

Los ácidos nitrolicos pueden eliminar fácilmente ácido nitroso para dar óxidos de nitrilo,¹⁶³ y como se vio en el capítulo anterior estos pueden reaccionar con derivados acetilénicos para formar isoxazoles (ec. 46). La reacción es muy suave ya que no requiere de un calentamiento fuerte, puesto que también se pueden formar isoxazoles a temperatura ambiente.¹⁶⁴⁻⁶⁵



Los ácidos nitrolicos simples se pueden formar de compuestos nitro y ácido nitroso, por ejemplo, el ácido fenilmetilnitrolico, formado de fenilnitrometano, reacciona con fenilacetileno para dar 3,5-difenilisoxazol y con ácido fenil propiólico da 3,5-difenilisoxazol -4-carboxílico, etilnitro-oximinoacetato formado de etilnitroacetato, da 5-fenilisoxazol-3-carboxilato de etilo con fenilacetileno, acetilmetilnitrolico formado de

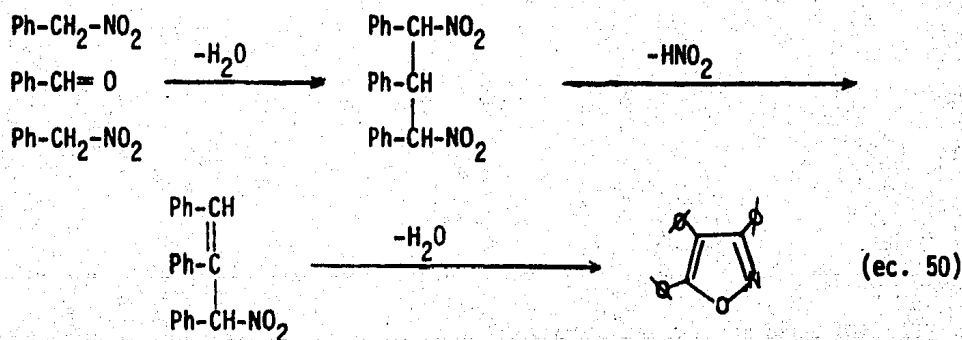
nitroacetona y ácido nitroso, da 3-acetilisoaxazol al reaccionar con acetileno, (ecs. 47-49).



2.10 SINTESIS DE ISOXAZOLES CON NITROPARAFINAS, NITROESTILBENOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS:

En 1888 Dunstan y Dymond, observaron que el nitroetano calentado con soluciones alcalinas como hidróxidos o carbonatos se formaba un líquido ligeramente básico, de fórmula C_6H_9ON ,¹⁶⁶ posteriormente ellos demostraron¹⁶⁸ que era el compuesto trimetilisoxazol, y que es isómero de trimetiloxazol. Así, mismo se puede formar trietilisoxazol de 1-nitropropano¹⁶⁷ bajo condiciones similares.

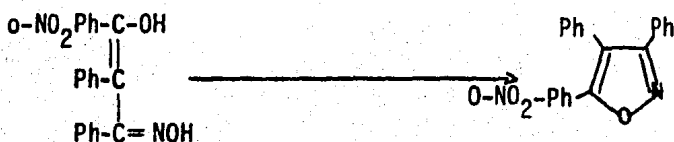
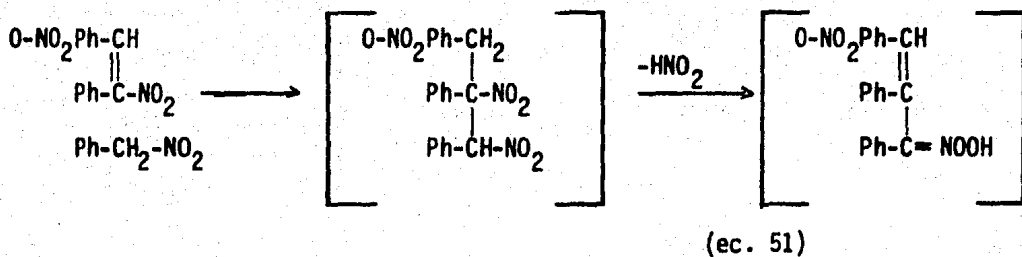
La formación de trialquilisoxazoles por la acción de alcalis con nitroparafinas primarias es un proceso muy complejo, en el que hay formación de nitrilos en cantidad insignificante, hay desprendimiento de amoníaco y la solución contiene nitrito alcalino. Una explicación sobre el mecanismo probable de la reacción, ha sido dado por Hein, Meisenheimer y otros¹⁶⁹ en 1911. Hein condensó benzaldehído con fenilnitrometano en la presencia de aminas alifáticas, y obtuvo nitroestilbeno en la forma cis y trans y otros productos, (reacción de Knoevenagel's). Estos fueron formados por la condensación de dos moléculas de nitroderivado y una de aldehído, una de estas sustancias es trifenilisoxazol, los otros dos productos son intermediarios de la reacción, estos son 1,2,3-trifenil-1,3-dinitropropano y 1,2,3-trifenil-1-nitropropeno-1. (ec. 50).



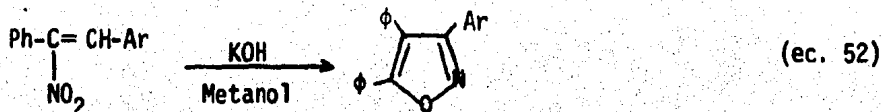
Heim y otros, trataron de comprobar la estructura obtenida por medio de otras reacciones, así por ejemplo, también obtuvieron trifenilisoazol en buen rendimiento por calentamiento de α -nitroestilbenos con solución de hidróxido de potasio acuoso y concentrado,¹⁷⁰ así como este ejemplo y otros en los que se obtiene trifenilisoazoles, sirvieron para comprobar dicha estructura obtenida por Heim. Todas las reacciones están basadas en compuestos nitro que reaccionan en solución alcalina.¹⁷¹⁻¹⁷⁴

Meisenheimer, notificó que la formación de trifenilisoazol de nitroestilbeno con alcali, el rendimiento es mayor cuando se utiliza una mezcla de nitroestilbeno y fenilnitrometano, hecho que refuerza el mecanismo sugerido por Heim. Otro ejemplo es la formación del compuesto 3,5-difenil-4-(p-metoxifenil)-isoazol, por reacción de hidróxido de potasio con 4-metoxi-7-nitroestilbeno,¹⁷³ cuya formación puede ser explicada solamente por división previa de los derivados de nitroestilbenos en anisaldehído y fenilnitrometano. También sintetizó otros triarilisoazoles por este método. La reacción da buenos rendimientos cuando los tres grupos aril son idénticos, o cuando dos grupos iguales están en posición 3 y 5- del compuesto nitro, pero si éstos son diferentes los rendimientos son muy bajos.¹⁷⁵⁻⁷⁷ Otro hecho que apoya el mecanismo sugerido por Heim, es el aislamiento de una monooxima de dibenzilmetano, la cual fácilmente es convertida en trifenilisoazol por alcali o ácido, esta monooxima es obtenida del tratamiento de α -nitroestilbeno con amoniaco alcohólico.¹⁷⁸

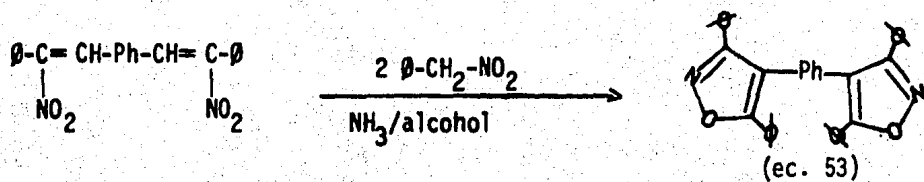
Ruggli's,¹⁷⁹ también sintetizó isoazoles trisustituidos, pero su reacción requiere de un mecanismo diferente. Como por ejemplo, la condensación de o-nitro-benzaldehído con fenilnitrometano, de la que obtuvo 3,4-difenil-5-(o-nitrofenil)-isoazol, de la que se obtienen también en pequeñas cantidades los compuestos o- μ' -dinitroestilbeno y la monooxima o-nitrobenzoilbenzoilfenilmetano, (ec. 51).



Se puede formar también 3,4-difenil-5-arisoxazoles por reacción de nitroestilbenos con alcali metanólico, (ec. 52), donde el grupo aril tiene sustituyentes en la posición-4.¹⁸⁰⁻⁸¹

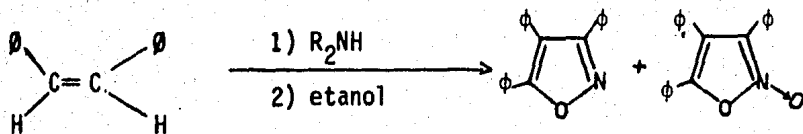


Worral,¹⁸² condensó tereftaldehído con fenilnitrometano para obtener bis-nitroestilbeno, el cual con dos moléculas extra de fenilnitrometano produce p-fenil-3,5-diisoxazol, (ec. 53).

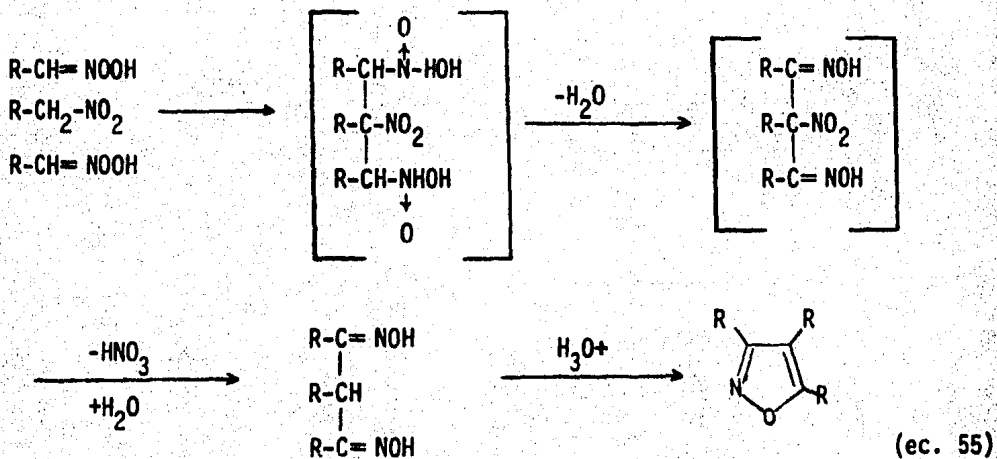


También se ha aislado trifenilisoxazoles y trifenilisoxazoles N-óxidos,^{184 186} por reacción de aminas secundarias con estilbenos.¹⁸³

En este tipo de reacción hay adición de las aminas al doble enlace del estilbena, (ec. 54).

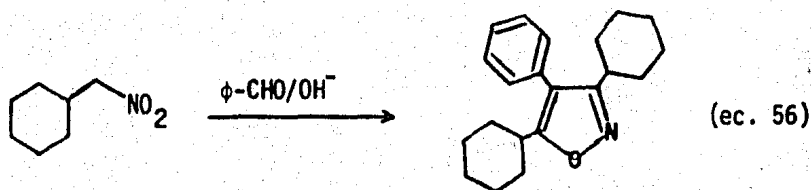


Lippincott,¹⁸⁷ hizo un estudio sobre la formación de trialkilisoxazoles por condensación de nitroparafinas primarias bajo la influencia de reactivos básicos. Así, por ejemplo nitroetano, 1-nitropropano y 1-nitrobutano, cuando son tratados con base como dietilamina, n-propilamina y n-butilamina, se obtienen compuestos de fórmula general $\text{R}_3\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2\text{N}_2$, el calentamiento de estos con ácidos producen trialkilisoxazoles (ec. 55).



Otro ejemplo, es la formación de 3,5-diciclohexil-4-arilisoxazoles, por condensación de 1-ciclohexilnitrometano y aldehídos aromáticos en la

presencia de alcalis como hidróxidos o alcóxidos,¹⁹⁰ (ec. 56)



Nitroetano oxidado con persulfato de amonio produce pequeñas cantidades de trimetilisoxazol.¹⁸⁹

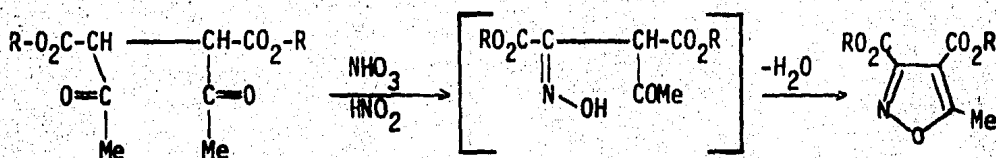
2.11 SINTESIS DE ISOXAZOLES CON COMPUESTOS INSATURADOS Y ACIDO NITRICO (NITROSO).

La acción de ácido nítrico sobre compuestos alifáticos es una reacción muy compleja, puesto que se acompañan muchas reacciones secundarias. La nitración es un proceso de oxidación en la que ocurre la reducción del ácido nítrico en sus óxidos de nitrógeno, y son los que actúan sobre los reactivos, así los productos de su oxidación y las estructuras obtenidas de la reacción y el modo de su formación son difícil de explicar. En la literatura algunos compuestos obtenidos por este método se ha reportado como estructuras desconocidas y también como derivados de isoxazol. Las primeras estructuras aisladas por este método son la EULITA y DISLITA obtenidas en 1852, de ácido citracónico y ácido nítrico. Este tipo de reacciones son discutidas en tres grupos que son:

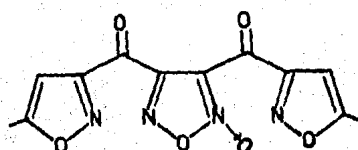
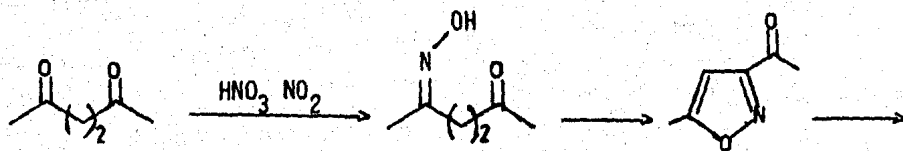
- a) de γ -dicarbonílicos y ácido nítrico
- b) de derivados etilénicos y ácido nítrico
- c) de derivados de acetileno y ácido nítrico

a) ISOXAZOLES DE γ -DICARBONILICOS Y ACIDO NITRICO:

El mecanismo de esta reacción probablemente involucra el ataque de ácido nítrico que es formado primeramente por la reducción del ácido nítrico, sobre un metileno o grupo metinil activado por la presencia de un grupo carbonílico $-CO-$, y subsecuentemente el cierre del anillo de el β -isonitrosocetona formado. En el proceso, puede haber eliminación de ciertos grupos tales como carbonilos y acetatos y formación de anillos de furaxona. Uno de los primeros ejemplos reportados es la formación del ester 5-metilisoxazol-3,4-dicarboxílico obtenido del ester diacetilsuccínico y ácido nítrico fumante, (ec. 57).

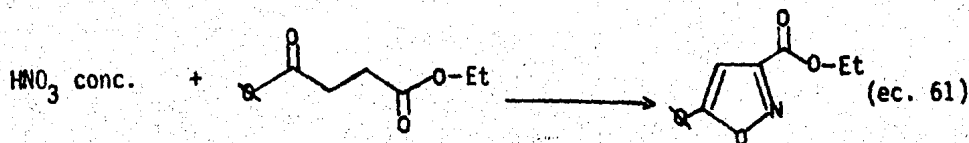
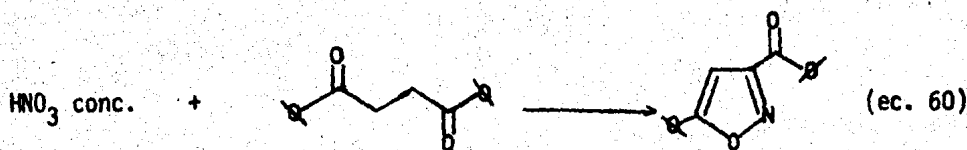
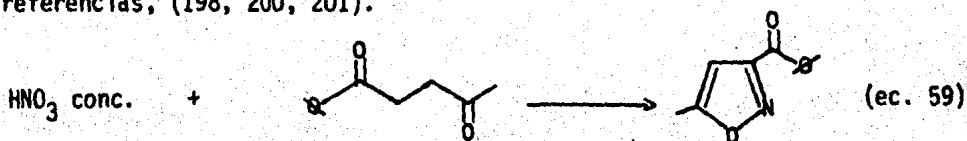


Otro ejemplo, es la reacción de ácido nítrico fumante con acetoniil acetona de la que se obtienen dos productos,¹⁹³ estos son 5-metil-3-acetil-isoxazol formado de la monoxima de acetoniilacetona, el segundo es un compuesto de fórmula $C_6H_4N_2O_3$, cuya estructura fue dada incorrectamente, posteriormente Quilico demostró que el compuesto tenía la fórmula $C_{12}H_8N_4O_6$, y dicho compuesto es, 5,5'-dimetil-3,3'-diisoxazolfuraxano. Este es formado de ácido nítrico con acetilmetilisoxazol probablemente por dimerización del intermediario óxido de nitrilo, que a su vez es formado de ácido acilnitrolico,^{193, 196} (ec. 58).



(ec. 58)

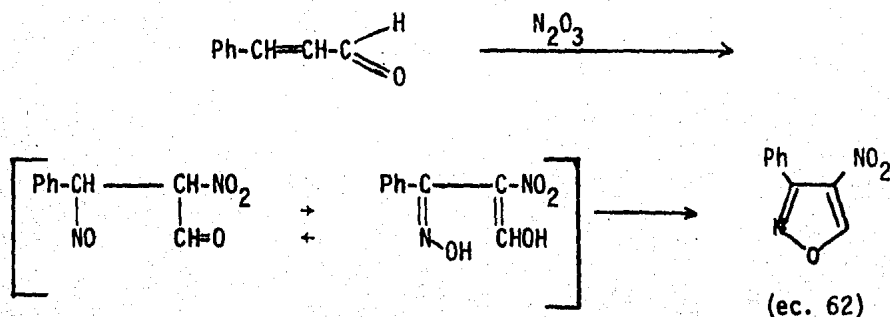
Otros ejemplos, son la reacción de ácido nítrico concentrado, con fenacilacetona para dar 5-metil-3-benzoilisoxazol;¹⁹⁷ 1,2-dibenzoil etano para dar 5-fenil-3-benzoilisoxazol;¹⁹⁸ el ester fenacilacetoacético para dar 5-fenilisoxazol-3-carboxilester¹⁹⁹ (ec. 59-61). Otros ejemplos estan dados en las referencias, (198, 200, 201).



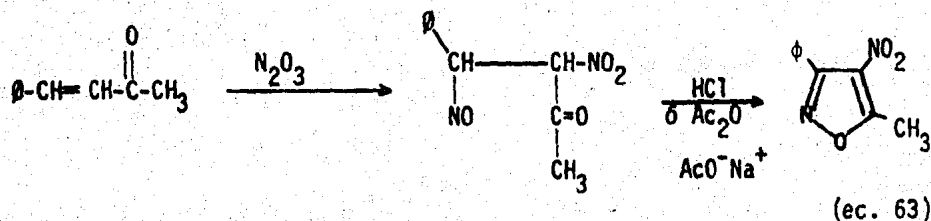
b) ISOXAZOLES DE DERIVADOS ETILENICOS Y TRIOXIDO DE NITROGENO O ACIDO NITRICO;

Los aldehidos y cetonas aromáticas α,β -insaturadas reaccionan con

trióxido de nitrógeno para dar monoximas de compuestos nitro- β -dicetonas, las cuales se transforman en isoxazoles fácilmente. Por ejemplo, en 1903 Wieland,²⁰³ obtuvo 4-nitro-3-fenilisoxazol de la reacción de cinnamaldehído con gases nitrosos, (ec. 62).



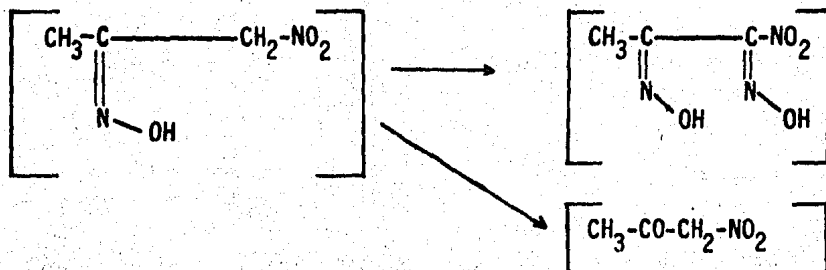
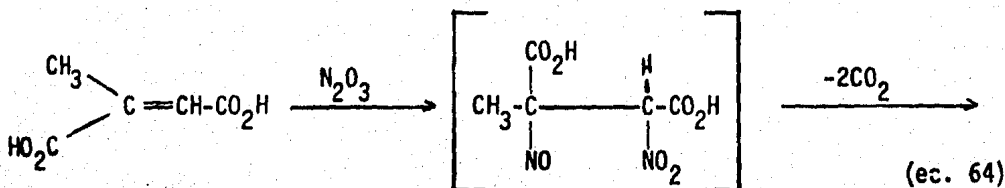
El tratamiento de benzalacetona con trióxido de nitrógeno en solución etérea, primeramente se forma la oxima de ω -nitro- ω -acetilacetofenona con otros productos, el calentamiento de la oxima con ácido clorhídrico o anhídrido acético/acetato de sodio, es transformado en 4-nitro-3-fenil-5-metilisoxazol,²⁰⁴ (ec. 63). Como subproducto se forma 4-nitro-3-(*p*-nitrofenil)-5-metilisoxazol.²⁰⁵



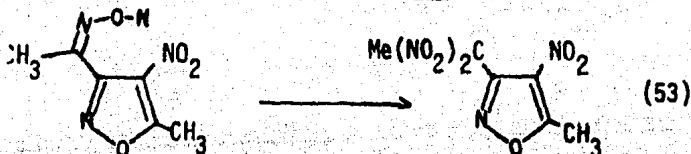
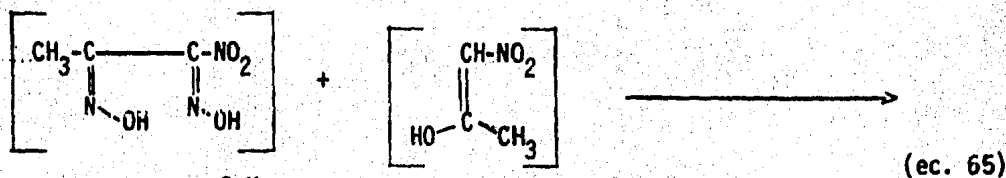
En 1852 Baup²⁰⁶ aisló dos productos sólidos cristalinos de fórmula $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7\text{N}_4$ (EULITA) y $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_6\text{N}_4$ (DISLITA), de la reacción de ácido nítrico concentrado y caliente con ácido citraconico. Posteriores estudios hechos por otros investigadores, demostraron que la eulita (53) y dislita (54), son compuestos nitroderivados, de 5-metil-3-etilisoxazol y 5,5'-di-

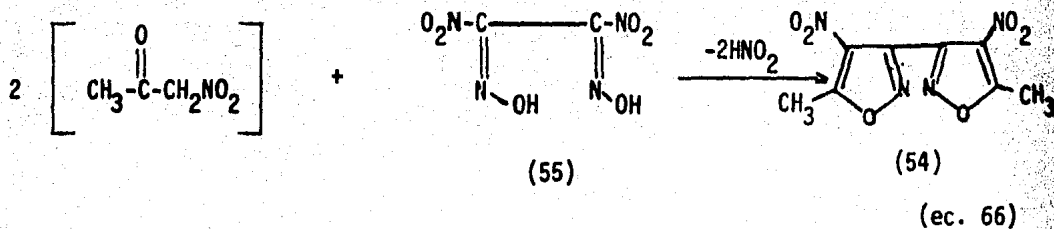
metil-3,3'-bis-isoxazol respectivamente.²⁰⁷⁻¹²

Es posible que la reacción principie con la adición de trióxido de nitrógeno, al doble enlace del ácido citracónico, (ec. 64).



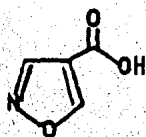
La oxima de nitroacetona (ver. ec. 64), puede ser transformada en eulita y dislita, (ec. 65). La dislita es formada de dos moléculas de nitroacetona y una molécula de ácido (hipotético) bis-nitrolico (55) el cual puede ser formado de nitroacetona, (ec. 66).





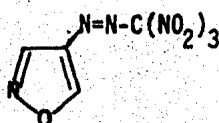
c) ISOXAZOLES DE DERIVADOS ACETILENICOS Y ACIDO NITRICO.

En 1901-1902 Baschier,²¹³ Mascarelli y Testoni,²¹⁴ burbujearon acetileno en ácido nítrico fumante a temperatura ambiente, de la que obtuvieron, nitroformo, un ácido sólido $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_3\text{N}$ (56), y un compuesto explosivo cristalino $\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_7\text{N}_6$ (57), cuando el acetileno contiene acetona en fase de vapor se obtienen además, dos cetonas $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_2$ (58) y $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_6\text{N}_4$ (59).¹⁶²⁻¹⁷⁰ El compuesto (60), asociado a estos se le obtienen a partir de (57) y dióxido de nitrógeno en un disolvente inerte ya sea por calentamiento y absoluta precaución o bien dejándolo por largo tiempo a temperatura ambiente.



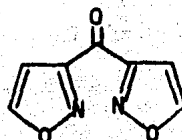
ác. isoxazol-3-carboxílico

(56)



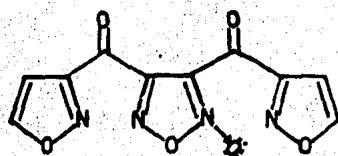
3-isoxazolazotri-nito-metano

(57)



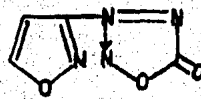
3,3'-diisoxazolcetona

(58)



3,3'-diisoxazolilfuraxano

(59)



(60)

La formación de estos compuestos se ha explicado con la adición de óxidos de nitrilo, ácido fulmínico y ácido nítrico al triple enlace de acetileno, así, por ejemplo el ácido isoxazol-3-carboxílico es formado como lo muestra el esquema de Wieland,^{224,227} (ec. 67).

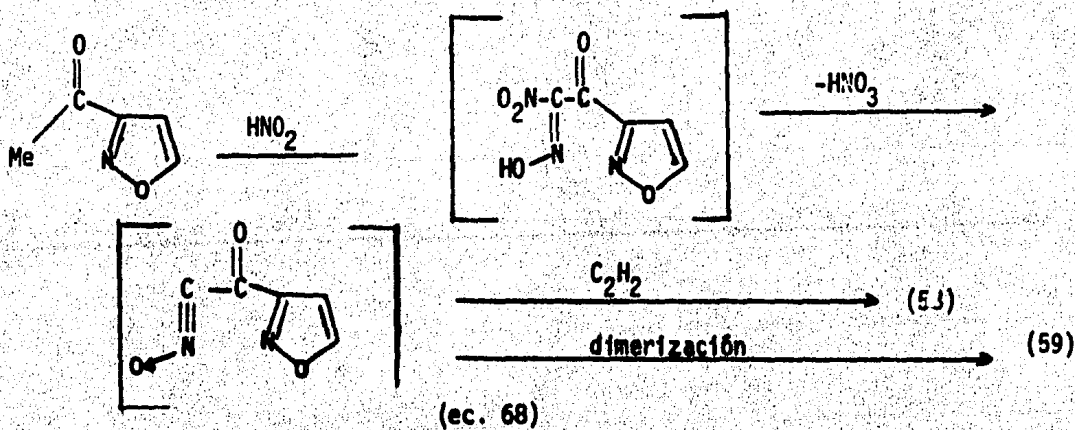
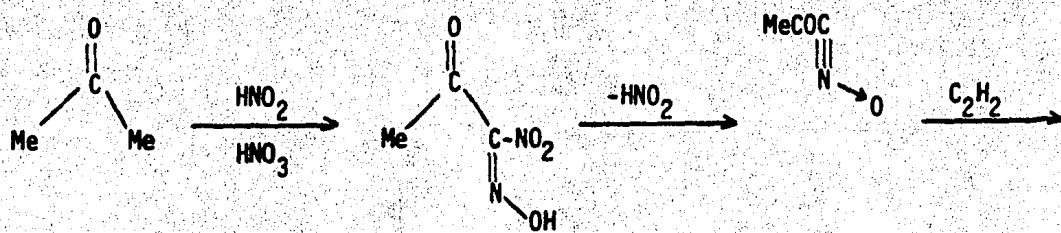
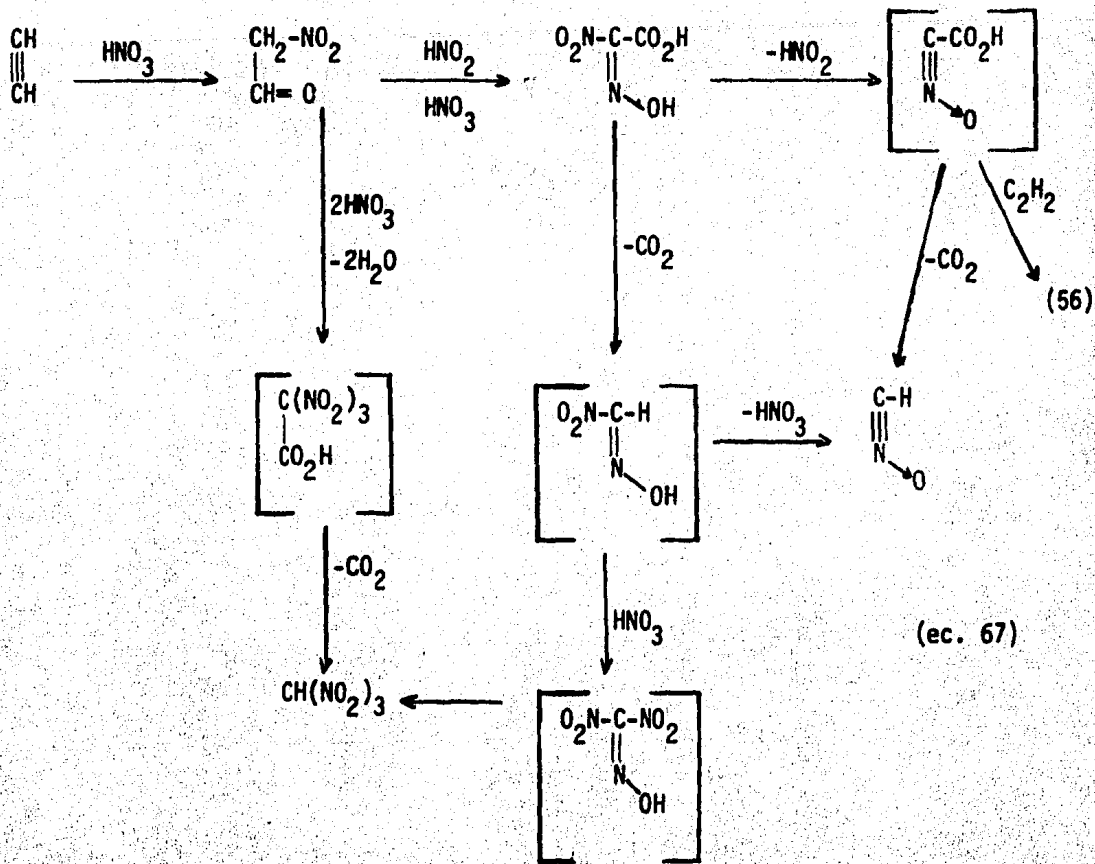
Experimentos de apoyo a este esquema, es la formación de ácido isoxazol-3-carboxílico de acetileno y etilnitroacetato a temperatura ambiente.²²⁶ 3,3'-diisoxazolilcetona, es formado de acetileno, acetona y ácido nítrico. (ec. 68).

Dos de los diferentes pasos del proceso se han explicado experimentalmente, una es la síntesis de 3-acetilisoxazol a partir del ácido acetilmetilnítrico con acetileno a temperatura ambiente y la síntesis de diisoxazolilcetona a partir de 3-acetilisoxazol y acetileno en solución de ácido nítrico.

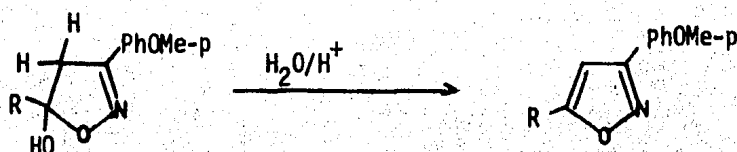
La formación de 3-isoxazolilazonitroformo es más compleja de explicar, ésta se puede sintetizar por copulación de cloruro de 3-isoxazolildiazonio con nitroformo.^{222,229}

2.12 SINTESIS DE ISOXAZOLES A PARTIR DE ISOXAZOLINAS:

Las Δ^4 -isoxazolininas (4,5-dihidroisoxazoles), pueden ser transformados en los correspondientes isoxazoles por oxidación con ácido crómico en solución de ácido acético. Claus²³⁰ obtuvo 3,5-difenilisoxazol de la correspondiente 4-hidroxisoxazolina. Según von Auwers;²³¹ la oxidación está limitada a las isoxazolininas, que contienen dos sustituyentes aromáticos en la posición -3 y -5. Se conocen muchos ejemplos de esta reacción, que son frecuentemente empleados para determinar las estructuras de las isoxazolininas obtenidas por diferentes métodos, principalmente de cetonas α,β -insaturadas e hidroxilamina (232,239).



Las 5-hidroxisoxazolininas, fácilmente eliminan agua para dar el correspondiente isoxazol, ejemplo 3-p-metoxifenil-5-hidroxi-5-fenilisoxazolinina²⁴¹ con agua o ácido dan el correspondiente isoxazol. La reacción ocurre tan fácilmente que las 5-hidroxisoxazolininas se deshidratan durante la saponificación de sus esteres,^{242,243} (ec. 69).



R= fenilo

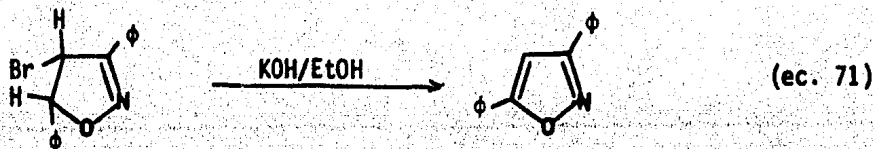
(ec. 69)

En el caso de las 4-hidroxisoxazolininas la deshidratación también ocurre fácilmente bajo la influencia de ácido sulfúrico. (ec. 70).



(ec. 70)

Las 4-haloisoxazolininas tales como 4-bromo-3,5-difenilisoxazol, son transformadas en isoxazoles por hidróxido de potasio alcohólico, eliminando haluros de hidrógeno,²⁴⁵ (ec. 71).

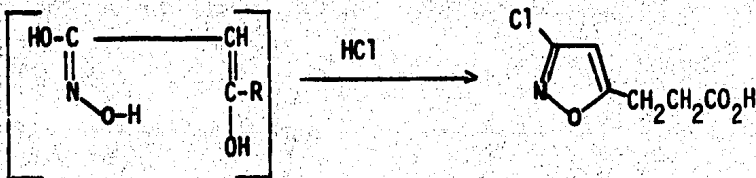
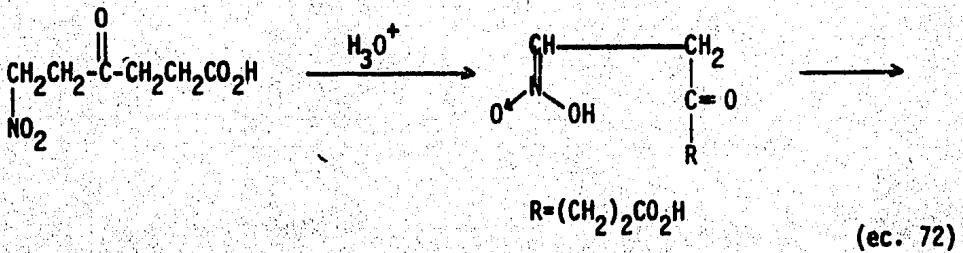


(ec. 71)

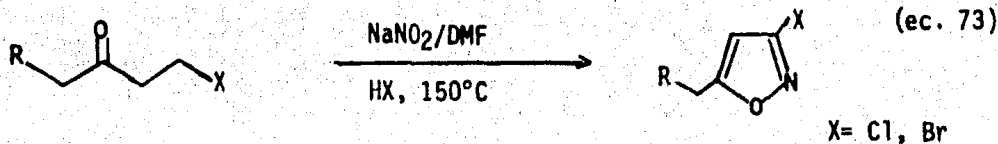
2.13 OTRAS SINTESIS DE ISOXAZOLES.

Hasta aquí se han descrito métodos generales de formación de isoxazoles, pero existen otros métodos de formación que tienen aplicación especial en algunos casos.

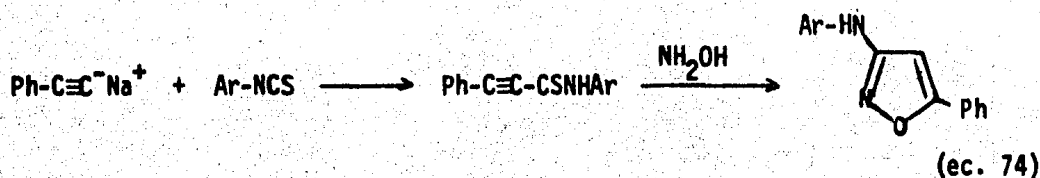
Thiele y Landers,²⁴⁶ por ejemplo calentaron ácido γ -ceto- ω -nitrocaproico con ácido clorhídrico y obtuvieron ácido 3-cloroisoxazolil-5-propionico — (ec. 72). Usando HBr fumante en lugar de HCl se obtiene ácido 3-bromoisoxazolil-5-propionico por un camino similar. También se le puede obtener por reducción del ácido nitrocetocaproico con cloruro estanoso y ácido clorhídrico.



También se ha observado que las β -nitrocetonas,²⁴⁷⁻⁴⁸ las cuales son fácilmente obtenidas de los correspondientes β -cloro o β -bromo cetonas y nitrito de sodio en dimetilformamida como disolvente, son convertidas en 3-haloisoxazoles cuando se calientan a 150°C con HCl ó HBr concentrado, (ec. 73).



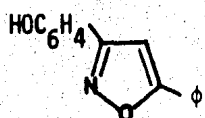
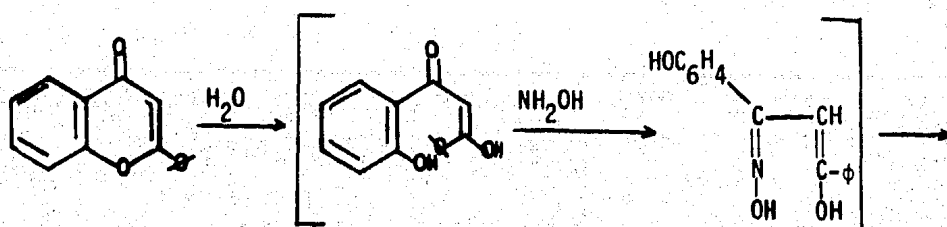
Los isotiocyanatos aromáticos se pueden condensar con fenilacetileno de sodio para dar, anilidas de ácido tioarilpropiolicas, las cuales son transformadas en 3-amilamino-5-fenilisoxazoles, (ec. 74) esta reacción da generalmente bajos rendimientos.²⁵⁰⁻⁵³



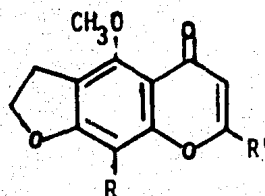
2.14 SINTESIS DE ISOXAZOLES A PARTIR DE OTROS HETEROCICLICOS:

Como se mencionó en el inicio del capítulo algunos heterocíclicos pueden conducir a la formación de isoxazoles, estos se basan en compuestos que contienen el esqueleto -C -C -C -N -O-, e involucran la ruptura del heterocíclico, cierre del anillo de isoxazol. De estos métodos de formación de isoxazoles existen pocos ejemplos, uno de los primeros ejemplos es:

a) De derivados de flavona e hidroxilamina/ácido clorhídrico en solución de piridina.²⁵⁴ La reacción involucra la ruptura hidrolítica del anillo de pirona y ciclización de la primera oxima formada (ec. 75). La estructura (61) presenta el mismo comportamiento,²⁵⁵
 R=OCH₃; H; H; R= CH₃ : CH₂OH.



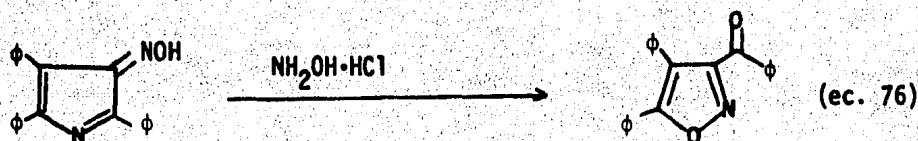
(ec. 75)



(61)

R=OCH₃, H, HR'=CH₃, CH₃, CH₂OH

b) De isonitrosopirroles y ácidos. Los β -isonitrosopirroles α,α' -disustituidos y α,α',β -trisustituidos²⁵⁶ son transformados en 3-acilisoxazoles por calentamiento, o por ácidos minerales diluidos, (ec. 76)

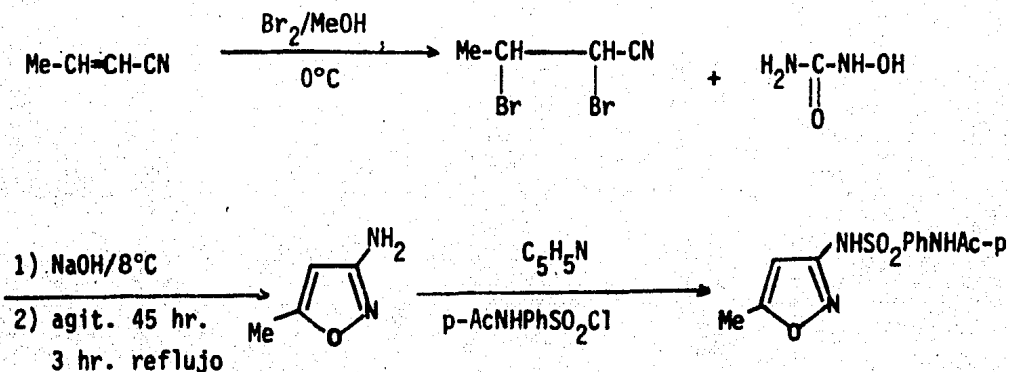


(ec. 76)

2.15 SINTESIS DE ISOXAZOLES CON NITRILOS α,β -DIHALOGENADOS O β,γ -INSATURADOS Y N-HIDROXIUREA.

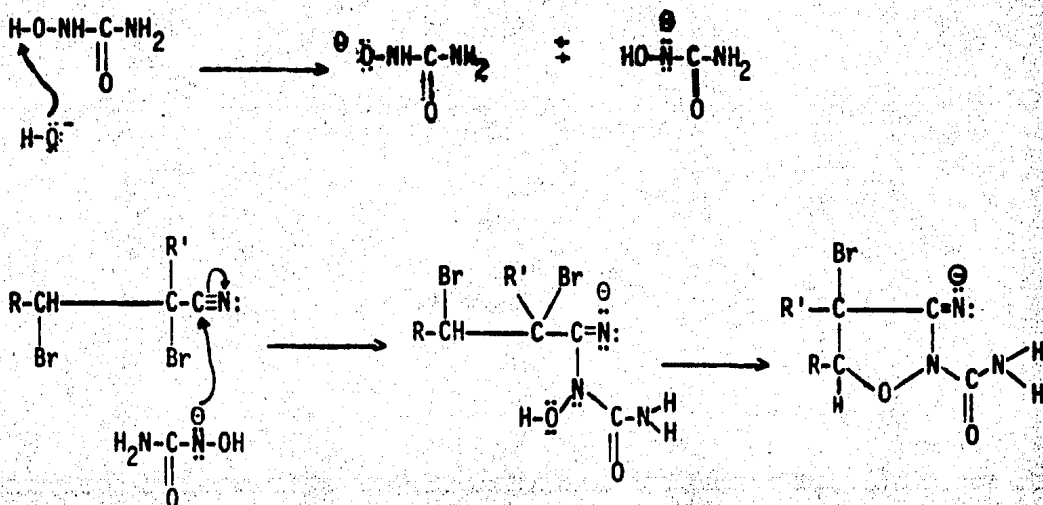
La síntesis de isoxazoles por este método es muy reciente, y es de gran utilidad en síntesis de isoxazoles,²⁵⁷⁻⁵⁸ 5-sustituidos ó 4,5-disustituidos, teniendo un grupo amino en la posición-3. Estos se pueden obtener

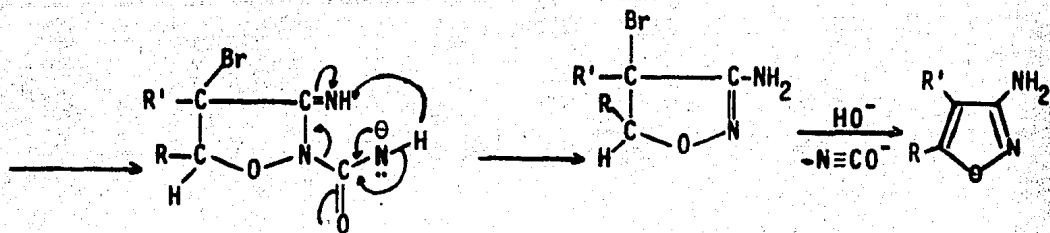
de compuestos nitrilos α,β -dihalogenados o β,γ -insaturados que se ciclizan en medio alcalino con N-hidroxiurea para dar isoxazoles que sirven como intermediarios en la preparación de sustancias quimioterapéuticas. Algunos ejemplos se muestran en las (ecs. 77 y 78).



