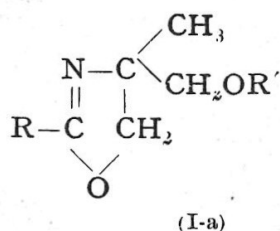


45. V. ROSNATI e D. MISITI. — **Ricerche nel campo delle 2-oxazoline.**
Nota I. Sintesi di 2 aril, 4 metil, 4 idrossimetil, 2-oxazoline.

Riassunto. — Si descrive la sintesi di alcune nuove 2-aril, 4-metil, 4-idrossimetil, 2-oxazoline, dei corrispondenti cloridrati e di alcuni loro esteri. Lo studio farmacologico preliminare ha mostrato che queste oxazoline sono dotate di una bassissima tossicità e di una blanda azione sedativa sugli animali da esperimento.

Summary. — The synthesis of some new 2-aryl, 4-methyl, 4-hydroxymethyl, 2-oxazoline, of the corresponding hydrochlorides and some of their esters, are described. Preliminary pharmacological studies have shown these oxazolines to have a very low toxicity and a bland sedative action on experimental animals.