(ec. 77)

El mecanismo de la reacción puede ser como se muestra en la ec. 78





R, R' pueden ser H, Me, Et, n-propil etc.

COMPORTAMIENTO QUIMICO DE LOS ISOXAZOLES

CAPITULO 3

En anillo de isoxazol tiene un comportamiento químico muy característico. La estabilidad hacia reactivos capaces de producir ruptura del anillo es extremadamente variable y depende del número de sustituyentes sobre el anillo, y la naturaleza química de estos.

Las posiciones (3-, 4-, y 5-), útiles para la sustitución muestran diferente comportamiento, así, el grupo CH de la posición -4 presenta características de tipo bencenoide, así por ejemplo los grupos nitro, halógenos y sulfo, pueden ser introducidos en esta posición por reacciones de sustitución electrofílica, similares a los sistemas de tipo aromático.

El hidrógeno de la posición -3 exhibe marcada tendencia a participar en forma de protón, estos son fácilmente isomerizados en frío por reactivos alcalinos a derivados cianocarbónicos.

Los isoxazoles con la posición -5 libre muestran gran estabilidad a los alcalis en frío y son solo atacados con alcalis en caliente.

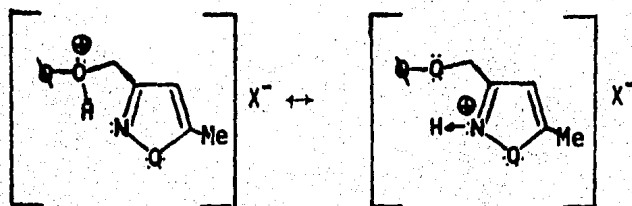
Los isoxazoles 3,5-disustituídos y los 3,4,5-trisustituídos ya sean alquil o aril o bien alquil-aril, son extremadamente estables hacia los reactivos básicos.

3.1 PROPIEDADES BASICAS:

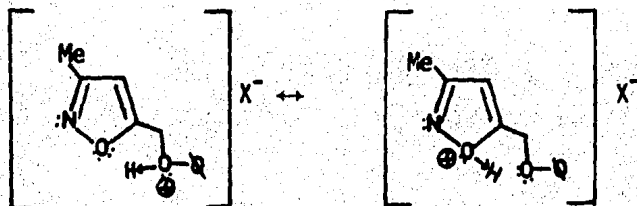
Los isoxazoles son bases débiles, su constante de disociación en solución acuosa es de ($pK_b = 12.0$), mas alta que el pirazol ($pK_b = 11.5$), pero

mas baja que la del pirrol ($pK_b = 13.6$). No son disueltos por ácidos minerales diluidos y en general no dan una sal definida aislable. Sin embargo el isoxazol, los monometil, dimetil y trimetilisoxazoles y algunos aril y arilálquilisoxazoles forman productos de adición con sales de metales de transición como son de cadmio, mercurio,²⁵⁹⁻⁶⁶ oro y platino. propiedad que es utilizada frecuentemente para su aislamiento y purificación.

El carácter básico y la estabilidad de las sales formadas, se atribuye la formación de los iones quelato oxonio y amonio que estan en resonancia, (ec. 79).



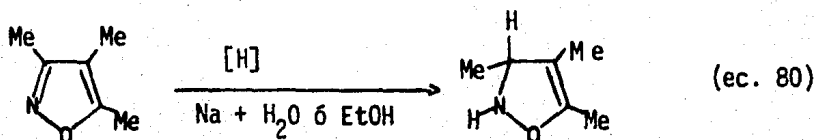
(ec. 79)



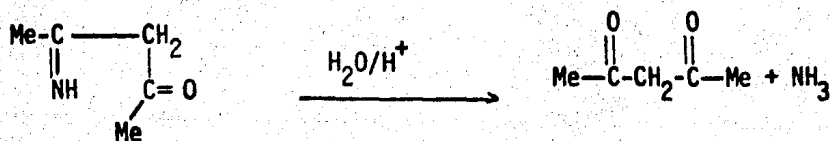
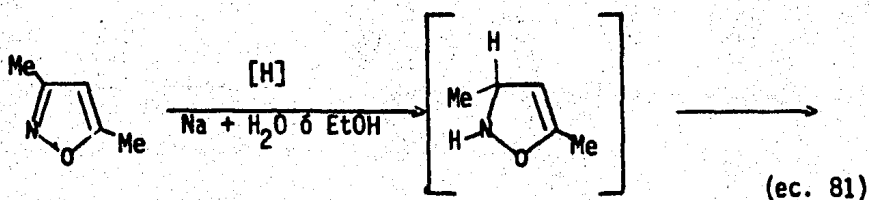
3.2 ACCION DE AGENTES REDUCTORES:

Los isoxazoles pueden ser reducidos a Δ^2 -isoxazolinas, en éter humedo con sodio metálico, el compuesto dihidro formado, es rápidamente descompuesto por ácido o agua caliente con amoniaco ó ácido acético y metil-

etilcetonas, según sea el compuesto de isoxazol por ejemplo Dunstan y Dymond, obtuvieron trimetil- Δ^2 -isoxazolina (ec. 80) a partir de trimetil-isoxazol²⁵⁹ en éter humedo con sodio.

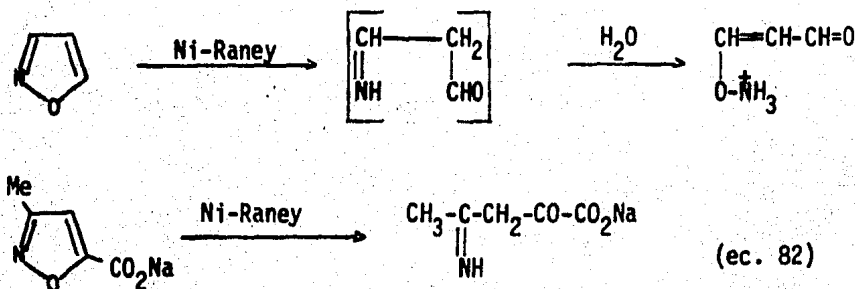


Claisen²⁶⁷ redujo similarmente 3,5-dimetilisoxazol a la correspondiente Δ^2 -isoxazolina, la cual es fácilmente hidrolizada por ácidos diluidos y en frío a amoníaco y acetilacetona. El concluyó además por sus experimentos que la reducción de los isoxazoles es acompañada por ruptura del anillo, y que las Δ^2 isoxazolininas formadas no son muy estables, (ec. 81).

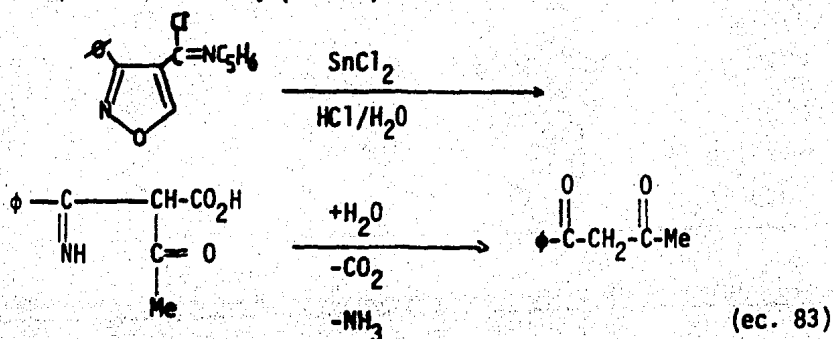


Los isoxazoles cuando son reducidos en alcohol con sodio y tratados con cloruro ferrico dan color rojo-violeta o azul (llamada reacción de isoxazolinas), que se debe a la forma enolica de la dicetona puesta libre de su iminoderivado por ácidos.

Los isoxazoles pueden ser convertidos cuantitativamente en imino dicetonas por hidrogenación catalítica en solución acuosa o alcohólica con níquel-Raney, generalmente se hace a presión y temperatura ambiente,²⁶⁸ por ejemplo el isoxazol da la sal de amonio de malondialdehído (ec.82): 3-metilisoxazol-5-carboxilato de sodio es transformado formando al ácido α -imino-acetoxálico, (ec. 82).



Los imino derivados son fácilmente hidrolizados a dicetonas por ácidos minerales diluidos, reacción que puede ser útil para preparar ciertos compuestos β -dicarbonílicos. Algunos isoxazoles se pueden reducir y abrir con cloruro estanoso y ácido clorhídrico por ejemplo el cloruro de 4-N-fenilímido-3-fenil-5-metilisoxazol da el correspondiente compuesto β -dicarbonílico, (ec. 83).



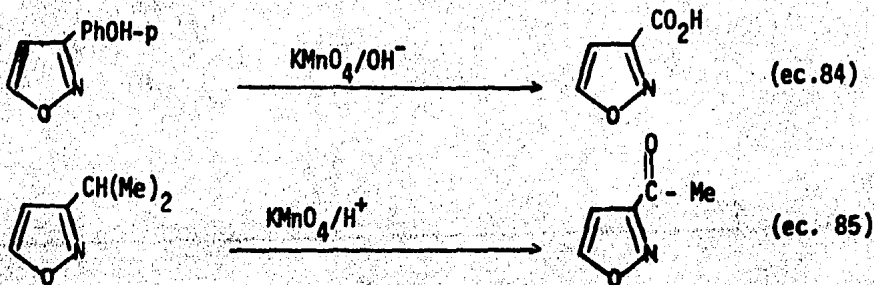
3.3 ACCION DE AGENTES OXIDANTES:

Generalmente el anillo de isoxazol es estable a la acción de agentes oxidantes tales como ácido crómico, nítrico y permanganico. Sin embargo el comportamiento del anillo depende de la posición de los sustituyentes, por ejemplo las isoxazolininas con sustituyentes aromáticos en las posiciones 3 y 5 son convertidos en los correspondientes isoxazoles con ácido crómico. Los isoxazoles sustituidos en la posición -3 son mas estables a la acción de agentes oxidantes alcalinos. Los que tienen la posición -3 libre son fácilmente atacados y sufren rearrreglos a cianocetonas.

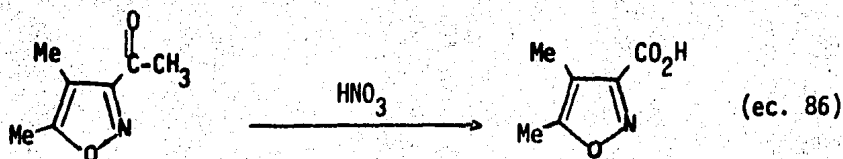
No hay ejemplos reportados en la literatura de producción de ácidos isoxazolcarboxílicos por la oxidación de metil o arilisoxazoles, bajo condiciones vigorosas. Isoxazoles que contienen cadenas insaturadas o funciones oxígeno (alcoholes, aldehídos, cetonas, etc.), se pueden transformar a los correspondientes ácidos carboxílicos por el tratamiento con diferentes agentes oxidantes, así:

El permanganato alcalino,²⁶⁹⁻⁷³ se ha utilizado en la oxidación de 3-(β -estiril)-isoxazol-4,5-dicarboxílico para dar ácido isoxazotricarboxílico; el 3-(*p*-hidroxi-fenil)-isoxazol, es oxidado a isoxazol-3-carboxílico, (ec. 84).

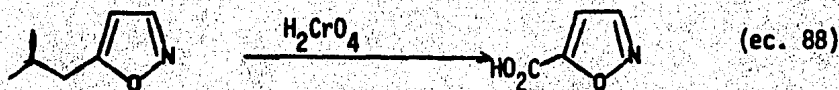
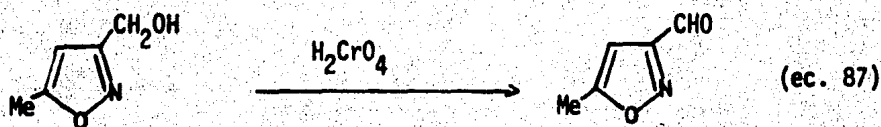
Permanganato ácido, se ha utilizado,²⁷⁴⁻⁷⁷ en la oxidación de 3-isopropenilisoxazol a 3-acetilisoxazol, (ec. 85).



Acido nítrico, se ha utilizado,²⁸⁵⁻⁸⁶ en la oxidación de 3-acetil-4,5-dimetilisoxazol a 4,5-dimetilisoxazol-3-carboxílico, (ec. 86).



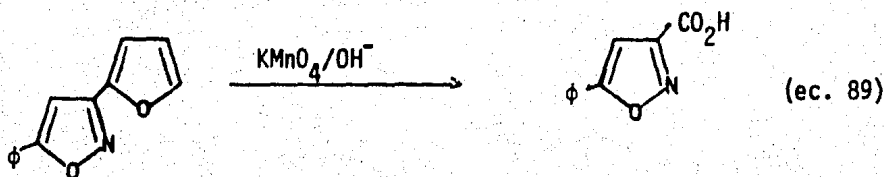
Acido crómico es utilizado,²⁷³⁻⁸³ en la oxidación de 3-hidroximetil-5-metilisoxazol a 5-metil-3-carbaldehído; 5-isobutenilisoxazol al correspondiente ácido carboxílico, (ecs. 87 y 88), entre otros.



Los perácidos,²⁸⁷ también se ha utilizado en la oxidación de algunos isoxazoles sustituidos.

La oxidación de isoxazoles que contienen sustituyentes heterocíclicos, depende de la naturaleza del heterocíclico, de la presencia del sustituyente y del tipo de agente oxidante empleado. Así, por ejemplo el ácido 3-isoxazolilfurazanacético, el anillo de isoxazol es atacado para dar ácido carboxifurazanacético,²⁸⁸ en los pirazolilisoxazoles, el

sistema de pirazol es mas resistente a la oxidación, el 3-furil-5-fenil-isoxazol el furano es atacado para dar 5-fenilisoxazol-3-carboxílico, (ec. 89).

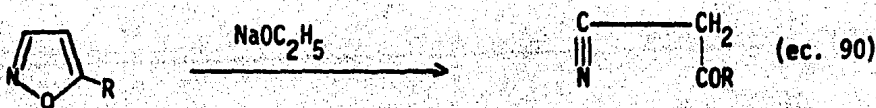


De especial interés desde el punto de vista estructural es la ozonólisis del anillo de isoxazol, ya que sirve para determinar la estructura de los isoxazoles obtenidos. Los sustituidos dan monoximas de acil derivados de α -dicetonas como resultado de la ruptura del doble enlace-4,5. Determinando la estructura y configuración de la oxima obtenida, se puede establecer la estructura del isoxazol obtenido, así por este método se ha podido establecer algunas estructuras de triarilisoxazoles.²⁸⁹⁻⁹⁰

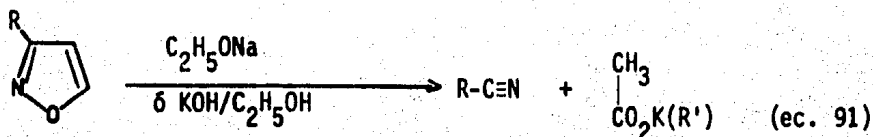
3.4 COMPORTAMIENTO FRENTE A ALCALIS Y ALCOXIDOS.

Los isoxazoles, frente a hidróxidos, alcóxidos y otros reactivos básicos muestran una gran variedad en sus reacciones.

Los isoxazoles -5-monosustituidos son fácilmente isomerizados por alcóxidos a temperatura ambiente, en compuestos α -cianocarbonilos,²⁶⁷⁻²⁹⁵ (ec. 90). El mismo isoxazol da cianoacetaldehído.²⁶⁰



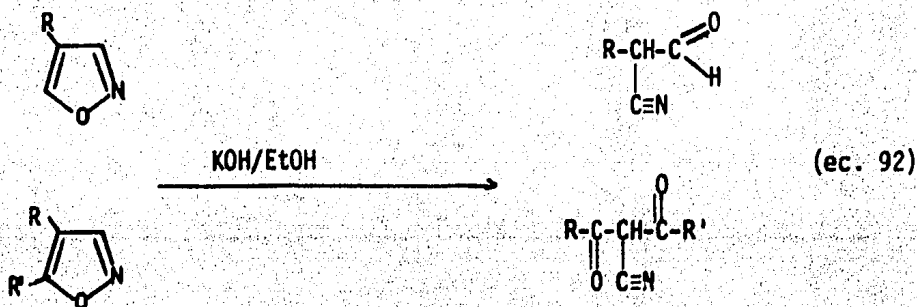
Los isoxazoles 3-monosustituídos son mucho más estables hacia los alcóxidos, o hidróxidos de potasio o sodio en solución alcohólica, pero si son atacados con calentamiento prolongado. Las uniones nitrógeno-oxígeno y los átomos de carbono C₃-C₄ son abiertos para formar ácido acético (o su ester) y el nitrilo o la correspondiente amida.²⁶⁰⁻⁶¹ (ec. 91).



Los 3-metilisoxazoles reaccionan con etóxido de sodio para dar acetato de etilo y acetonitrilo, la reacción puede ser formulada como adición 1,4- de la molécula de etóxido seguida de ruptura del anillo.

Los 3,5-disustituídos y 3,4,5-trisustituídos tales como 3,5-dimetil, 3,5-difenil y trimetilisoxazoles muestran gran estabilidad hacia los alcóxidos y alcalis y no son afectados por tratamiento prolongado bajo condiciones drásticas.

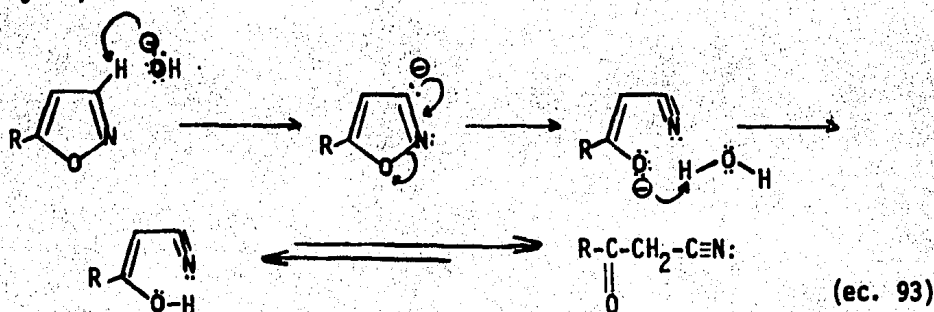
Los isoxazoles 4-monosustituídos y 4,5-disustituídos presentan un comportamiento muy similar, a los isoxazoles 5-monosustituídos, dando respectivamente α -cianoacetaldehídos y 2-ciano-1,3-dicetonas disustituídas. Algunos ejemplos son, 4-metil; 4-carboxi o carboetoxi;^{291,292} 5-metil-4-etil;²⁶³ cloro; bromo,²⁹³ sulfo o sulfonamidas²⁹⁴ isoxazoles, (ec. 92). Algunas veces el nitrilo es hidrolizado al ácido.



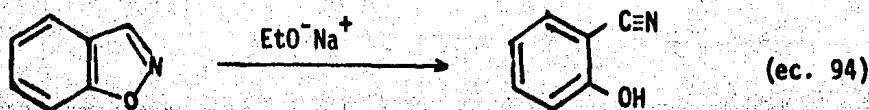
Muchos datos adicionales se ha acumulado desde los primeros reportes dados por Claisen sobre el tratamiento de los derivados de isoxazol hacia reactivos alcalinos, estos resultados son considerados en las tres siguientes secciones.

a) DERIVADOS CON LA POSICION-3 LIBRE:

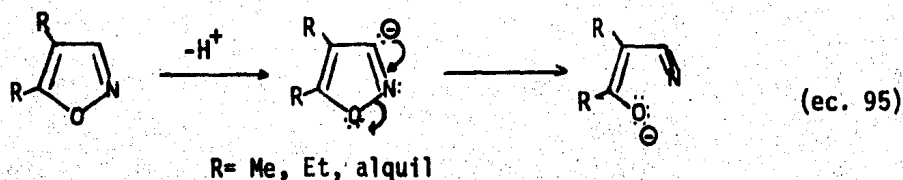
Como se mencionó los isoxazoles con la posición -3 libre son atacados por alcóxidos o alcalis en frío, los 5-sustituídos con la posición -3 libre son isomerizados en frío a compuestos ciano carbonilos cuantitativamente en algunos casos. Algunos ejemplos reportados son los siguientes: isoxazoles en donde el 5-sustituyente es, etil; n-propil; isobutenil;²⁹⁵ isopropenil; metilisopropenil; β -estiril;²⁹⁶ hidroximetil; hidroxipropil;²⁹⁴ acetil;²⁹⁷ carboxi o carboetoxi; carboxamido;²⁹⁸ compuestos de isoxazol que tienen sustituyentes en las posiciones -4 y 5, y la posición -3 libre son también isomerizados por ejemplo el indoxano da ciano fenol. (ecs. 93 y 94).



R= puede ser cualquier grupo de los mencionados.

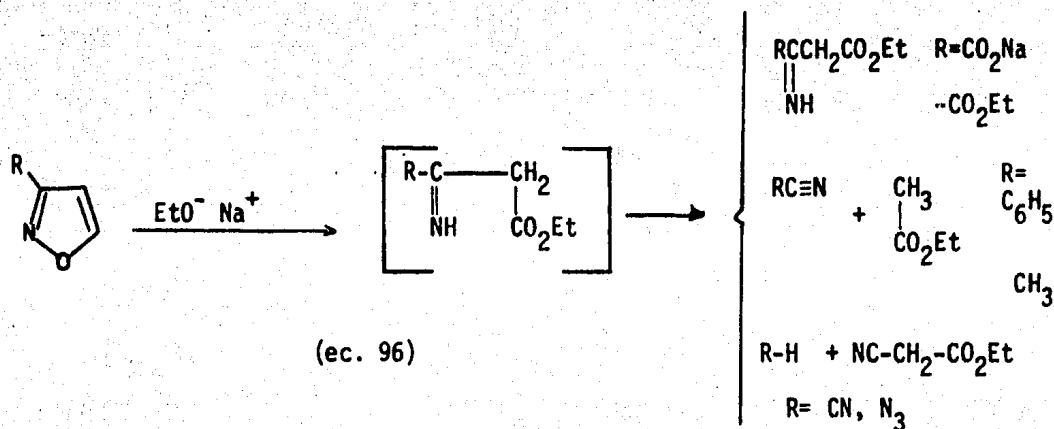


Un estudio sobre la cinética de la isomerización de 5-metil-, 5-fenil-, y 4,5-dimetilisoxazoles en medio alcalino ha mostrado que la reacción es de primer orden con respecto a la concentración del hidróxido.³⁰⁰ Es probable que la facilidad de ruptura de los isoxazoles 3-insustituídos este relacionada a la facilidad de protonación del átomo de hidrógeno en la posición -3 y la estabilización del ion enolato por resonancia del β -cetonitrilo producido, (ec. 95).

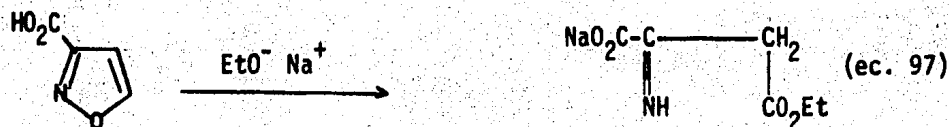


b) DERIVADOS CON SUSTITUYENTES EN LA POSICION -3 Y LA POSICION -5 LIBRE:

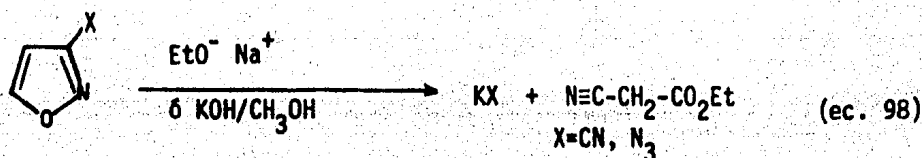
Los isoxazoles 3-sustituídos con la posición -5 libre exhiben una remarkable variedad en su comportamiento hacia alcalis, la naturaleza del sustituyente en la posición -3 gobierna el curso de la reacción. Generalmente los alcóxidos o alcalis (KOH y NaOH), en solución alcohólica atacan los isoxazoles 3-sustituídos solamente por calentamiento, pero en algunos casos la reacción tiene lugar a temperatura ambiente. Su comportamiento puede resumirse por el siguiente esquema, (ec. 96).³⁰⁵ En cada caso la reacción involucra la adición de una molécula de etóxido de sodio, la ruptura del isoxazol, y la formación del derivado imino.



Por ejemplo la sal del ácido isoxazol-3-carboxílico por calentamiento corto con etóxido de sodio, da la sal de sodio del ester imino oxalacético, (ec. 97).



Otros ejemplos son, 3-ciano y 3-azidoisoxazol,³⁰¹⁻³⁰² tratados con etóxido de sodio o hidróxido de potasio-etanol, dan el ester cianoacético y cianuro de potasio ó la azida de potasio, (ec. 98), respectivamente.



Sin embargo pueden presentarse tres casos posibles:

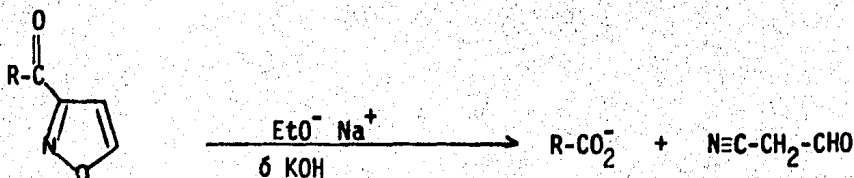
b.1) Los imino derivados son estables en la presencia de alcóxido, y es aislado en estado libre o como su sal de sodio. Los ácidos diluidos convierten rápidamente los imino derivados en el correspondiente ester β -cetónico $R-CO-CH_2-CO_2Et$ por eliminación de amoniaco.³⁰⁴

b.2) Los derivados imino no son estables bajo las condiciones de los experimentos y es abierto en el nitrilo y esteracético (o ácido).

b.3) Los derivados imino no son estables bajo las condiciones de la reacción y son abiertos para dar el ester cianoacético y la azida de sodio o cianuro.

c) 3-ACILISOXAZOLES.

Los 3-acilisoxazoles son mas fácilmente atacados por alcóxidos de sodio o hidróxidos, (ec. 99), por ejemplo, el 3-acetilisoxazol da ácido acético y cianoacetaldehído; 3,3'-diisoxazolilcetona es cuantitativamente descompuesto por hidróxido de potasio acuoso y a temperatura ambiente al ácido isoxazol-3-carboxílico y cianoacetaldehído. Este tipo de rupturas también ocurre con compuestos 4- y 5- sustituidos -3-acilisoxazoles,^{305, 306} pero la reacción es mas lenta.

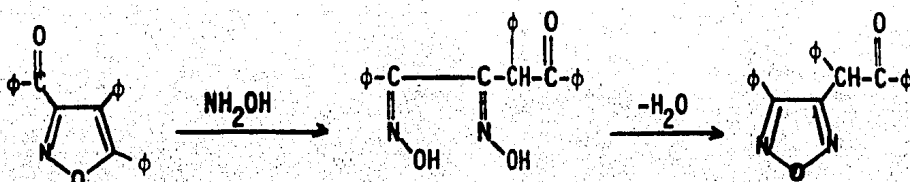


(ec. 99)

3.5 ACCION DE AMONIACO, HIDROXILAMINA, HIDRACINA, AMINAS AROMATICAS E HIDRACINAS.

Los anillos de isoxazol son generalmente estables a los reactivos básicos como amoniaco, hidroxilamina y otros derivados de nitrógeno básicos, excepto en la presencia de sustituyentes que incrementan la sensibilidad o cuando las condiciones empleadas son muy drásticas, así, el 3-metil-5-fenilisoxazol es transformado en 3-metil-5-fenilpirazol por calentamiento en amoniaco alcohólico en un tubo sellado a 240°C.³¹

La reacción de derivados de isoxazol con hidroxilamina o cloruro de hidroxilamina, producen derivados de furazano, por ejemplo, la reacción de cloruro de hidroxilamina con 3-acilisoxazoles dan furazancetonas,³²⁻³⁵ (ec. 100).



(ec. 100)

5-fenil-3-benzoilisoxazol da fenilfenacilfurazano; 3-benzoil-5-metil-isoxazol da fenilacetoniifurazano; 3,3'-diisoxazolilcetona con hidroxilamina a reflujo prolongado da 3-isoxazolilfurazanacetaldoxima.

La reacción de isoxazoles con fenilhidracinas dan derivados de pirazol, las condiciones requeridas varían considerablemente con el tipo de sustituyente en el anillo de isoxazol. Los 5-metilisoxazoles son transformados en 1-fenil-3-metil-5-aminopirazol.³⁷⁻³⁸ Los ácidos isoxazol-3-

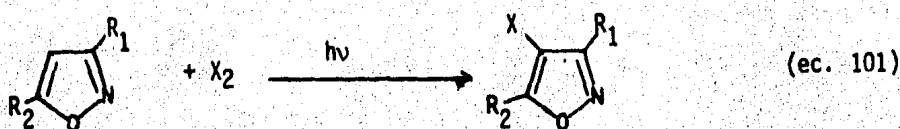
carboxílicos que contienen un grupo alquil o aril en la posición -5, se descarboxilan con fenilhidracina,³²⁷⁻²¹ por ejemplo 5-fenilisoxazol-3-carboxílico da 1,3-difenil-5-aminopirazol. Los 4-nitroisoxazoles dan 1-fenil-4-nitropirazoles.³²²

Se ha observado que la hidracina reacciona más rápidamente que la fenilhidracina, otros ejemplos de conversión de isoxazoles en pirazoles son, 4-nitro-5-metilisoxazol da 3-metil-4-nitro-5-amino-pirazol; 3,5-dimetil-4-nitroisoxazol da 3,5-dimetil-4-nitropirazol; el ácido isoxazol-3-carboxílico con hidracina y en la presencia de cobre produce el correspondiente ácido de pirazol.³²³

Los aminopirazoles son convertidos en pirazolonas,³²⁴⁻²⁵ (ver cap. VI sobre estas reacciones).

3.6 ACCION DE HALOGENOS:

Se ha investigado la cloración y bromación de isoxazoles de 3-metil, 5-metil y 3,5-dimetil,²⁹⁸ y se observó que hay adición de cloro y bromo a temperatura ambiente y luz difusa, para dar dihaluros de isoxazol, los cuales por calentamiento o exposición directa de luz solar son convertidos a isoxazoles monohalogenados. (ec. 101).



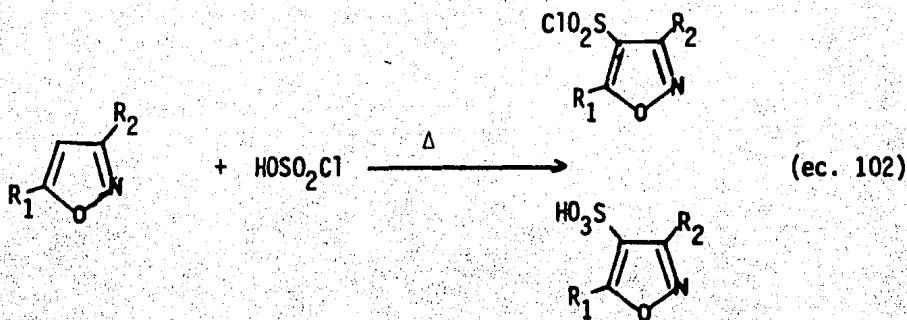
X= Cl ó Br

R₁ y R₂= pueden ser H; Me; Et; Ph

La cloración de isoxazoles que contienen cadenas insaturadas se obtienen ambos productos halogenados en el anillo y la cadena.²⁷⁶ En el caso de isoxazoles que contienen el anillo de benceno, se producen derivados clorados o bromados en el anillo de benceno.³²⁴ (ver Cap. IV, 4.6)

3.7 ACCION DE ACIDO CLOROSULFONICO:

El anillo de isoxazol es resistente a la sulfonación, sin embargo, por calentamiento prolongado con ácido clorosulfónico, los 5-metil, 3-metil y 3,5-dimetilisoxazoles son convertidos en una mezcla de ácido sulfónico y el correspondiente sulfocloruro.^{299 326} (ec. 102).

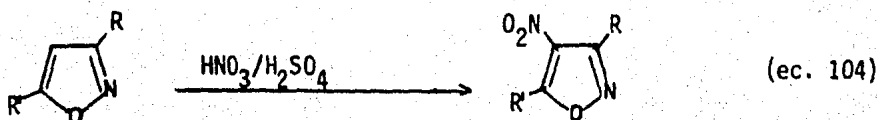
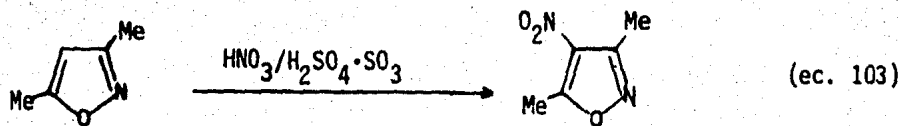


R₁ y R₂ = H; Me; Et;

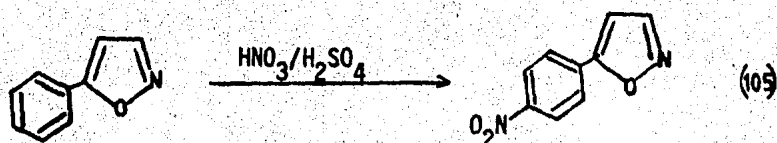
3.8 COMPORTAMIENTO FRENTE A ACIDO NITRICO Y MEZCLA DE ACIDOS:

El primer ejemplo de nitración directa de un derivado de isoxazol fue reportado por Morgan y Burgess,³²⁸ prepararon 4-nitro-3,5-dimetil-isoxazol por tratamiento del dimetilisoxazol por tratamiento del dimetil-isoxazol con mezcla ácida en baño de vapor. La nitración de los 5-metil y 3-metilisoxazoles dan resultados similares,³²⁹ con ácido nítrico y sulfúrico fumante (SO₃ al 20%) a 60-80°C. El grupo nitro entra en la

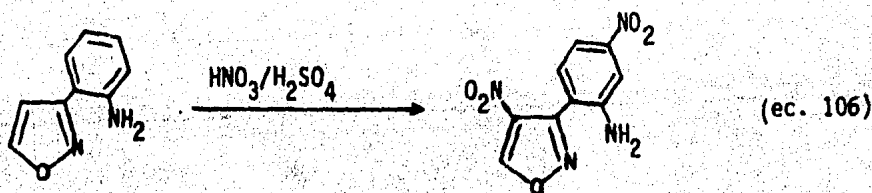
-4 si las otras posiciones están sustituidas. (ecs. 103 y 104). De los dos isómeros 3 ó 5 alquilisoxazoles, reacciona más rápido el isómero -3



La nitración de los arilisoxazoles da derivados que contienen el grupo nitro en el anillo de benceno, aun cuando la posición -4 del anillo de isoxazol este libre, así, por ejemplo, el 3-fenilisoxazol y 3,5-difenilisoxazol dan 3-(p-nitrofenil) isoxazol y 3,5-di(p-nitrofenil)-isoxazol respectivamente.³⁸⁰ (ec. 105).

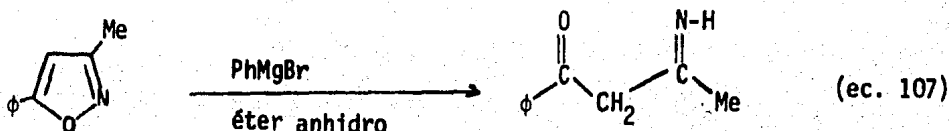


Los 3-anilinoisoxazoles con la posición -4 libre son nitrados ambos anillos, de isoxazol y benceno.³²⁷ Si la posición del anillo de benceno en para está ocupada por otro sustituyente, este no se nitra (ec. 106).

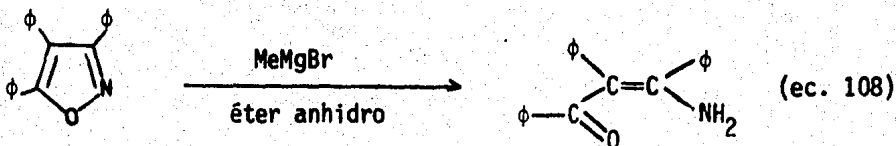


3.9 ACCION DEL REACTIVO DE GRIGNARD:

El reactivo de Grignard ataca el anillo de isoxazol, con formación de productos de ruptura del anillo similares a los producidos por otros reactivos alcalinos, puede considerarse como una ruptura reductiva de la unión nitrógeno-oxígeno, similar a el producido por sodio metálico y alcohol¹⁰ o por hidrogenación catalítica con níquel-Raney. Así, por ejemplo, el 3-metil-5-fenilisoxazol con bromuro de fenil magnesio en solución éterea da el derivado imino de benzoilacetona,²⁶² (ec. 107).



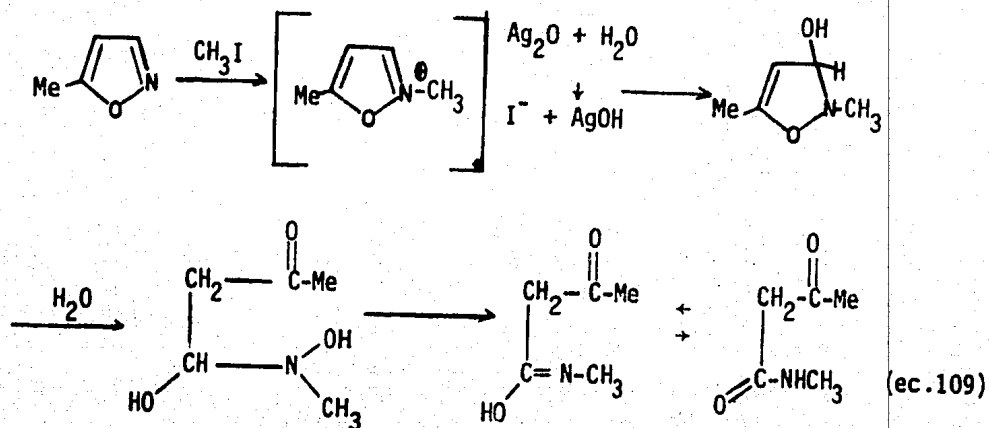
El trifenilisoxazol es atacado por solución de bromuro de fenilmagnesio o yoduro de metil magnesio, para dar α -amino- α' -benzoilestilbeno,²⁹¹ (108).



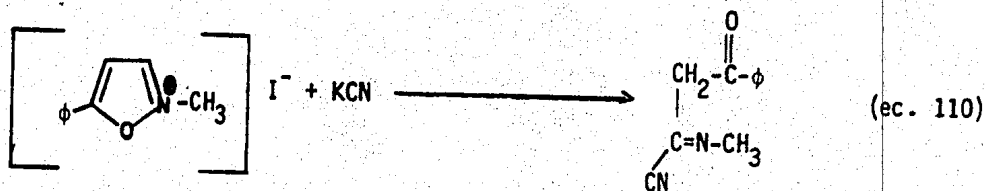
3.10 ACCION DE IODUROS Y SULFATOS.

Algunos alquil, arilisoxazoles dan productos de adición con yoduros de alquilo,²⁶⁷ y con dimetilsulfato, así, el 5-metilisoxazol con yoduro de metilo a 100°C se obtiene un compuesto cristalino (metoyoduro), el

cual es convertido en N-metilacetoacetamida por óxido de plata. (ec.109).²⁶¹



Con sulfato de metilo a 70°C se forma un metosulfato similar al yoduro, así por ejemplo el 5-fenilisoxazol,³³⁶ se comporta similarmente y el metosulfato N-metil-5-fenilisoxazol formado es muy reactivo, ya que un gran número de sales de ácidos orgánicos y α - y β -cetoácidos, α -aminoácidos, fenoles, cianuros, cianatos y otros compuestos se adicionan a estos.³³¹⁻³³⁴ (ec. 110)



Un gran número de sales complejas de hierro de N-alquitriarilisoxazoles se pueden obtener por calentamiento de trifenilisoxazoles y sus homólogos de alquisulfatos seguida por adición de cloruro férrico y ácido clorhídrico.^{291,335} Estas sales son compuestos cristalinos amarillos de punto de fusión definido, ligeramente solubles en agua y solubles en solventes orgánicos.

DERIVADOS DE ISOXAZOL

CAPITULO 4

4.1 METILISOXAZOLES

Todos los derivados metilisoxazoles posibles son conocidos. Estos son líquidos de olor parecido a la piridina, ligeramente solubles en agua. Algunas propiedades físicas de estos derivados se muestran en la Tabla II.

Los derivados 5-metil y 3-metilisoxazol se pueden obtener en mezcla, a partir de la sal de sodio de acetoacetaldehído con cloruro de hidroxilamina,³³⁸⁻³⁹ o bien por calentamiento de la "sesquioxima" que se obtiene como intermediario de la reacción con ácidos minerales, la mezcla de isómeros esta influenciada por la concentración del ácido.³⁴⁰⁻⁴³

| | HCl conc. | HCl 0.5N |
|-----------------|-----------|----------|
| 5-metilisoxazol | 20 % | 87 % |
| 3-metilisoxazol | 80 % | 13 % |

Usando 2-clorovinilmetilcetona³⁴⁴⁻⁴⁵ con cloruro de hidroxilamina se obtiene una mezcla de (50:50). La separación de los isómeros por destilación es difícil, pero se pueden separar de la mezcla que contiene menos isómero -5, por tratamiento con etóxido de sodio, el cual bajo condiciones suaves no ataca el isómero -3. (cap. III, 3.4).

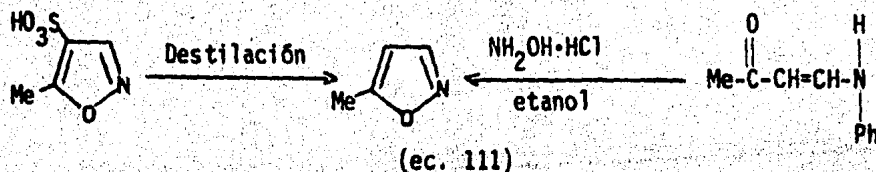
Un mejor método para la separación de los isómeros, es hacer la sulfonación con ácido clorosulfónico,³⁴⁶⁻⁴⁷ ya que solamente se sulfona el

isomero-5, el residuo que no reacciona es netamente 3-metilisoxazol puro.

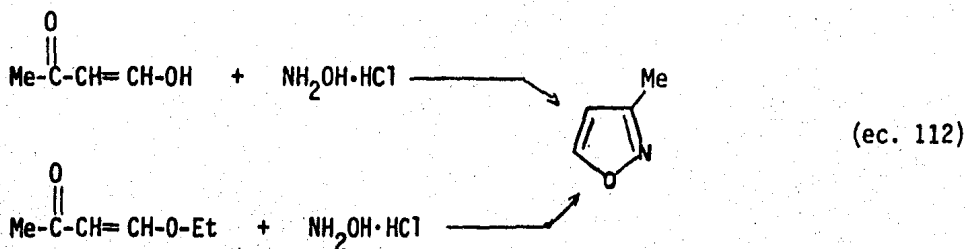
TABLA II
Metilisoxazoles

| Compuesto | p. eb. °C | 25 D 4 | 25 n D | K_b 25°C | momento dipolar en benceno, D |
|----------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|----------------------------------|
| 3-metil | 118 | 1.0171 | 1.43420 | 2×10^{-16} | 2.86 |
| 4-metil | 127 | 1.0318 | 1.43550 | | 3.12 |
| 5-metil | 121 | 1.0169 | 1.43540 | 2×10^{-12} | 3.04 |
| 3,4-dimetil | 144 | 0.9896 | 1.43983 | | 3.15 |
| 4,5-dimetil | 151 | 0.9962 | 1.44535 | 1×10^{-14} | 3.23 |
| 3,5-dimetil | 142 | 0.9798 | 1.43932 | 1×10^{-15} | 3.08 |
| 3,4,5-trimetil | 171 | 0.9759 | 1.45037 | 1×10^{-15} | 3.39 |

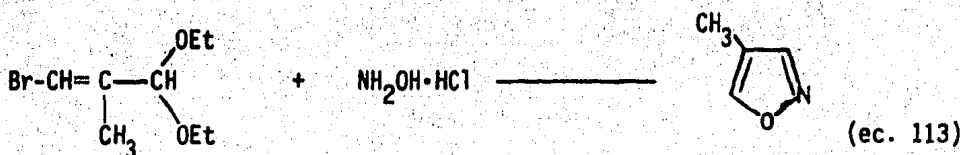
El isomero 5-metilisoxazol puede ser regenerado en un 40-45 % del correspondiente ácido 5-metilisoxazol-4-sulfónico.³⁴⁸ por destilación y también se le puede obtener como un solo derivado, a partir de derivados anilino de acetoacetaldehído.³⁴⁹ con cloruro de hidroxilamina (ec. 111).



Se obtiene 3-metilisoxazol como un solo derivado, con hidroximetilacetona o etoximetilacetona y cloruro de hidroxilamina³⁵⁰ (ec. 112), (ver cap. II, 2.1).



De los tres isómeros metilados el menos accesible es el isómero -4 pero este se ha preparado de α -metil- β -bromoacroleína diacetato con cloruro de hidroxilamina,³⁵¹ (ec. 113).



El 3,5-dimetilisoxazol, se puede preparar por los siguientes métodos; acetilacetona con hidroxilamina/ácido clorhídrico;³⁵²⁻⁵⁵ de la dioxima de acetilacetona por calentamiento;³⁵⁶ por ebullición de los derivados imino de acetilacetona y cloruro de hidroxilamina y de acetato de potasio en etanol.³⁵⁷ Es estable hacia los reactivos básicos como hidróxidos y alcóxiidos, pero es abierto por agentes reductores, un ejemplo de síntesis se

muestra en la (ec. 114).



El isomero 4,5-dimetilisoxazol se obtiene junto con el isomero 3,4-dimetilisoxazol, de la reacción del derivado de sodio de α -metilacetacetaldéhid y cloruro de hidroxilamina.³⁵⁸ Los dos isomeros pueden separarse, por fraccionamiento de la mezcla de reacción, la cual contiene un 80 % del isomero -4,5, el restante de la mezcla es luego tratado con etóxido de sodio para eliminar las trazas del isomero -4,5 todavía presente. Ambos isomeros poseen un olor similar a la piridina.

El trimetilisoxazol se ha obtenido por calentamiento de nitroetano con reactivos básicos,³⁵⁹ también se le ha sintetizado de metilacetilacetona e hidroxilamina.³⁶⁰ Tiene un olor parecido a la pimienta, y es muy estable frente a bases fuertes como hidróxidos y alcóxidos, da sales dobles con cloruros de oro y mercurio. (ver cap. II, 2.10).

4.2 ALQUIL- y ALQUENILISOXAZOLES.

Se conocen un gran número de alquilisoxazoles, muchos de ellos son 3,5-disustituidos, otros son monosustituidos que frecuentemente se reportan como mezclas de ambos isomeros 3- y 5-isoxazoles. Algunos derivados 3,5-disustituidos están mostrados en la tabla III, en muchos casos no se han podido establecer del todo. El 3,4,5-trietilisoxazol, se obtiene por calentamiento de 1-nitropropano con carbonato de potasio acuoso.³⁶⁰ La tabla IV enlista algunos isoxazoles que contienen cadenas insaturadas.

4.3 FENILISOXAZOLES.

Se conocen todos los fenilisoxazoles posibles tal como se indica en la tabla V. El 5-fenilisoxazol fue preparado por Claisen³⁷³ de la monoxima de benzilacetaldehído y cloruro de acetilo, también fue preparado por Moureu³⁶² de fenilpropionaldehído diacetal e hidroxilamina, la oxima del aldehído se rearregla a fenilisoxazol con trazas de alcali.³⁷⁴ 3-fenil y 5-fenilisoxazol se obtienen en mezcla con benzilacetaldehído³⁷⁵⁻⁷⁶ e hidroxilamina. El isomero 5-fenilisoxazol puro se puede preparar por los siguientes métodos; de benzilacetileno con cloruro de hidroxilamina o bien de fenilacetileno con ácido fulmínico;³³⁷ de etoximetilacetofenona y cloruro de hidroxilamina;³⁵⁰ y por hidrólisis de 5-hidróxi-3-fenilisoxazolinacetato³⁷⁷ con ácido clorhídrico.

4-fenilisoxazol es sintetizado de hidroximetilfenilacetaldehído y cloruro de hidroxilamina a reflujo en etanol,³⁷⁸ (ec. 115).

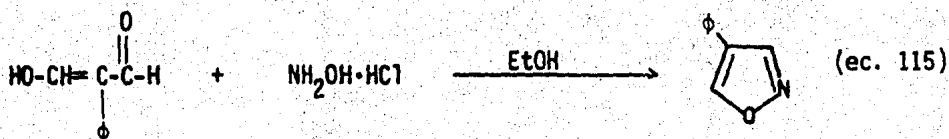


TABLA III

Homólogos de alquilisoxazoles

| subst.-3 | subst.-5 | p. eb. °C:mm | Método de prep. ^a | referencia |
|------------------|------------------|-----------------|---------------------------------|------------|
| $C_2H_5^b$ | H | 139 | 3 | 345 |
| $n-C_3H_7^b$ | H | 160 | 3 | 345 |
| $iso-C_4H_9^b$ | H | 168 | 3 | 345 |
| H | $t-C_4H_8$ | 156 | 1 | 361 |
| H | $n-C_5H_{11}$ | 87:14 | 2 | 362 |
| H | $n-C_6H_{13}$ | 103:15 | 1,2 | 361-62 |
| CH_3^b | $n-C_3H_7$ | 75:20 | 1 | 363 |
| $t-C_4H_9^b$ | CH_3 | p.f. 107 | 1 | 364 |
| CH_3^b | $iso-C_6H_{12}$ | 126:27 | 1 | 365 |
| $n-C_{11}H_{23}$ | $n-C_{11}H_{23}$ | p.f. 33 | 1 | 366 |

^aEl número corresponde a el número de síntesis de la siguiente lista (1) de compuestos 1,3-dicarbonilos o derivados con hidroxilamina; (2) de compuestos carbonilos α -acetilénicos e hidroxilamina; (3) de aldehdos o cetonas α - ó β -halo- α,β -etilénicas con hidroxilamina; (4) de carbonilos α,β -insaturados e hidroxilamina; (5) α,β -dihalocarbonilos e hidroxilamina; (6)cloruro de hidroxamilo y compuestos acetilénicos o carbonilos; (7) óxido de nitrilo y compuestos acetilénicos o carbonilos; (8) ácido fulminico y compuestos acetilénicos; (9) ácidos nitrolicos y compuestos acetilénicos; (10) nitroparafinas o nitroestilbenos con base; (11) ácido nítrico y (a) compuestos carbonilos insaturados, (b) compuestos dicarbonilos, o

(c) compuestos etilénicos; (12) oxidación o deshidratación de isoxazolinás; (13) inclasificado; (14) de otros heterocíclicos; (a) flavonas, (b) isonitropirroles, (c) diacilfuraxanos, o (d) furazan cetonas; y (15) reacción que modifica la cadena unida al isoxazol (a) descarboxilación, (b) de azidas. (c) de semicarbazidas.

^b0 los isómeros -3,5

El isomero 3,4-difenilisoxazol es preparado en un rendimiento de 88% y bajo condiciones controladas, de la reacción de 3,4-difenil-5-anisoylisoxazol con hidróxido de potasio³⁷⁹ (116)

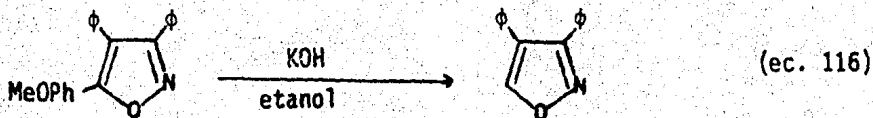


TABLA IV
Alquenil- y Alquenilalquilisoxazoles

| sustituyente -3 | sustituyente -4 | sustituyente -5 | p.eb., °C:mm | Método de preparación ^a | Refs. |
|--|-----------------|--|--------------|------------------------------------|-------|
| $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})-$ | H | H | 131 | 8 ^b | 367 |
| H | H | $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})-$ | | 8 ^b | 368 |
| $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{MeCH}-\text{C}=\text{C}(\text{Me})- \end{array}$ | H | H | 175 | 8 ^b | 369 |
| $(\text{Me})_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}$ | H | H | 65:6 | 1 | 370 |
| | H | | | | |
| H | H | $(\text{Me})_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ | 113:16 | 1 | 371 |
| CH_3^a | H | $(\text{Me})_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ | 118:14 | 1 | 372 |
| CH_3^a | CH_3 | $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$ | 112:20 | 1 | 365 |

^aVer nota al pie de la tabla III

^bEl carbino! producido de la cetona, acetileno y ácido fulmínico es deshidratado con ácido sulfúrico ó pentóxido de fósforo.

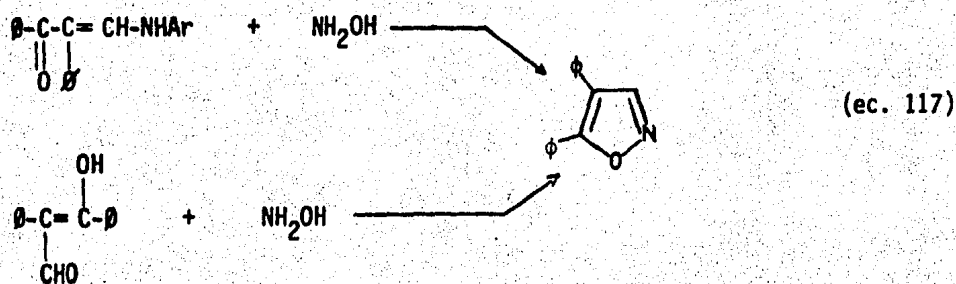
^c0 los isómeros -3,5.

TABLA V

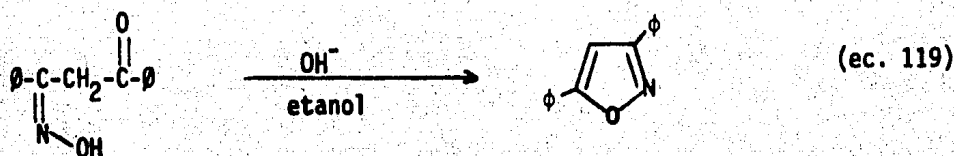
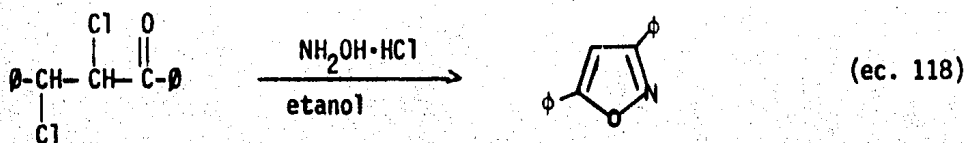
Fenilisoxazoles

| Compuesto | p. f., °C | P. eb., °C:mm |
|----------------|-----------|---------------|
| 3-fenil | 1-2 | 252-253 |
| 4-fenil | 46 | |
| 5-fenil | 22-23 | 256 |
| | | 131:17 |
| 3,4-difenil | 91 | |
| 4,5-difenil | | |
| 3,5-difenil | 141 | |
| 3,4,5-trifenil | 212-214 | |

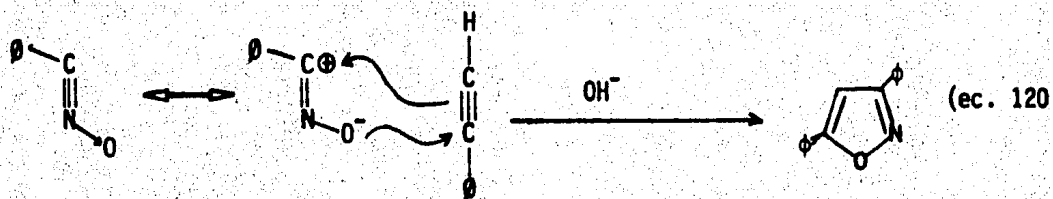
4,5-difenilisoxazol puede ser sintetizado con derivados desoxibenzoil-aminometilenos,³⁰⁰ PhCOC(Ph)=CH-NHAr , y de formil-desoxibenzoil, PhC(CHO)=C(OH)Ph , (ec. 117). Los 4,5-difenilisoxazoles son hidrolizados a las correspondientes cianoacetonas por alcóxidos e hidróxidos.



De los difenilisoaxazoles, el que se obtiene mas fácilmente es el isómero 3,5-difenilisoaxazol, fue primeramente obtenido por Goldschmidt³⁸² de ω -cloro- ω -(α -clorobenzil)-acetofenona con hidroxilamina; también puede sintetizarse por oxidación con ácido crómico de 3,5-difenilisoaxazolina o bien de las oximas isómeras de β -hidroxiamino- β -fenilpropiofenona,³⁸³ (ecs. 118 y 119).



Otros dos métodos de síntesis de 3,5-difenilisoaxazol, empleados en laboratorio, son cloruro de hidroxilamina con dibenzoilmetileno y de óxido de benzonitrilo con fenilacetileno y trazas de alcali, (ec. 120).³⁸⁴⁻⁸⁶



También se puede obtener 3,5-difenilisoazol, con benzoilfenilacetileno e hidroxilamina/acetato de sodio en etanol,³⁸⁷ (ver cap. II, 2.2); o bien de α -fenil- β -cristato con hidroxilamina a través de derivados de oxazina primeramente formado como intermediario;³⁸⁸ (otras síntesis de 3,5-difenilisoazol, son las reportadas en los artículos 389-399).

El compuesto 3,4,5-trifenilisoazol, se puede obtener de un gran número de síntesis, por ejemplo; calentando α, α' -dinitrobenzil con hidróxido de potasio concentrado;⁴⁰⁰⁻⁰¹ por condensación de benzaldehído con nitrometano en la presencia de bases,⁴⁰² de α -nitroestilbeno con hidróxido de potasio al 50%, por oxidación con ácido crómico de trifenilisoazolina a temperatura ambiente o bien de trifenilisoazolina N-óxido.⁴⁰³ El 3,4,5-trifenilisoazol es extremadamente estable a bases y ácidos o agentes oxidantes fuertes, (ver cap. II, 2.10).

4.4. ARIL- y ALQUILARILISOXAZOLES.

De los compuestos aril- y arilalquilisoxazoles, se conocen una gran variedad de estos. Algunos de los reportados se muestran en las tablas VI-X.

4.5 ISOXAZOLES QUE CONTIENEN SUSTITUYENTES HETEROCICLICOS.

Se ha reportado muchos isoxazoles que contienen anillos de otros heterocíclicos en la literatura, algunos de ellos se enlistan en la tabla XI.

4.6 DERIVADOS HALOGENADOS DE ISOXAZOL.

De los tres isómeros haloisoxazoles los mas conocidos son los halogenados en la posición -4, estos pueden ser preparados por cloración o bromación directa de los correspondientes isoxazoles;⁴⁶¹ de las sales de diazonio del

4-isoxazol (por reacción de Sandmeyer),^{4,62} o por la reacción de hidroxilamina con α -halo- β -dicarbonilos.^{4,63-64}

TABLA VI
Ari1- y Alquilarilisoxazoles.

| Sustituyente -3 | Sustituyente -4 | Sustituyente -5 | p.f. °C | Método de preparación ^a | Refs. |
|--|-----------------|------------------------------|---------|------------------------------------|-----------------------------|
| metil | | fenil | 68 | 1 | 373,408 410-11 414-19 |
| | | | | 2 | 387 |
| | | | | 3 | 412 |
| | | | | 15 ^a | 413 |
| | | | | 9 | 398 |
| fenil | | metil | 42 | 1 | 411,414 415-416 |
| | | | | 2 | 417 |
| H | | p-tolil | 60 | 1 | 361 |
| etil | | fenil | 11q. | 2 | 387 |
| n-propil | | fenil | 11q. | 2 | 387 |
| H | | mesitil | 109 | 1 | 420 |
| p-tolil | | fenil | 125 | 1 | 421 |
| fenil | | p-tolil | 136 | 1 | 421 |
| mesitil | | fenil | 68 | 1,5 | 411-422 460 |
| benzil | | benzil | 89 | 1 | 366 |
| metil | | β -naftil ^b | 110 | 1 | 423 |
| fenil | | β -naftil ^b | 161 | 1 | 423-24 |
| fenil | | p-xenil | 182 | 1 | 425 |
| xenil | | fenil | 195 | 5 | 425 |
| o-tolil | fenil | o-tolil | 111.5 | 10 | 426 |
| m-tolil | fenil | m-tolil | 170 | 10 | 426 |
| fenil | o-tolil | fenil | 126 | 10 | 426 |
| fenil | m-tolil | fenil | 156 | 10 | 426 |
| 1,4-bis(3'-5'-difenil-4'-isoxazolil)-benceno | | | 316 | 10 | 427 |

^aVer nota al pie de la tabla III

^bVer nota al pie de la tabla III

Tabla VII
Estirisoaxozoles y compuestos relacionados

| Sustituyente -3 | Sustituyente -5 | p.f. °C | Método de preparación ^a | Refs. |
|--------------------------|--------------------|------------|---------------------------------------|---------|
| isopropenil ^b | fenil | - | 8 | 337 |
| H | estiril | 42 | 1 | 349 |
| metil | estiril | 92 | 1 | 428 |
| estiril | metil | 88 | 1 | 429 |
| fenil | estiril | 138 | 1 | 429-31 |
| estiril | estiril | 170 | 1 | 366,428 |

^aVer nota al pie de la tabla III

^b0 los isómeros -3,5

Tabla VIII
Isoxazoles halogenados en el anillo de benceno

| Sustituyente -3 | Sustituyente -4 | Sustituyente -5 | p.f. °C | Método de prepara- ción ^a | Refs. |
|--------------------|--------------------|--------------------|------------|--|--------|
| P-Brfenil | H | fenil | 179 | 5,12 | 432-35 |
| fenil | H | p-Brfenil | 180 | 3-5 | 434-35 |
| fenil ^b | fenil | p-Brfenil | 172 | 10 | 436 |

^aVer nota al pie de la tabla III

^b0 los isómeros -3,5

TABLA X

Arilisoxazoles con varios sustituyentes en el anillo de Benceno

| Sustituyente -3 | Sustituyente -5 | p.f. °C | Método de preparación ^a | Refs. |
|------------------|------------------|---------|------------------------------------|-------|
| p-clorofenil | piperonil | 180 | 5 | 422 |
| fenil | 6-bromopiperonil | 157 | 1,5 | 424 |
| 6-bromopiperonil | fenil | 179 | 1 | 424 |
| p-tolil | 6-bromopiperonil | 127 | 1,5 | 440 |
| p-metoxifenil | m-nitrofenil | 182 | 5 | 450 |
| m-nitrofenil | p-metoxifenil | 175 | 1 | 450 |
| p-metoxifenil | p-bromofenil | 193 | 1 | 447 |
| p-bromofenil | p-metoxifenil | 197 | 1 | 447 |

^aVer nota al pie de la tabla III

TABLE IX
Hidroxi- y alcoxiarilisoaxoles

| Sustituyente -3 | Sustituyente -4 | Sustituyente -5 | p.f. °C | Método de preparación ^a | Refs. |
|--------------------|---------------------------------|----------------------------|------------|---------------------------------------|---------|
| H | H | p-metoxifenil | 63 | 1 | 437 |
| fenil | H | p-hidroxifenil | 165 | 4 | 438 |
| o-hidroxifenil | H | fenil | 231 | 1,5 | 424 |
| fenil | H | p-metoxifenil | 128 | 4 | 438 |
| | | | | 1 | 421,439 |
| | | | | 6 | 439 |
| | | | | 5 | 440,441 |
| p-hidroxifenil | H | fenil | 121 | 1 | 439-440 |
| | | | | 2 | 387 |
| | | | | 3 | 442 |
| | | | | 5 | 443 |
| | | | | 6 | 421 |
| | | | | 12 | 393 |
| metil | H | 3-metil-2- hidroxifenil | | 14a | 444 |
| p-metoxifenil | H | p-tolil | 148 | 5 | 424 |
| p-tolil | H | p-metoxifenil | 130 | 5 | 424 |
| fenil | H | piperonil | 130 | 5 | 424 |
| p-tolil | H | piperonil | 135 | 5 | 440 |
| fenil | piperonil | fenil | | 10 | 445 |
| fenil | 3,4-dimetoxi- fenil | fenil | 170 | 10 | 445 |
| p-tolil | H | piperonil | 130 | 5 | 424 |
| fenil | H | piperonil | 135 | 5 | 440 |
| | 3,4,5-trime- toxifenil | fenil | 162 | 10 | 445 |
| mesitil | H | p-metoxifenil | 141 | 1 | 446 |
| p-metoxifenil | H | mesitil | 149 | 1 | 446 |
| p-metoxifenil | H | p-etoxifenil | 139 | 1 | 447 |
| p-etoxifenil | H | p-metoxifenil | 125 | 1 | 447 |
| p-metoxifenil | 3,4,5-trimeto- xifenil | p-metoxifenil | 158 | 10 | 448 |
| metil | 2,4,6-trimeto- xifenilbenzil | fenil | 166 | 1 | 449 |

^aVer nota al pie de la tabla III

TABLA XI

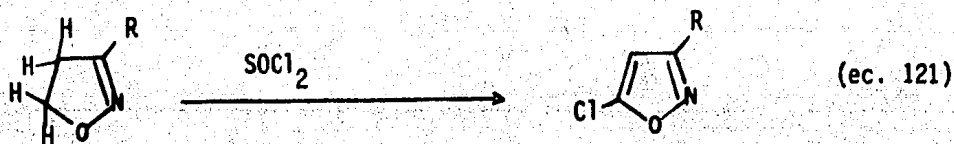
Isoxazoles que contienen anillos de otros heterocíclicos

| Compuesto | p. f. °C | Método de prepa- ración ^a | Refs. |
|---|-------------|--|---------|
| 3- α -fúril-5-fenilisoxazol (*) | 81 | 1 | 391-451 |
| 3,5-Di- α -fúrilisoxazol | 112 | 1 | 452 |
| 3-metil-5-(2'-pirrolil)-isoxazol | 133 | 1 | 453 |
| 3-metil-5-(3',5'-dimetil-2'-pirrolil)-isoxazol | 148 | 1 | 453 |
| 3-(2'-pirrolil)-5-triflorometilsioxazol (*) | 120 | 1 | 454 |
| 3-metil-5-(5'-fenil-3'-pirazolil)-isoxazol | 200 | 1 | 451 |
| 1-(3'-isoxazolil)-1,2,3-triazol | 126 | 15b | 455 |
| 1-(3'-isoxazolil)-5-fenil-1,2,3-triazol | 154 | 15b | 455 |
| 3-mercapto-5-(3'-metil-5'-isoxazolil)-astriazina | 188 | 15c | 456 |
| 3,5-(Di-3'-indolil)-isoxazol | 219 | 1 | 457 |
| 3,5-Di[2'metil-3'-indolil]-isoxazol | 174 | 1 | 457 |
| 3-metil-5[6'-metoxi-4'-quinolil(4)]-isoxazol | 92 | 1 | 458 |
| 1-(3',5'-dimetil-4'-isoxazolil)-3-metil-6, 7-metilendioxisoquinolina | 147 | | 459 |

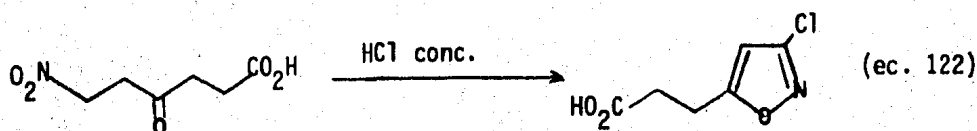
^aVer nota al pie de la tabla III

* O los isómeros -3,5

Los 5-cloro isoxazoles se han preparado de las 5-isoxazolininas con cloruro de tionilo⁶⁵ (ec. 121)

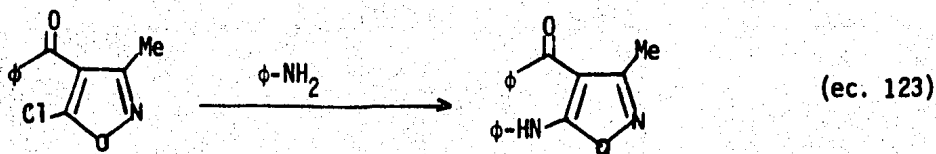


Los 3-cloro y 3-bromoisoxazoles, se pueden preparar de nitroacetonas con halohidracidos concentrados, por ejemplo, el ácido 5-propionico-3-cloroisoxazol, se le puede preparar del ácido γ -ceto- ω -nitrocaproico y ácido clorhídrico concentrado,⁴⁶⁶ (ec. 122)



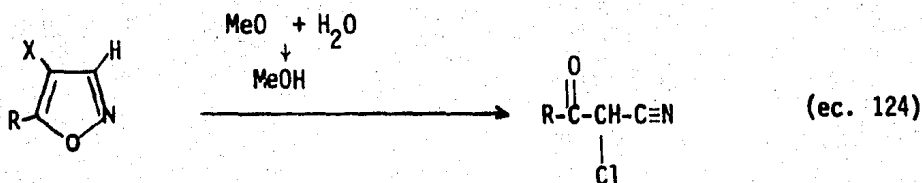
También se han sintetizado otros 3-cloro y 3-bromoisoxazoles de nitroacetonas.⁴⁶⁷ No se ha reportado todavía fluoroisoxazoles que contenga el halogeno en el anillo.

Los haloisoxazoles difieren ampliamente en su reactividad y comportamiento químico, así, los 5-cloroisoxazoles son muy reactivos y el átomo de cloro posee una movilidad comparada con los cloruros de ácido. Como el 3-metil-4-benzoil-5-cloroisoxazol, es hidrolizado por el agua, a la correspondiente isoxazonimida o fenilimida cuando es tratado con amoníaco o anilina (ec. 123). El 3-fenil-5-cloroisoxazol reacciona similarmente.



El átomo de halogeno en los 4-haloisoxazoles es muy inerte; este no da reacción de sustitución y no es atacado por magnesio metálico bajo las condiciones ordinarias para preparar el reactivo de Grignard. Sin embargo los

4-haloisoxazoles con la posición -3 libre son abiertos por óxidos alcalinos en frío para dar α -halo- β -cianocetonas,⁴⁶³ (ec. 124).



R= alquilo o arilo; X= Cl, Br; Me= Na ó K

También los 3-haloisoxazoles muestran una considerable estabilidad hacia el reemplazamiento del halogeno, tal es así, que no reaccionan con piperidina o con p-nitrotiofenato de sodio a 150°C. La tabla XII presenta algunos derivados halogenados de isoxazol reportados en la literatura.

Derivados polihalogenados que contienen átomos de halogeno en la cadena, se han preparado por tratamiento prolongado de halogenos con los derivados de isoxazol como trimetilisoxazoles y otros trialquilisoxazoles.⁵²² (ver cap. III, 3.6). La tabla XII enlista algunos derivados de isoxazol halogenados en las cadenas laterales.

TABLEA XII
Halo-isoxazoles sustituidos en el anillo

| Compuesto | p. f. °C | p. eb. °C:mm | n _D | Método de preparación ^a | Refs. |
|----------------------------------|-------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|---------|
| 4-bromo | 28 | 130 | | I | 473 |
| 4-cloro-3-metil | 11q. | 135 | 1.4618:23 | I | 461 |
| 4-bromo-3-metil | 11q. | 142 | 1.4923:23 | I | 461 |
| 4-bromo-5-metil | 11q. | 147 | 1.4909:23 | I | 461 |
| 4-cloro-3,5-dimetil | 11q. | 150 | 1.4609:23 | I,II | 461,474 |
| 4-bromo-3,5-dimetil | 11q. | 169 | 1.4893:23 | I | 461 |
| 4-iodo-3,5-dimetil | 52.5-54 | | | II | 462 |
| 4-cloro-3-fenil-5-metil | 11q. | 137:9 | 1.5660:20 | II | 463 |
| 4-cloro-3-isopropenil-5-metil | 11q. | 53:2 | 1.4990:11 | IV | 463 |
| 4-cloro-3-metil-5-estiril | 75 | | | II | 474 |
| 4-cloro-3-p-nitrofenil-5-metil | 127-128 | | | IV | 463 |
| 4-cloro-3-p-aminofenil-5-metil | 107-109 | | | IV | 463 |
| 4-cloro-3-p-hidroxifenil-5-metil | 143-144 | | | II | 463 |
| 3-cloro-5-metil | 11q. | 74:30 | 1.4610:20 | III | 467 |
| 3-bromo-5-metil | 11q. | 67:18 | 1.4932:20 | III | 467 |
| 3-cloro-5-etil | 11q. | 69:20 | 1.4633:20 | III | 467 |
| 3-bromo-5-etil | 11q. | 80:21 | 1.4890 | III | 467 |
| 3-bromo-5-fenil | 68 | | | III | 467 |
| 5-cloro-3-fenil | | | | V | 468 |

^aI, Halogenación directa; II, reemplazamiento de grupo diazo; III, de nitroacetona y haluro de hidrógeno; IV, por alteración de la cadena lateral; y V, de isoxazolonas y cloruro de tionilo.

TABLA XIII

Isoxazoles halogenados en las cadenas laterales

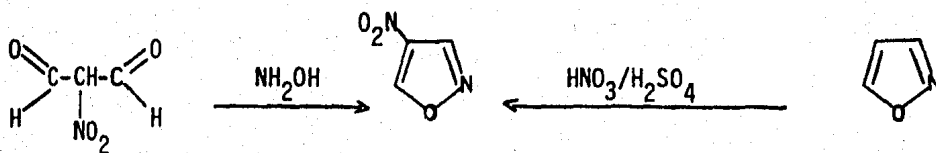
| Compuesto | p.f. °C | p.eb. °C:mm | n_D | Método de preparación ^a | Refs. |
|---------------------------------|------------|----------------|-----------|---------------------------------------|-------|
| 3-clorometil | | 65:20 | 1.4810:20 | I | 470 |
| 3-bromometil | | 58:7 | 1.4878:20 | II | 470 |
| 3-iodometil | | 96:1 | 1.5700:20 | II | 470 |
| 5-clorometil-3-metil | | | | III | 686 |
| 3-clorometil-5-metil | 48 | | | III | 471 |
| 5-bromometil-3-bromo | | | | IV | 467 |
| 3-diclorometil-5-metil | | 71:6 | | V | 469 |
| 5-diclorometil-3-metil | 38 | 88:11 | | V | 469 |
| 5-diclorometil-3-fenil | 65 | | | V | 469 |
| 3-trifluorometil-5-(2-pirrolil) | | 105-113 | | V | 468 |

^aI, de clorometil; II, de clorocompuestos con haluros de sodio; III, de alcoxi compuestos con haluros de hidrógeno; IV, de nitroacetona; y V, de dicetonas.

4.7 NITRODERIVADOS DE ISOXAZOL.

De los tres posibles isómeros de nitroisoxazol solamente los 4-nitroisoxazoles se conocen. Estos pueden prepararse por nitración directa de los correspondientes isoxazoles con la posición -4 libre o bien aunque las posiciones tres y cinco estén ocupadas.⁴⁷⁵⁻⁷⁶ El 4-nitroisoxazol como primer derivado de las serie de nitroisoxazoles, se le puede obtener de nitromalondialde-

hído⁴⁷⁷ con hidroxilamina; también por nitración directa de isoxazol con mezcla de ácidos⁴⁷⁹ fuertes (ec. 125).

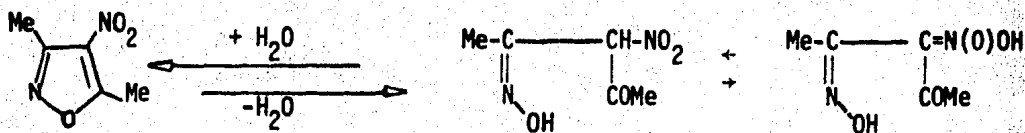


(ec. 125)

La tabla XIV muestra algunos nitroderivados de isoxazol.

El compuesto 5-metil-3-(α -dinitroetil)-4-nitroisoxazol, llamado EULITA conocido desde 1852 es un producto de la reacción de ácido nítrico con ácido citraconico y representa el primer nitroderivado obtenido, (ver cap. II 2.11).

Los nitroisoxazoles son líquidos o sólidos de olor muy peculiar y sofocante, son ligeramente solubles en agua. La presencia del grupo nitro en el núcleo de isoxazol le da un carácter mas sensitivo hacia los reactivos básicos, (rompimiento del anillo), los cuales dan una solución incolora que se torna lentamente de color amarillo posiblemente debido a la formación de la monoxima de nitrocianoacetaldehído causada por la hidrólisis. Esta solubilidad que presentan los nitroisoxazoles 3,5-disustituídos se atribuye a la formación de un hidrato abierto⁴⁷⁶ del nitroderivado, (ec. 126).



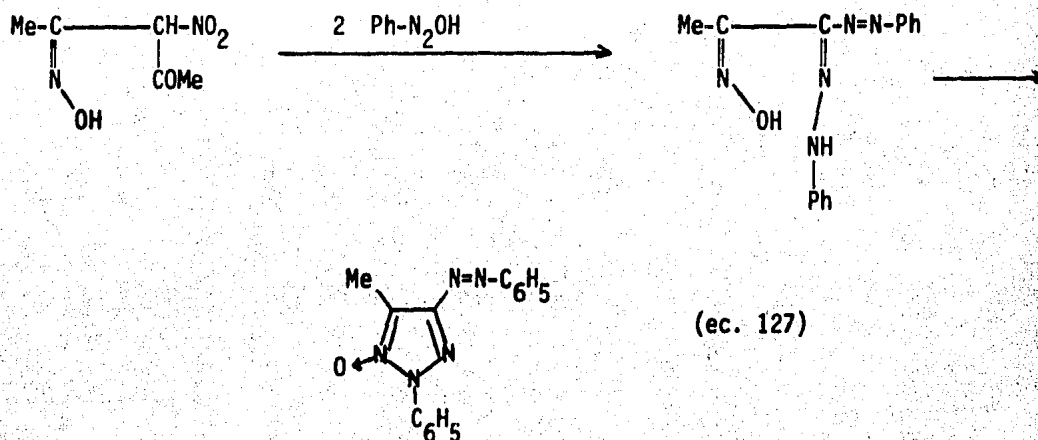
(ec. 126)

TABLA XIV
4-Nitroisoxazoles

| Compuesto | p.f. °C | Método de preparación ^a | Refs. |
|---|------------|---------------------------------------|--------|
| 4-nitro | 46 | 1.2 | 477-78 |
| 4-nitro-3-metil | 191p.eb. | 2 | 476 |
| 4-nitro-5-metil | 187p.eb. | 2 | 476 |
| 4-nitro-3,5-dimetil | 62 | 2 | 475-76 |
| 4-nitro-3-fenil | 116 | 4 | 479 |
| 4-nitro-3-fenil-5-metil | 48 | 1 | 482 |
| 4-nitro-3-metil-5-estiril | 153 | 3 | 480 |
| 4-nitro-3-metil-5-p-metoxiestiril | 163 | 3 | 480 |
| 4-nitro-3-metil-5-metilendioxiestiril | 208 | 3 | 480 |
| 4-nitro-3-metil-5-p-nitroestiril | 220 | 3 | 480 |
| 4-nitro-3-metil-5-m-nitroestiril | 230 | 3 | 480 |
| 4-nitro-3-metil-5-p-dimetilamino-estiril | 193 | 3 | 480 |
| 4-nitro-3-metil-fenil-butadienil- | 204 | 3 | 480 |
| 4-nitro-3-fenil-5-estiril | 176 | 3 | 481 |
| 4-nitro-3-fenil-5-p-metoxiestiril | 163 | 3 | 481 |
| 4-nitro-3-fenil-5-p-metilestiril | 160 | 3 | 481 |
| 4-nitro-3-fenil-5-metilendioxi-estiril | 172 | 3 | 481 |
| 4-nitro-3-fenil-5-p-dimetilamino-estiril | 192 | 3 | 481 |
| 4-nitro-3-fenil-5-fenilbutadienil-estiril | 179 | 3 | 481 |
| 4-nitro-5-metil-3-(α -dinitroetil)- (EULITA) | 102 | 5 | 483-86 |
| benzildeno eulita | 146 | 3 | 484 |
| anisildeno eulita | 157 | 3 | 484 |
| piperonildeno eulita | 187 | 3 | 484 |
| cinnamildeno eulita | 172 | 3 | 484 |

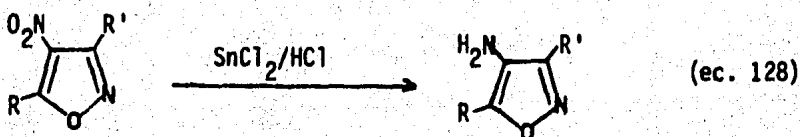
^a(1) de compuestos nitrodicarbonilos; (2) nitración; (3) por condensación de derivados 5-metil con un aldehído; (4) de cinnamalaldehído y HNO₃; (5) de ácidos citraconico o crotonico con HNO₃.

Las soluciones alcalinas recién preparadas pueden copular con sales de diazonio, como el 3,5-dimetil-4-nitroisoxazol forma 5-fenil-azo-4-metil-2-fenil-1,2,3-triazol-3-N-óxido, probablemente por una oxidación, (ec. 127).



El metilo de la posición -5 en los nitroisoxazoles⁴⁶¹ puede condensar fácilmente con aldehídos aromáticos en la presencia de bases orgánicas tales como, dietilamina o alcóxidos para dar derivados de estirilo de color rojo o amarillo.

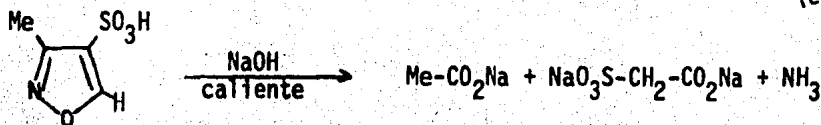
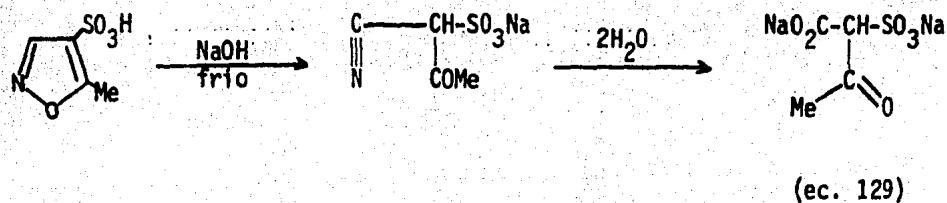
Generalmente el grupo nitro se reduce con amalgama de aluminio⁴⁷⁵ ó con cloruro estañoso y ácido clorhídrico⁴⁷⁶ para dar las correspondientes 4-aminoisoxazoles, (ec. 128).



R y R' = alquilo o arilo

4.8 ACIDOS SULFONICOS DE ISOXAZOL

Se conocen pocos derivados sulfónicos de isoxazol, todos los reportados hasta la fecha tienen el grupo sulfo en la posición -4. Estos se preparan por sulfonación de los correspondientes isoxazoles con ácido clorosulfónico,⁴⁸⁷⁻⁸⁸ formándose una mezcla del ácido sulfónico y el cloruro de ácido, este es extraído con tetracloruro de carbono después de diluir con hielo y el ácido es aislado en forma de su sal. Algunos derivados se muestran en la tabla XV. Los ácidos sulfónicos del isoxazol tienen puntos de fusión parecido a los ácidos sulfónicos de tipo aromático, las sales de calcio, bario y plomo son solubles en agua, son fácilmente hidrolizados por calentamiento prolongado de sus soluciones acuosas con regeneración del isoxazol. El 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfónico es estable frente a los alcalis concentrados, no así el 5-metilisoxazol-4-sulfónico que se abre a temperatura ambiente con alcali, su isómero 3-metilisoxazol-4-sulfónico se abre con calentamiento, (ec. 129).



Las sulfoanilidas son abiertas similarmente, y se disuelven rápidamente en alcali y son precipitadas por ácidos.⁴⁸⁹

TABLA XV
Ácidos isoxazolsulfónicos y derivados

| Compuesto | p.f. °C | p.eb. °C | Refs. |
|---------------------------------|---------|----------|-------|
| ác. 3-metilisoxazol-4-sulfónico | a | | 487 |
| cloruro | | 113:21 | |
| anilida | 62 | | 487 |
| ác. 5-metilisoxazol-4-sulfónico | a | | 487 |
| cloruro | 23 | 98:14 | |
| anilida | 64 | | |
| ác. 3,5-dimetil-4-sulfónico | 50 | | 488 |
| cloruro | 34 | 102:14 | |
| amida | 166 | | |
| anilida | 122 | | |

^aSólido higroscópico de bajo punto de fusión.

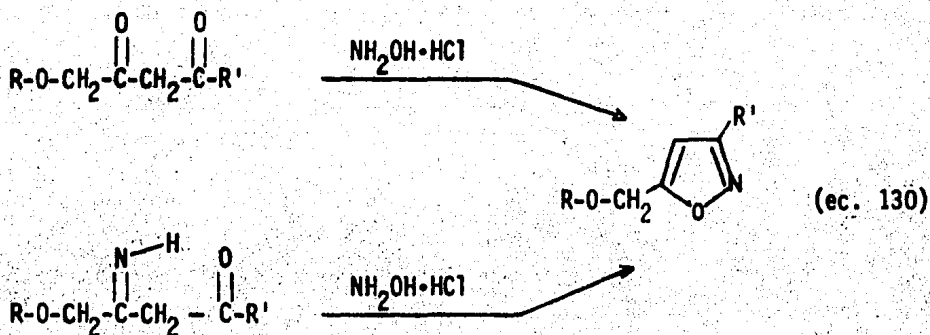
4.9 ALCOHOLES, GLICOLES Y ETÉRES DE ISOXAZOL.

Los derivados hidroxílicos de isoxazol, que contienen el grupo hidroxilo sobre el anillo pueden ser considerados como las formas enolicas de 3-, 4-, y 5-, isoxazolonas.

Los isoxazoles con funciones hidróxido en las cadenas laterales se pueden preparar por la reducción de cetonas de isoxazol^{490,506} o bien por

La acción de reactivos de Grignard,^{492,494} algunos de tipo terciario se han sintetizado^{492,497} de ácido fulminico e hidrocarburos acetilénicos en la presencia de una cetona. Los alcoholes de isoxazol muestran un comportamiento semejante a los alcoholes de tipo aromático, los de tipo primario pueden ser oxidados a aldehídos y luego a los ácidos, los secundarios a las correspondientes cetonas.

Los éteres de isoxazol pueden ser sintetizados de ω -alcoxi- β -diconas e hidroxilamina⁴⁹⁹⁻⁵⁰² ó de sus derivados imino con hidroxilamina, (ec. 130). La ruptura de los éteres requiere de calentamiento prolongado con ácido clorhídrico concentrado en tubo sellado.



R=Me, Et, Ph R'=Me, Et, Ph, MeOPh, p-BrPh.

No se han reportado glicoles de isoxazol con la excepción del pinacol, el cual es formado de 3,3'-diisoxazolilcetona por exposición⁵⁰³ con luz en solución etanólica. Algunos derivados de alcoholes y éteres de isoxazol se muestran en la tabla XVI.

TABLA XVI
Alcoholes y eteres de isoxazol.

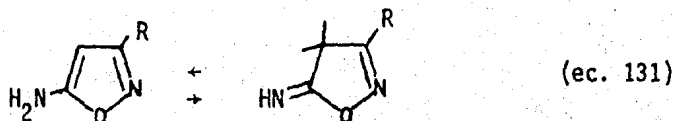
| Compuesto | p. eb. °C: mm | p. f. °C | Método de prep. ^a | Refs. |
|---|------------------|-------------|---------------------------------|------------|
| 5-isoxazolilcarbinol | 125:14 | | 1 | 495 |
| 3-isoxazolildimetilcarbinol | 90:12 | | 1, 2 | 504 492 |
| 5-isoxazolildimetilcarbinol | 100:16 | | 1 | 496 |
| 3-metil-5-isoxazolilcarbinol | 140:25 (b) | | 3 | 491 |
| 5-metil-3-isoxazolilcarbinol | 134:30 (c) | | 3 | 491 |
| 3-metil-5-isoxazolil-dimetil- carbinol | 115:22 (d) | | 2 | 505 |
| 5-metil-3-isoxazolil-dimetil- carbinol | 97:10 (e) | | 2 | 493 |
| 3-metil-5-isoxazolil-dietilcarbinol | 132:22 (f) | | 2 | 505 |
| 3-fenil-5-isoxazolil-carbinol | 52 | | 1 4 | 492 490 |
| 5-fenil-3-isoxazolil-dimetil- carbinol | | 51 | 1 | 493 |
| 3,3'-Diisoxazolilcarbinol | | 87 | 5 | 490 |
| 3,3'-Diisoxazoliletalcarbinol | | 68 | 2 | 490 |
| tetra(3-isoxazolil)-dihidroxietano | | 195 | 6 | 503 |
| 5-metil-4-cloro-3-isoxazolildimetil- carbinol | | | 7 | 493 |
| 5-metil-3-metoximetilisoxazol | 80:15 | | 8 | 500 |
| 5-metil-3-etoximetilisoxazol | 90:15 | | 8 | 500 |
| 5-metil-3-dinitrofenoximetilisoxazol | | 119 | 7 | 501 |
| 3-metil-5-dinitrofenoximetilisoxazol | | 122 | 7 | 501 |
| 5-fenil-3-metoximetilisoxazol | 180:20 | | 8 | 502 |
| 5-p-metoxifenil-3-metoximetil- isoxazol (o su isómero) | | 55 | 8 | 502 |
| 3-fenil-5-fenoximetilisoxazol | | 61 | 8 | 499 |

^a(1) ácido fulminico u óxido de nitrilo con acetileno o derivados de acetileno; (2) reacción de Grignard; (3) amina con ácido nitroso; (4) reacción de Cannizzaro; (5) reducción de cetona; (6) acción de la luz sobre cetona; (7) cloración o nitración del anillo; (8) alcoximetil dicetona con hidroxilamina.

(b) $N_D^{13.8}$ 14.4806; $D_4^{13.8}$ 1.161; (c) $N_D^{13.8}$ 1.4628; 1.1628; (d) $N_D^{13.8}$ 1.4679; $D_4^{13.8}$ 1.0596; (e) N_D^{14} 1.4740; D_4^{17} 1.47536; (f) N_D^{14} 1.47536; D_4^{17} 1.0493.

4.10 ISOXAZOLAMINAS.

De la serie de isoxazolaminas se conocen los tres isómeros. Los 5-aminoisoxazoles se isomerizan a las imino-5-isoxazolonas, (ec. 131).

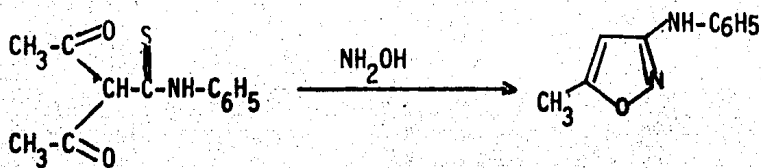


Los 4-aminoisoxazoles presentan características aromáticas. Estos se pueden obtener por reducción de los derivados 4-nitroisoxazoles con amalgama de aluminio o cloruro estanoso y ácido clorhídrico,⁵⁰⁷⁻⁰⁸ o bien con zinc en polvo y ácido acético. Entre los mas investigados están los derivados metilados como, 3,5-dimetil,3-metil- y 5-metil-4-aminoisoxazol, estos son líquidos o sólidos de bajo punto de fusión que se pueden destilar a presión reducida, como los derivados aminados de tipo aromático éstos también se oxidan con el aire poniendose de color café. Dan derivados de acilo con anhídridos y cloruros de ácido también dan bases de Schiff con aldehidos aromáticos. Solamente los derivados 3,5-disustituidos-4-aminisoxazoles forman sales de diazonio estables, estas se forman con ácido nitroso en la presencia de ácidos minerales, los 3-metil y 5-metil-4-aminoisoxazoles también forman estas sales pero son inestables aún a baja temperatura descomponiendose con desprendimiento de nitrógeno.⁵⁰⁸⁻⁰⁹

Los 3-aminoisoxazoles se ha preparado de las correspondientes azidas -3-isoxazol por reducción con cloruro estanoso.⁵¹¹⁻¹² También presentan carácter de tipo aromático y muestran una gran tendencia a formar

derivados diazamina y que pueden ser diazoados solamente con ácido clorhídrico concentrado. Esta sal así formada puede copular con fenoles y aminas.

Un gran número de derivados N-alquil- y N-aril-3-aminoisoxazoles se han preparado por reacción de hidroxilamina con β -dicetotioanilidas⁵²³ o las tioamidas acetilénicas relacionadas⁵¹⁶ y aminoanilidas acetilénicas^{515,516} (ec. 132).



(ec. 132)

Las isoxazolaminas de tipo alifático se han podido sintetizar por reducción de cianoisoxazoles con cloruro estano y cloruro de hidrógeno en éter anhidro.⁵¹⁸

El único derivado de isoxazol con dos grupos amino en el anillo y otro en la cadena lateral, se ha obtenido por reducción de la eulita (ver. cap. II,2.11).⁵¹⁹ Las propiedades físicas de algunos derivados se muestran en la tabla XVII.

4.11 ISOXAZOLES CON OTRAS FUNCIONES QUE CONTIENEN NITROGENO.

Entre otros derivados de isoxazol que contiene nitrógeno están los nitrosoisoxazoles que hasta en la actualidad éstos no son bien conocidos, el compuesto 3-metil-5-fenil-4-nitrosoisoxazol aparentemente es el único

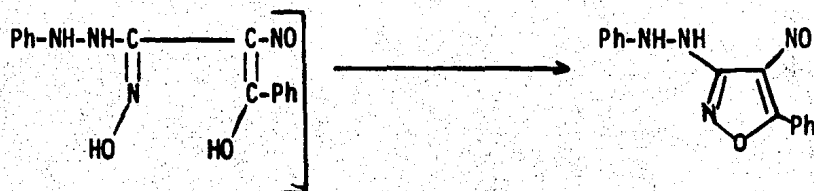
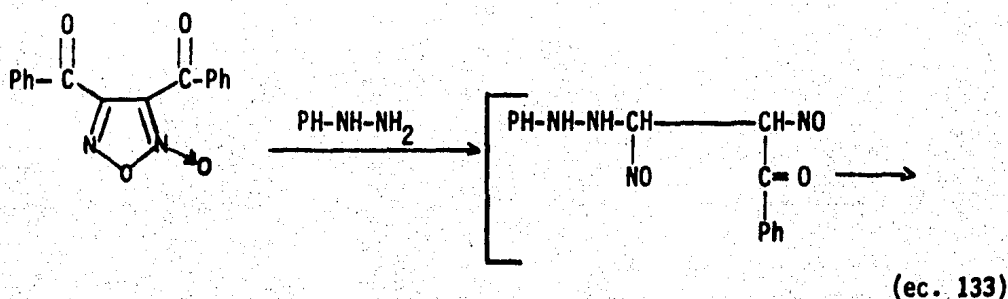
TABLEA XVII
Isoxazolaminas

| Compuesto | p.eb. °C:mm | p.f. °C | acetil deriv. p.f. °C | benzoil deriv. p.f. °C | método de prep. ^a | refs. |
|---|----------------|------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------|
| 4-amino-3-metil | 118:25 | 43 | 90 | 148 | 1 | 508 |
| 4-amino-5-metil | 130:25 | 36 | 87 | 140 | 1 | 508 |
| 4-amino-3,5-dimetil | | 55 | | 189 | 1 | 507-08 |
| 4-amino-3-fenil -5-metil | | 56 | 127 | 154 | 1 | 520 |
| 4-amino-3-fenil | 179:12 | | 128 | | 1 | 510 |
| 4-amino-3-p-metoxi- fenil-5-fenil | | 123 | | 176 | 1 | 509 |
| 4-amino-3-metil-5- estiril | | 122 | | 176 | 1 | 521 |
| 4-amino-3-p-amino -fenil-5-fenil | | 118 | | | 1 | 522 |
| 3-amino | | 111 | | 149 | 1 | 511-12 |
| 3-anilido-5-metil- isoxazol | | 111 | | | 2 | 523 |
| 3-p-toluido-5-metil -isoxazol | | 122 | | | 2 | 523 |
| 3-p-bromofenil-5 -metilisoxazol | | 178 | | | 2 | 523 |
| 3-anilido-5-fenil -isoxazol | | 142 | | | 2 | 515 |
| 3-p-toluido-5-fenil -isoxazol | | 141 | | | 2 | 524 |
| 3-metilamido-5 -fenilisoxazol | | 112 | | | 2 | 520 |
| 3-alilamido-5- fenilisoxazol | | 102 | | | 2 | 520 |
| 5-(3-metilisoxazolil- metilamina | 84:5 | | | 108 | 1 | 518 |
| 3-(5-metilisoxazolil- metilamina | 83:5 | | | 109 | 1 | 518 |
| N-(3-metil-5-isoxazolil) -metilanilina | | 51 | | 86 | 3 | 518 |
| N-(5-metil-3-isoxazolil) -metilanilina | | | | 110 | 3 | 518 |
| 4-amino-5-metil-3-(α - aminoetil)-isoxazol | | | | 177 | 1 | 519-225 |

^a(1) reducción de nitrocompuestos; (2) de derivados de tioanilida; (3) reducción de cloruro de fenilímido.

ejemplo reportado, es preparado de metilbenzoilgloxal α -gloxima con anhídrido acético y cloruro de hidrógeno en éter.⁵²⁰

Se conocen otros derivados de este tipo como el 3-fenil-hidrazo-5-aril-4-nitrosoisoxazol, formado por la acción de anhídrido acético sobre los productos de reacción de la fenilhidracina con diaroilfuraxonas,⁵²⁷⁻²⁸ (ec. 133).

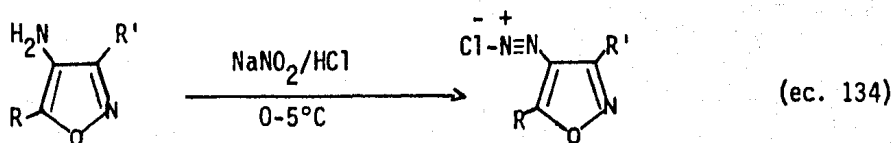


Los derivados nitroso de isoxazol son rápidamente reducidos por zinc y ácido acético a los correspondientes aminoisoxazoles.

a) SALES DE ISOXAZOLDIAZONIO:

Solamente los isoxazoles 3,5-disustituídos-4-amino tales como 3,5-dimetil-;⁵²⁹⁻³⁰ 3-fenil-5-metil;⁵³¹ y 3-metil-5-estiril-4-aminoisoxazol⁵³² entre otros son convertidos en sales de diazonio estables por tratamiento

con ácido nitroso, (ec. 134). (ver cap. IV, 4.10).



Las sales de isoxazoldiazonio dan muchas reacciones características de los compuestos diazo de tipo aromático (reacción de Sand Meyer) como son reemplazo por iodo;⁵³⁵ cloro;^{530,532} hidroxilo;⁵³¹ y grupos azido, sin embargo en el caso de los isoxazoles ocurren reacciones de tipo secundario en el reemplazo del nitrógeno y además hay ruptura del anillo de isoxazol.

b) DIAZOAMINOISOXAZOLES:

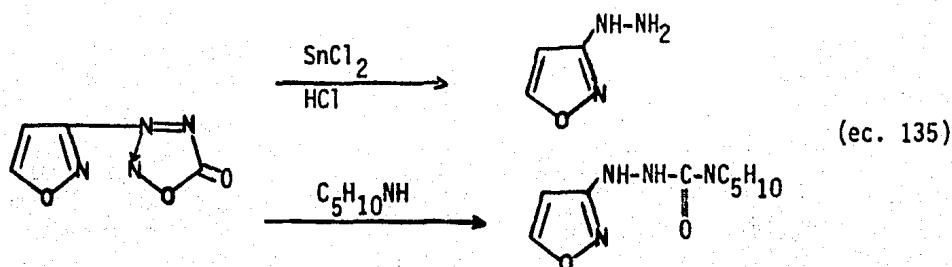
Se han reportado solo dos compuestos de este tipo que son el 3-diazoaminoisoxazol⁵³³ y el 4-diazoamino-3,5-dimetilisoxazol.⁵³⁵ El compuesto 3-diazoaminoisoxazol formado de cloruro de 3-isoxazolamina con solución de nitrito de sodio en medio ácido. El segundo compuesto es preparado por adición de la sal de diazonio (3,5-dimetilisoxazol-4-diazonio) a una solución de cloruro de 3,5-dimetil-4-amino-isoxazol en la presencia de acetato de sodio.

c) HIDRACINAS DE ISOXAZOL Y COMPUESTOS RELACIONADOS:

Se conocen pocos derivados de isoxazol que tengan unido el grupo hidracina o fenilhidracina en la literatura, los reportados se han prepa-

rado por la reducción de derivados isoxazolil- ψ -oxatriazol, así el compuesto 3-isoxazolilhidracina es formado por reducción con cloruro estanoso de 3-isoxazolil- ψ -oxatriazol (que es un producto de descomposición de 3-isoxazolil azotrinitrometano)^{537,538} (ec. 135). También por reducción de cloruro estanoso se puede preparar 4-(3,5-dimetilisoxazolil)-hidracina,⁵³⁵

Derivados de semicarbazida son sintetizados de 3-isoxazolil- ψ -oxatriazol con piperidina o fenilhidracina⁵⁴¹ (ec. 135).



d) AZOISOXAZOLES:

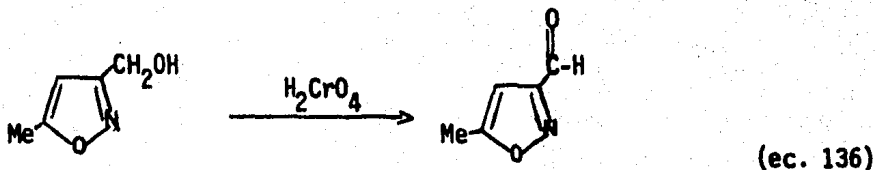
Los compuestos azoisoxazoles pueden ser preparados por copulación de las sales 4- ó 3-isoxazoldiazonio con fenoles y aminas aromáticas o bien sintetizados de los derivados azo de las β -dicetonas por la acción de hidroxilamina^{529,533,542-46}

Los 3,5-disustituidos-4-fenil-azo-isoxazoles son convertidos en triazolcetonas por calentamiento con anhídrido acético⁵⁴⁷

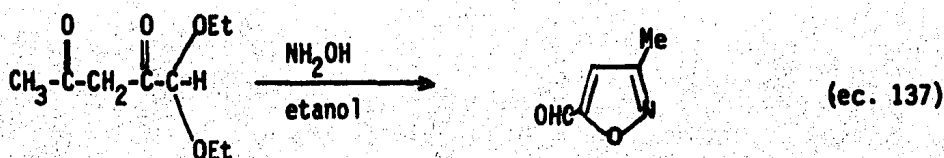
4.12 ISOXAZOLALDEHIDOS:

De estos derivados se conocen isoxazoles que tienen la función aldehído en las tres posiciones del anillo de isoxazol. Estos se pueden preparar por

varios métodos, por oxidación de los correspondientes isoxazolalcoholes primarios con ácido crómico⁵⁴⁸ controlando la reacción, (ec. 136).



De diclorometilisoxazoles a través de los diacetales que son hidrolizados a los aldehidos;^{549,550} por reducción de Sonn Muller⁵⁵¹ de los correspondientes cloruros de fenilimino; por reacción de hidroxilamina con los acetales de β -dicetoaldehido,⁵⁵⁰ (ec. 137); de ácido fulminico en su forma dimérica con acetileno dando primeramente la 3-aldoxima, la cual es hidrolizada al aldehido correspondiente, (ver cap. II,2.8).⁵⁵²⁻⁵³

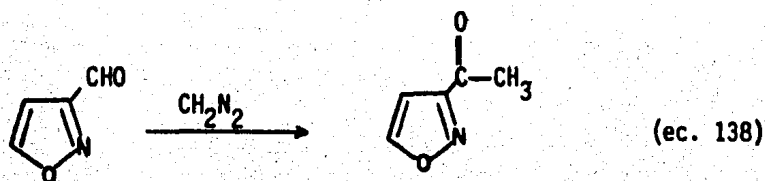


Los isoxazol-aldehidos son líquidos o sólidos con olor agradable estos derivados dan muchas de las reacciones usuales de los aldehidos aromáticos, son autooxidables con formación de hidroperóxidos⁵⁴⁸ se reducen con nitrito de plata en solución de amoníaco (reactivo de Tollens), se oxidan a los correspondientes ácidos carboxílicos por acción de agentes oxidantes, dan la reacción de Cannizzaro,⁵⁴⁸⁻⁴⁹ reaccionan con diazometano para dar metilisoxazolcetonas, pueden condensarse con nitrometano en la

presencia de reactivos básicos. Algunos derivados y propiedades físicas se muestran en la tabla XVIII.

4.13 ISOXAZOLCETONAS:

De los derivados de isoxazol las cetonas de éste son las más conocidas, ya que pueden sintetizarse por un gran número de métodos, como reacción de nitrilos de isoxazol con reactivos de Grignard,^{555,557} reacción de diazometano con isoxazolaldehído,^{556,558} (ec. 138).



Oxidación de isoxazol con sustituyentes insaturados,^{553,559} pirólisis de la eulita;⁵⁶⁰ deshidratación de 5-hidroxi-5-aroylisoxazolinás,⁵⁶¹ de compuestos tricarbónicos con hidroxilamina,^{562,596,592,593} con β -dicetonas y óxido de nitrilo;^{565,566}, etc., (ver tabla XIX). Las cetonas de isoxazol son líquidas o sólidas, que pueden reaccionar con hidroxilamina, semicarbazidas, fenilhidracinas, hidracinas y compuestos relacionados, se pueden reducir a los correspondientes alcoholes;⁵⁷⁹ reaccionan con el reactivo de Grignard para dar alcoholes terciarios,⁵⁷⁸ entre sus derivados los más lábiles son los 3-acilisoxazoles que en medio básico (hidróxidos o alcóxidos) el acilo es eliminado y el anillo de isoxazol es abierto para dar derivados cianocarbonilos, (ver cap. III, 3.4).

Sus oximas se pueden convertir a furazancetonas en medio ácido y las fenil hidrazonas con calentamiento se convierten a triazolcetonas. (ver cap. V, 5.1 2e).^{580-81,584} Algunos derivados y sus propiedades físicas se

TABLA XVIII
Isoxazolaldehidos

| | p.f. °C | p.eb. °C:mm | oxima p.f. °C | p-nitrofenil hidrazona p.f. °C | método de preparación ^a | refs. |
|--|------------|----------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| 3-isoxazolaldehído | sól. | | 147 | 210 | 1 | 552-53 |
| 3-metilisoxazol-5-aldehído | 47 | 70:30 | 98 | 258(b) | 2,4 | 548-50 |
| 5-metilisoxazol-3-aldehído | 11q. | 65:30 | 113 | 228(c) | 2,3 | 548-50 |
| 5-fenilisoxazol-3-aldehído | 61 | | 150 | 225 | | 252 |
| 3-fenilisoxazol-5-aldehído | 75 | | 165 | 233 | 3 | 550 |
| 5-hidroximetil-isoxazol-3- aldehído | | | 129 | (d) | 1 | 553 |
| 5-(α -hidroxipropil)- isoxazol-3-aldehído | | | 82 | | 1 | 553 |
| 3-isoxazolilfurazil- acetaldehído | | | 111 | 198 | 5 | 554 |

^a El número corresponde a el número de síntesis en la siguiente lista: (1) acetileno con ácido fulmínico; (2) oxidación de un alcohol de isoxazol; (3) de diclorometilisoxazol; (4) de β,γ -dicetoaldehído acetal; (5) la oxima es formada de 3,3'-diisoxazolil cetona e hidroxilamina.

(b) Semicarbazona, p.f. 225°C

(c) Semicarbazona, p.f. 202°C

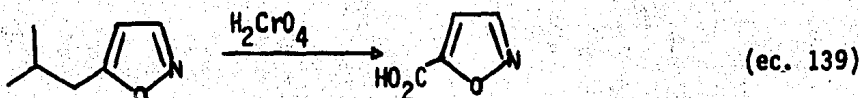
(d) 2,4-dinitrofenilhidrazona, p.f. 189°C

muestran en la tabla XIX.

4.14 ACIDOS ISOXAZOLCARBOXILICOS.

De los derivados de isoxazol los mas investigados son los ácidos carboxílicos, éstos pueden prepararse por varios métodos ya sean de sustancias que tengan el anillo de isoxazol o por métodos de cierre del anillo de isoxazol principalmente de sustancias que tienen carbonilo o carboalcóxido.

Los métodos de síntesis pueden ser oxidación de cadenas laterales en el anillo como sustituyentes alquilo ya sean insaturados o de isoalquilo, pero no de cadenas lineales, también por oxidación de cadenas con funciones de alcohol, aldehídos y grupos cetónicos. Los agentes oxidantes mas ampliamente usados son; permanganato de potasio en medio ácido o ácido crómico, ácido nítrico y ácido peracético y por medio de la reacción de Cannizzaro. Por ejemplo, el ácido isoxazol-5-carboxílico puede obtenerse de 5-isobutenilisoxazol por oxidación con ácido crómico⁶⁰⁵ (ec. 139)



El compuesto 3-estirilisoaxazol-4,5-dicarboxílico puede ser transformado a isoxazoltricarboxílico⁶⁰⁶ por oxidación con permanganato de potasio en medio básico; 3-acetil-4,5-dimetilisoxazol oxidado con ácido nítrico diluido da ácido 4,5-dimetil-3-carboxílico,⁶⁰⁷ (ec. 140).

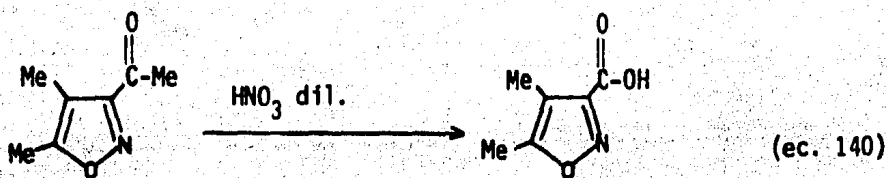


TABLA XIX
Isoxazol Cetonas

| Compuesto | p.f. °C | derivados ^a p.f. °C | método de prep. ^b | refs. |
|----------------------------------|------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 3-acetil | 16(c) | S207,0-aceite,N221 | 1,2,6,9 | 555,559,564,572 |
| 5-acetil | 52 | O116,N211 | 3,6 | 552,564 |
| 3-acetil-5-metil | 22(d) | O117,S237, P116 N235 | 1,2,8,11 | 556,589,567, 587,588 |
| 5-acetil-3-metil | 75 | O114,S203,N222 | 1,2 | 556,589 |
| 5-propionil-3-metil | 60(e) | O109,S188,P77 | 1 | 582 |
| 3-acetil-4,5-dimetil | (f) | O180,S249,P156 | 2 | 583 |
| 3-acetil-5-n-hexil | 11q. | O82,S185 | 9 | 571 |
| 3-benzoil | 31 | S171,N197 | 1,10 | 572 |
| 4-benzoil | 11q. | O134,N204 | 6 | 562 |
| 3-acetil-5-fenil | 101,105 | O161,170,S230 | 3,7,9,8 11 | 552,571,569 574,588,590 |
| 5-acetil-3-fenil | 103 | N228 | 2 | 558 |
| 3-benzoil-5-metil | 50 | O133,P103 | 8 | 569,591 |
| 4-acetil-3-fenil- 5-metil | 60 | O122,P133 | 7 | 565,566 |
| 3-acetil-5-estiril | 123 | O185,S234,N220 | 12 | 584 |
| 4-fenacil-3,5-dimetil | 124 | O131 | 6 | 592 |
| 3-benzoil-5-fenil | 89 | O115,S182,N180 | 8,11 | 568,574,577 593 |
| 3-benzoil-5-p-nitro- fenil | 245 | P221 | 8 | 568,594 |
| 3-p-clorobenzoil- 5-piperonal | 180 | | 6 | 595 |
| 5-fenacil-3-fenil | 90 | O148 | 6 | 596 |
| 4-benzoil-3-fenil- 5-metil | 115 | | 7 | 565 |

continuación

TABLA XIX

| Compuestos | p.f. °C | derivados ^a p.f. °C | método de prep. ^b | refs. |
|---|------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| 4-Cinnamoil-3-fenil-5- metil | 123 | | 12 | 565 |
| 3-benzoil-4,5-difenil | 158 | O162,S227,N140 | 8,11 | 274,250,251 577,593 |
| 4-benzoil-3,5-difenil | 155 | | 7 | 565 |
| 5-benzoil-3,4-difenil | 167 | O177 | 2 | 604 |
| 5-anisoil-3,4-difenil | 156 | | 5 | 561 |
| 3-acetil-5-metil- 4-nitro | 37 | O98,S197,P110 N165 | 4 | 557,560,598 |
| 3-acetil-5-metil -4-amino | | N217 | 12 | 557,560,598 |
| 3-acetil-5-estiril -4-nitro | 120 | N225 | 12 | 560 |
| 3-acetil-5-p-metoxi- estiril-4-nitro | 130 | P227 | 12 | 560 |
| 3-acetil-5-metil-4- cloro | g | O134,S246,N137 | 3,12 | 257,598 |
| 5-acetil-3-metil -4-cloro | 27(h) | S244,P166 | 1 | 557 |
| 4-cloroacetil-3-fenil -5-metil | 1fq. | | 12 | 565 |
| 4-bromoacetil-3-fenil -5-metil | 1fq. | | 12 | 565 |
| 4-cianoacetil-3- fenil-5-metil | 149 | | 12 | 565 |
| 3-cianoacetil-5-metil | | N202 | 12 | 556 |
| 5-cianoacetil-3-metil | | | 12 | 556 |

continuación

TABLA XIX

| Compuesto | p.f. °C | derivado p.f. °C | método de prep. ^b | refs. |
|--|------------|---------------------|---------------------------------|-------------|
| 3-hidroxiisobutiroil | i | S199,N152 | 10 | 559 |
| 3-hidroxiisobutiroil -5-fenil | 57 | 0163,S131,N187 | 10 | 552 |
| 3,3'-diisoxazolil cetona | 76 | 0155,P72,N215 | 10 | 572,599,600 |
| 5-acetoacetil-3-metil | 108 | | 12 | 582 |
| 5-propioacetil-3-metil | 47 | | 12 | 582 |
| 5-benzoilacetil-3- metil | 121 | | 12 | 582 |
| 3-acetoacetil-5- estiril | 131 | | 12 | 584 |
| Di(-5-metil-3-isoxazo- lil)-metano | 142 | | 12 | 583 |
| Di(3-metil-5-isoxazo- lil)-metano | 180 | | 12 | 583 |
| (3-metil-5-isoxazolil -5'-metil-3'-isoxazolil metano | 153 | | 12 | 583 |
| 3,4-Di(3'-isoxazolil) furaxano | 161 | | 10 | 572,599,601 |
| 3,4-Di(5'-metil-3'-isoxa- zolil)furaxano | 128 | | 8 | 567,601,602 |

^a O,oxima; S,semicarbazona; P, fenilhidrazona; y N,p-nitrofenilhidrazona.

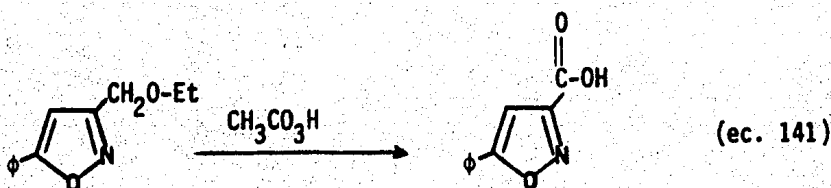
^b El número se refiere a el número de síntesis en la siguiente lista: (1) reactivo de Grignard con el nitrilo de isoxazol; (2) isoxazolaldehído con diazometano; (3) oxidación del sustituyente insaturado en el isoxazol; (4) pirólisis de la eulita; (5) deshidratación de 5-hidroxi-5-aróilisoxazolona; (6) compuesto tricarbonilo con hidroxilamina; (7) β-dicetona y cloruro de hidroxilamilo u óxido de nitrilo; (8) γ-dicetona y ácido nítrico; (9) ácido acetilmetilnitrolico y acetileno; (10) ácido nítrico, acetileno y cetona; (11) isonitrosopirrol/hidroxilamina; (12) reacción de la cadena lateral.

continuación

TABLA XIX

c) p.eb., 146°C; d) p.eb., 177°C; e) p.eb., 100°C:25 mm f) p.eb., 190°C:759 mm;
 g) p.eb., 86°C:30 mm; h) p.eb., 108°C:74 mm; i) p.eb., 89°C:13 mm.

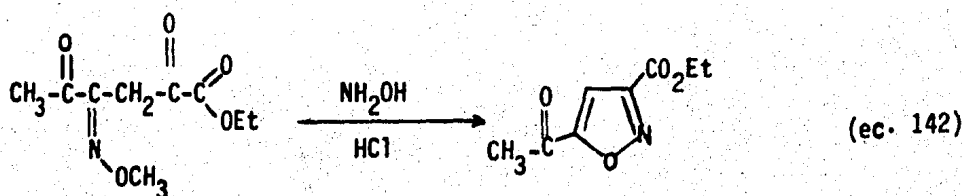
3-etoximetil-5-fenilisoxazol por oxidación con ácido peracético da ácido 5-fenilisoxazol-3-carboxílico,⁶⁰⁸ (ec. 141); el ácido isoxazol 3,5-dicarboxílico se puede obtener de 5-hidroxisopropenilisoxazol-3-aldoxima con ácido crómico.



Los isoxazol aldehdos por reacción de Cannizzaro son convertidos en ácidos y reducidos a alcoholes en mezcla de 50:50 mas o menos. Las referencias 610 a 650 muestran otros ejemplos para la obtención de ácidos carboxílicos basados en la oxidación de los agentes oxidantes ya mencionados.

De los métodos de cierre de anillo se encuentran reacción de hidroxilamina con a) compuestos carboxi o carboalcoxi β -dicarbonílicos; b) 2,4-dicetoácidos; c) ester diacilacético; d) ester cetacetilénicos; cloruro hidroxámico con ester o ácidos β -ceto o bien con ácido o ester acetilénicos. Oxido de nitrilo con ceto ester o acetileno, ..., etc. (ver tabla XXI).

Algunos isoxazoles mono y dicetoácidos se han obtenido de derivados de ácido tricetoalifáticos con hidroxilamina,⁶⁵¹ (ec. 142); por condensación del ester 3-metilisoxazol-5-carboxi con acetato de etilo en la presencia de sodio metálico;⁶⁵² y por condensación de 3-metil-5-acetilisoxazol con oxalato de dietilo.⁶⁵³



Los derivados isoxazol carboxílicos son sólidos de bajo punto de fusión lo que indica que poseen estructuras de Zwitterion, algunas propiedades de los tres isómeros⁶²⁹ se comparan en la tabla XX, el isómero 5- el cual tiene el grupo carbonilo junto al heteroátomo mas negativo del anillo es el mas disociado y soluble en agua. El isómero -4 es el que presenta características de tipo aromático y de ácido mas débil.

TABLA XX
Propiedades ácidas de los ácidos isoxazol y monocarboxílicos

| Compuesto | pH ^a | K ^b | solubilidad ^c |
|------------------------------|-----------------|----------------|--------------------------|
| ácido isoxazol-3-carboxílico | 2.04 | 18.2 | 9.7 |
| ácido isoxazol-4-carboxílico | 2.37 | 8.32 | 13.8 |
| ácido isoxazol-5-carboxílico | 1.76 | 34.6 | 20.2 |

^apH de una solución N/20 a 17°C.

^bgrado de disociación de una solución N/20 a 17°C x 100

^cSolubilidad en agua: g. de ácido en 100 g de una solución saturada a 18.5°C.

TABLA XXI
Acidos isoxazolmonocarboxilicos

| sustituyente | p. f. °C | derivados ^a | método de preparación ^b | refs. |
|-------------------------------|-------------|--|---------------------------------------|---|
| 3-carboxi | 149 | M,b 100:12; E, b 110:1; A,m 145; C,b 168 | A1; A4; A9 B3b; B5; B9 | 605,687,688 612,613,618 605, 646 |
| 4-carboxi | 123 | A,m168;N,m153 | B1c | 629 |
| 5-carboxi | 144 | M,m49;A,m173 | A1 | 605,609 |
| 5-metil-3-carboxi | 176 | M,m94; A,m163 N,m143;C,b182 | A1; A4 B1a | 607,654,613 624,626,639 |
| 5-metil-4-cloro- 3-carboxi | 135 | A,m128 N,m136 | A1,A2 B1e | 655,611 638 |
| 3-metil-5-carboxi | 211 | M,m104;E,m184 A,m156;C,b182 | B1a | 625 |
| 3-metil-4-cloro- 5-carboxi | 159 | E,m152 | A1,B1a | 656,611 |
| 4,5-dimetil-3- carboxi | 154 | E,l1q. | A1 | 607 |
| 3,5-dimetil-4- carboxi | 142 | E,b218 | B1b,B1e | 628,637,657 |
| 3-metil-5-etil -4-carboxi | 102, 120 | | B1b | 658 |
| 3-ter-Butil-5- carboxi | | E,m90 | B1b | 659 |
| 5-n-Hexil-3-carboxi | 104 | | B1a | 627 |
| 5-n-Octil-3-carboxi | 101 | | B1a | 627 |
| 5-fenil-3-carboxi | 163 | M,m86;E,m52 | A1; B1a; B1b; B2 B3; B5; B6 | 608,610,662, 688,636,660, 640,646,649,661 |
| 5-p-Nitrofenil- -3-carboxi | 210 | E,m183 | B6 | 663 |

continuación

TABLA XXI

| sustituyente | p.f. °C | derivados ^a | método de preparación ^b | refs. |
|--|------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 5-fenil-4-carboxi | 155 | E,b142;4; N,m135 | B1b, B1e | 664, 638 |
| 3-fenil-5-carboxi | 179 | | A1,A3;B4a | 665,666,645, |
| 4-fenil-5-carboxi | 158 | E,1f9. | B1a | 664 |
| 3-metil-5-fenil-4- carboxi | 188 | E,m52;A,m205; N,m160,C,m83.5 | B1b,B1e,A6 | 618 658,667,637 |
| 3-metil-5-p-metoxi- fenil-4-carboxi | 178 | A,m195 | A8 | 668 |
| 3-fenil-5-metil-4- carboxi | 189 | M,m47;A,m209; N,m193 | B1a;B3,B4a, B4b | 658,642,658 645,645 |
| 3-fenil-5-butil-4- carboxi | 172 | E,m114;A,m153 | B3a | 642 |
| 5-estiril-3-carboxi | 207 | M,m142;E,m113 | B1a | 669,670,632 |
| 5-p-metoxi-estiril- 3-carboxilico | | E,m76 | B1a | 669 |
| 3-metil-5-estiril-5- -carboxilico | 118 | A,m185 | A8 | 668 |
| 3,5-difenil-4- carboxi | 233 | E,m51;A,m233 N,m188 | A6;B1b;B3a B4a,b;B5 | 616,618,620 671,671,636 645,672 |
| 3,4-difenil-5- carboxi | 169 | | A3,A5 | 614,615 |
| 3-estiril-5-fenil 4-carboxi | 240 | E,m60;A,m226 N,m178 | B3a | 643 |

^aM,metilester; E,etilester; A,amida; N,anilida; C,nitrilo (refs. 552,553);

b,p.eb., °C.:m; p.f.

continuación

TABLA XXI

^b El número se refiere a los siguientes métodos de preparación; A. de derivados de isoxazol (1) oxidación de la cadena lateral (2) degradación de arilos o heterociclos unidos al isoxazol (3) reacción de Cannizzaro o rearrreglo de Beckman; (4) ruptura de una cetona; (5) degradación de isoxazolina N-óxido; (6) isomerización de 4-arilisoxazolona; (7) condensaciones de ester (8) hidrólisis y auto oxidación de 4-arileno-5-isoxazolona; (9) sustitución; B. Síntesis del anillo (1) compuesto carboxi o carboalcoxi β-dicarbonilo con hidroxilamina; (a) 2,4-dicetoácido, (b) ester diacilacético, (c) carboalcoximalondialdehído (d) alcoximetilén β-ceto ester, (e) carboalcoxi y carboxamido β-imino cetonas; (2) esteres cetoacetilénicos e hidroxilamina (3) cloruro hidroxámico con (a) β-ceto o (b) ester o ácido acetilénicos; (4) óxido de nitrilo con (a) ceto ester o (b) acetileno; (5) ácido nítrico con acetileno; (6) ácido nítrico y compuestos 1,4-dicarbonílicos; (7) de ácidos nitroceto; (8) de ácidos triceto e hidroxilamina; y (9) de acetileno con ácido nítrico.

^c O los isómeros -3,5

^d Carboetil= $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$

TABLA XXII
 Ácidos isoxazol Di- y Tricarboxílicos y carboxialquilisoxazoles

| sustituyente | p.f. °C | derivados ^a | método de preparación ^b | refs. |
|----------------------------------|------------|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| 3,5-dicarboxi | 213 | M,m95; A,m250d; N,m283 | A1 | 632,609 |
| 5-metil-3,4-dicarboxi | 183 | E,m57; A,m219; N,m177 | A1; B1a B3a | 643,648 643 |
| 3-fenil-4,5-dicarboxi | 160 des. | mono E,m87; A,225 | B4a,b; B3a | 645,643 |
| 3-estiril-4,5- dicarboxi | 204 | M,m82;E,b185:e, A,m219; N,m135 | B3a | 606 |
| 3,4,5-tricarboxi | 165 | E,b165:2 | A1;B3a | 644 |
| 5-carboetil (d) | 95 | | B7 | 650 |
| 3-cloro-5-carboetil | 84 | M,m40 | B7 | 650 |
| 3-bromo-5-carboetil | 103 | M,m70 | B7 | 650 |
| 3-metoxi-5-carboxietil | 100 | M,m50 | A9 | 650 |
| 3-metoxi-4-nitro-5-carboxietil | 136 | | A9 | 650 |
| 3,5-dimetil-4-carboximetil | 122 | E,b152:25 | B1a | 633 |
| 3,5-dimetil-4-carboxietil | 106 | E,b143:21 | B1a | 633 |
| 3,5-dimetil-4-carboxietil | 109 | E,b157:23 | B1a | 633 |
| 5-fenil-4-carboxietil | | | B1a | 641 |
| 3,5-Dimetil-4-(2'-carboxibenzil) | 117 | | B1a | 634 |

a,b,d ver notas al pie de la tabla XXI

TRANSFORMACIONES DEL ISOXAZOL

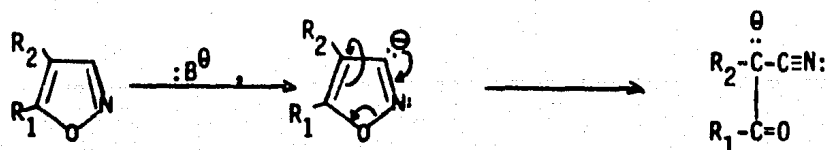
CAPITULO 5

5.1 TRANSFORMACIONES EN OTROS HETEROCICLICOS DE CINCO MIEMBROS.

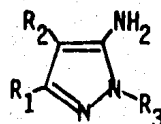
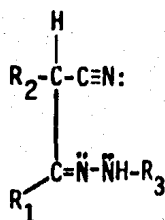
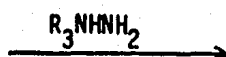
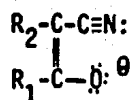
- a) Isoxazoles en pirazoles, pirazolinas e imidazoles;
Benzoisoxazoles en indazoles.

Algunos derivados de isoxazol se pueden transformar en pirazoles por reacción con hidracina o derivados de hidracina como fenilhidracina, semicarbazona, ..., etc. La transformación a los pirazoles depende de la posición de los sustituyentes en el anillo de isoxazol, que se pueden dividir en dos tipos.

a.1) Los isoxazoles sin sustituyentes en la posición -3, se transforman con hidracina a pirazoles con un grupo amino en la posición -5 (5-aminopirazoles,^{689,690} (ec. 143). Los rendimientos de la reacción en general son bajos pero éstos se pueden incrementar apreciablemente en la presencia de hidróxido de potasio. Primeramente se abstrae el protón de la posición -3 catalizada por la base para dar el anión isoxazolil, el cual se abre para formar el anión β -cetonitrilo que es atacada por la hidracina o sus derivados formando la hidrazona que cierra el anillo para dar los 5-aminopirazoles.

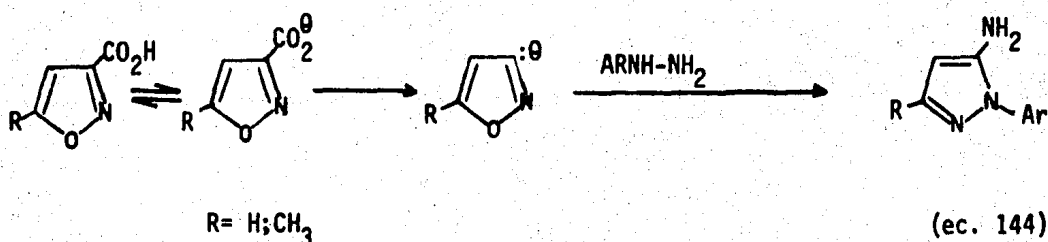


(ec. 143)



| | | |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| R_1 | CH_3 | CH_3 |
| R_2 | H | NO_2 |
| R_3 | $\text{CH}_3; \text{Ph}$ | $\text{CH}_3; \text{Ph}$ |

Los únicos isoxazoles 3-sustituidos que forman 5-aminopirazoles son los isoxazoles-3-carboxílicos,^{691,692} el mecanismo es similar al dado en la ecuación 143, solo que primero ocurre una descarboxilación del anillo para formar el anión isoxazolil, (ec. 144).

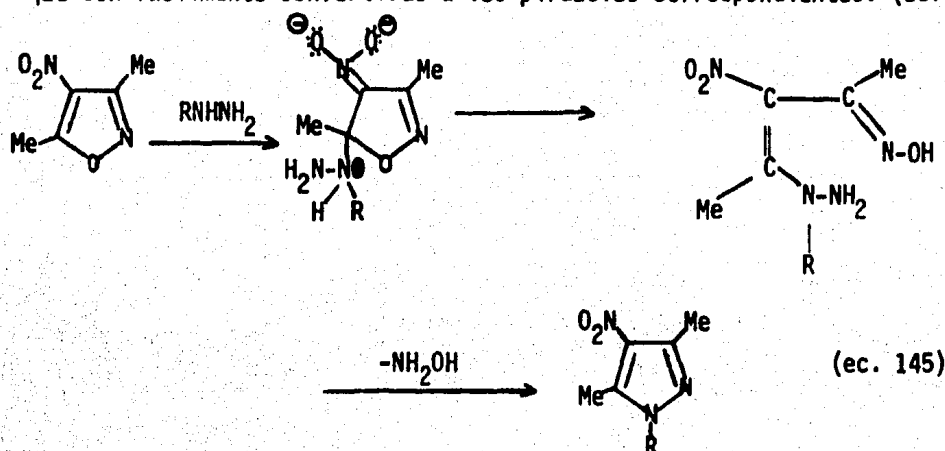


(ec. 144)

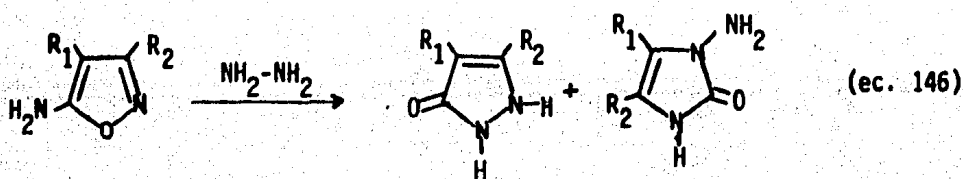
Estudios de cinética sobre la ruptura del anillo de isoxazol por nucleófilos,^{693,694} indican que la reacción es de primer orden sin embargo la reacción también depende del sustituyente presente, por ejemplo el 4-metilisoxazol reacciona más lentamente que el 4-bromoisoxazol. Este re-

sultado se debe a términos de efecto inductivo positivo o negativo del sustituyente que aumenta o disminuye el carácter ácido del hidrógeno en la posición -3.

a.2) Los isoxazoles con sustituyentes alquil o aril en la posición -3 dan pirazoles (no 5-aminopirazoles), con hidracina o sus derivados. La transformación depende del sustituyente -4 en el anillo de isoxazol, así los sustituyentes atrayentes de electrones hacen mas fácil la reacción,^{695,696} por ejemplo el 3,5-dimetilisoxazol no reacciona con derivados de la hidracina, no así el compuesto 3,5-dimetil-4-nitroisoxazol (o 4-carbometoxi)^{697, 698} que son fácilmente convertidas a los pirazoles correspondientes. (ec. 145).

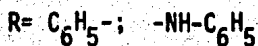
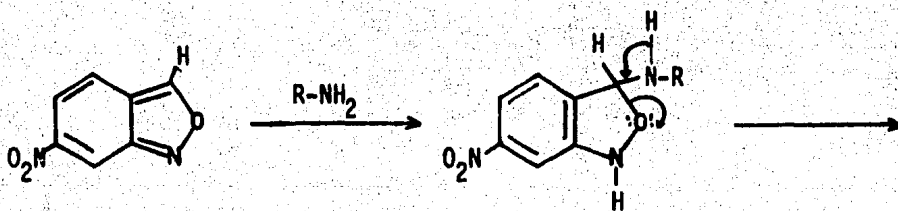


Los isoxazoles que tienen un grupo amino en la posición -5, se isome-rizan a pirazolin-5-onas y Δ^4 -imidazolin-2-onas,⁶⁹⁹ por calentamiento con hidracina acuosa al 50% (ec. 146).

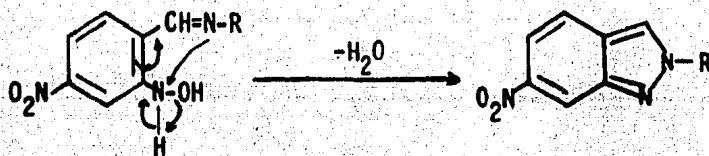


| | | | | | |
|----------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| R ₁ | H | H | C ₂ H ₅ | C ₃ H ₇ | CH ₂ Ph |
| R ₂ | CH ₃ | C ₂ H ₅ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |

También los 1,2-benzisoxazoles (antranilos) se pueden transformar en indazoles por calentamiento con anilina o derivados de hidracina⁷⁰⁰ a 160° C. (ec. 147). Aparentemente el antranilo reacciona fácilmente con bases abriendo el anillo de isoxazol,^{701,702} así primero se adiciona el nucleófilo al carbono -3, seguida por la ruptura y cierre del anillo de pirazol (primeramente se había avocado^{703,704} y reafirmado que primero era la abstracción del protón⁷⁰⁵ del carbono -3). Cuando se utiliza hidracina se obtiene el 2,2-diindazolil.

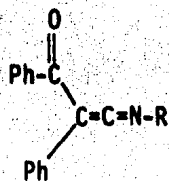
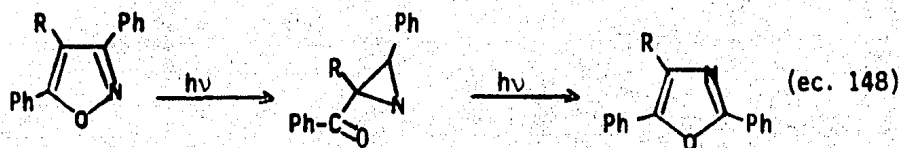


(ec. 147)



b) ISOMERIZACION DE ISOXAZOLES EN OXAZOLES Y DE OXAZOLES EN ISOXAZOLES:
BENZOISOXAZOLES EN BENZOXAZOLES.

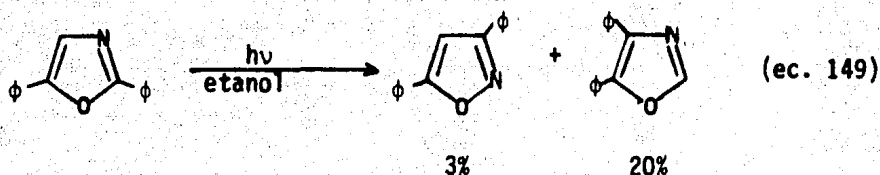
Algunos fenilisoxazoles tales como 3,5-difenil y 3,4,5-trifenilisoxazoles se pueden isomerizar a oxazoles por radiación con luz de longitud de onda de 2537 Å o bien con longitud mayor de 3000 Å y a temperatura de 15°C en disolventes como pentano, dietileter o benceno. En la reacción hay formación de azirinas intermediarias que se transforman a los oxazoles por radiación, como subproducto hay formación de N-alquilbenzoil-fenilceteiminas,^{706,707} (ec. 148).



R = H; ph

Similarmente la radiación de benzoilisoxazol y sus derivados 5-metil, 6-metil y 7-metil se transforman a los correspondientes benzoxazoles.⁷⁰⁷

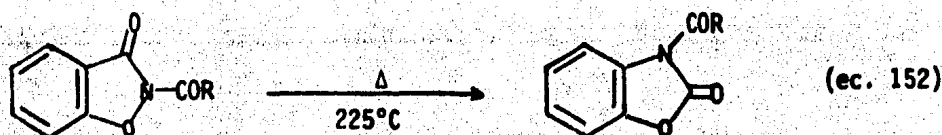
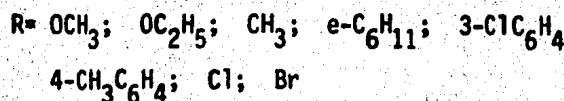
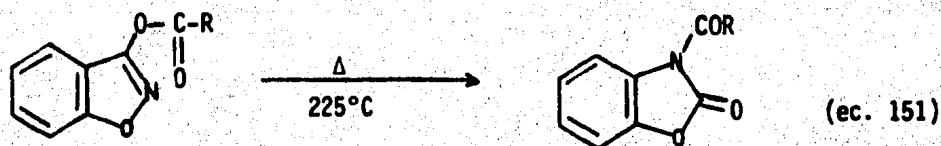
La irradiación de 2,5-difeniloxazol en etanol usando lampara de mercurio y filtros de vidrio Pyrex, produce 3,5-difenilisoxazol en 3 % y 4,5-difeniloxazol en un 20 %, (ec. 149).⁷⁰⁸



Los 3-hidroxisoxazoles dan buenos rendimientos de Δ^4 -oxazolinonas-2-onas⁷⁰⁹ por isomerización fotoquímica. En la serie de los benzoisoxazoles la pirolisis de 3-hidróxi-1,2-benzoisoxazol a 450°C produce buenos rendimientos de benzoxazolinonas,⁷¹⁰ (ec. 150).

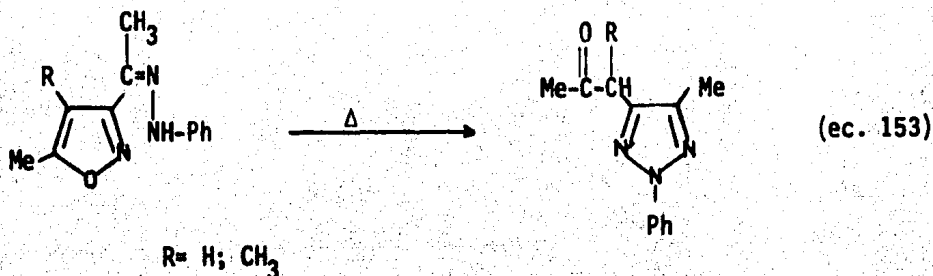


En forma similar los derivados O-acilados y N-acilados de 3-hidroxi-1,2-benzoisoxazoles, se reorganizan a derivados de benzoxazolinonas,^{707,710} por calentamiento a 225°C, (ec. 151) y (ec. 152).⁷¹¹



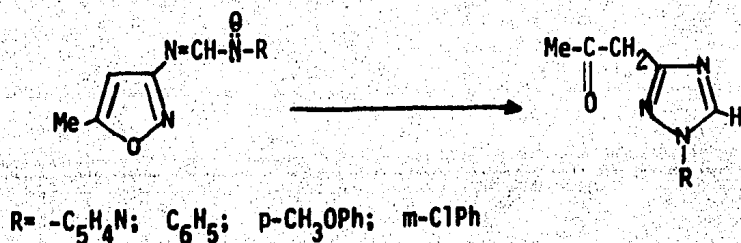
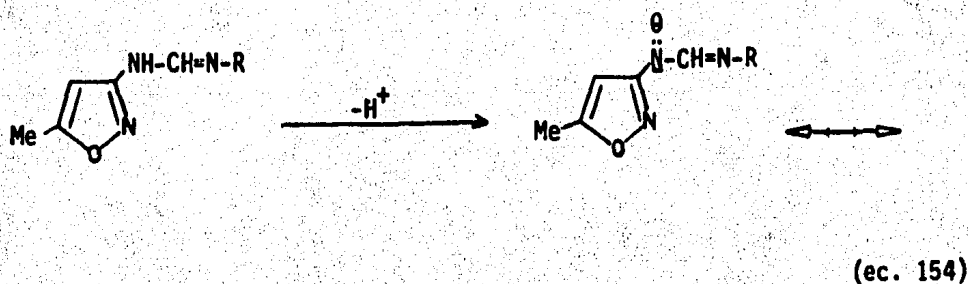
c) ISOXAZOLES EN 1,2,3- y 1,2,4-TRIAZOLES.

Las fenilhidrazonas de los derivados 3-acilisoxazoles se pueden transformar a 1,2,3-triazoles, al ser calentadas a una temperatura cercana a su punto de fusión, por ejemplo, la fenilhidrazona de 3-acetil-5-metilisoxazol se transforma a 4-acetonil-5-metil-1,2,3-triazol,^{72,73} (ec. 153).



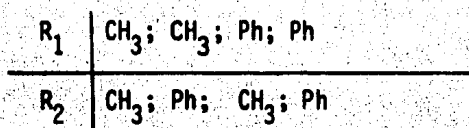
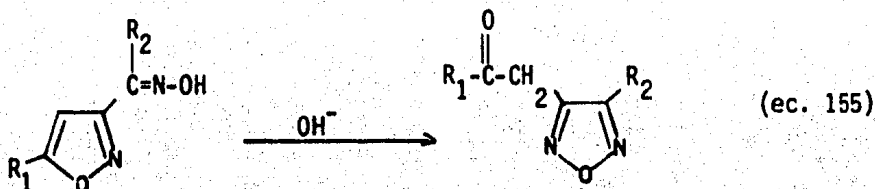
Se pueden obtener 1,2,3-triazoles⁷⁵ de derivados diazometilisoxazoles por descomposición térmica de éstos.

Los derivados 1,2,4-triazoles se han obtenido de los derivados N-aril-N'-(isoxazolil)-formamidina,⁷⁶ (ec. 154)

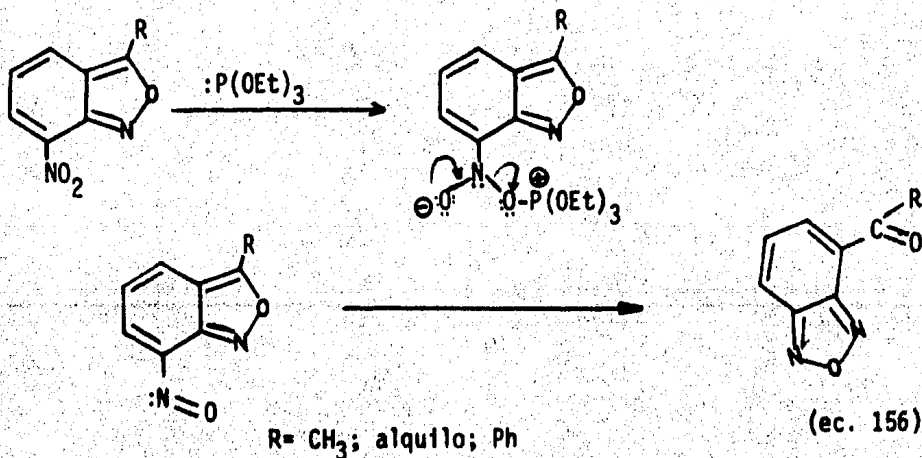


d) ISOXAZOLES EN FURAZANOS:

Las cetoximas de los derivados 3-acilisoxazoles se rearreglan a 1,2,5-oxadiazoles (furazanos), en medio acuoso alcalino^{76, 77} (ec. 155), se cree que el rearreglo de éstos es iniciado por la ruptura del anillo de isoxazol dando la polioxima y posterior cierre de ésta.

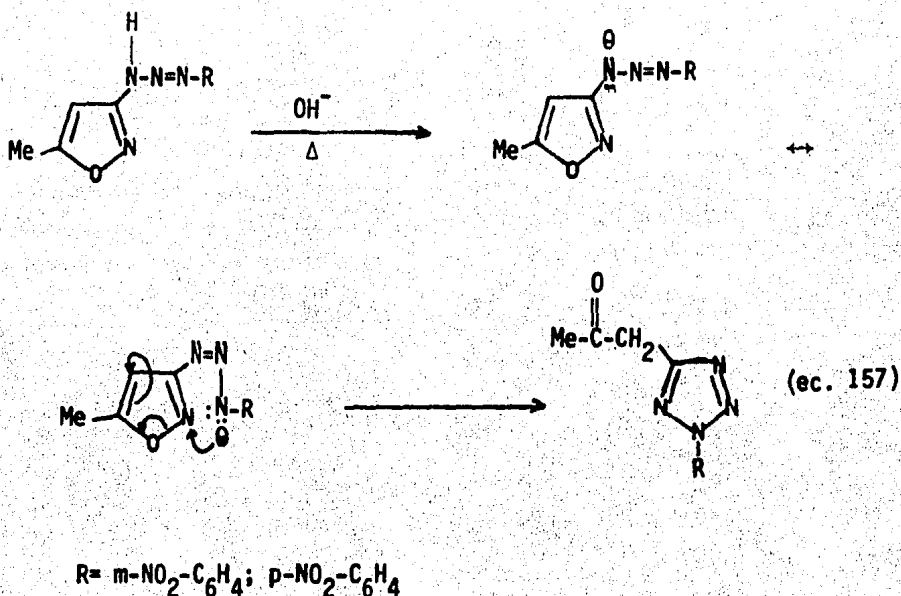


Otro ejemplo es la obtención de 4-acetilbenzofurazano⁷⁸ a partir del compuesto 7-nitro-antranilo con trietilfosfito via intermediario nitroso, (ec. 156).

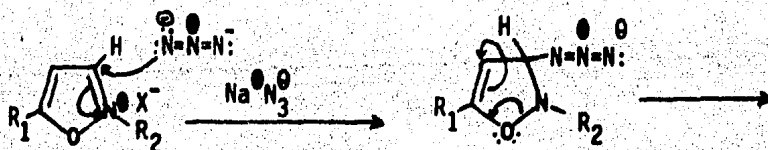


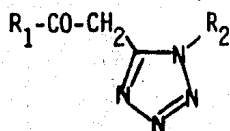
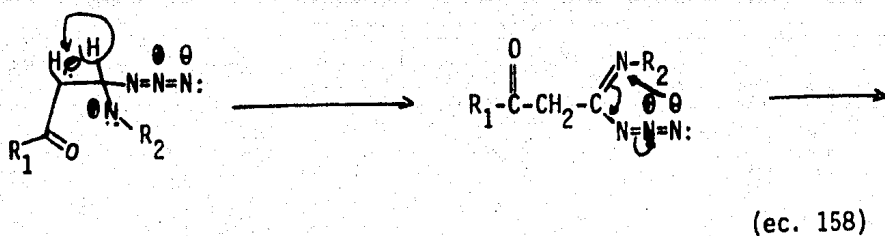
e) ISOXAZOLES EN TETRAZOLES:

Se han obtenido algunos tetrazoles de algunos derivados de isoxazol, tales como isoxazol-triazinas y sales de isoxazol-onio. Así las isoxazol-triazinas disueltas en solución alcalina caliente, reaccionan exotermicamente transformandose en 5-acetoniltetrazoles,⁷⁹ (ec. 157).



Y las sales de isoxazol-onio se transforman a tetrazoles por reacción con el ión azida,⁷⁰ (ec. 158).

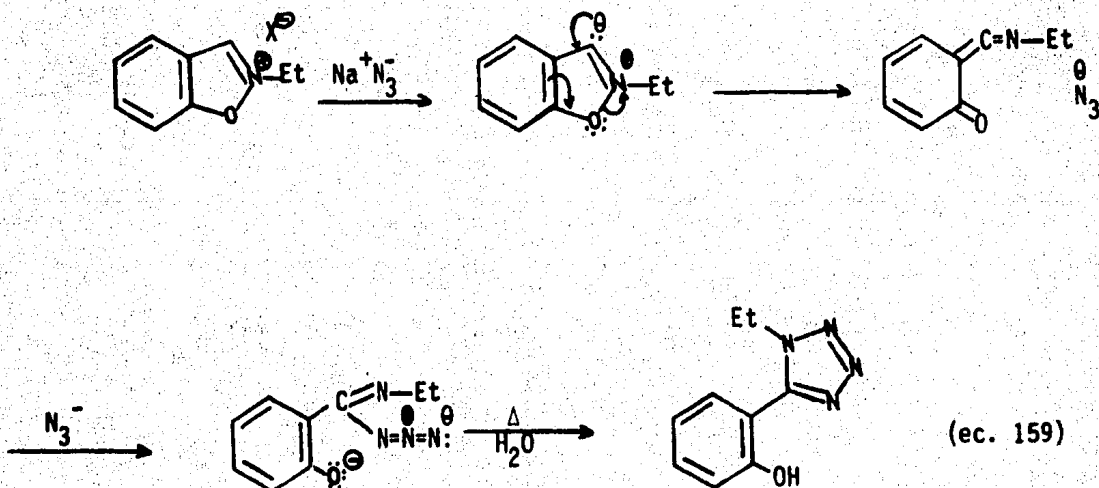




$R_1 = \text{Me; Et; Prop; Ph;}$

$R_2 = \text{Me; Et}$

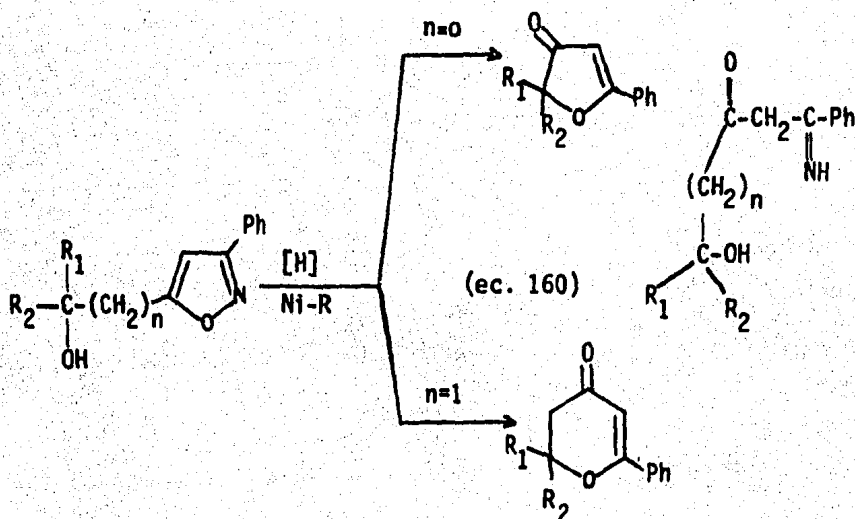
Similarmenle la sal de N-etil benzoisoxazol-onio es rápidamente convertida en 5-(o-hidroxifenil)-1-etiltetrazol⁷²¹ con solución acuosa de azida de sodio y calentamiento, (ec. 159).



5.2 EXPANSION DEL ANILLO DE ISOXAZOL A HETEROCICLICOS DE SEIS MIEMBROS.

a) ISOXAZOLES EN PIRONAS:

Se han obtenido pironas de isoxazolil carbinoles por hidrogenación catalítica con níquel Raney y subsecuente hidrólisis ácida, la obtención de la pirona depende del número de átomos de carbono presente en la cadena tal como se ilustra en la (ec. 160),⁷²⁷ así, si $n=0$ se obtiene 3-oxo-4,5-dihidrofurano, si $n=1$, se obtiene 2,3-dihidro- γ -pirona, también se obtienen imino (o diceto) compuestos como reacción secundaria.

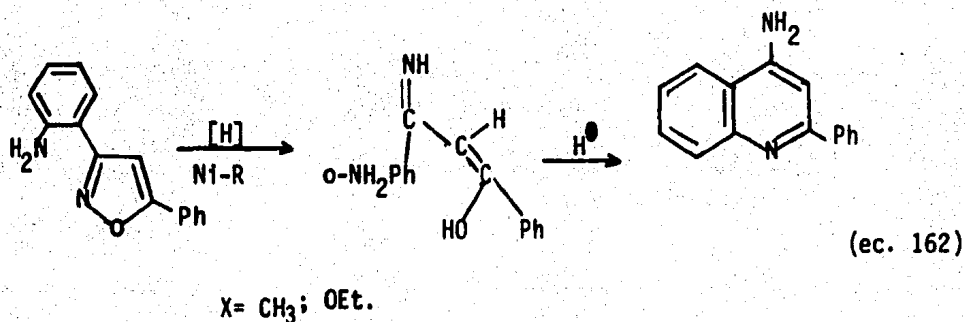
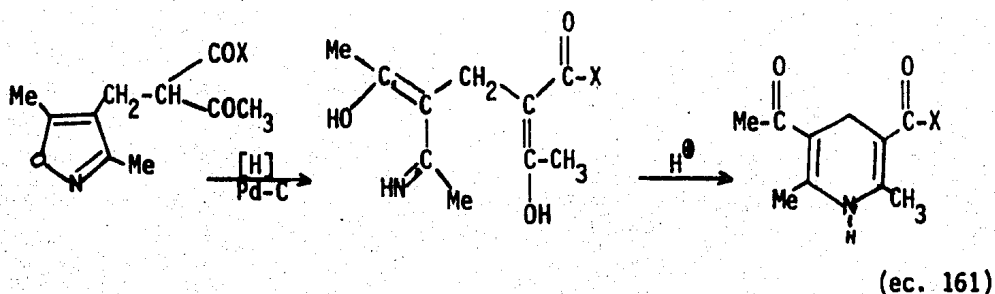


b) ISOXAZOLES EN PIRIDINAS Y FENILISOXAZOLES EN QUINOLINAS:

Análogamente se ha observado que durante la hidrogenación catalítica con Ni-R ó Pd-C, de algunos derivados de isoxazol se transforman a derivados

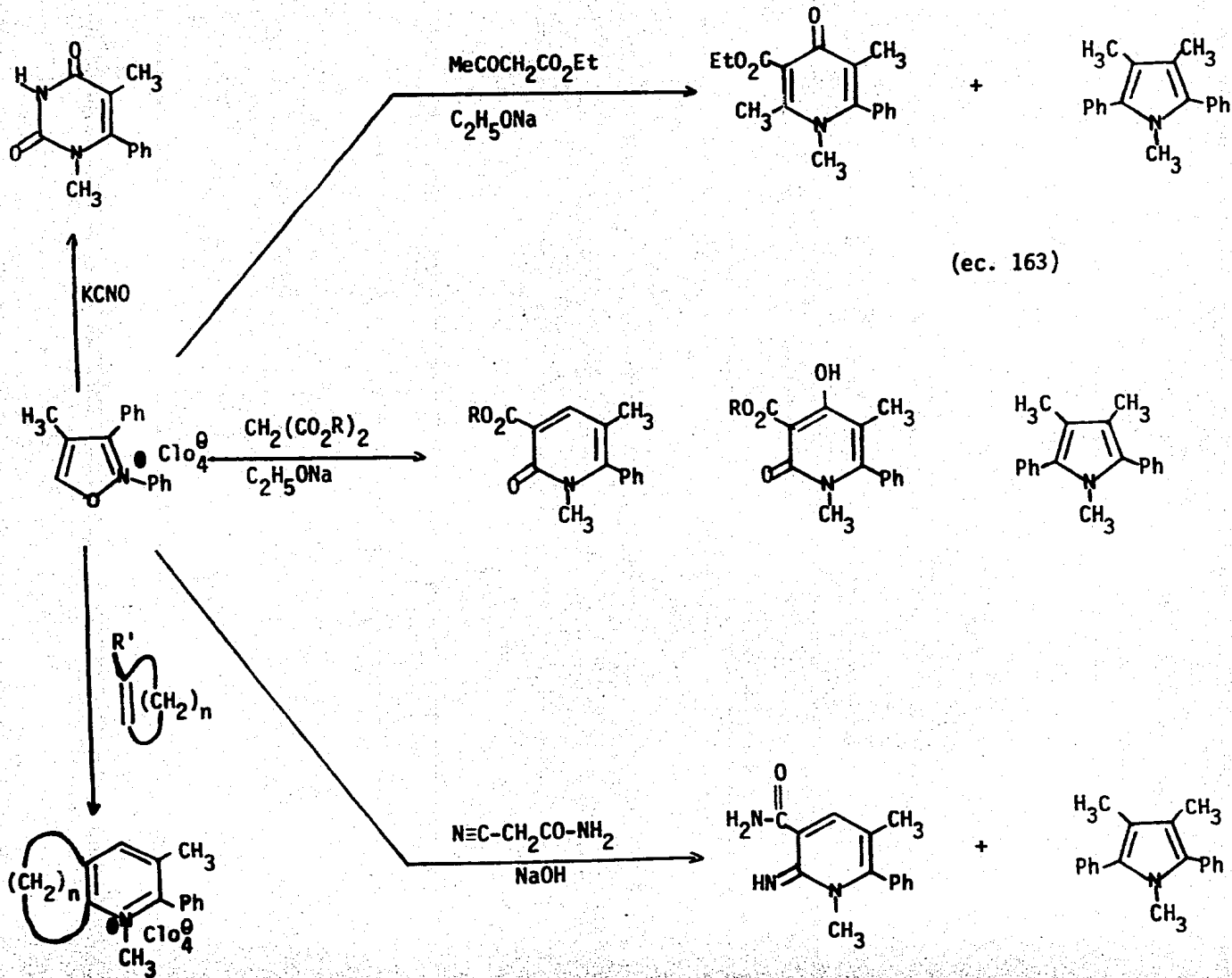
de piridina. Por ejemplo; la hidrogenación catalítica de compuestos 4-(3-oxoalquil)-isoxazoles sobre Pd-C en la presencia de trietanolamina⁷²³ da compuestos β-acil-1,4-dihidropiridinas, (ec. 161).

Otro ejemplo es la hidrogenación catalítica con Ni-R y subsecuente hidrólisis del compuesto 3-(o-aminofenil)-5-fenilisoxazol que produce el compuesto 4-amino-2-fenilquinolina,⁷²³ (ec. 162).



c) ISOXAZOLES EN PIRIDINAS, PIRIMIDINAS Y 1,3-OXAZINAS:

Las sales de isoxazol-onio son muy afines a los nucleófilos, éstos abren el anillo de isoxazol dando intermediarios de cadena abierta, los cuales pueden reaccionar y formar otros sistemas de heterocíclicos. Por

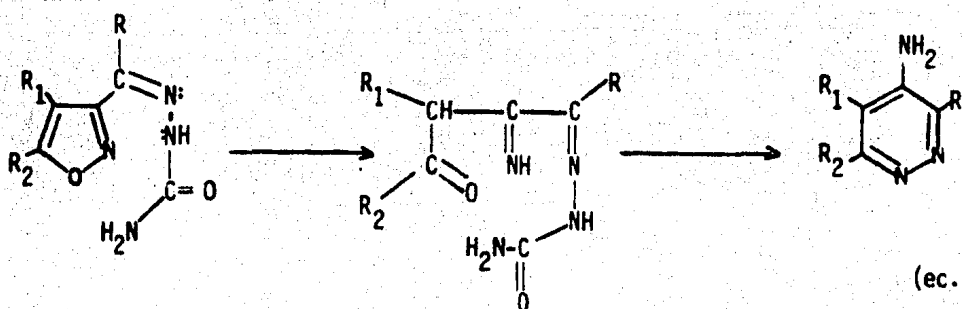


ejemplo, la sal de perclorato de 2,5-dimetil-3-fenilisoxazol-onio produce los siguientes compuestos al reaccionar con diferentes compuestos; con etóxido de sodio da 6-fenil-5-metil-3-carboxilato de alquilo-N-metil-2-piridona y el correspondiente hidroxil piridona mas un derivado del pirrol. Con ciano acetamida e hidróxido de potasio, la convierte en la amida del ácido 1,2-dihidro-2-iminonicotínico y el derivado pirrólico. Con acetoacetato de etilo y etóxido de sodio transforma la sal a 3-carboetoxi-2,5-dimetil-6-fenil-N-metil-4-piridona y el derivado pirrólico. Por reacción con enaminas cíclicas, se obtiene la sal de perclorato de piridonio y con cianato de potasio se obtiene 4-feniluracilo, la (ec. 163) resume las reacciones dadas.

La expansión del anillo de isoxazol a 1,3-oxazinas se ha logrado por la acción de una base a derivados de la sal de isoxazol-onio a temperatura ambiente, por ejemplo; la sal de N-metil-3,4,5-trifenil isoxazol-onio,⁷²⁴ da 4,5,6-trifenil-2H-1,3-oxazina,⁷²⁵ y de la sal de benzoisoxazol-onio⁷²⁴ da 4-fenil-2H-1,3-benzoxazina.

d) ISOXAZOLES EN PIRIDACINAS:

Las semicarbazonas de 3-acil o 3-aróilisoxazoles son fácilmente convertidas en compuestos 4-aminopiridacinas cuando son tratadas con Niquel-Raney en etanol.⁷²⁶ La reacción en general consiste en una serie de pasos que involucran la fusión de la semicarbazona de las iminotriónas y la posterior ciclización la cual ocurre espontáneamente o por calentamiento con ácido acético glacial ya que en algunos casos las iminotriónas se han podido aislar, (ec. 164).



| | | | | | |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| R | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | C ₆ H ₅ | CH ₃ |
| R ₁ | C ₆ H ₅ | H | H | H | H |
| R ₂ | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | CH ₃ |

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LOS ISOXAZOLES

CAPITULO 6

Las diferencias observadas en las propiedades fisicoquímicas del isoxazol y sus derivados, se debe al núcleo asimétrico y la presencia de los dos heteroátomos. El oxígeno (O) se comporta como átomo donador de electrones mientras que el nitrógeno (N) como aceptor de electrones, fenómeno que da lugar a que los tres átomos de carbono del núcleo de isoxazol se comportan de diferente manera, así por ejemplo, los isoxazoles no sustituidos en la posición -3 muestran una gran densidad electrónica⁷²⁸⁻⁷³¹ que se atribuye a la posibilidad de migración del átomo de hidrógeno en esta posición, y presenta además una gran tendencia a reaccionar con alcalis es decir se comporta como ácido. De todas las formas resonantes que presenta el isoxazol y de su comportamiento químico se observa que la mayor densidad electrónica recae sobre el átomo de nitrógeno, seguido por el átomo de carbono en la posición -4, después por los átomos de carbono en las posiciones 3- y 5- y por último en el átomo de oxígeno.













6.1 ALQUIL Y ARILISOXAZOLES.

Los puntos de ebullición y densidades de los derivados de isoxazol (tabla XXIII), son mas altos que los correspondientes oxazoles, hecho que muestra que los isoxazoles se asocian mas que los oxazoles pero menos que los pirazoles e imidazoles. La influencia de la temperatura en la densidad y tensión superficial del isoxazol y metilderivados presentan una relación













linial, excepto para los isoxazoles 3-insustituídos que tienen valores más altos⁷²⁹⁻³⁰ en comparación con los 3 sustituidos, (ver. fig. 2 y 3).

Las constantes de Eötvös del isoxazol y sus metilderivados son más bajas en relación a lo esperado, (excepto para el 3,5-dimetil y 3,4,5-trimetilisoxazol). Las curvas de solubilidad en agua de los mismos compuestos presenta características diferentes en relación a la presencia de un sustituyente en la posición -3, (fig. 4), todos presentan un mínimo de solubilidad siendo más considerable en los 3,5-dimetil y 3,4,5-trimetilisoxazoles, esta diferencia en los isoxazoles 3-sustituidos de los no sustituidos en esta posición se debe a que estos presentan una mayor capacidad de asociación. Las medidas crioscópicas en benceno confirman esta hipótesis, para lo cual se ha establecido una capacidad asociativa de los isoxazoles; isoxazol, 5-metil-; 4-metil-; 4,5-dimetil->> 3-metil-> 3,4-dimetil, los isoxazoles 3,5-dimetil- y 3,4,5-trimetilisoxazol están prácticamente exentos de una capacidad de asociación. Se puede afirmar que la capacidad de asociación que presentan los isoxazoles 3-insustituídos se debe a la formación de enlaces puente de hidrógeno entre el átomo de nitrógeno y el átomo de hidrógeno⁷³⁰ (ver capítulo I).

TABLA XXIII. Datos de densidades, índices de refracción, refractividad molar, tensión superficial y cte. de disociación de alquyl y fenilisoxazoles

| masa molecular | p. eb., °C | p. f., °C | t °C | t _d | t _{n_D} | t _{n_α} | t _{n_β} | t _{n_γ} | MR _D (cm ³) | | EM _D (cm ³) | EE _D (cm ³) | EM _Y - EE _α | EE _Y - EE _α | σt dyn/cm | (p) | | Kb | refs. | |
|---|------------|---------------|------|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|-------|--------|-----------------------|-------|--------------------|
| | | | | | | | | | calc. | exp. | | | | | | calc. | exp. | | | |
|  | 69.03 | 95-95.5 | 14 | 1.0843 | | | | | | | | | | | | | | 2.1x10 ¹¹ | 728 | |
| | | | 20 | 1.078 | | | | | | | | | | | | | | | | 728 |
| | | | 16.5 | 1.0805 | 1.42981 | 1.42685 | 1.43701 | 1.44321 | 17.83 | 16.50 | -1.33 | -1.92 | -0.18 | -25% | | | | | | 736 |
|  | 83.08 | 94.8 | 20 | 1.0763 | 1.42394 | 1.42394 | 1.43393 | 1.43946 | 17.83 | 16.42 | -1.40 | -2.05 | -0.16 | -22.9 | 36.0 | 153 | 157 | | | |
| | | | 25 | 1.0712 | 1.42163 | 1.42446 | 1.43154 | 1.43693 | | | | | | | | | | | | |
| | | | 15 | 1.029 | | | | | | | | | | | | | | | | 2x10 ¹⁷ |
|  | 83.08 | 122.2 | 16.7 | 1.0259 | 1.44087 | 1.43775 | 1.44826 | 1.45484 | 22.45 | 21.37 | -1.08 | -1.30 | -0.11 | -20% | | | | | 736 | |
| | | | 25 | 1.0169 | 1.43640 | 1.43354 | 1.44388 | 1.44962 | 22.45 | 21.40 | -1.05 | -1.26 | -0.07 | -16.5 | 34.8 | 192.1 | 1.98.4 | | 733 | |
| | | | 25 | 1.0318 | 1.43550 | 1.43272 | 1.44248 | 1.44784 | 22.45 | 21.03 | -1.42 | -1.70 | -0.10 | -19% | 34.6 | 192.1 | 195.3 | | 734 | |
|  | 83.08 | 118.5 | 15 | 1.026 | | | | | | | | | | | | | | 2x10 ¹⁵ | 732 | |
| | | | 18.1 | 1.0238 | 1.43590 | 1.43296 | 1.44276 | 1.44882 | 22.45 | 21.21 | -1.24 | -1.49 | -0.16 | -19% | | | | | 733 | |
| | | | 25 | 1.0171 | 1.43420 | 1.43121 | 1.44120 | 1.44685 | 22.45 | 21.26 | -1.19 | -1.43 | -0.16 | -19% | 32.5 | 192.1 | 195 | | 736 | |
|  | 97.11 | 150 | 20 | 1.0016 | 1.4470 | 1.44210 | 1.45264 | 1.45821 | 27.07 | 25.89 | -1.18 | -1.21 | -0.12 | -12.8 | 35.4 | 231.1 | 237.8 | 1.6x10 ⁻¹⁴ | 737 | |
| | | | 25 | 0.9962 | 1.44535 | | | | | | | | | | | | | | | 732 |
| | | | 15 | 0.980 | | | | | | | | | | | | | | | | 733 |
|  | 97.11 | 141- | 15.2 | 0.9835 | 1.4439 | 1.4411 | 1.45115 | 1.45740 | 27.07 | 26.14 | -0.93 | 0.96 | -0.11 | -12% | | | | 2.2x10 ⁻¹⁶ | 753 | |
| | | | 16.7 | 0.9864 | 1.44393 | 1.44102 | 1.45115 | 1.45736 | 27.07 | 26.14 | -0.93 | 0.96 | -0.11 | -12% | | | | | 736 | |
| | | | 25 | 0.9798 | 1.43932 | 1.43636 | 1.45186 | 1.45740 | 27.07 | 26.09 | -0.98 | -1.01 | -0.12 | -13% | 32.3 | 231.1 | 216.2 | | 732 | |
|  | 97.11 | 144-45 | 20 | 0.9968 | | | | | 27.07 | 25.82 | -1.25 | -1.29 | | | | | | | 737 | |
| | | | 25 | 0.9896 | 1.43903 | 1.43697 | 1.44656 | 1.45148 | 27.07 | 25.83 | -1.24 | -1.27 | -0.20 | -21% | 32.3 | 231.1 | 233.8 | | 733 | |
| | | | 4 | 0.9956 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 111.24 | 134.250 mp | 1.5 | 14.5 | 0.9852 | 1.45420 | 1.45118 | 1.46150 | 1.46782 | 31.68 | 30.51 | -1.17 | -1.05 | -0.10 | -9% | | | 1.3x10 ⁻¹⁵ | 742A | |
| | | | 25 | 0.9759 | 1.45037 | 1.44743 | 1.45761 | 1.46344 | 31.68 | 30.51 | -1.17 | -1.05 | -0.10 | -9% | 23.9 | 270.1 | 273.0 | | 732 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 733 |
|  | 123.3 | 93.0 mp | 17.2 | 1.0996 | 1.49953 | 1.49631 | 1.50714 | 1.51381 | 34.10 | 32.89 | -1.21 | -0.95 | -0.13 | +12% | | | | | 736 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 137.4 | 97.0 mp | 16.2 | 1.0628 | 1.49262 | 1.48956 | 1.50031 | 1.50679 | 38.72 | 37.47 | -1.25 | -0.91 | -0.12 | -10% | | | | | 736 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 137.4 | 101.0 mp | 13 | 1.0687 | 1.49517 | 1.49206 | 1.50943 | 1.50943 | 38.72 | 37.40 | -1.30 | -0.95 | -0.12 | -10% | | | | | 736 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 109.06 | 151.5 | 13.8 | 1.0126 | 1.4805 | | | | 31.22 | 30.62 | -0.60 | -0.54 | | | | | | | 737 | |

continuación TABLA XXIII

| masa molecular | p.eb., °C | p.f., °C | t °C | t d ₄ | n _D ^t | n _a ^t | n _B ^t | n _γ ^t | M _D (cm ³) | | E _D (cm ³) | E _D (cm ³) | E _γ ⁻ E _a ⁻ | E _γ ⁻ E _a ⁻ | σ _t dyn/cm | (P) | | K _b | refs. | | |
|---|-----------|----------|------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|---|-----------------------|-------|------|----------------|-------|-----|-----|
| | | | | | | | | | calc. | exp. | | | | | | calc. | exp. | | | | |
|  | 117.5 | 135- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 135.5 | | 23 | 1.2220 | 1.46180 | | | | 27.31 | 26.42 | -0.89 | -0.75 | | | | | | | 737 | |
|  | 161.9 | 147- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 148 | | 23 | 1.5690 | 1.49090 | | | | 30.21 | 29.89 | -0.32 | -0.20 | | | | | | | | 737 |
|  | 161.9 | 142.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 144.5 | | 23 | 1.5990 | 1.49230 | | | | 30.21 | 29.39 | -0.82 | -0.50 | | | | | | | | 737 |
|  | 131.5 | 150- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 150.5 | | 23 | 1.1460 | 1.46090 | | | | 31.93 | 31.18 | -0.74 | -0.56 | | | | | | | | 737 |
|  | 175.97 | 169 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 23 | 1.4840 | 1.48930 | | | | 34.83 | 34.24 | -0.59 | -0.33 | | | | | | | | 737 |
|  | 113.06 | 135.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 135.5 | | 13.8 | 1.1628 | 1.47967 | | | | 28.57 | 27.64 | -0.93 | -0.82 | | | | | | | | 737 |
|  | 113.06 | 140.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 140.0 | | 13.8 | 1.1613 | 1.48065 | | | | 28.57 | 27.73 | -0.84 | -0.74 | | | | | | | | 737 |
|  | 145.15 | 128.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 128.0 | | 18.8 | 1.1399 | 1.58693 | 1.57921 | 1.60670 | 1.62541 | 41.94 | 42.77 | +0.83 | +0.57 | +0.95 | +54% | | | | | | 740 |
| | | 19.3 | | 1.1392 | 1.58657 | 1.57885 | 1.60639 | 1.62526 | | | | | | | | | | | | | 740 |
|  | 145.15 | | 46 | 47 | 1.1301 | 1.56550 | | | | 41.94 | 41.86 | -0.08 | -0.05 | | | | | | | | 741 |
|  | 145.15 | 145.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 145.0 | | 18.7 | 1.1406 | 1.58916 | 1.56288 | 1.58455 | 1.59864 | 41.94 | 41.72 | -0.22 | -0.15 | +0.36 | +20% | | | | | | 740 |
| | | 20.2 | 1-2 | 20.2 | 1.1378 | 1.55872 | 1.56248 | 1.58411 | 1.59815 | | | | | | | | | | | | 740 |
|  | 159.18 | 139.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 139.5 | | 66-67 | 99.2 | 1.0403 | 1.54255 | 1.53603 | 1.55988 | 46.56 | 48.17 | +1.61 | +1.01 | +0.58 | +49% | | | | | | 742 |
|  | 159.18 | 138.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 138.5 | | 42-43 | 99.2 | 1.0433 | 1.53134 | 1.52686 | 1.54592 | 46.56 | 47.20 | +0.64 | +0.40 | +0.31 | +26% | | | | | | 742 |

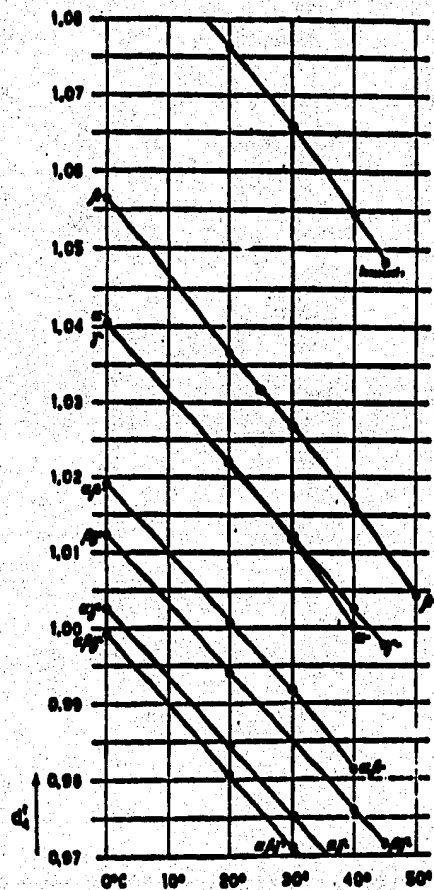


Fig. (2) Densidades del isoxazol y metilisoxazoles en función de la temperatura.

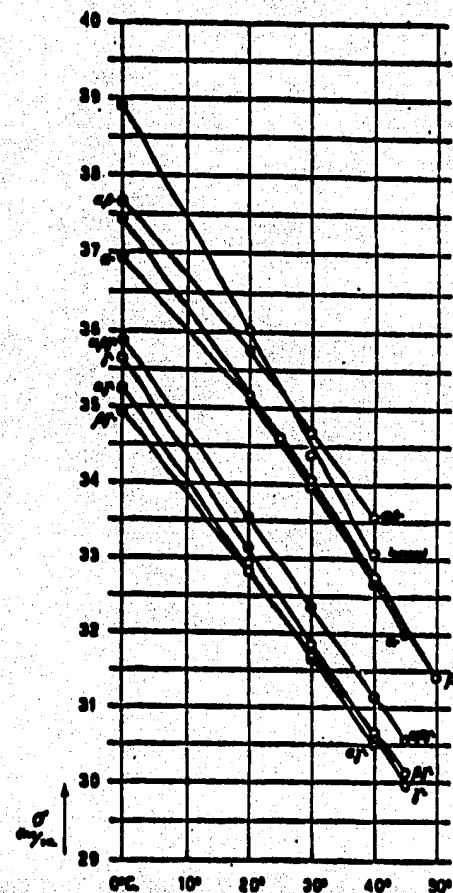


Fig. (3) Tensión superficial, del isoxazol y metilisoxazoles en función de la temperatura.

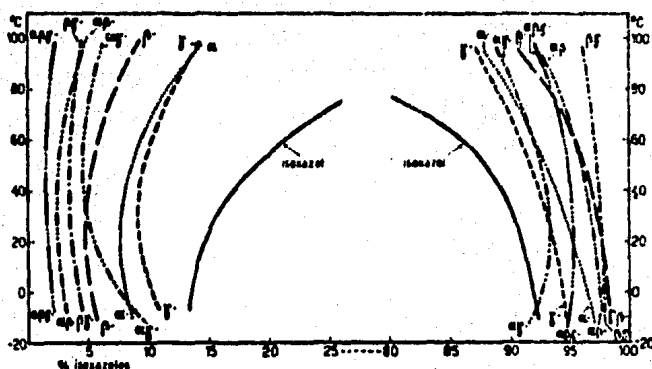


fig. (4) Solubilidad recíproca con agua del isoxazol y metilisoxazoles.

En cuanto a las propiedades básicas, los isoxazoles son bases mucho más débiles que la piridina ($K_b; 1.7 \times 10^{-9}$) y el pirazol ($K_b; 3 \times 10^{-12}$), el que presenta mayor basicidad de los metilisoxazoles es el 5-metilisoxazol ($k_b; 2 \times 10^{-12}$), seguido por el 4,5-dimetilisoxazol, mientras que los más débiles son los isoxazoles 3-sustituídos.

Un estudio hecho por von Auwers⁷³⁶ y colaboradores y ampliado por Quilico y Speroni⁷³⁷ indican que el cierre del anillo de isoxazol induce a una fuerte depresión en la refracción molecular.

Los espectros de absorción ultravioleta en solución acuosa muestran bandas con un máximo alrededor de $211\text{m}\mu$ ($\log. E 3.8$),⁷⁴³ como otros heterocíclicos de cinco miembros tales como el pirazol ($\lambda_{\text{max}} 210$; $\log E 3.53$) en etanol;⁷⁴⁴ imidazol ($\lambda_{\text{max}} 206$; $\log. E 3.7$ en etanol);⁷⁴⁵ pirrol ($\lambda_{\text{max}} 112$; $\log. E 2.4$ en hexano)⁷⁴⁶ y el furano.⁷⁴⁷ Los metilisoxazoles en solución acuosa exhiben un máximo de absorción en 210 y 230 $\text{m}\mu$ (fig. 5 y 6) (ver también tabla XXIV). Los mismos derivados en solución de isooctano tienen un desplazamiento hacia frecuencias altas.^{743, 748} La introducción

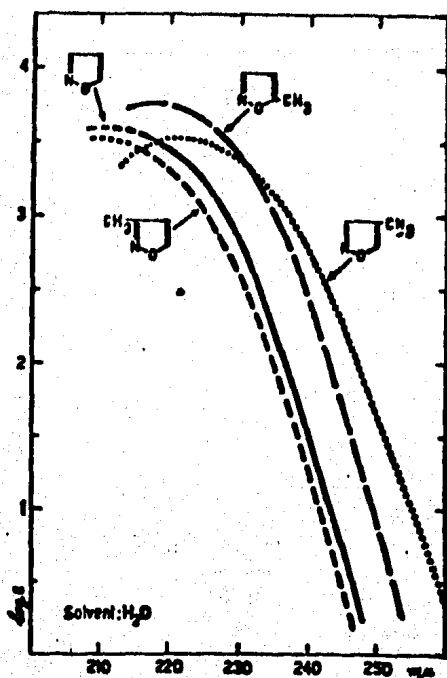


Fig. (5) Espectros U.V. del isoxazol y metilisoxazoles.

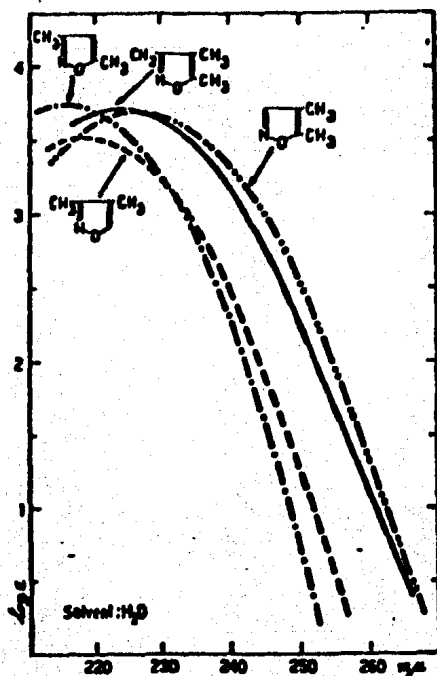


Fig. (6) Espectros U.V. de dimetil- y trimetilisoxazoles.

de un grupo metil en la posición -5 produce un desplazamiento hacia el rojo alrededor de 5μ , este efecto se ve mas pronunciado si el metilo es introducido en la posición -4, que desplaza el máximo alrededor de 9μ . Si el grupo metil es introducido en la posición -3 hay un ligero desplazamiento hacia la región azul alrededor de -2μ .

La introducción de un grupo fenil produce en cualquier posición un fuerte desplazamiento hacia la región del rojo de las bandas del sistema de isoxazol y un considerable efecto hiperocrómico,⁷⁴¹ tal efecto es muy marcado en los isómeros 5-sustituidos en particular, (fig. 7).

Estas diferencias que muestran los isoxazoles 3-sustituidos de los 3-insustituidos se debe a las diferentes interacciones del heterocíclico (isoxazol) con los sustituyentes capaces de conjugar con el anillo, la cual esta determinada por el tipo de sustituyente y la posición de éste.

Máximos de absorción U.V. de isoxazol y metilderivados

| λ_{max} | $\Delta\lambda$ | | λ_{max} | $\Delta\lambda$ | | λ_{max} | $\Delta\lambda$ | |
|-----------------|-----------------|------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|------|
| isoxazol | 211 | } +6 | isoxazol | 211 | } +10 | isoxazol | 211 | } -1 |
| 5-metil | 217 | | 4-metil | 221 | | 3-metil | 210 | |
| 4-metil | 221 | } +5 | 3-metil | 210 | } +9 | 4-metil | 221 | } -2 |
| 4,5-dimetil | 226 | | 3,4-dimetil | 219 | | 3,4-dimetil | 219 | |
| 3-metil | 210 | } +5 | 5-metil | 217 | } +9 | 5-metil | 217 | } -2 |
| 3,5-dimetil | 215 | | 4,5-dimetil | 226 | | 3,5-dimetil | 215 | |
| 3,4-dimetil | 219 | } +5 | 3,5-dimetil | 215 | } +9 | 4,5-dimetil | 226 | } -2 |
| trimetil | 224 | | trimetil | 224 | | trimetil | 224 | |

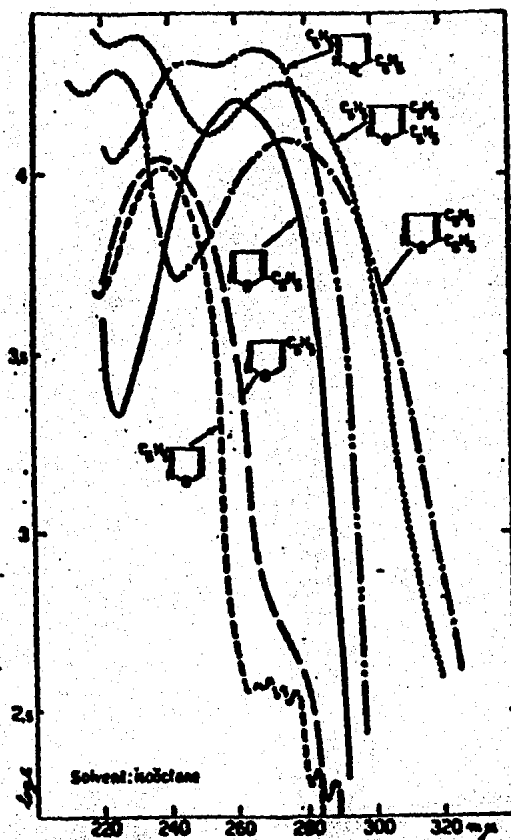


Fig. (7) Espectros U.V. de fenilisoxazoles.

6.2 ACIDOS ISOXAZOL CARBOXILICOS.

Las correspondientes constantes de disociación de los ácidos 3-; 5- y 4-monocarboxilicos se muestran en la tabla XXV.⁷⁵¹ Los momentos dipolares de algunos ácidos isoxazolmonocarboxilicos medidos en dioxano se reportan en la tabla XXV, y se comparan con los valores calculados teóricamente en relación a la rotación libre del grupo carboxílico. Los momentos electricos calculados son el promedio de la comparación de los dos grupos rotantes equivalentes entre sí. Las configuraciones de estos dos grupos están localizadas respectivamente en posición cis y trans relativamente a la rotación axis.

En el caso de los ácidos isoxazol -3 -carboxilicos⁷⁵⁴ los valores experimentales son mas bajos de los esperado hecho que puede atribuirse a la rotación restringida del grupo carboxílico. La estructura (B-1) posición "cis" tiene mas baja energía que la posición (B-2) "trans" y es la mas probable para los calculos del momento eléctrico. La interacción del grupo hidroxi con el nitrógeno puede también contribuir a su estabilidad. Para los ácidos isoxazol -5 -carboxilicos, muestran valores mas altos de lo esperado, la forma A-1 es la mas estable y probable que la forma A-2 debido a la deficiencia electrónica del átomo de oxígeno.

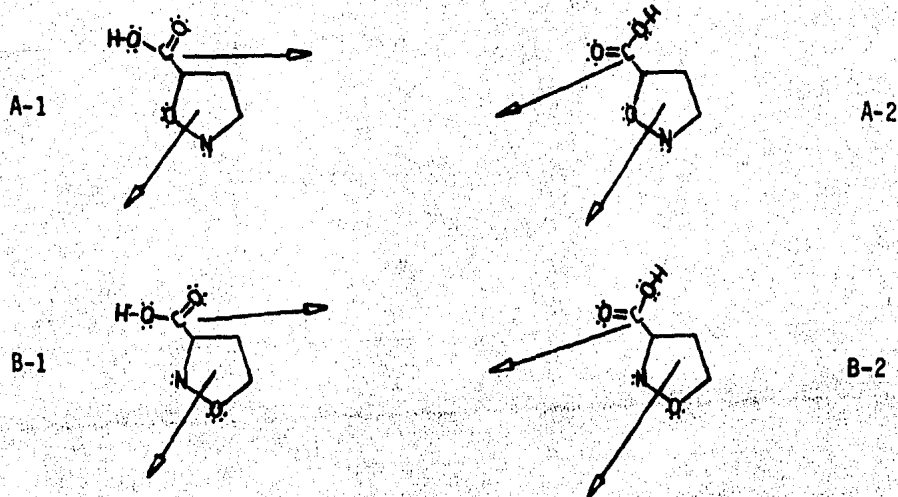


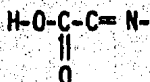
TABLA XXV

Datos de polarización, momento dipolar y constante de disociación de algunos esteres y ácidos carboxílicos

| isoxazol | masa molecular | p.eb. °C | p.f. °C | MR _D (cm ³) | | EM _D | EΣ _D | P ₂ cm ³ | ρ _P cm ³ | μ(D) | | refs. | Ka |
|-------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|------------------------------------|------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------|------|-------|----------------------|
| | | | | calc. | exp. | | | | | exp. | cal. | | |
| 5-carboxílico | 113.04 | | 114-115 | | | | | | | | | 749 | 9.1x10 ⁻³ |
| 4-carboxílico | 113.04 | | 123-124 | | | | | | | | | 749 | 3.8x10 ⁻⁴ |
| 3-carboxílico | 113.04 | | 148.149 | | | | | | | | | 749 | 2x10 ⁻³ |
| 3-metil-5-carboxílico | 127.09 | | 211 | 28.3 | 28.6 | -0.3 | -0.2 | 256 | 228 | 3.32 | 2.99 | 752 | |
| 5-metil-3-carboxílico | 127.09 | | 171-172 179 | 27.6 | 28.6 | -1.0 | -0.8 | 222 | 194 | 3.06 | 3.83 | 752 | |
| 3-fenil-5-carboxílico | 189.16 | | 179.5 | 49.0 | 48.1 | +0.9 | -0.5 | 268 | 220 | 3.25 | 2.98 | 752 | 5.5x10 ⁻³ |
| 5-fenil-3-carboxílico | 189.16 | | 162 | | | | | | | | | 750 | |
| 3,5-dimetil-4-carboxílico | 141.12 | | 142 | 50.0 | 48.1 | +1.9 | +1.0 | 218 | 169 | 2.85 | 3.99 | 752 | |
| 3,5-dimetil-4-carboetoxi | 169.17 | 104.5 a ¹¹ mm | | 43.5 | 42.6 | +0.9 | +0.5 | 424 | 198 | 3.10 | 3.12 | 753 | |
| 3-fenil-5-metil-4-carboxílico | 203.19 | | 190 | 55.0 | 52.7 | +2.3 | +1.1 | 270 | 215 | 3.23 | 3.22 | 753 | |
| 3-fenil-5-metil-4-carboetoxi | 231.24 | | 48 | 63.7 | 62.1 | +1.6 | +0.7 | 260 | 196 | 3.08 | 3.15 | 753 | |
| 5-fenil-3-metil-4-carboetoxi | 231.24 | | 53 | 63.8 | 62.1 | +1.7 | +0.7 | 273 | 209 | 3.18 | 3.30 | 753 | |
| 3,5-difenil-4-carboxílico | 268.25 | | 233 | 77.0 | 72.2 | +4.8 | +1.8 | 314 | 237 | 4.39 | 3.23 | 753 | |
| 3,5-difenil-4-carboetoxi | 296.30 | | 53 | 85.6 | 81.5 | +4.1 | +1.4 | 297 | 211 | 3.19 | 3.16 | 753 | |

De los espectros ultravioleta de los diferentes ácidos isoxazolcarboxílicos,⁷⁵⁶⁻⁵⁷ se observa que el grupo carbonil está ligeramente conjugado con el sistema del isoxazol. La fig. 8 muestra los espectros ultravioleta de los ácidos isoxazolmono-carboxílicos y ácidos metilisoxazolcarboxílicos, puede observarse que los espectros de los ácidos isoxazol-5-carboxílicos y 3-metilisoxazol-5-carboxílico son casi idénticos (λ_{\max} 224 μ ; log. E 3.90-3.95). La introducción de un grupo carboxilo produce un desplazamiento hacia el rojo alrededor de 14 μ en las bandas del isoxazol, debido a una débil conjugación entre el grupo carboxilo y el anillo de isoxazol.

El ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico muestra una banda alrededor de la misma longitud de onda que el 3,5-dimetilisoxazol (λ_{\max} 215 μ ;) con un ligero cambio en la intensidad. El ácido isoxazol-3-carboxílico da bandas remarcablemente menos intensas que los correspondientes metilisoxazoles y un ligero desplazamiento hacia longitudes de onda más altas (ácido isoxazol-3-carboxílico; λ_{\max} 226 μ , log E 3.35; ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico; λ_{\max} 234 μ , log E 3.49), estas bandas se deben al cromóforo:



y no a una interacción entre el grupo carboxilo y el sistema de isoxazol como se había establecido.

El ácido 5-fenil-3-carboxílico (fig. 9) muestra un espectro ultravioleta similar al espectro del 5-fenilisoxazol. El espectro es más complicado en el caso del isómero 3-fenilisoxazol-5-carboxílico, las bandas a 226 μ son asignables al ácido isoxazol-5-carboxílico, mientras que la pequeña inflexión a 255 μ y las pequeñas bandas a 280 μ podrían indicar transiciones del sistema $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=N-}$. Mientras que los ácidos fenil-isoxazoles-4-carboxílicos

(fig. 10) retienen las características de los correspondientes derivados de isoxazol que no tienen el grupo carboxilo en la posición -4.⁷⁵⁸

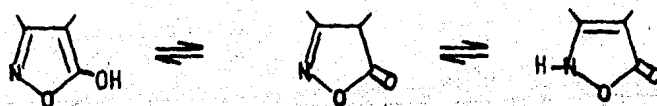
Se ha observado que en el caso del ácido 3,5-dimetil-4-carboxílico, cuando es tratado con óxido de deuterio, cambia los hidrógenos del grupo carboxilo y el átomo de hidrógeno de uno de los dos grupos metilos (de la posición -3), que indica la posibilidad de un equilibrio tautomérico del grupo metilo en la posición -3,⁷⁵⁹ (ec. 165).



(ec. 165)

6.3 HIDROISOXAZOLES Y ISOXAZOLEAMINAS. (Isoxazolonas e Isoxazonimidas)

De las tres formas isoméricas de las isoxazolonas, prácticamente no hay datos fisicoquímicos para los 4-hidroisoxazoles (4-isoxazolonas), sin embargo el único dato reportado en la literatura,⁷⁶⁰ es del compuesto 3,5-difenil-4-hidroisoxazol que en reducción polarográfica indica una estructura de un enol. Los 5-hidroxisoxazoles, generalmente designados como 5-isoxazolonas son los más extensamente estudiados, éstos pueden ser representados por las formas tautoméricas, (ec. 166).



(ec. 166)

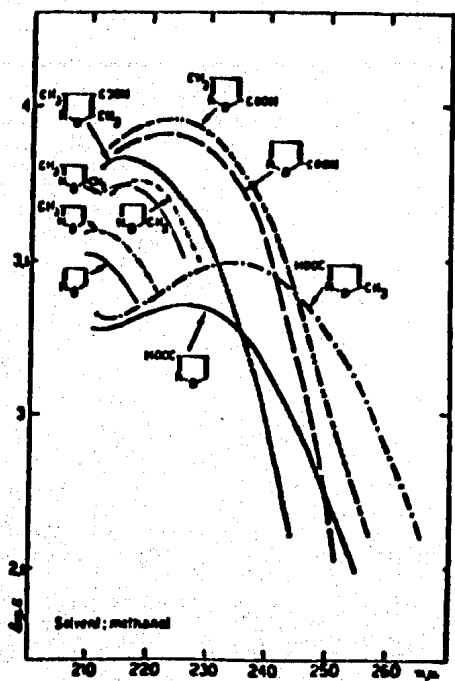


Fig. (8) Espectros de ácidos isoxazolcarboxílicos y metilisoazolcarboxílicos.

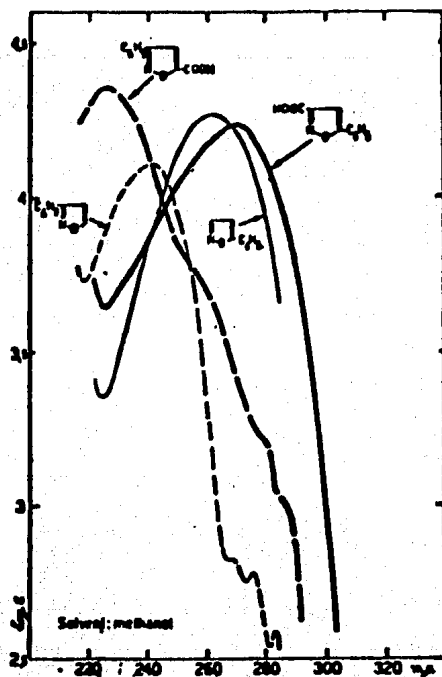


Fig. (9) Espectros de ácidos 3-fenilisoazol-5-carboxílico y 5-fenilisoazol-3-carboxílico.

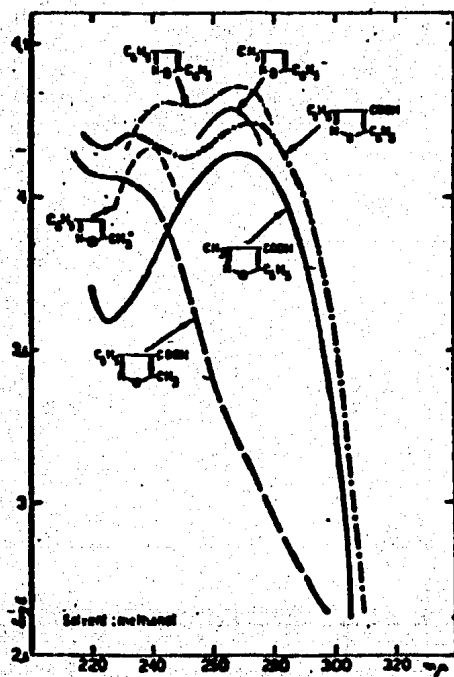






Fig. (10) Espectros U.V. de ácidos fenilisoazol-4-carboxílicos.

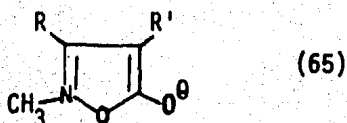
Le Fievre y colaboradores, estudiaron la polarización eléctrica y espectroquímica de una serie de compuestos,^{761a} de la cual establecieron que las formas de los hidroisoxazoles e isoxazolonas esta influenciada por el disolvente, así por ejemplo la 3-fenil-5-isoxazolona tiene un momento eléctrico de (μ 4.97D) en benceno dato que esta muy de acuerdo con lo teóricamente esperado, sin embargo su espectro u.v. (λ_{max} 250 m μ log E 4.58) no concuerda con lo teóricamente calculado. Así también los espectros infrarrojo y datos de momento eléctricos de los compuestos 3-fenilisoxazolona; 4,4-dimetil-5-isoxazolona y 5-metoxi-3-fenilisoxazol estudiados no concuerdan del todo bien con lo calculado teóricamente y así poder establecer una estructura entre las formas hidroxil y carbonilos. El problema del tautomerismo de las 5-isoxazolonas se ha estudiado de los espectros ultravioleta y datos de momentos eléctricos de algunas isoxazolonas y sus correspondientes metil derivados de las tres posibles formas tautomericas, en el cual el cambio protomérico es imposible.⁷⁶² La tabla XXVI reporta valores experimentales de los momentos eléctricos de algunos metil y fenil derivados.

TABLA XXVI

Datos experimentales de momentos eléctricos de isoxazolonas

| | |  |  |  |  |
|------------------------------------|-----------------|---|---|---|--|
| R=R'= CH ₃ | μ (benceno) | 5.00D | | 3.78D | 1.13D |
| | μ (dioxano) | 5.11D | 2.16D | 4.24D | 2.02D |
| R=CH ₃ | μ (dioxano) | 4.86D | 2.32D | 5.95D | 5.62D |
| R'=C ₆ H ₅ | | | | | |
| R=C ₆ H ₅ | μ (benceno) | 4.90D | 3.80D | | 4.90D |
| R'=H | μ (dioxano) | | | | 5.13D |
| R=C ₆ H ₅ | μ (benceno) | 4.90D | | | |
| R'=CH ₃ | μ (dioxano) | 5.10D | 2.83D | 5.85D | 5.64D |
| R=R'=C ₆ H ₅ | μ (dioxano) | | 2.28D | 5.39D | 5.91D |

Para los 5-metoxiisoxazoles los valores de momento eléctrico (2-3D), estan muy consistentes con sus estructuras y valores teóricos calculados, así también los valores teóricos y experimentales de los derivados 4,4-disustituidos-5-isoxazolonas están muy concordantes con lo calculado para estructuras de isoxazolonas. En sus espectros infrarrojo (I.R.) se puede comprobar que tales compuestos si tienen estructuras de isoxazolonas por las señales intensas a $1790-1880\text{ cm}^{-1}$ que son características de los grupos carbonilos (C=O). En el caso de las N-metilisoxazolonas presentan valores mas altos de momento eléctrico (con excepción de 2,3,4-trimetil-5-isoxazolona), debido a la fuerte contribución de la forma tautomerica (65).⁷⁶³



La (fig. 11) muestra los espectros U.V. de isoxazolonas 4,4-disustituidas, tales espectros son muy parecidos a los espectros de las oximas de las cetonas de estructura similar. Los espectros de 5-metoxiisoxazoles se presentan en la (fig. 12), las bandas de absorción muy similares a los correspondientes isoxazoles -4-no sustituidos, esto indica que no hay un efecto negligible del metoxilo en la posición -5. En cuanto a las N-metilisoxazolonas exhiben un espectro U.V. muy característico (fig. 13), ya que estas muestran dos máximos debido a la diferente distribución de los electrones del nitrógeno.

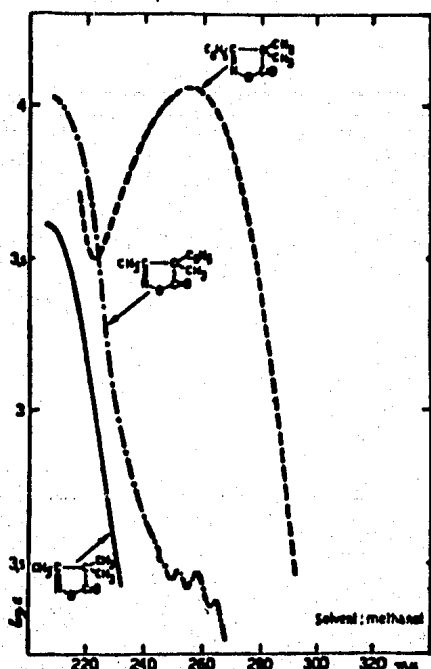


Fig. (11) Espectros U.V. de 4,4-dimetil-, y 4-metil-4-fenilisoxazol-5-onas.

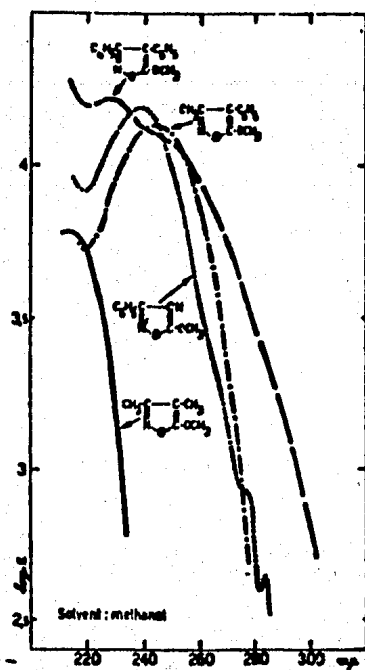


Fig. (12) Espectros U.V. de 5-metoxiisoxazoles.

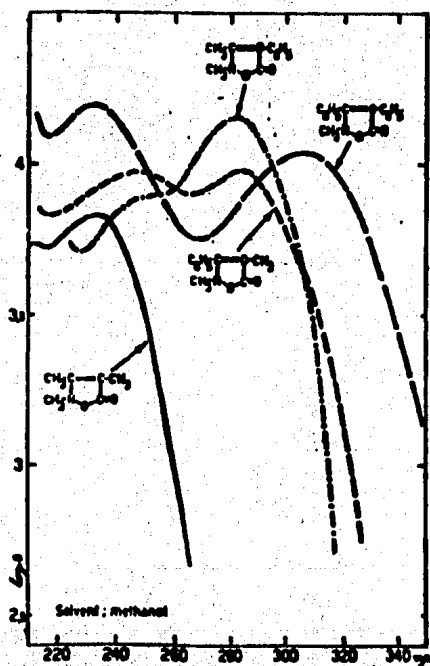
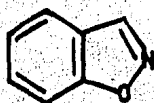


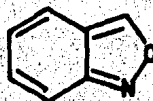
Fig. (13) Espectros U.V. de N-metil-isoxazol-5-onas.

6.4 BENZOISOXAZOLES.

Las propiedades fisicoquímicas del indoxano (66) y antranil (67) así como de sus derivados se han estudiado ampliamente en relación por su estructura. Los estudios se han hecho en general por comparación de sus características espectroquímicas, en la que en uno de estos estudios von Auwers⁷³⁶ concluyó que la estructura del indoxano posee la fórmula de 4,5-benzoisoxazol, tiene un momento dipolar de 3.03D en benceno y es muy similar al momento dipolar del isoxazol,⁷²⁹ lo que muestra que para este sistema de anillos condensados la contribución del anillo de benceno al momento dipolar (0.30D) es muy poca. Tal contribución es directamente perpendicular a los enlaces de ambos anillos.



(66)



(67)

El espectro ultravioleta para el indoxano (fig. 14) presenta dos bandas en etanol mientras que en ciclohexano la banda a 280 m μ la resuelve en finas bandas,⁷⁶⁴ la salisilaloxima tiene un espectro U.V. muy similar pero desplazado alrededor de 20 m μ hacia longitudes de onda mas corta, lo que indica que hay una menor rigidez del sistema -C=N-O- y mayor para el indoxano. En controversia con la estructura del antranilo (3,4-benzoisoxazol), originalmente surgieron varias estructuras,^{765,770} una de estas estructuras la mas atinada y que resolvió la duda fue la estructura dada por von Auwers,⁷⁷¹ basandose en el estudio del isoxazol y por comparación entre

la estructura de 2,3-benzopirazol que es muy similar en su comportamiento espectroquímico del antranilo y de algunos derivados como el 2-metil-; 2-fenil-; y 2-carboetoxi. Mas recientemente Kohlrusch y Seka⁷⁷² y otros⁷⁷³ basados en estudios de espectros Raman de heterocíclicos de sistemas condensados apoyan y reafirman que la estructura correcta es la propuesta por von Auwers.

La tabla XXVII reporta datos fisicoquímicos de algunos derivados del indoxano y antranilo.

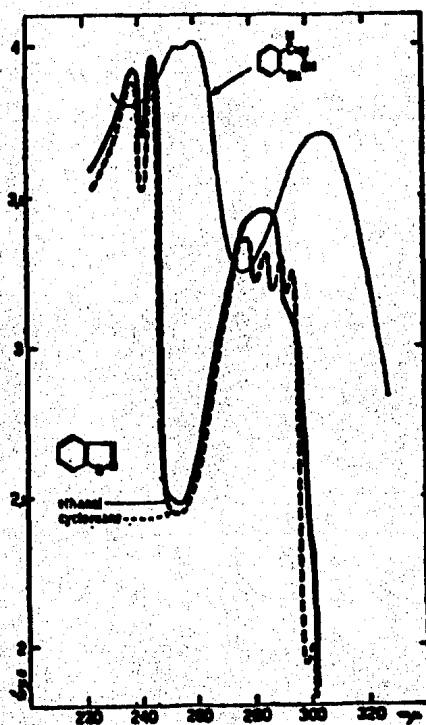


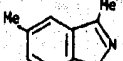
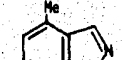
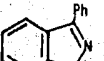
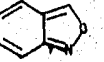
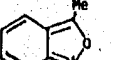
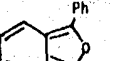
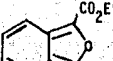


Fig. (14) Espectro U.V. del indoxano.

TABLA XXVII. Datos de densidades, índices de refracción, momento dipolar de indolisoxazoles y antranilisoxazoles.

| compuesto | masa molec. | p. eb., °C | p. f., °C | t., °C | d_4^t | n_D^t | n_α^t | n_β^t | n_γ^t | n_D^t (cm ³) | | E_{β}^t (cm ³) | E_{α}^t (cm ³) | $E_{\beta}^t - E_{\alpha}^t$ (cm ³) | μ^p (cm ³) | μ^p (cm ³) | μ (D) | |
|--|-------------|---|-----------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|----------------|----------------------------------|-----------------------------------|---|----------------------------|----------------------------|-----------|----------------|
| | | | | | | | | | | calc. | exp. | | | | | | | |
|  | 119.12 | 84 ₁₁ , 87 ₁₁ , 94 ₁₁ mm | | 16 20.4 20.8 | 1.17500 1.17290 | 1.56423 1.56161 | 1.55806 1.55554 | 1.57994 1.57721 | 1.59429 1.59124 | 33.17 33.17 | 32.97 32.90 | -0.20 -0.27 | -0.16 -0.23 | +0.17 +0.17 | +0.19% | +0.19% | | 226 190.4 3.03 |
|  | 133.15 | 92.5 ₁₁ mm | | 19.9 | 1.2600 | 1.55098 | 1.54472 | 1.56624 | 1.58074 | 37.79 | 37.70 | -0.09 | -0.07 | +0.26 | +0.27% | | | |
|  | 147.17 | 116 ₁₃ mm | | 19.8 | 1.09550 | 1.54461 | 1.53887 | 1.55841 | | 42.40 | 42.43 | +0.03 | +0.02 | +0.24 | +24% | | | |
|  | 147.17 | 117 ₁₁ mm | | 20.2 | 1.10610 | 1.55362 | 1.54755 | 1.56823 | 1.58186 | 42.40 | 42.59 | +0.19 | +0.13 | +0.29 | +28% | | | |
|  | 195.21 | 181 ₁₃ mm | 83-84 | 89.9 | 1.12410 | 1.59279 | 1.58544 | 1.61161 | | 57.28 | 57.78 | +1.50 | +0.77 | +0.57 | +37% | | | |
|  | 119.12 | 94.4-95 ₁₁ mm 99.2-100 ₁₄ mm 100.4-100.8 ₁₅ mm | | 13.8 13 13.2 | 1.18852 1.18940 1.18810 | 1.58791 1.58801 | | | | | 33.69 33.72 | | | | | | | 230 194.4 3.06 |
|  | 133.15 | 115.5-116 ₁₁ mm 117.6 ₁₅ mm 110.5-111 ₁₀ mm | | 19.95 23.2 18.3 | 1.13340 1.13040 1.13600 | 1.57967 1.57457 1.57612 | 1.57195 1.56670 1.56825 | 1.60153 1.59579 | 1.62300 | 37.79 37.79 | 38.99 38.77 | +1.10 +0.98 | +0.62 +0.74 | +0.64 +0.64 | +67% | | | |
|  | 195.21 | | 52-53 | 14.8 | 1.19600 | 1.68331 | 1.66877 | 1.72833 | | 57.28 | 61.87 | +4.59 | +2.35 | +2.62 | +171% | | | |
|  | 191.18 | | 64-65 | 99.5 | 1.14170 | 1.53111 | 1.52370 | 1.55242 | | 48.68 | 51.79 | +3.07 | +1.61 | +1.21 | +100% | | | |

APLICACIONES DE LOS ISOXAZOLES

CAPITULO 7

7.1 DERIVADOS DE ISOXAZOL DE SIGNIFICANCIA FARMACOLOGICA.

La gran similitud química entre los pirazoles y los isoxazoles, hace que los derivados de isoxazol tengan aplicación en el campo farmacéutico. Investigaciones sistemáticas sobre su comportamiento farmacológico se han hecho recientemente y como resultado de estas investigaciones se han sintetizado algunas drogas sulfa y analgésicos. También se ha intentado sintetizar drogas activas contra la tuberculosis, malaria y contra otros virus pero los resultados no han sido fructíferos.

El interés en este campo sobre la síntesis de drogas de isoxazol es prácticamente de los años de 1955 hasta la fecha, la cual empezó con el descubrimiento del antibiotico cicloserina (oxamicin), que es un simple derivado de la 3-isoxazolidona.

a) ANALGESICOS.

Los primeros analgésicos que contenían el anillo de isoxazol fueron desarrollados⁷⁷⁴⁻⁷⁷⁶ en 1935, de éstos se han sintetizado un gran número de compuestos que tienen una actividad valiosa y baja toxicidad, en general estos compuestos son dialquilamidas,⁷⁷⁴⁻⁸² morfolidas⁷⁸³⁻⁷⁸⁶ de ácidos 3,5-dimetil-4-carboxílicos, algunos ejemplos se dan en la tabla XXVIII.

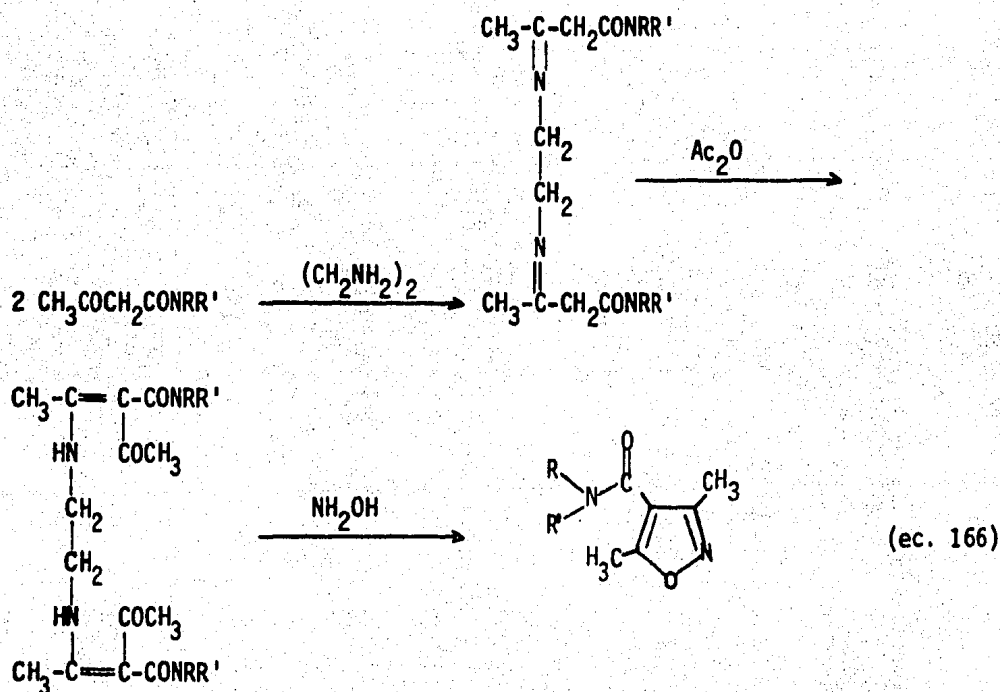
TABLA XXVIII

3,5-dimetilisoxazoles-4-carboxamidas N,N-disustituidas

| | N-sustituyentes | Refs. |
|---|--|-------------|
| CH ₃ | CH ₃ | 774-776 |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 774-778 |
| n-C ₃ H ₇ | n-C ₃ H ₇ | 774,776-778 |
| n-C ₄ H ₉ | n-C ₄ H ₉ | 774-776 |
| iso-C ₅ H ₁₁ | iso-C ₅ H ₁₁ | 774-775 |
| CH ₂ =CHCH ₂ - | CH ₂ =CHCH ₂ - | 774-776 |
| C ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | 779-780 |
| CH ₂ =CH- | (CH ₃) ₂ CCH ₂ COCH ₃ | 779-780 |
| CH ₂ =CHCH ₂ - | (CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ | 774-776 |
| CH ₃ | C ₆ H ₅ | 777-782 |
| CH ₃ | C ₆ H ₅ CH ₂ | 779-780 |
| H | C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -p | 779 |
| C ₆ H ₅ CH ₂ | C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -p | 780 |

También se han sintetizado e investigado los derivados de 5-metil-⁷⁷⁴ 3-metil-5-etil-⁷⁸⁷; 3-etil-5-metil-⁷⁸⁷; 3-metil-5-fenil-⁷⁸⁷; 3-fenil-5-metil-⁷⁸⁷ isoxazoles-4-carboxílicos y los ácidos de tetraindoxazen- y tetrahidroantranil-3-carboxílicos.⁷⁸⁷ Se ha observado también que los ácidos 3,5-dimetilisoxazol-acético;⁷⁸⁸⁻⁸⁹ el propionico ^{788-89,791} y el butírico,⁷⁸⁸⁻⁸⁹ tienen propiedades analgésicas similares a los derivados citados arriba.

Un grupo diferente de analgésicos en el cual uno de los grupos N-alquil contiene también un grupo N,N-dialquilcarboxamida se han descrito en la literatura, tal grupo (N-alquil) tiene la forma general C_nH_{2n} con $(Et)_2$ donde C_nH_{2n} puede ser CH_2 ; $(CH_2)_2$; $CH(CH_3)$ ó $CH(C_2H_5)$. Estas sustancias se pueden preparar por tratamiento de los anhídridos de ácido isoxazol carboxílicos, cloruros de ácido o los bromuros con las aminas secundarias apropiadas,^{780,782} o bien de los ácidos libres y aminas en la presencia de un agente condensante y apropiado.⁷⁸¹ Por ejemplo, los derivados de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico pueden ser preparados de N,N-dialquilacetamidas,^{777,788,793,799} como se muestra en la (ec. 166).



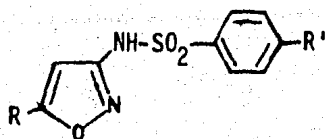
Dentro de todas estas sustancias citadas la de mas aplicación farmacológica y clínica,⁷⁸⁰⁻⁷⁹¹ es la N,N-dietilamida del ácido 3,5-dimetil isoxazol-4-carboxílico, llamado (Cycliton).

b) DROGAS SULFA

Las primeras drogas sulfa que tenían el anillo de isoxazol se preparaban de los correspondientes; 5-metil-; 3-metil-; 3,5-dimetil-; 3-fenil-4-aminoisoxazoles⁷⁹² por reacción con cloruro de p-aminobencen-sulfónilo. Estas drogas tienen una actividad moderada contra virus estreptococci.⁷⁹³ Otras drogas de gran significancia farmacológica son las drogas sulfanilamidas de los 5-amino isoxazoles⁷⁹⁴ (5-isoxazonimidias) y sus derivados como 3-metil;⁷⁹⁵ 3,4-dimetil;⁷⁹⁶⁻⁷⁹⁸ 3-metil-4- etil,⁷⁹⁹ 3-metil-4-benzil;⁷⁹⁹ 3-benzil-4-fenil, 3-etil-4-metil;⁷⁹⁷ 3-fenil,^{795,799-800} 3-p-tolil;⁷⁹⁹ 3-etoximetil-4-metil-⁷⁹⁷ 5-amino-isoxazoles, que por reacción con cloruro de p-nitrobencen sulfónilo dan las correspondientes sulfonamidas. También se pueden sintetizar con cloruro⁷⁹⁷⁻⁸⁰³ de p-acetaminobencen sulfónilo seguido por hidrólisis de los derivados de acetyl.

Se han reportado bencen-sulfonamidas de 3-fenil-5-aminoisoxazol que Cl-; Br-; -OH; MeO-; Ph-CO-; en el anillo de benceno del grupo sulfonil^{804, 805} y que tienen actividad en contra de virus. Así como también las sulfonamidas acetiladas en el nitrógeno^{809, 810} en el grupo sulfo tienen una gran actividad contra los virus diseases.

También las drogas sulfa de los derivados 3-aminoisoxazoles se les ha encontrado una mayor actividad antibacteriana en pruebas in vitro y in vivo⁸³⁷ que a su vez dentro de éstos las que tienen un grupo metilo en la posición -5 del anillo de isoxazol presentan una actividad todavía mayor, tales compuestos tienen la estructura (68).



(68)

R= Me, Et, Ph

R'= Alquilo, NH₂

Las drogas sulfa de isoxazol son sustancias estables que dan sales neutras con bases fuertes, sus sales son solubles en agua en el rango de pH de 6.0-8.0. Estas se caracterizan por su baja toxicidad y fuerte actividad en vivo contra bacterias, y en comparación con otras drogas sulfa éstas no son irritantes y no se acumulan en los riñones. Quizás la droga mas importante entre las sulfanilamidas de isoxazol sea la 3,4-dimetil-5-sulfanilamida de isoxazol, llamada (Gantrisin)^{796-798,804} También se ha comprobado que el ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfónico presente⁸¹² presenta buena actividad antibacteriana.

c) OTRAS DROGAS DEL ISOXAZOL.

Se han encontrado en la literatura otras drogas de isoxazol con otras actividades farmacológicas; drogas de actividad antitubercular, tales como 5-metilisoxazol-5-carbohidracina;⁸¹⁵ isoxazol-5-carbohidracina;⁸¹³⁻¹⁴ 3-metilisoxazol-5-carbohidracina;⁸¹⁵ y bis-(3,5-dimetilisoxazol)-4-carbohidracina.⁸¹⁴ Otras drogas como los derivados de dioxipirrolidina del ácido indoxazen-3-carboxílico;⁸¹⁶ 5-metilisoxazol-3-tiocarboamida,⁸¹⁷ derivados de quinolina e isoquinolina que contienen el anillo de isoxazol,⁸¹⁸⁻⁸¹⁹ tienen actividad anti-malarial, también el compuesto 4-(2-aronofenilazo)-3-metil-5-isoxazolona,⁸²⁰ presenta actividad similar a los derivados mencionados.

Algunos otros derivados de isoxazol tienen actividad inhibitoria en el crecimiento de tumores, por ejemplo, el ácido 3-metil-5-fenilisoxazol-4-carboxílico, el 3-metil-4-benzoil-5-isoxazolona y derivados de éste; 3,5-dimetil-isoxazol⁸²² e isoxazolonas.⁸²³⁻⁸²⁴

7.2 OTRAS APLICACIONES DE LOS DERIVADOS DE ISOXAZOL.

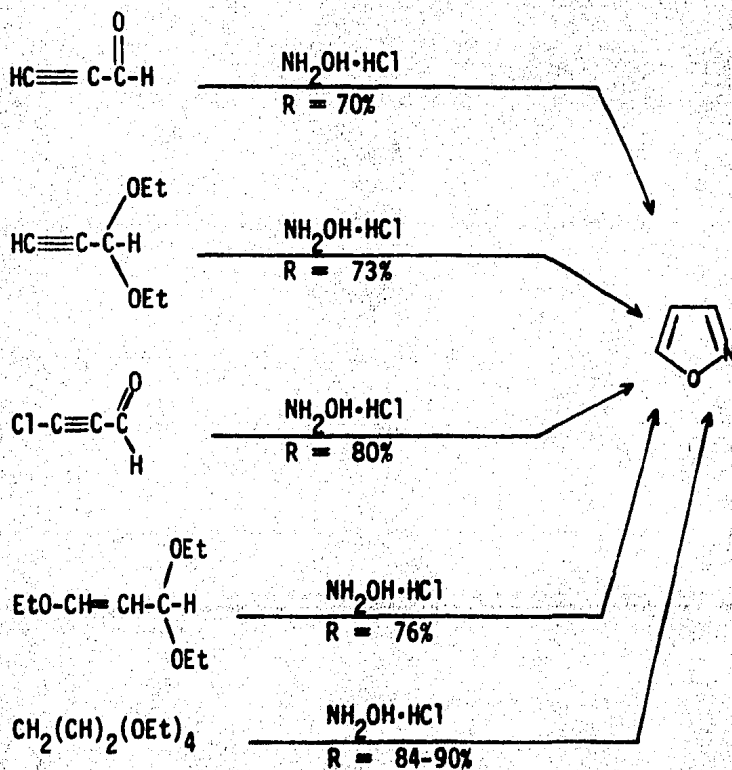
Un gran número de colorantes de 5-isoxazoles y 4-isoxazolininas se han descrito en la literatura científica y técnica como compuestos sensibilizadores y supersensibilizadores en fotografía⁸²⁵⁻⁸³⁰ y filtros.⁸³¹⁻⁸³³ Los isoxazoles e isoxazolininas se han utilizado y sugerido para el uso como estabilizadores en clorohidrocarburos que se utilizan para limpiar metales⁸³⁴ y para prevenir la corrosión.⁸³⁵

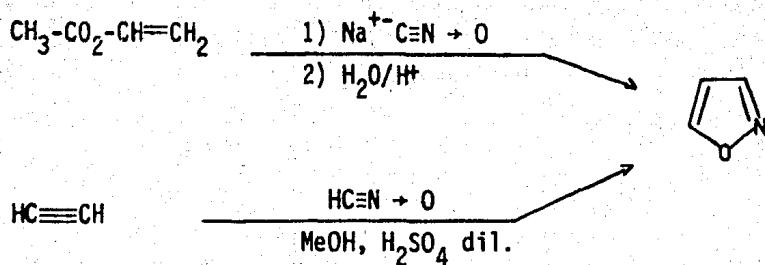
Los isoxazoles 3-alkil-5-isoxazolonas (alkil $\geq C_{10}$), se utilizan como intermediarios para la síntesis de colorantes solubles en aceite para colorantes de uso en fotografía.⁸³⁶

CONCLUSIONES

Como conclusiones se han recopilado una serie de reacciones para la síntesis de isoxazoles a partir de diferentes compuestos. Así, también se resumen las reacciones que sufren los isoxazoles con diferentes reactivos, oxidantes, reductores, de tipo básico, ácido,, etc.

1. SINTESIS DE ISOXAZOL:

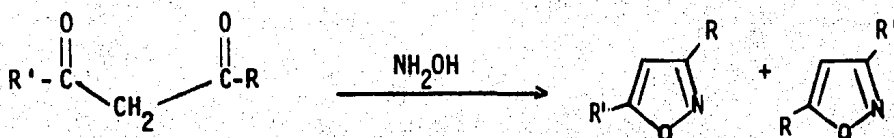




2. SINTESIS DE ISOXAZOLES:

a) Con compuestos 1,3-dicarbonílicos e hidroxilamina:

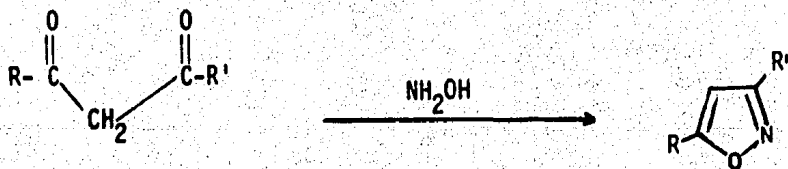
a.1) Si es dicetona asimétrica $R \neq R'$



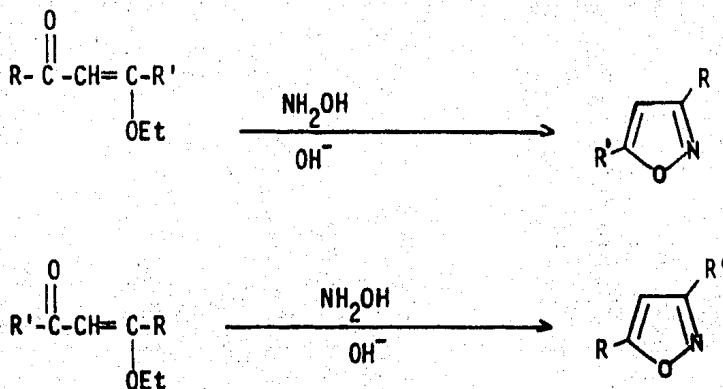
$R', R =$ alquilo ó fenilo

La formación de ambos isómeros depende de la dirección de la enolización, (cap. II, 2.1).

a.2) Con dicetonas simétricas $R=R'$

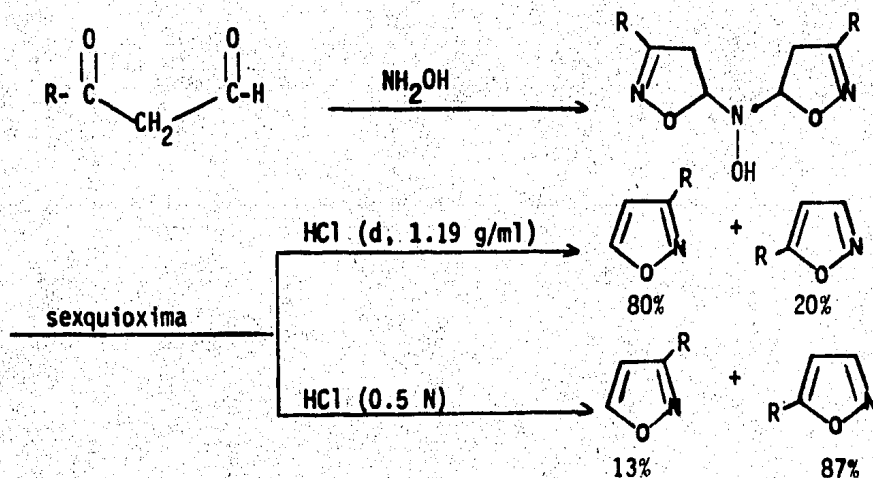


a.3) Con éteres enólicos (se obtiene un solo derivado)

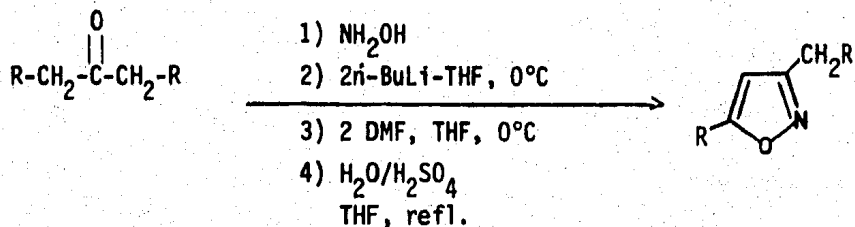


La utilidad y confianza de esta reacción esta limitada por la dificultad de la preparación de los éteres de enol en forma pura.

a.4) de β -cetoaldehdos

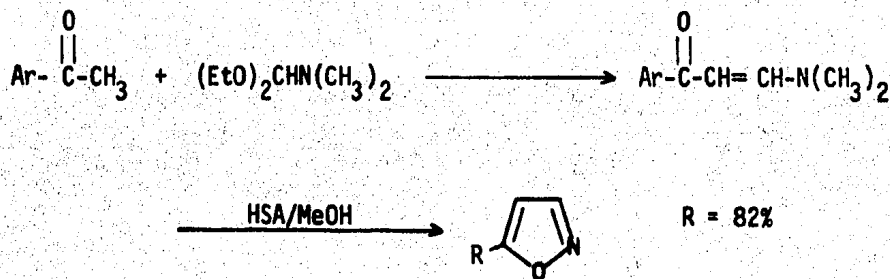


b) Síntesis regioespecífica de Gary-Olofson, a partir de cetonas.



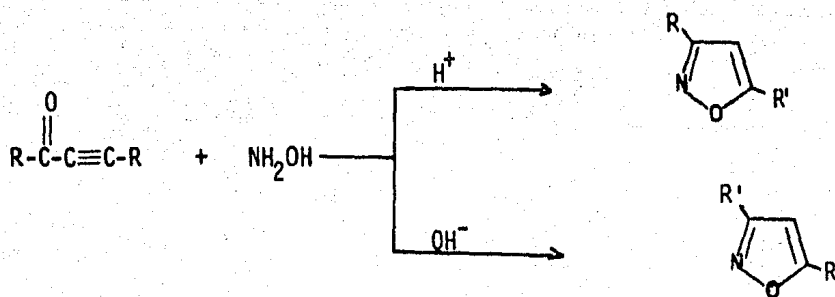
Las cetonas pueden ser cíclicas, vinílicas, alílica o alquílicas. En lugar de DMF se puede usar $\text{ArCON}(\text{Me})_2$

c) con enaminonas (1-aryl-3-(dimetilamina)-2-propen-1-onas).



R = p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4^-$; p- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4^-$; p- ClC_6H_4^- ; p- BrC_6H_4^- ; C_6H_5^-

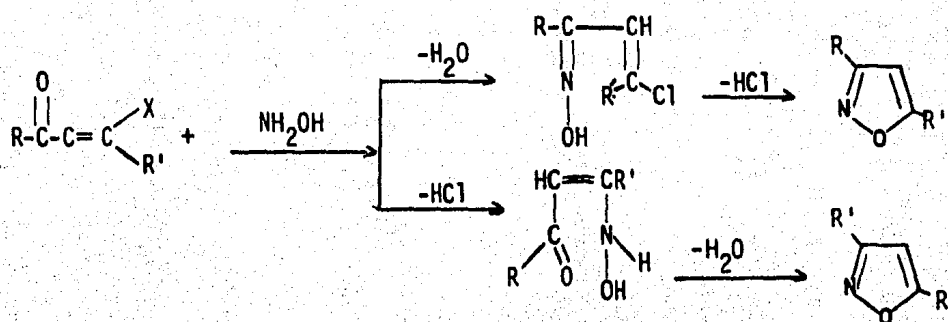
d) Con aldehdos o cetonas α -acetilénicas e hidroxilamina. La presencia de ácido o base determina cual de los dos isómeros se forma.



R= alquil, aril, fenil

R'= alquil, aril, fenil

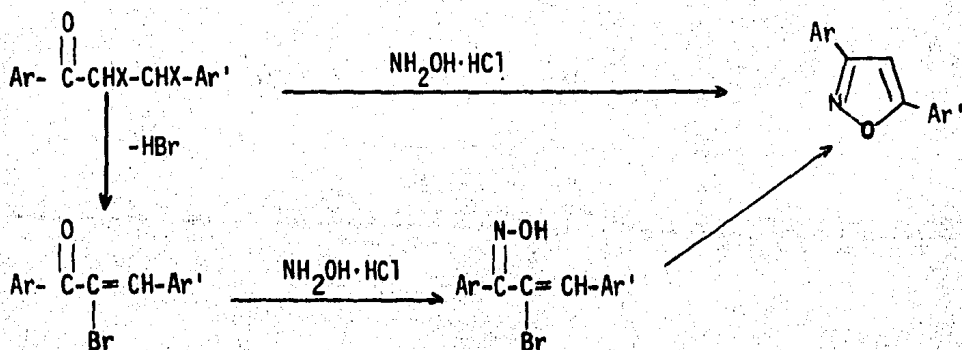
e) Con cetonas y aldehdos α -etilénicas, β -halogenadas.



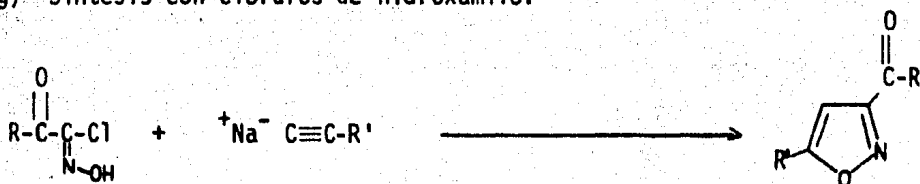
R= R'= Me, Et, H, Ar, Ph

X = I, Br, Cl

f) De cetonas α,β -halogenadas e hidroxilamina;



g) Síntesis con cloruros de hidroxamilo.



R' = Alquilo, fenilo

R = R-O-; Me, Et, Prop-; fenilo

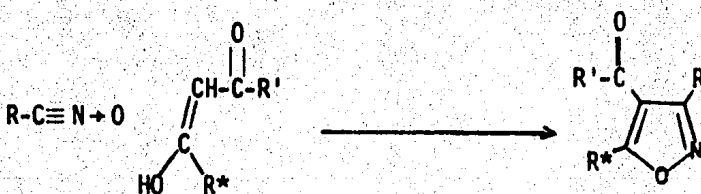
h) Síntesis con óxidos de nitrilo.



R = alquilo, fenilo

R', R* = alquilo, arilo, fenilo

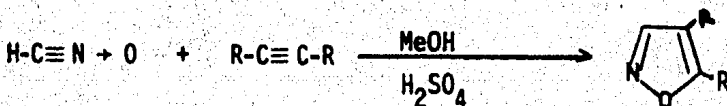
Con 1,3-dicetonas y cloruros de hidroxamilo



R' = CH₃O-, EtO-, Alquilo, fenilo

R* = alquilo, fenilo

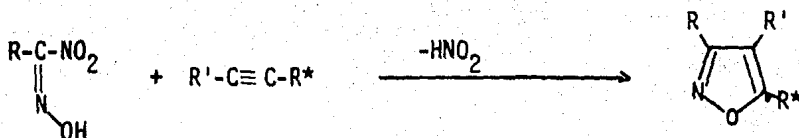
i) Síntesis con ácido fulmínico y derivados acetilénicos.



R=R' alquilo, arilo, fenilo

también R ≠ R'

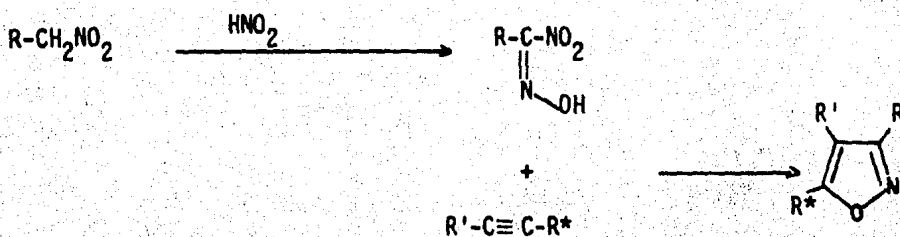
j) Síntesis con ácidos nítróicos y derivados acetilénicos.



R= alquilo, fenilo

R', R*= alquilo, fenilo, -CO₂R, -COR ...etc.

k) Síntesis con nitroparafinas primarias, nitroestilbenos y compuestos relacionados.



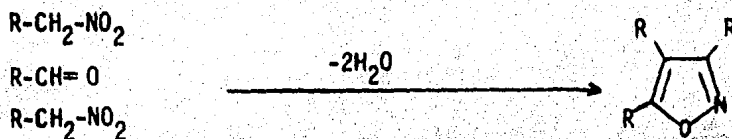
R= $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$; -CO₂Et, Ph

R', R*= H, Me, Et, alquilo, fenilo ó arilo
también R' puede ser diferente de R*

R'= Ph, alquilo

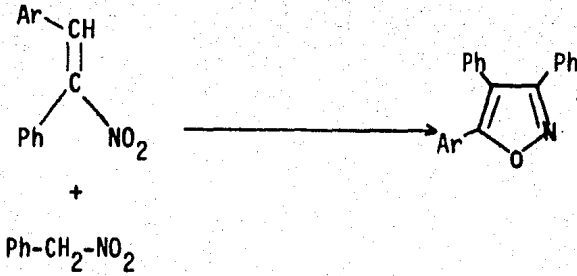
R*= -CO₂H, -COR (Me, Et, ... alquilo), -CO-Ph

Con nitroparafinas.

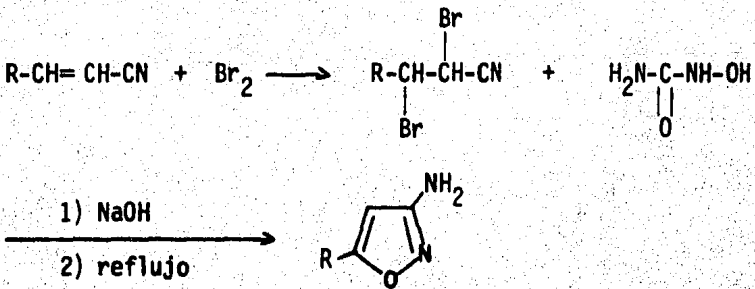


R= alquilo, fenilo, arilo

Con nitroestilbenos



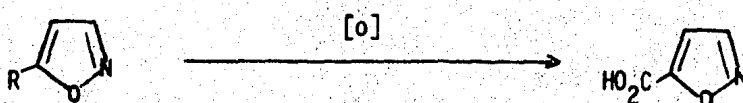
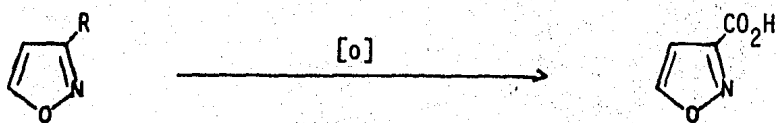
- l) Síntesis con compuestos insaturados y ácido nítrico (nitroso), cap. II, 2.11
- m) Isoxazoles de isoxazolininas
Cap. II, 1.12
- n) Síntesis a partir de otros heterocíclicos
cap. II, 2.14
- o) Síntesis con nitrilos α,β -dihalogenados ó β,γ -insaturados y N-hidroxiiurea.



R=Me, Et, Ph, Ar.

3. REACCIONES DE ISOXAZOLES:

a) reacción frente agentes oxidantes.



R = (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂-, CH₂CH-, -COCH₃, CH₂OH

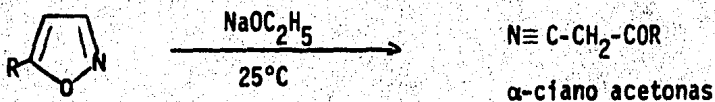
R = No puede ser CH₃ ó Ph,

Los agentes oxidantes comunmente usados son:

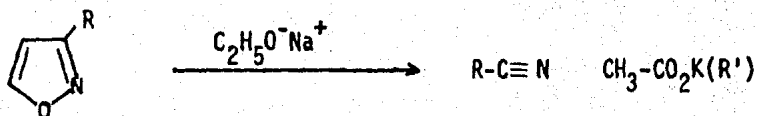
KMnO₄/OH⁻, KMnO₄/H⁺, H₂CrO₄, HNO₃, RCO₃H

b) Reacción con alcalis y alcóxidos:

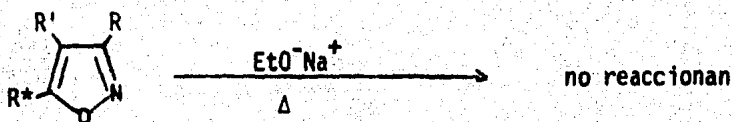
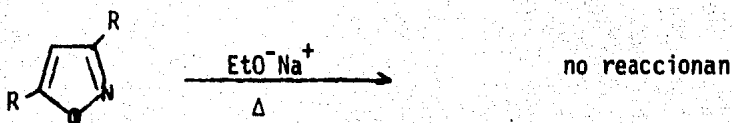
b.1) isoxazoles-5-monosustituídos:



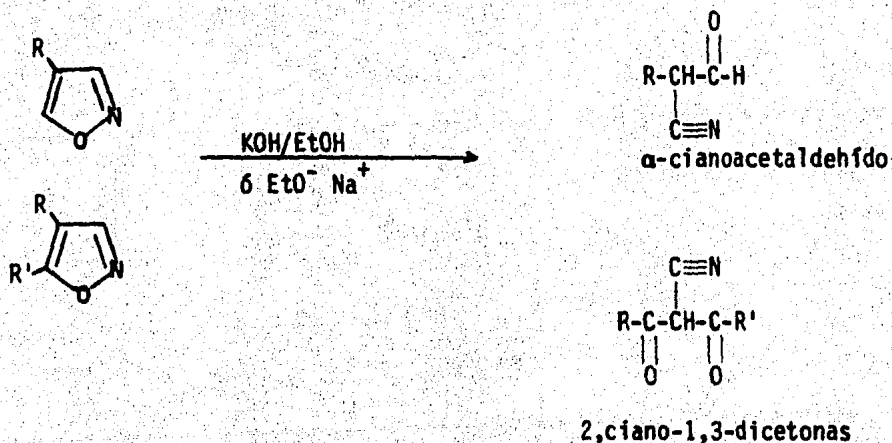
b.2) isoxazoles-3-monosustituidos:



b.3) isoxazoles polisustituidos:



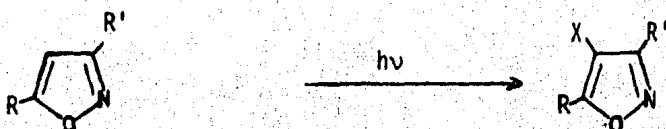
b.4) isoxazoles-4-monosustituidos y 4,5-disustituidos:



- c) Reacción con amoníaco, hidroxilamina, hidracina, aminas aromáticas e hidracinas.

Generalmente los isoxazoles reaccionan con este tipo de derivados, dando productos de rearrreglo del anillo de isoxazol a otros compuestos heterocíclicos. La transformación depende del sustituyente en el anillo de isoxazol, (ver cap. V).

- d) Reacción con halógenos:

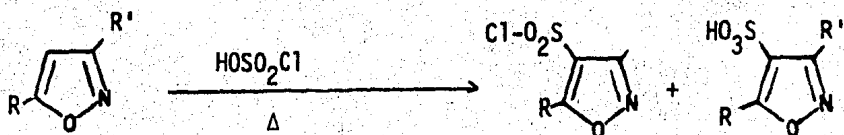


X=Cl, Br

R y R' = alquilo, fenilo, alquénilos.

Puede haber halogenación en las cadenas laterales del anillo de isoxazol.

- e) Reacción con ácido clorosulfónico:

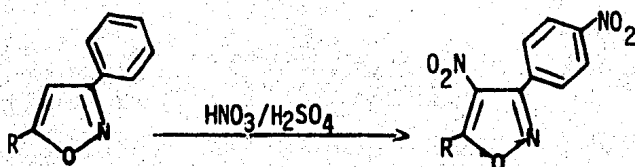
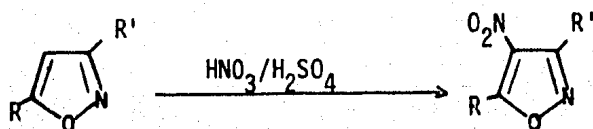


generalmente este grupo entra en la posición -4 del anillo de isoxazol, sobre todo cuando las posiciones 3 y 5 están ocupadas por otros grupos:

R y R' = alquilo, fenilo u otros sustituyentes.

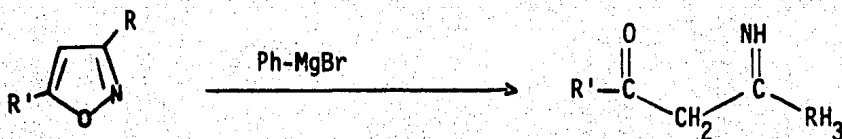
f) Comportamiento frente a ácido nítrico y mezcla de ácidos.

Generalmente el anillo de isoxazol se nitra en la posición -4 sobre todo si las posiciones 3 y 5 están ocupadas por otros grupos. Cuando hay sustituyentes fenilo o arilo la nitración ocurre en ambos anillos.



g) Reacción frente al reactivo de Grignard:

El reactivo de Grignard se comporta similarmente como otros reactivos al calinos (ver cap. III, 3.4).



R, R' = alquilo, arilo ó fenilo.

4. TRANSFORMACIONES DEL ANILLO DE ISOXAZOL.

El anillo de isoxazol sufre transformaciones a otros anillos heterocíclicos, cuando es tratado con compuestos de nitrógeno como hidracinas y sus derivados, anilinas, o bien por la acción de luz ultravioleta, calor o por otros tipos de compuestos generalmente de tipo nucleófilico, $\text{RCH}_2\text{O}^-\text{Na}^+$, KCNO ..., etc. La transformación depende de los sustituyentes del anillo de isoxazol.

Es de gran interés y cabe mencionar que de la literatura encontrada respecto a la química de los isoxazoles en general, no se encontró publicaciones respecto a datos de resonancia magnética nuclear (RMN). Por lo que sería tema de estudio hacer una recopilación de espectros de U.V., I.R. y RMN de los derivados de isoxazol puesto que su química es muy diversa y de mucho interés y por lo tanto dicha recopilación sería de gran utilidad.

BIBLIOGRAFIA

LIBROS

1. Paquete, L.A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. (1968).
2. Acheson, R.M., Química Heterocíclica, 1a. edición en español. Limusa, (1978).
3. Overy A. Morton. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Mc Graw-Hill Book, Company, Inc. (1946).
4. J. A. Joule and G. F. Smith, Heterocyclic Chemistry. Von Nostrand Reinhold Company, 2a. Ed. (1978).
5. D. W. Young., Heterocyclic Chemistry, Longman (1975).

ENCICLOPEDIAS

1. Arnold, Weissberger, Heterocyclic Compound, Vol. 17, Interscience-Wiley (1962).
2. Elderfield, C. R., Heterocyclic Compound, Vol. 17, Interscience-Wiley, (1962).

3. H. C. Van Der Plas., Ring Transformations of Heterocyclic, Academic Press. Vol. I, (1973).

ARTICULOS

1. Ceresole, Ber. 17, 812 (1884).
2. Claisen and Lowmann, Ber. 21, 1150 (1888).
3. Hantzsch, Ann. 249, 1 (1888).
4. Claisen and Stock. Ber. 24,130 (1891).
5. Claisen and Hori, Ber. 24,139 (1891).
6. Claisen, Ber. 24,3900 (1891).
7. Dunstan and Dymon, Proc. Roy. Soc. (London) 1888, 17.
8. Dunstan and Dymond, J. Chem. Soc., 1891, 410.
9. Friedlander and Henriques, Ber. 15,2105 (1882).
10. Cathcart and Meyer, Ber. 25,1498,3291 (1892).
11. Claisen and Zedel, Ber. 24,142 (1891).
12. Hantzsch, Ber. 24,495 (1891).
13. Hill and Torrey, J. Am. Chem. Soc., 22,89 (1899).
14. Claisen, Ber. 36,3665 (1903).
15. Moureu and Brachin, Compt. rend., 137,795 (1903); Moureu and Delange, Compt. red., 138,1339 (1904).
16. Wieland, Ann. 328,160,195,243,245 (1903).
17. Schmidt and Widmann. Ber. 41,1252 (1908); 42,1869 (1909).
18. von Auwers and Muller, J. prakt. Chem. 137,57,81 (1933).
von Auwers and Risse, Ann. 502,282 (1933).

19. von Auwers and Wunderling, Ber. 67, 638 (1934).
20. Kohler, J. Am. Chem. Soc. 46, 1733 (1924).
21. Wegand and Bauer, Ann. 459,123 (1927).
22. Quilico and Speroni, Gazz. chim. ital. 76, 148 (1946).
Quilico, Grunanger and Stagno d'Alcontres, Gazz, chim. ital. 80,479 (1950); Nature. 166,226 (1950).
23. Quilico and Speroni, Gazz. chim. ital. 69,506 (1939).
24. Quilico and Fusco, Rend. ist. lombardo sci. P. I. 269,439 (1936).
25. Quilico and Simonetta, Gazz. chim. ital. 76,200 (1946).
26. Baup, Ann. 81, 102 (1852).
27. Quilico, Fusco and Rosnati, Gazz. chim. ital. 76,30 (1946).
28. Fusco and Zumin, Gazz. chim. ital. 16,223 (1946).
29. Quilico and Palazzo, Atti. accad. nazl. Lincei. Rend. Classe. sci. fis. mat. e nat. [VIII] 6,168 (1949).
30. Justoni and Pessina, Gazz. chim. ital. 85,34 (1955).
31. Corter, Bull. du Jard. Botan., 32, 187 (1920); Chem. Zentr. 1921, I, 91.
32. Buhs, et. al., J. Am. Chem. Soc., 77,2344 (1955).
33. Hidy, et. al., J. Am. Chem. Soc., 77,2345 (1955).
34. Carter, J. Soc. Chem. Ind. 62,238 (1943).
35. Carrie, J. Soc. Chem. Ind. 53,288 (1934).
36. Carter and McChesney, Nature, 164,575 (1949).
37. Jensen and Friediger, Kgl. Danske Videnskab. Selskab, Mat. fys. Medd., 20, No. 20 (1943); C.A., 39, 2068 (1945).
38. Tappi, Gazz. chim. ital., 70,412 (1940).

39. Speroni and Pino, Gazz. Chim. ital., 82, 269,278 (1952).
40. Quilico and Palazzo, Proc. XI Inter. Congr. Pure and Appl. Chem., 2, 253 (1947).
41. Speroni and Pino, Proc. XI Inter. Congr. Pure and Appl. Chem. (London) 2, 311 (1947); Atti. accad. nazl. Lincei. Redn., Classe sci. fis. mat. e nat. VIII, 6, 325 (1949).
42. von Auwer, Ber., 57 466 (1924).
43. Speroni, Pino and Mori, Gazz. chim. ital., 82, 269 (1952).
44. Claisen, Ber. 36, 3665 (1903).
45. Quilico and Stagno d'Alcontres, Gazz. chim. ital., 79, 703 (1949).
46. Stagno d'Alcontres and Mollica, Atti accad. nazl. Lincei. Rend. Classe sci. fis. mat. e nat., VIII, 10, 52 (1951).
47. Gaudiano, Quilico and Ricca, Atti accad. nazl. Lincei. Rend., Classe sci. fis. mat. e nat., VIII, 21, 253 (1956).
48. Quilico and Palazzo, Proc. XI Inter. Congr. Pure and Appl. Chem. (London) 2, 253 (1947); Rend. Accad. nazl. Licei VIII, 6, 168 (1949).
49. Dornow and Peterlein, Ber., 82, 257 (1949).
50. Justoni and Pessina, Gazz. Chim. ital., 85, 34 (1955).
51. Justoni and Pessina, Compt. rend. de la Dix-Huitième Conference, Zurich, (1955), p. 181.
52. Sanna, Gazz. chim. ital., 52, II, 170 (1922).
53. Sanna, IBIS., 52, II, 177 (1922).
54. Bulow and Spengler, Ber., 58, II, 177 (1922).

55. Quilico and Musante, *Gazz. chim. ital.*, 70, 676(1940).
56. Banchetti, *Gazz. chim. ital.*, 70, 761 (1940).
57. Musante, *Gazz. chim. ital.*, 71, 172 (1941).
58. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 72, 99 (1942).
59. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 72, 475 (1942).
60. Wittig and Bangert, *Ber.*, 58, 2627-36 (1925).
61. Kohler and Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 52, 4520 (1930).
62. Quilico, et. al., *Gazz. chim. ital.*, 80, 479 (1950).
63. Stagno d'Alcontres and Mollica, *Atti. accad. nazl. Lincei. Rend. Classe sci. fis. mat. e nat.*, [VIII] 10, 52 (1951).
64. Quilico et. al., *Nature*, 166, 226 (1950).
65. Combes, *Ann. chim. et phys.*, (6) 12, 215 (1887); Harries and Hoga, *Ber.*, 31, 550 (1898); 32, 1192 (1899).
66. von Auwers and Muller, *J. prakt. chem.*, 137, 102 (1933).
67. Claisen, *Ber.*, 24, 3908 (1891); 42, 60 (1909).
68. Mumm and Bergell, *Ber.*, 45, 3045 (1912).
69. Barnes and Brandon, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1070 (1943); Barnes and Spriggs, *ibid.*, 67, 134 (1945).
70. Sheno, Shah and Wheeler, *J. Chem. Soc.*, 1940, 247; Nadkarni, Warriar and Wheeler, *ibid.*, 1937, 1798.
71. Moureu and Branchin, *Compt. rend.*, 139, 294 (1904).
72. Claisen, *Ber.*, 40, 3909 (1907); Claisen *ibid.*, 59, 144 (1926).
73. Weygand, *Ber.*, 58, 1473 (1925); *ibid.*, 59, 2253 (1926); 459, 99 (1927).

74. Weygand and Bauer, *Ann.*, 459, 123 (1927).
75. Eister and Merkel, *Ber.*, 86, 895 (1953).
76. Claisen and Stock, *Ber.*, 24, 130 (1891).
77. von Auwers, *Ber.*, 67, 1062 (1934).
78. Robinson and Schwarzenbach, *J. Chem. Soc.*, 1930, 822.
79. Benary, *Ber.*, 42, 3924 (1909).
80. Musante, *Gazz. chim. ital.*, 68, 243 (1938).
81. Dains and Griffin, *J. Am. Chem. Soc.*, 35, 969 (1913).
82. Claisen, *Ber.*, 42, 59 (1909).
83. Claisen and Hori, *Ber.*, 24, 139 (1891).
84. Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 70, 804 (1940).
85. Franke and Kraft, *Ber.*, 86, 797 (1953).
86. von Auwers and Wunderling, *Ber.*, 67, 638 (1934).
87. Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 70, 796 (1940).
88. Bell, *J. Chem. Soc.*, 1941, 285
89. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 72, 1 (1942).
90. Panizzi, *ibid.* 73, 335 (1943).
91. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 77, 556 (1947).
92. Kochetkov, *Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otdel. Khim.* 1945, 47
93. Johnson and Shelberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1745 (1945).
94. von Auwers, Bahr and Frese, *Ann.*, 441, 54 (1925).
95. Bishop and tingle, *J. Am. Chem. Soc.*, 19, 393 (1897).
96. Bishop, Claisen and Sinclair, *Ann.*, 281, 314 (1894).
97. Hill and Torrey, *J. Am. Chem. Soc.*, 22, 89 (1899).

98. Rupe and Knup, *Helv. Chim. Acta.*, 20, 206 (1927).
99. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 77, 206 (1947).
100. Panizzi, *ibid.*, 77, 283 (1947).
101. Justoni and Pessina, *Gazz. chim. ital.*, 85, 34 (1955).
102. Gary and Olofson, *J. Org. Chem.*, 43, 3015 (1978).
103. Yang-i Lin and Stanley, *J. Org. Chem.*, 45, 4857 (1980).
104. Claisen, *Ber.*, 36, 3665 (1903).
105. Moureu and Brachin., *Compt. rend.*, 137, 795 (1903).
106. Moureu and Delange, *Compt. rend.*, 138, 1339 (1940).
107. Moureu and Branchin, *Compt. rend.*, 139, 294 (1904).
108. Quilico and Palazzo, *Atti. accad. nazl. Lincei. Rend. Classe sci. fis. mat. e nat.* [VIII] 6, 168 (1949).
109. von Auwers and Ottens, *Ber.*, 58, 1060 (1925).
110. Nightingale and Wadsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 416 (1945).
111. Bowden and Jones, *J. Chem. Soc.*, 1946,953
112. Jones, *J. Chem. Soc.*, 1950,236
113. Weygand and Bauer, *Ann.*, 459, 127 (1927).
114. Barnes and Brandon, *J. Am. Chem. Soc.*, 65,1070 (1943).
115. Barnes and Dodson, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1585 (1943).
116. Barnes and Dodson, *ibid.*, 67, 132 (1945).
117. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 53,1133 (1931).
118. Blatt, *ibid.*, 53, 4134 (1931).
119. Blatt, *ibid.*, 71, 1861 (1949).

120. Quilico, Gaudiano and Ricca, Att. accad. nazl. Lincei, Rend., Classe sci. fis. mat. e nat. [VIII] 21, 253 (1956).
121. Pino and Ercoli, Gazz. chim. ital., 81, 757 (1951).
122. Nesmeyanov, and Kochetkov, Doklady, Akad. Nauk S.S.S.R., 77,65 (1951).
123. Kochetkov, Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk 1952,87
124. Golschmidt, Ber., 28, 2540 (1895).
125. Jackson and Pasint, J. Am. Chem. Soc., 49, 2078 (1927).
126. Shenoï, Shah and Wheeler, J. Chem. Soc., 1940, 427
127. Nadkarni, et al., J. Chem. Soc., 1937, 1789
128. Barnes, J. Am. Chem. Soc., 65, 1070 (1943).
129. Barnes, ibis., 65, 1585 (1943).
130. Barnes, ibis., 67, 132 (1945).
131. Barnes, ibis., 67, 134 (1945).
132. Barnes, ibis, 67, 138 (1945)
133. Blatt, J. Am. Chem. Soc., 71, 1861 (1949).
134. von Auwers and Seyfried., Ann. 484, 178 (1930)
135. Blatt, J. Am. Chem. Soc., 53, 1133, 4134 (1931).
136. Widman, Ber., 49, 427 (1916).
137. Voländer, Ber., 49, 2728 (1916).
138. Bodforss, Ber., 51, 192 (1918).
139. Weygand and Bauer, Ann., 459, 123 (1927).
140. Quilico, Gazz. chim. ital., 76, 148 (1946).
141. Quilico, Gazz. chim. ital., 72, 458 (1942).

142. Quilico, Gazz. chim. ital., 76, 200 (1946).
143. Palazzo, Gazz. chim. ital., 17, 214 (1947).
144. Quilico and Fusco, Rend. ist. lombardo sci., (2) 69, 439 (1936).
145. Quilico and Fusco, Gazz. chim. ital., 67, 589 (1937).
146. Fusco, Rend. ist. lombardo sci., (3) 70, 225 (1937).
147. Panizzi, Gazz. chim. ital., 69, 322 (1939).
148. Panizzi, *ibid.*, 70, 89 (1940).
149. Musante, Gazz. chim. ital., 69, 523 (1939).
150. Panizzi, Gazz. chim. ital., 70, 119 (1940).
151. Werner and Buss, Ber., 27, 2193.
152. Wieland, 40, 1667 (1907).
153. Quilico and Speroni, Gazz. chim. ital., 76, 148 (1946).
154. Quilico and Speroni, *ibid.*, 76, 148 (1946).
155. Quilico and Stagno d'Alcontres, *ibid.*, 79, 703 (1949).
156. Mugnaini and Grunanger, Atti. accad. nazl. Lincei. Rend., sci. fis. mat. e nat., 14, 95 (1953).
157. From unpublished data by Speroni.
158. Quilico and Speroni, Gazz. chim. ital., Gazz. chim. ital., 69, 508 (1939); Ricerca Sci., 10, 470 (1939).
159. Quilico, *ibid.*, 70, 779 (1940).
160. Quilico, *ibid.*, 79, 654 (1949).
161. Quilico, *ibid.*, 79, 703 (1949).
162. Quilico, *ibid.*, 72, 155 (1942).

163. Wieland, Ber., 39, 2553 (1906); 40, 418 (1907).
164. Quillico and Simonetta; Gazz. chim. ital., 76, 200 (1946).
165. Quillico and Simonetta, ibid., 77, 586 (1947).
166. Dunstan, Proc. Roy. Soc., (London) 117, (1888).
167. Dunstan, J. Chem. Soc., 16, 174 (1900); 77, 1262 (1900).
168. Dunstan, ibid., 1891, 410.
169. Heim, Ber., 44, 2016 (1911).
170. Compare Kohler and Barret, J. Am. Chem. Soc., 46, 2105 (1942).
171. Wieland and Blumich, Ann., 424, 71 (1921).
172. Schidt, Ber., 34, 3542 (1901).
173. Meisenheimer and Weibzahn, Ber., 54, 3195 (1921).
174. Marshall, J. Chem. Soc., 107, 521 (1915).
175. Campbell, J. Chem. Soc., 1940, 446.
176. Kohler and Richtmeyer, J. Chem. Soc., 50, 3092 (1928).
177. Meisenheimer, et al., Ann., 468, 202 (1929).
178. Worrall, J. Chem. Soc., 57, 2299 (1935); 60, 2841 (1938).
179. Ruggli, Helv. Chim. Acta., 22, 405 (1939).
180. Reichert, Kuhn, Ber., 74, 328 (1941).
181. Rorig, J. Org. Chem., 15, 391 (1950).
182. Worrall, J. Am. Chem. Soc., 62, 3253 (1940).
183. Dornow, Ann., 578, 94 (1952).
184. Dornow, Ann., 578, 101 (1952).
185. Dornow, Ann., 578, 113 (1952).
186. Dornow, Ann., 578, 122 (1952).

187. Lippincott, J. Am. Chem. Soc., 62, 2604 (1940).
188. Lippincott, (Comm. Solvents Corp.) U.S. pat. 2,260,256; C.A. 36,781
189. Shechter and Kaplan, J. Am. Chem. Soc., 75, 3980 (1953).
190. Eckstein, Roczniki Chem., 28,43 (1954).
191. Schmidt and Widmann, Ber., 41, 1252 (1908).
192. Schmidt and Widmann, Ber., 42, 1886 (1909).
193. Schmidt and Widmann, Ber., 42, 1869 (1909).
194. Angeli, Ber., 24, 1305 (1891).
195. Alessandri, Atti. accad. nazl. Licei. Rend., Classe sci. fis. mat. e nat. (5) 21,I,659 (1912).
196. Quilico, Gazz. chim. ital., 61, 265 (1931).
197. Ajello and Cusmano, Gazz. chim. ital., 68, 792 (1938).
198. Cusmano and Sigilio, Gazz. chim. ital., 68, 596 (1938).
199. Cusmano and Massara, Gazz. chim. ital., 68, 566 (1938).
200. Cusmano and Giambone, Gazz. chim. ital., 78, 630 (1948).
201. Cusmano, Gazz. chim. ital., 69, 214 (1939).
202. Cusmano and Vaccaro, Gazz. chim. ital., 78, 768 (1948).
203. Wieland, Ann., 328, 160, 195, 243, 245 (1903).
204. Wieland, Ann., 329, 257 (1903).
205. Quilico, Gazz. chim. ital., 76, 93 (1946).
206. Baup, Ann., 81, 102 (1852).
207. Bassett, Chem. News., 24, 631 (1871).
208. Ciamician and Zatti, Gazz. chim. ital., 19, 263 (1889).
209. Angeli, Gazz. chim. ital., 21, 32 (1891); Ber. 24,1303 (1891).

210. Quilico, Gazz. chim. ital., 65, 1203 (1935).
211. Quilico, *ibid.*, 76, 195 (1946).
212. Fusco and Zumin, Gazz. chim. ital., 76, 223 (1946).
213. Bachieri, Gazz. chim. ital., 31, II, 462 (1901).
214. Mascarelli and Testoni, Gazz. chim. ital., 32,I,202 (1902); *ibid.*, 33, II,319 (1903).
215. Quilico and Freri, Gazz. chim. ital., 59, 903 (1929)
216. Quilico and Freri, *ibid.*, 60, 172 (1930).
217. Quilico and Freri, *ibid.*, 60, 721 (1930).
218. Quilico, Gazz. chim. ital., 61,265 (1931).
219. Quilico, Gazz. chim. ital., 61,484 (1931).
220. Quilico, *ibid.*, 61,970 (1931).
221. Quilico, *ibid.*, 61,970 (1931).
222. Quilico, *ibid.*, 62,503 (1932).
223. Quilico, *ibid.*, 64,577 (1934).
224. Quilico, *ibid.*, 76,3 (1946).
225. Quilico, *ibid.*, 76,200 (1946).
226. Quilico, *ibid.*, 76,255 (1946).
227. Wieland, Ber., 40,518 (1907).
228. Duden, Ber., 26,3008 (1893).
229. Bamberger, Ber., 30,512 (1897).
230. Claus, J. prakt. Chem., 54,405 (1896).
231. von Auwers and Muller, J. prakt. Chem., 137, 102 (1933).
232. Blatt, J. Am. Chem. Soc., 53,644 (1932).

233. Barnes and Dodson, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 132 (1945).
234. Barnes and Spriggs, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 134 (1945).
235. Barnes and Snead, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 138 (1945).
236. Barnes, Pinkney and Da Costa, *ibid.*, 69, 3129 (1947).
237. Barnes and Reed, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 3132 (1947).
238. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1861 (1949).
239. Grünanger, *Gazz. chim. ital.*, 84, 361 (1954).
240. Jörlander, *Ber.*, 49, 2782 (1916).
241. Kohler, *J. Am. Chem. Soc.*, 46, 1733 (1924); 50, 224 (1928).
242. Stagno d'Alcontres and Mollica, *Atti. accad. nazl. Lincei. Rend., Classe sci. fis. mat. e nat.*, 1052 (1951).
243. Stagno d'Alcontres, *Gazz. chim. ital.*, 80, 741 (1950).
244. Stagno d'Alcontres, *Gazz. chim. ital.*, 80, 831 (1950).
245. Grünanger, *Gazz. chim. ital.*, 84, 359 (1954).
246. Thiele and Landers, *Ann.*, 369, 300 (1909).
247. Fusco and Rossi, *Chem. & Ind.*, (London) 1650 (1957).
248. Dornow and Frese, *Ann.*, 581, 211 (1953).
249. Worrall, *J. Am. Chem. Soc.*, 42, 1055 (1920).
250. Worrall, *ibid.*, 39, 679 (1917).
251. Worrall, *ibid.*, 59, 933 (1937).
252. Worrall, *ibid.*, 60, 1198 (1938).
253. Worrall, *ibid.*, 59, 1486 (1937).
254. Baker, Harborne and Ollis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 1303.
255. Schönberg and Sidky, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5182 (1953).

256. Ajello, Gazz. chim. ital., 65,176 (1953).
257. Bretschneider, H. et al., (Hoffmann-La Roche, Inc.) U.S. pat. 3,242, 189, march 22, 1966.
258. Bretschneider, H. et. al. Monatshefte fur chemie 101,1109-22 (1970); C.A. 64,15891a (1966).
259. Dunstan and Dymond, J. Chem. Soc., 1891,410
260. Claisen, Ber., 36,3665 (1903).
261. Claisen, Ber., 42,59 (1909).
262. Claisen, Ber., 59,144 (1926).
263. Justoni, Rend. ist. lombardo sci., (3) 71,407 (1938).
264. Quillico and Palazzo, Atti. accad. nazl. Licei. Rend., Classe, sci. fis. mat. e nat., (VIII) 6,168 (1949).
265. Billon, Compt. rend. 182,584 (1926).
266. Fusco and Mazzuchi, Gazz. chim. ital., 71,406 (1941).
267. Claisen, Ber., 24,3900 (1891).
268. Stagno d'Alcontres, Gazz. chim. ital., 80,441 (1950).
269. Quillico and Panizzi, Gazz. chim. ital., 68,411 (1938).
270. Quillico and Freri, Gazz. chim. ital., 60,172 (1930).
271. Panizzi, Gazz. chim. ital., 69,322 (1939).
272. Panizzi, ibid., 70,89 (1940).
273. Quillico and Musante, Gazz. chim. ital., 72,399 (1942).
274. Quillico and Speroni, Gazz. chim. ital., 69,508 (1939).
275. Quillico and Speroni, ibid., 70,799 (1940).
276. Quillico, et al., Gazz. chim. ital., 76,87 (1946).

277. Quilico and Stagno d'Alcontres, *Gazz. chim. ital.*, 79,703 (1949).
278. Quilico and Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 69,536 (1939).
279. Quilico and Panizzi, *ibid.*, 72,155 (1942).
280. Quilico and Panizzi, *ibid.*, 72,458 (1942).
281. Musante, *Gazz. chim. ital.*, 72,134 (1942).
282. Musante, *ibid.*, 72,242 (1942).
283. Quilico, et al., *Gazz. chim. ital.*, 76,30 (1946).
284. Quilico and Stagno d'Alcontres, *Gazz. chim. ital.*, 79,654 (1949).
285. Ajello and Petrocini, *Gazz. chim. ital.*, 72,333 (1942).
286. Cusmano, *Gazz. chim. ital.*, 78,764 (1948).
287. Musante, *Gazz. chim. ital.*, 68,240 (1938).
288. Quilico and Freri, *Gazz. chim. ital.*, 76,3 (1946).
289. Meisenheimer and Lange, *Ber.*, 57,282 (1924).
290. Meisenheimer, et al., *Ann*, 468,202 (1929).
291. Pinono and Ercoli, *Rend. ist. lombardo sci.*, 88,387 (1955).
292. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 77,206 (1947).
293. Quilico and Justoni, *Rend. ist. lombardo sci.*, (2) 69,587 (1936).
294. Quilico and Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 70,11 (1940).
295. Kochetkov, et al., *Izvest. Akad. Nauk., S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk.*, 1952-87.
296. Panizzi and Monti, *Gazz. chim. ital.*, 77,556 (1947).
297. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 72,475 (1945).
298. (Ver referencia No. 37).

299. (ver referencia No. 38).
300. Pinono, et al., Rend. ist. lombardo. sci., 87,229 (1954).
301. Quilico and Freri, Gazz. chim. ital., 62,436 (1932).
302. Quilico, Gazz. chim. ital., 61,759 (1931).
303. Quilico, Chim. e ind., (Milan) 27,102 (1945).
304. Quilico and Freri, Gazz. chim. ital., 59,930 (1929).
305. Kohler and Davis, J. Am. Chem. Soc., 52,4527 (1930).
306. Quilico, Gazz. chim. ital., 61,265 (1931).
307. Quilico and Simonetta, Gazz. chim. ital., 77,586 (1947).
308. Quilico and Simonetta, Gazz. chim. ital., 76,200 (1946).
309. Cusmano and Vaccaro, Gazz. chim. ital., 78,768 (1948).
310. Musante, Gazz. chim. ital., 69,523 (1939).
311. Goldschmidt, Ber., 28,2952 (1895).
312. Ajello, Gazz. chim. ital., 65,176 (1935).
313. Ajello, *ibid.*, 67,55 (1937).
314. Ajello, *ibid.*, 67,779 (1937).
315. Ajello and Cusmano, Gazz. chim. ital., 68,793 (1938).
316. Ajello and Cusmano, Gazz. chim. ital., 69,391 (1939).
317. Bell, J. Chem. Soc., 1941,285
318. Musante, Gazz. chim. ital., 72,537 (1942).
319. Cusmano, Gazz. chim. ital., 69,594 (1939).
320. Cusmano, Gazz. chim. ital., 69,621 (1939).
321. Cusmano, Gazz. chim. ital., 70,86 (1940).

322. Hill and Hale, *J. Am. Chem. Soc.*, 29,259 (1903).
323. Cusmano, *Gazz. chim. ital.*, 70,235 (1940).
324. Kano, *J. Pharm. Soc. Japan* 73,383,387 (1953).
325. Ishikawa, Kano and Katayama, *J. Pharm. Soc. Japan* 74,138 (1954).
336. Quilico and Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 70,3 (1940).
327. Worrall, *J. Am. Chem. Soc.*, 60,1198 (1938).
328. Morgan and Burgess, *J. Chem. Soc.*, 119,697 (1921).
329. Quilico and Musante, *Gazz. chim. ital.*, 71,327 (1941).
330. Musante, *Parmaco (Pavia) Ed. sci.*, 6,32 (1951).
331. Mumm and Bergell, *Ber.*, 45,3040,3152, (1912); *Ann.*, 411,248 (1916).
332. Knust and Mumm, *Ber.*, 50,565 (1917).
333. Mumm and Hornhardt, *Ber.*, 70,1930 (1937).
334. Lamps and Smolinska, *Roczniki Chem.*, 28,163 (1954).
335. Kohler and Blatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 50,1217 (1928).
336. Mumm and Mumchenmeyer, *Ber.*, 43,3335 (1910).
337. Quilico and Stagno d'Alcontres, *Gazz. chim. ital.*, 79,703 (1949).
338. Claisen, *Ber.*, 24,3900 (1891).
339. Claisen, *Ber.*, 25,1787 (1892).
340. Claisen, *Ber.*, 42,59 (1909).
341. von Auwers and Wunderling, *Ber.*, 67,638 (1934).
342. Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 70,796 (1940).
343. Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 70,804 (1940).
344. Nesmeyanov and Kochetkov, *Doklady Akad. Nauk S.S.S.R.*, 77,65 (1951).

345. Kochetkov, et. al., *Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otdel, Khim. Nauk.*, 1952,87.
346. Quillico and Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 70,3 (1940).
347. Quillico and Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 70,11 (1940).
348. Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 70,804 (1940).
349. Panizzi, and Monti, *Gazz. chim. ital.*, 77,556 (1947).
350. Panizzi and Sbrillo-Siena, *Gazz. chim. ital.*, 73,335 (1943).
351. Pini and Ercoli, *Gazz. chim. ital.*, 81,757 (1951).
352. Zedel, *Ber.*, 21,2178 (1886).
353. Combes, *Ann. chim. et phys.*, (6) 12,215 (1887).
354. Morgan and Burgess, *J. Chem. Soc.*, 119,697 (1921).
355. Billon, *Compt. rend.*, 182,585 (1926).
356. Tafel and Pfeffermann, *Ber.*, 36,220 (1903).
357. Combes and Combes, *Bull. soc. chim. France* (3) 7,780 (1892).
358. Justoni, *Rend. ist lombardo sci.*, 71,404 (1938).
359. Dunstan and Dymond, *Proc. Roy. Soc.*, (London) 117 (1888).
360. Dunstan and Dymond, *J. Chem. Soc.*, 59,428 (1891).
361. Mumm and Hornhardt, *Ber.*, 70,1930 (1937).
362. Moureu and Delange, *Compt. rend.* 138,1339 (1904).
363. Bouveault and Bougert, *Bull. Soc. chim. France* (3) 27,1087 (1902).
364. Couturier, *Compt. rend.*, 150,928 (1910).
365. Leser, *Bull. Soc. Chim.*, France (3) 27,65 (1902).
366. Sieglitz and Horn, *Ber.* 84,607 (1951).
367. Quillico and Speroni, *Gazz. chim. ital.*, 69,508 (1939).

368. Quilico, Gazz. chim. ital., 79,654 (1949).
369. Quilico and Speroni, Gazz. chim. ital., 70,779 (1940).
370. Quilico and Panizzi, Gazz. chim. ital., 72,458 (1942).
371. Leser, Compt. rend., 128,371 (1899).
372. Barbier and Leser, Bull. Soc. Chim., France (3) 17,749 (1897).
373. Claissen and Stock, Ber., 24,130 (1891).
374. von Auwers and Ottens, Ber., 58,2060 (1925).
375. von Auwers and Wunderling, Ber., 67,1062 (1934).
376. Bowden and Jones, J. Chem. Soc., 1946,953
377. Stagno d'Alcontres and Grünanger, Gazz. chim. ital., 80, 741 (1950).
378. Rupe and Knup, Helv. Chim. Acta., 10,299 (1927).
379. Kohler and Davis, J. Am. Chem. Soc., 52,4520 (1930).
380. Dains and Alin, Univ. Kansas Sci. Bull., 18,627 (1929). C.A., 24,1109.
381. Takagi, et al., J. Pharm. Soc. Japan 73,185 (1953).
382. Goldschmidt. Ber., 28,2540 (1895).
383. Claus, J. prakt. Chem., (2) 54,410 (1896).
384. Wislicenus, Ann. 308,248 (1899).
385. Posner, Ber., 34,3985 (1901).
386. Quilico and Speroni, Gazz. chim. ital., 76,148 (1946).
387. Moureu and Brachin, Compt. rend. 137,795 (1903).
388. Kohler and Goodwin, J. Am. Chem. Soc., 49,219 (1927).
389. Widman, Ber. 49,477 (1916).
390. von Auwers and Muller, J. prakt. Chem., 137,57 (1933).
391. Asahina and Mayeda, J. Pharm. Soc. Japan, 53,87 (1933).

392. Meisenheimer and Campbell, *Ann.*, 539,93 (1939).
393. von Auwers and Seyfried, *Ann.*, 484,178 (1930).
394. von Auwers, *Ber.*, 62,1322 (1929).
395. Bett. *Gazz. chim. ital.*, 45,I,368 (1915).
396. Andre, *Ann. chim. et phys.*, (8) 29,589 (1913).
397. Quilico and Simonetta, *Gazz. chim. ital.*, 76,200 (1946).
398. Palazzo, *Gazz. chim. ital.*, 77,214 (1947).
399. Blatt, *J. Org. Chem.*, 15,869 (1950).
400. Schmidt, *Ber.*, 34,3542 (1901).
401. Meisenheimer and Weibzahn, *Ber.*, 54,3195 (1921).
402. Heim. *Ber.*, 44,2016 (1911).
403. Kohler and Barrett, *J. Am. Chem. Soc.*, 46,2105 (1924).
404. Worrall, *J. Am. Chem. Soc.*, 57,2299 (1935).
405. Marshall, *J. Chem. Soc.*, 107,521 (1915).
406. Wieland and Blümich, *Ann.*, 428,84 (1922).
407. Nenitzescu, *Ber.*, 62,2671 (1929).
408. Ceresole, *Ber.*, 17,812 (1884).
409. Claisen and Lowman, *Ber.*, 21,1149 (1888).
410. Claisen, *Ber.*, 40,3910 (1907).
411. Claisen, *Ber.*, 59,149 (1926).
412. Goldschmidt, *Ber.*, 28,1532 (1895).
413. Bett and Alessandri, *Gazz. chim. ital.*, 45,I,467 (1915).
414. Weygand, *Ber.*, 58,1473 (1925).
415. Weygand, *Ber.*, 59,2253 (1925).
416. Eister and Merkel, *Ber.*, 86,895 (1953).

417. von Auwers and Müller, *J. prakt. Chem.* 137,81 (1933).
418. von Auwers and Müller, *J. prakt. Chem.* 137,102 (1933).
419. Caronna, *Gazz. chim. ital.*, 80,217 (1950).
420. Johnson and Shelberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 67,1735 (1937).
421. Weygand, et. al., *Ann.* 459,99 (1927).
422. Allen, Normington and Wilson, *Can. J. Research* 11,382 (1934).
423. Banchetti, *Gazz. chim. ital.*, 70,761 (1940).
424. Shenoï, Shah and Wheeler, *J. Chem. Soc.*, 1940,247.
425. Allen and Ball, *Dan., J. Research*, 7,643 (1932).
426. Meisenheimer, et. al., *Ann.*, 468,202 (1929).
427. Worrall, *J. Am. Chem. Soc.*, 62,3253 (1940).
428. Lampe and Milobedzka, *Ber.*, 46,2235 (1913).
429. Ryan and Dunlea, *Proc. Roy. Irish. Acad.* 32,B,1 (1913); *C.A.*, 1913,2039
430. Ciusa and Terni, *Atti. accad. nazl. Lincei, Rend., Classe, sci. fis. mat. e nat.*, (5) 20,II,25 (1911).
431. Ciusa, *Gazz. chim. ital.*, 49,I,171 (1919).
432. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 53,4134 (1913).
433. Blatt and Stone, *J. Am. Chem. Soc.*, 53,4134 (1913).
434. Barnes and Dodson, *J. Am. Chem. Soc.*, 67,132 (1945).
435. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 71,1861 (1949).
436. Hohler and Richtmeyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 50,3092 (1928).
437. Robinson and Schwarzenbach, *J. Chem. Soc.*, 1930,822
438. Vörländer, *Ber.*, 58,118 (1925).
439. Weygand and Bauer, *Ann.*, 459,123 (1927).

440. Nadkarni, et. al., J. Chem. Soc., 1937,1798.
441. Barnes and Spriggs, J. Am. Chem. Soc., 67,134 (1945).
442. Jörlander, Ber., 49,2783 (1916).
443. Barnes and Brandon, J. Am. Chem. Soc., 65,1070 (1943).
444. Wittig and Bangert, Ber., 58,2636 (1925).
445. Reichert and Kuhn, Ber., 74,328 (1941).
446. Barnes and Reed, J. Am. Chem. Soc., 69,3132 (1947).
447. Barnes, Goodwin and Cotten, J. Am. Chem. Soc., 3135 (1947).
448. Rorig, J. Org. Chem., 15,391 (1950).
449. Kenyon and Mason, J. Chem. Soc., 1952,4964.
450. Barnes and Snead, J. Am. Chem. Soc., 67,138 (1945).
451. Musante and Berretti, Gazz. chim. ital., 79,683 (1949).
452. Hammond and Schultz, J. Am. Chem. Soc., 74,329 (1952).
453. Treibs and Michl., Ann., 577,120 (1952).
454. Larsen and Terry, J. Am. Chem. Soc., 73,500 (1951).
455. Quillico, Gazz. chim. ital., 61,759 (1931).
456. Rossi, Gazz. chim. ital., 83,133 (1953).
457. Sanna, Gazz. chim. ital., 52,II,170 (1922).
458. Linnell and Rigby, Quart., J. Pharm. and Pharmacol., 11,722 (1938).
459. Fujisawa, J. Pharm. Soc., Japan 65, No. 9/10 A,2 (1945).
460. von Auwers and Brink, J. prakt. Chem. 133,156 (1932).
461. Quillico and Justoni, Atti. accad. nazl. Lincei, Rend., Classe sci. fis. mat. e nat. (2) 69,587 (1936).
462. Morgan and Burgess, J. Chem. Soc., 119,1546 (1921).

463. Quilico, Fusco and Rosnati, *Gazz. chim. ital.*, 76,87 (1946).
464. Beelik and Brown, *Can., J. Chem. Soc.*, 32,288 (1954).
465. Speroni, unpublished experiments.
466. Thiele and Landers, *Ann.*, 369,300 (1909).
467. Fusco and Rossi, *Chem. & Ind. (London)* 1957,1650.
468. Lasen and Terry, *J. Am. Chem. Soc.*, 73,500 (1951).
469. Panizzi, *Gazz. chim.ital.*, 72,99 (1942).
470. Kochetkov, et. al., *Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk* 1952,87.
471. Musante, *Gazz. chim. ital.*, 71,553 (1941).
472. Dunstan and Dymond, *J. Chem. Soc.*, 1891,410.
473. Speroni, private communication.
474. Quilico and Musante, *Gazz. chim. ital.*, 71,327 (1941).
475. Morgan and Burgess, *J. Chem. Soc.*, 119,697 (1921).
476. Quilico and Musante, *Gazz. chim. ital.*, 71,327 (1941).
477. Hill and Torrey, *J. Am. Chem.*, 22,89 (1891).
478. Speroni, private communication.
479. Wieland, *Ann.*, 328,160,195,243,245 (1903).
480. Quilico and Musante, *Gazz. chim. ital.*, 72,399 (1903).
481. Musante, *Gazz. chim. ital.*, 73,355 (1943).
482. Wieland, *Ann.*, 329,248,260 (1903).
483. Baup, *Ann.*, 81,102 (1892).
484. Quilico, *Gazz. chim. ital.*, 65,1203 (1935).
485. Quilico and Fusco, *Gazz. chim. ital.*, 76,195 (1946).

486. Angeli, Gazz. chim. ital., 21,32 (1891).
487. Quilico and Justoni, Gazz. chim. ital., 70,3 (1940).
488. Quilico and Justoni, Gazz. chim. ital., 70,11 (1940).
489. Musante and Fabbrini, Gazz. chim. ital., 81,117 (1951).
490. Freri, Gazz. chim. ital., 61,312 (1931).
491. Quilico and Panizzi, Gazz. chim. ital., 69,536 (1939).
492. Quilico and Speroni, Gazz. chim. ital., 69,508 (1939).
493. Quilico, Fusco and Rosnati, Gazz. chim. ital., 76,87 (1936).
494. Panizzi, Gazz. chim. ital., 73,99 (1943).
495. Quilico, et. al., Gazz. chim. ital., 79,654 (1949).
496. Mugnaini and Grünanger, Att. accad. nazl. Lincei, Rend., Classe sci. fis. mat. e nat., 14,95 (1953).
497. Quilico and Stagno d'Alcontres, Gazz. chim. ital., 79,703 (1949).
498. Arbuzov and Zoroastrova, Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk. 1951,806.
499. V. Walther, J. prakt. Chem. (2) 83,171 (1911).
500. Musante, Gazz. chim. ital., 68,240 (1938).
501. Fusco and Mazzucchi, Gazz. chim. ital., 71,406 (1941).
502. Musante, Gazz. chim. ital., 71,553 (1941).
503. Freri, Gazz. chim. ital., 63,419 (1933).
504. Quilico and Aperoni, Gazz. chim. ital., 70,779 (1940).
505. Musante, Gazz. chim. ital., 71,172 (1941).
506. Grünanger, unpublished experiments.
507. Morgan and Burgess, J. Chem. Soc., 119,697 (1921).

508. Quilico and Musante, *Gazz. chim. ital.*, 71,327 (1941).
509. Wieland and Bloch, *Ann.*, 340,74 (1905).
510. Wieland, *Ann.* 328,128 (1903).
511. Quilico, *Gazz. chim. ital.*, 61,970 (1931).
512. Quilico, *Gazz. chim. ital.*, 61,759 (1931).
513. Freri, *Gazz. chim. ital.*, 62,457 (1932).
514. Quilico and Simonetta, *Gazz. chim. ital.*, 76,255 (1946).
515. Worrall, *J. Am. Chem. Soc.*, 59,933 (1937).
516. Worrall, *ibid.*, 59,1486 (1937).
517. Worrall, *ibid.*, 60,1198 (1938).
518. Quilico and Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 68,625 (1938).
519. Quilico, et. al., *Gazz. chim. ital.*, 76,30 (1946).
520. Quilico, et. al., *Gazz. chim. ital.*, 76,87 (1946).
521. Quilico and Musante, *Gazz. chim. ital.*, 72,399 (1942).
522. Wieland, *Ann.*, 328,225 (1903).
523. Worrall, *J. Am. Chem. Soc.*, 42,1055 (1920).
524. Worrall, *ibid.*, 39,69 (1917).
525. Quilico, *Gazz. chim. ital.*, 65,1212 (1935).
526. Ponzio, *Gazz. chim. ital.*, 53,15 (1923).
527. Ruggeri, *Gazz. chim. ital.*, 55,72 (1925).
528. Quist, *Acta Acad. Aboensis math. et. phys.* 5, No. 2; *C.A.* 24,3787
529. Morgan and Burgess, *J. Chem. Soc.*, 119,697 (1921) .
530. Quilico and Musante, *Gazz. chim. ital.*, 71,327 (1941).
531. Quilico, et. al., *Gazz. chim. ital.*, 76,87 (1946).

532. Quilico and Musante, *Gazz. chim. ital.*, 72,399 (1942).
533. Quilico, *Gazz. chim. ital.*, 61,970 (1931).
534. Quilico, *ibid.*, 62,503 (1932).
535. Morgan and Burgess, *J. Chem. Soc.*, 119,1546 (1921).
536. Quilico, et. al., *Gazz. chim. ital.*, 76,30 (1946).
537. Quilico and Freri, *ibid.*, 60,721 (1930); 61,484 (1931).
538. Quilico and Simmonetta, *ibid.*, 76,255 (1946).
539. Wittig, Kleiner and Conrad, *Ann.*, 469,1 (1929).
540. Hanriot, *Bull. soc., chim., France* (3) 5,776 (1891).
541. Quilico and Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 63,269 (1933).
542. Bülow and Spengler, *Ber.*, 58,1375 (1925).
543. Quilico, *Gazz. chim. ital.*, 62,912 (1932).
544. Ponzio, *Gazz. chim. ital.*, 63,471 (1933).
545. Quilico and Justoni, *Gazz. chim. ital.*, 65,203 (1935).
546. Quilico and Justoni, *ibid.*, 64,577 (1934).
547. Wittig, Bangert and Kleiner, *Ber.*, 61,1140 (1928).
548. Quilico and Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 69,536 (1939).
549. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 72,99 (1942).
550. Panizzi, *ibid.*, 73,99 (1943).
551. Quilico and Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 68,411 (1938).
552. Quilico and Panizzi, *ibid.*, 72,155 (1942).
553. Quilico and Stagno d'Alcontres, *ibid.*, 79,654,703 (1949).
554. Quilico and Freri, *Gazz. chim. ital.*, 76,3 (1946).
555. Quilico and Freri, *Gazz. chim. ital.*, 62,436 (1932).

556. Quilico and Musante, *ibid.*, 70,676 (1940).
557. Quilico, Fusco and Rosnati, *ibid.*, 76,87 (1946).
558. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 73,99 (1943).
559. Quilico and Speroni, *ibid.*, 69,508 (1939); 70,779 (1940).
560. Quilico and Fusco, *Gazz. chim. ital.*, 66,278 (1936).
561. Kohler and Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 52,4520 (1930).
562. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 77,283 (1974).
563. Soimen and El-Sayed, El-Kholy, *J. Chem. Soc.*, 1954,1755
564. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 72,475 (1942).
565. Fusco, *Rend. ist. lombardo sci.*, (3) 70,225 (1937).
566. Quilico and Speroni, *Gazz. chim. ital.*, 76,148 (1946).
567. Schmidt and Widmann, *Ber.*, 42,1869 (1909).
568. Cusmano and Sigillo, *Gazz. chim. ital.*, 68,596 (1938).
569. Cusmano, *Atti. Congr. intern. chim.*, 10th Congr., Rome 3,110 (1939).
570. Cusmano and Giambrone, *Gazz. chim. ital.*, 78,630 (1948).
571. Quilico and Simonetta, *Gazz. chim. ital.*, 76,200 (1946).
572. Quilico and Simonetta, *Gazz. chim. ital.*, 77,586 (1947).
573. Ahello, *Gazz. chim. ital.*, 67,55 (1937).
574. Ajello, *ibid.*, 67,728 (1937).
575. Ajello and Cusmano, *Gazz. chim. ital.*, 69,207 (1939).
576. Ajello and Petronici, *ibid.*, 72,333 (1942).
577. Cusmano and Giambrone, *Gazz. chim. ital.*, 81,499 (1951).
578. Freri, *Gazz. chim. ital.*, 61,312 (1931).
579. Freiri, *Gazz. chim. ital.*, 63,410 (1933).
580. Ajello and Cusmano, *Gazz. chim. ital.*, 70,770 (1940).

581. Ajello and Torretta, *Gazz. chim. ital.*, 77,332 (1947).
582. Musante, *Gazz. chim. ital.*, 70,685 (1940).
583. Musante, *ibid.*, 71,172 (1941).
584. Musante, *ibid.*, 72,242 (1942).
585. Sacconi, *Atti. accad. nazl. Lincei. Rend., Classe sci. fis. mat. e nat.* 6,639 (1949).
586. Sacconi and Giannoni, *J. Chem. Soc.*, 1954,2368.
587. Angeli and Marchett, *Atti. accad. nazl. Lincei. Rend., Classe sci. fis. mat. e nat.* (5) 16,1,275 (1907).
588. Angelico and Calvello, *Gazz. chim. ital.*, 34,1,49 (1904).
589. Quilico and Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 69,536 (1939).
590. Angelico, *Att. accad. nazl. Lincei. Rend., Classe sci. fis. mat. e nat.* (5) 14,1,701 (1905).
591. Ajello and Cusmano, *Gazz. chim. ital.*, 68,792 (1938).
592. March, *Compt. rend.* 134,843 (1902).
593. Ajello, *Gazz. chim. ital.*, 67,779 (1937).
594. Cusmano and Vaccaro, *Gazz. chim. ital.*, 78,768 (1948).
595. Allen, Normington and Wilson, *J. Research*, 11,382 (1936).
596. Schottle, *Ber.*, 45,2340 (1912).
597. Cusmano and Giambrone, *Gazz. chim. ital.*, 78,630 (1948).
598. Quilico, Fusco and Rosnati, *Gazz. chim. ital.*, 76,30 (1946).
599. Quilico and Freri, *Gazz. chim. ital.*, 60,172 (1930).
600. Quilico and Freri, *ibid.*, 76,3 (1946).
601. Quilico, *ibid.*, 61,265 (1931).
602. Angeli, *Ber.*, 24,1305 (1891).

603. Grünanger and Mangiapan, *Gazz. chim. ital.*, 88,149 (1958).
604. Kohler, *J. Am. Chem. Soc.*, 46,1765 (1924).
605. Quilico and Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 72,458 (1942).
606. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 70,89 (1940).
607. Cusmano, *Gazz. chim. ital.*, 73,764 (1948).
608. Musante, *Gazz. chim. ital.*, 71,553 (1941).
609. Quilico and Stagno d'Alcontres, *Gazz. chim. ital.*, 79,654 (1949).
610. Musante and Berreti, *Gazz. chim. ital.*, 79,683 (1949).
611. Quilico, Fusco and Rosnatti, *Gazz. chim. ital.*, 76,87 (1946).
612. Quilico and Freri, *Gazz. chim. ital.*, 60,172 (1930).
613. Quilico, *Gazz. chim. ital.*, 61,265 (1931).
614. Kohler, *J. Am. Chem. Soc.*, 46,1746 (1924).
615. Kohler and Barret, *J. Am. Chem. Soc.*, 48,1775 (1926).
616. Betti and Berlingozzi, *Gazz. chim. ital.*, 45,II,151 (1915).
617. Betti and Pacini, *Gazz. chim. ital.*, 45,II,377 (1915).
618. Betti and Berlingozzi, *Gazz. chim. ital.*, 51,II,229 (1921).
619. Betti and Sensi, *Atti. accad. nazl. Lincei, Rend., Classe sci. mat. e nat.* (5) 32,I,615 (1923).
620. Bett, *Roczniki, Chem.*, 18,350 (1938); *C.A.* 33,6306
621. Speroni, *Atti, accad. nazl. Lincei, Rend., Classe sci. fis. mat. e nat.* 13,75 (1952).
622. Speroni, *Gazz. chim. ital.*, 82,691 (1952).
623. Speroni and Giachetti, *Gazz. chim. ital.*, 83,192 (1953).
624. Claisen, *Ber.*, 24,3908 (1891).

625. Claisen, Ber., 4260 (1909).
626. Mumm and Bergell, Ber. 43,3405 (1910).
627. Keskin, Rev. fac. sci, univ. Istanbul, 11A No. 1/2, 1 (1946).
C.A. 40,5427.
628. Claisen, Ann. 277,173 (1893).
629. Panizzi, Gazz. chim. ital., 77,206 (1947).
630. Panizzi, Gazz. chim. ital., 72,1 (1942).
631. Ryan and Dunlea, Proc. Roy. Irish, Acad., 32,B,13 (1913); C.A.
1913,2040
632. Musante, Gazz. chim. ital., 72,134 (1942).
633. March, Comp. Rend., 132,698 (1901).
634. Bulow and Deseniss, Ber., 40,190 (1907).
635. Angeli, Gazz. chim. ital., 21,I,447 (1891).
636. Salvatori, Gazz. chim. ital., 21,II,280 (1891).
637. Benary, Ber., 42,3923 (1909).
638. Dains and Griffin, J. Am. Chem. Soc., 35,959 (1913).
639. Wolff, Ann., 317,19 (1901).
640. Dones, Shen and Whiting, J. Chem. Soc., 1950,236.
641. Nightingale and Wadsworth, J. Am. Chem. Soc., 67,416 (1945).
642. Quillico and Fusco, Gazz. chim. ital., 67,589 (1937).
643. Panizzi, Gazz. chim. ital., 69,322 (1939).
644. Panizzi, *ibid.*, 70,119 (1940).
645. Quillico and Speroni, Gazz. chim. ital., 76,148 (1946).
646. Quillico and Simonetta, Gazz. chim. ital., 77,586 (1947).

647. Quilico and Freri, Gazz. chim. ital., 59,930 (1929).
648. Schmidt and Widmann, Ber., 42,1252,1869,1886 (1909).
649. Cusmano and Massara, Gazz. chim. ital., 68,566 (1938).
650. Thiele and Landers, Ann., 369,300 (1909).
651. Panizzi, Gazz. chim. ital., 72,475 (1942).
652. Musante, Gazz. chim. ital., 72,242 (1942).
653. Quilico and Musante, Gazz. chim. ital., 70,676 (1940).
654. Musante, Gazz. chim. ital., 68,240 (1938).
655. Quilico, Fusco and Rosnati, Gazz. chim. ital., 76,30 (1946).
656. Quilico and Musante, Gazz. chim. ital., 72,399 (1942).
657. Grob. Helv. Chim. Acta., 33,1787 (1950).
658. Basu and Dhar., J. Indian. Chem. Soc., 23,189 (1946).
659. Couturier, Compt. rend., 150,929 (1910).
660. Angeli, Ber., 23,2159 (1890); Gazz. chim. ital., 20,798 (1890).
661. Cusmano, Att. Congr. inter. chim., 10th Congr., Rome 3,110 (1938).
662. Cusmano and Giambone, Gazz. chim. ital., 78,630 (1948).
663. Cusmano, Gazz. chim. ital., 69,214 (1939).
664. Panizzi, Gazz. chim. ital., 73,13 (1943).
665. Schottle, Ber., 45,2340 (1912).
666. Panizzi, Gazz. chim. ital., 73,99 (1943).
667. Betti and Alessandri, Gazz. chim. ital., 45,I,462 (1915).
668. Betti and Berlingozzi, Gazz. chim. ital., 45,II,44 (1915).
669. Ryan and Algar, Proc. Roy. Irish Acad., 32,B,13 (1913).
670. Keskin, Rev. fac. sci, univ. Istanbul 11,A,143 (1946).

671. Betti, Gazz. chim. ital., 45,I,370 (1915).
672. Quilico and Simonetta, Gazz. chim. ital., 76,200 (1946).
673. March, Compt. rend., 134,180 (1902).
674. Garelli, Gazz. chim. ital., 22,141 (1892).
675. Musante, Gazz. chim. ital., 69,523 (1939).
676. Cusmano and Tiberio, Gazz. chim. ital., 78,896 (1948).
677. Cusmano and Tiberio, *ibid.*, 80,299 (1950).
678. Cusmano and Giambrone, *ibid.*, 80,702 (1950).
679. Cusmano, Gazz. chim. ital., 69,594,621 (1939).
680. Cusmano, *ibid.*, 70,86 (1940).
681. Cusmano, *ibid.*, 70,227 (1940).
682. Cusmano, *ibid.*, 70,235,240 (1940).
683. Quilico and Freri, Gazz. chim. ital., 62,436 (1932).
684. Quilico and Panizzi, Gazz. chim. ital., 62,436 (1932).
685. Stagno d'Alcontres, and Scoglio, Biochim., Appl. 4,109 (1957).
686. Fusco and Mazzuchi, Gazz. chim. ital., 71,327 (1941).
687. Quilico and Speroni, Gazz. chim. ital., 69,508 (1939).
688. Quilico and Panizzi, Gazz. chim. ital., 72,399 (1942).
689. Claisen. L., Chem. Ber., 42,59 (1909).
690. Bell, F., J. Chem. Soc., 285 (1941).
691. Cusmano, S., Gazz. chim. ital., 69, 594,621 (1940). Chem. Abstr., 34, 1319.
692. Musante, C. and Fatutta, S., Gazz. chim. ital., 88,879 (1958).
Chem. Abstr. 53, 18943 (1959).

693. Pino, P., Scartabelli, A. and Lombardi, E. *Rend. Ist. Lomb. Sci. Lett. pt. I.* 87,229 (1954); *Chem. Abstr.* 49, 15397 (1955).
694. Pino, P. and Ercoli, R., *Rend. Ist. Lomb. Sci. Lett. Pt. I*, 88, 1579 (1955); *Chem. Abstr.* 55,11393 (1961).
695. Musante, C. and Sterner, A., *Gazz. chim. ital.*, 89,1579 (1959). *Chem. Abstr.* 35,3558 (1961).
696. Musante, C., *Gazz. chim. ital.*, 72,537 (1942); *Chem. Abstr.*, 38,4597 (1944).
697. Kano, H., *J. Pharm. Soc. Jap.*, 73,383 (1953).
698. Kano, H., *J. Pharm. Soc. Jap.* 73,387 (1953).
699. Auric, H. G., *Annalen*, 732,195 (1970).
700. Hoshi, S. S. and Gambhir, I. R., *J. Org. Chem.* 26,3714 (1961).
701. Bamberger, E. and Demuth, E., *Chem. Ber.*, 34,4015 (1901).
Bamberger, E. *Chem. Ber.*, 35,3893 (1902).
702. Einhorn, A. *Annalen*, 295,187 (1897).
703. Taylor, E. C. and Bartulin, J. *Tetrahedron Lett.*, 2337 (1967).
704. Del Re, G. *Tetrahedron Lett.*, 10,81 (1960).
705. Wunsch, K. H. and Boulton, A. J., *Advan. Heterocycl. Chem.*, 8,321 (1976).
706. Kurtz, D. W. and Shechter, H. *Chem. Commun.*, 689 (1966).
707. Göth, H. and Schmid, H. *Chimia*, 20,148 (1966).
708. Kojima, M. and Maeda, M. *Tetrahedron Lett.*, 2379 (1969).
709. Göth, H. Gagneux, A. R., et. al., *Helv. Chim. Acta.* 50,137 (1967).
710. Kinstle, T. H. and Darlange, L. J., *J. Heterocycl. Chem.* 6,123 (1969).

711. Böshagen, H. and Geiger, W. *Chem. Ber.*, 103,123 (1970).
712. Ajello, T. and Torretta, B. *Gazz. chim. ital.*, 77,332 (1947);
Chem. Abstr. 42,2969.
713. Ajello, T. and Cusmano, S. *Gazz. chim. ital.*, 70,770 (1940);
Chem. Abstr. 35,3638 (1941); Karabastsos, G. J., et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, 86,3351 (1964).
714. Kano and Yamazaki, E. *Tetrahedron*, 20,159 (1964).
715. Quilico and Musante, *Gazz. chim. ital.*, 71,327 (1941); *Chem. Abstr.* 36,771; Bulow, C. and Hecking, A. *Chem. Ber.*, 44,467 (1911);
Chem. Ber., 44,238 (1911).
716. Ajello, T. and Cusmano, S. *Gazz. chim. ital.*, 69,391 (1938);
Chem. Abstr., 33,8612 (1939).
717. Ajello, T. and Cusmano, S. *Gazz. chim. ital.*, 68,792 (1938); *Chem. Abstr.* 33,3377 (1939).
718. Boulton, A.J. and et. al., *Chem. Commun.*, 62 (1938).
719. Kano, H. and Yamazaki, E. *Tetrahedron*, 20,461 (1964).
Chem. Pharm. Bull., 10,993 (1962).
720. Woodward, R. B. and Olofson, R.A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 83,1007 (1961).
721. Kemp. D. S. and Woodward, R. B. *Tetrahedron*, 21,3019 (1965).
722. Casnat, G. and et. al., *Gazz. chim. ital.*, 96,1073 (1966); *Chem. Abstr.* 66,37813 (1967).
723. Ohashi, M. and et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, 89,5460 (1967).
724. King. J. F. and Durst, T. *Can. J. Chem.* 40,882 (1962).

725. Kohler, E. P. and Blatt, A. H., J. Am. Chem. Soc., 50,1217 (1928).
726. Sprio, V. and Ajello, E. Ann. Chim. (Rome), 58,128 (1968); Ann. Chim. (Italy), 57,846 (1967); Chem. Abstr. 68,49559.
727. Casnati, G. and et. al., Gazz. chim. ital., 96,1073' (1966); Chem. Abstr., 66, 37813 (1967).
728. Claisen, L. Ber., 24,3900 (1891).
729. Jensen and Friediger., Kgl. Danske Videnskab. Selskab. Mat. fys. Medd. XX, No. 20 (1943); Chem. Abstr. 39,2068 (1945).
730. Speroni, and Pino., Proc., XI Intern. Congr. Pyre and Appl. Chem. London. (1947).
731. Orgel, Cottrell, Dick and Sutton, Trans. Faraday Soc., 47,113 (1951).
732. Speroni and Pino, Gazz. chim. ital., 80,549 (1950).
733. Speroni and Mori, Gazz. chim. ital., 82,278 (1952).
734. Speroni and Pino, Gazz. chim. ital., 82,285 (1952).
735. Lunden, J. chim. phys. 5,589 (1907).
736. von Auwers, Ber., 57,461 (1924).
737. Quilico and Speroni, Gazz. chim. ital., 69,508 (1939).
738. von Auwers and Ottens, Ber., 57,456 (1924).
739. Eisenlohr, Z.physik. Chem., 79,140 (1912).
740. von Auwers and Ottens, Ber. 58,2072 (1925).
741. Pino and Speroni, Rend. ist. lombardo sci., 88,331 (1955).
742. von Auwers adn Ernst, Z. physik. Chem. 122,217 (1926).
- 742a. Orgel, et. al., Trans. Faraday Soc., 47,113 (1951).

743. Pino, Speroni and Fuga, *Gazz. chim. ital.*, 84,759 (1954).
744. Dal Monte, et. al., *Gazz. chim. ital.*, 86,797 (1956).
745. Leandri, et. al., *Gazz. chim. ital.*, 85,769 (1955).
746. Smakula, Z. *physiol. Chem.* 230,231 (1934).
747. Menescl, Z. *phys. Chem.* 125,161 (1927).
748. Dayton, *Compt. rend.* 237,185 (1953).
749. Quilico, *La Chimica e L'Industria (Milan)* 27,102 (1945); *Atti. accad. nazl. Lincei. Rend., Classe sci. fis. mat. e nat., (VIII)* 15,357 (1953).
750. Pino and et. al., *Rend. ist. lombardo sci.*, 87,229 (1954).
751. Panizzi, *Gazz. chim. ital.*, 77,206 (1947).
752. Quilico, *Gazz. chim. ital.*, 61,265 (1931); Cusmano, *Gazz. chim. ital.*, 78,622,764 (1948).
753. Musante and Fabbrini, *Gazz. chim. ital.*, 81,117 (1951).
754. Speroni and Pino, *Att. accad. nazl. Lincei. Rend., Classe sci. fis. mat. e nat. (VIII)* 13,39 (1952).
755. Speroni. *Gazz. chim. ital.*, 82,691 (1952).
756. Dayton, *Compt. rend.*, 237,185 (1953).
757. Speroni and Tafuri, *Comm. XVI Congrès. Int. chimie Pure et Appl. Paris (1957)*, II, p.308.
758. Haines and Eisner, *J. Am. Chem. Soc.*, 72,4619 (1950).
759. Erlenmeyer, Weber and Wiessmer, *Helv. Chim. Acta* 21,1017 (1938).
760. Hartnell and Bricker, *J. Am. Chem. Soc.*, 70,3385 (1948).
761. Hantzsch and Miolati, *Z. physik. Chem.*, 10,1 (1891).

- 761a. Brown, Hukins. Le Févre, Northcott, and Wilson, J. Am. Chem. 1949,2812.
762. Califano, Del Re, Speroni, Tafuri and Vitale, Comunic. VIII Congre-
so Naz. Chimica Torino, p.137 (1958).
763. Earl, Le Févre, and et. al., J. Chem. Soc., 1951,2207.
764. Grammaticakis, Bull. soc. chim. France (5) 8,101 (1941).
765. Heller, J. Prakt. Chem., 77,145,161 (1908).
766. Friedlander and Henriques, Ber. 15,2105 (1882); Friedlander and
Schreibe, Ber. 28,1382 (1895).
767. Bamberger, et. al., Ber. 34,3874,4015 (1901); 36,819,3645 (1903)
42,1647,1676 (1909); J. prakt. Chem. 81,254 (1910).
768. Anschutz and Schmidt, Ber., 35,3470 (1902).
769. Schmidt, Ber. 36,2465 (1903); Z. physik. Chem. 58,534 (1907).
770. Bruhl, Ber., 36,3637 (1903).
771. von Auwers, Ann. 437,63 (1924).
772. Kohlrausch and Seka, Ber. 71,1563 (1938).
773. Staudinger, Helv. Chim. Acta 2,555 (1919).
774. Hoffman-La Roche and Co., Germ. Pat. 634,286; C.Z. 1936,11,3823.
775. Hoffmann-La Roche and Co., Brit. Pat. 460,566; C.Z.1937,1,3829
776. Hoffer (Hoffman-La Roche) U.S. Pat. 2,115,681; C.Z. 32,4727.
777. Hoffmann-La Roche and Co., Danish Pat. 57,903 (1940); C.A. 1942,
I,1910.
778. Hoffmann-La Roche and Co., Germ. Pat. 714,917; C.A. 1942,I,2801.

779. Hoffer (Hoffmann-La Roche), U.S. Pat. 2,126,329; C.A. 32,7677.
780. Hoffmann-La Roche and Co., Brit. Pat. 466,555; C.A. 31,8123
781. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 190,914; C.A. 32,728.
782. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 214,839; C.A. 36,4832
783. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 194,368; C.A. 32,7214
784. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 221,222; C.A. 43,822
785. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 194,109; C.A. 32,7214
786. Hoffmann-La Roche and Co., Austrian Pat. 152,743; C.Z.a938,II,354
787. Basu and Dhar, J. Indian Chem. Soc., 23,189 (1946).
788. Hoffmann-La Roche and Co., Germ. Pat. 673,111; C.Z. 1939,I,4811
789. Blankart (Hoffmann-La Roche), U.S. Pat. 2,212,767; C.A. 35,1183
790. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 212,136; C.A. 36,3632
791. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 214,840; C.A. 37,144
792. Geigy A. G., Brit. Pat. 586,135; C.A. 42,2272.
793. Hoffmann-La Roche and Co., Brit. Pat. 546,632; C.A. 37,4747
794. Wenner (Hoffmann-La Roche), U.S. Pat. 2,288,863; C.A. 37,140
795. Hoffmann-La Roche and Co., Brit. Pat. 546,623; Germ. Pat. 715,760
C. A. 37,4747.
796. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 215,778; C.A. 42,4613
797. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 221,220; C.A. 43,822
798. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 221,221; C.A. 43,822
799. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 221,222; C.A. 43,822
799. Hoffmann-La Roche and Co., Swiss Pat. 221,222; C.A. 43,822
800. Hoffer and Reinert, Arch. intern. Pharmacodynamie 56,211 (1937)

801. Munch, Deut. med. Wochschr. 64,605 (1938).
802. Eitel and Munch, Deut. med. Wochschr. 85,728 (1938).
803. Agostino, Dellaca and Inzerillo, Boll. soc. ital. biol. sper. 14,192 (1939).
804. Untersteiner, Boll. soc. ital. biol. sper. 14,340 (1939).
805. Hess, Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 197,204 (1941).
806. Hahn, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 198,491 (1941).
807. Hahn, Muller and Rummel, Arch. exp. Pathol. Pharm. 209,321 (1950).
808. Osawa, Folia Pharmacol. Japan, 47,172 (1951).
809. Halpern and Stiffel, Presse Méd. 62,320 (1954).
810. Gollwitzer-Meier Witzleb, Arch. ges. Physiol., 259,499 (1954).
811. Keller, Z. Physiol. Chem. 299,85 (1955).
812. Musante, Gazz. chim. ital., 71,565 (1941).
813. Musante, Gazz. chim. ital., 76,131 (1946).
814. Steiger (Hoffmann-La Roche Inc.), U.S. Pat. 2,555,614; C.A. 45,10259
815. Backer and De Jonge, Rec. Trav. chim. 61,463 (1942).
816. Schnitzer, Foster, Ercoli, Soo-hoo, Mangieri and Roe (Hoffmann-La Roche), J. Pharmacol. 88,47 (1946).
817. Hoffmann-La Roche, Brit. Pat. 595,775; C.A. 42,4202
818. Kano, Japan. Pat. 121 (1952); C.A. 48,720
819. Kano, J. Pharm. Soc. Japan 72,1122 (1952).
820. Hultquist, Germann, et. al., (American Cyanamid), J. Am. Chem. Soc. 73,2558 (1951).

821. Isikawa and Kano, Japan. Pat. 2834; C.A. 1955,15961.
822. Yamada and Kowaki, J. Pharm. Soc., Japan 71,1356 (1951).
823. Sako, Japan. Pat. 7668 (1951); C.A. 48,720.
824. Kawara, Japan Pat. 7669 (1951); C.A. 48,720
825. Schweinburg and Rutenburg, Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 71,28 (1949)
826. Flake, Griffin, Townsend and Yow, J. Lab. Clin. Med., 44,582
(1954)
827. Randall, Engelberg, Iliev, Roe, Haar and Ma Gavach, Antibiotics &
Chemotherapy 4,877 (1954).
828. Hultquist and Subba Row (American Cyanamid), U.S. Pat. 2,525,321
(1950).
829. Geigy, A. G., Brit. Pat. 598,472; C.A. 42,6852.
830. Steiger (Hoffmann-La Roche), U.S. Pat. 2,555,614; C.A. 45,10259
831. Kuroya, Ishida, Konno, Shiratori, Miura and Yoshinari, Yokohama
Med. Bull. 4,73 (1953); C.A. 48,5925
832. Martin, Balant, Avakian and Beiler, Arch. intern. pharmacodynamie
98,284 (1954).
833. Gardner, Wenis and Smith, J. Am. Chem. Soc., 73,5455 (1951).
834. Carrara, Chiancone, D'Amato, Ginoulhiac, Martin, Teorino and
Visconti (Lepetit), Gazz. chim. ital., 82,652 (1952).
835. Meltzer, Lewis, McMillan, Genzer, Leonard and King, J. Am. Pharm.
Assoc., 42,594 (1953).
836. Ried and Guthahr, Ber., 86,1096 (1953).
837. Gardner, Wenis and Lee, J. Org. Chem. 18,753 (1954).

838. Linnell and Rigby, Quart, J. Pharmacol., 11,722 (1939).
839. Fujisawa, J. Pharm. Soc. Japan 65, No. 9/10A,2 (1945).
840. Coles and Hamilton, J. Am. Chem. 68,2588 (1946).
841. Donini, Arch. farmacol. sper. 43,51 (1927); C.A. 21,3959
842. Thompson, Swanson and Norman, Botan. Gazz., 107,476 (1946); C.A. 41,3902
843. Schmalzer, and Hanna, Arch. intern. pharmacodynamie 86,91 (1951)
844. Mantegazza, Tommasini, Fusco and Rossi, Arch. intern. pharmacodynamie, 95,123 (1953).
845. Kendall and Majer (Ilford Ltd.), U.S. Pat. 2,369,355; C.A. 39,3744
846. Kendall and Fry (Ilford Ltd.), U.S. Pat. 2,385,815; C.A. 40,2750
847. Brooker, Keyes, Sprague and Asso. (Kodak Res. Lab.), J. Am. Chem. Soc., 73,5326,5332 (1951).
848. Bayliss and McRae, J. Am. Chem. Soc., 74,5803 (1952).
849. Jennen and Vanderbroeje (Gevaert), U.S. Pat. 2,644,754; C.A. 48,67
850. Zenno, J. Pharm. Soc., Japan 73,595 (1953).
851. Keyes and Brooker (Eastman Kodak Co.) U.S. Pat. 2,533,472; C.A. 45,4162.
852. Gevaert Photo-Prod., N.Y., Brit. Pat. 646,123; C.A. 45,6102
853. Keyes and Brooker (Eastman Kodak Co.), U.S. Pat. 2,611,696; C.A. 47,990
854. Lanchar (du Pont de Nemours), U.S. Pat. 2,517,893; C.A. 45,2242
855. Barnum (Shell Develop. Co.), U.S. Pat. 2,564,422; C.A. 45,9261
856. I. G. Farbenindustrie, Brit. Pat. 502,655; C.A. 33,7589
857. Kano, H. et. al., U.S. Pat. 2,888, 455 (1956).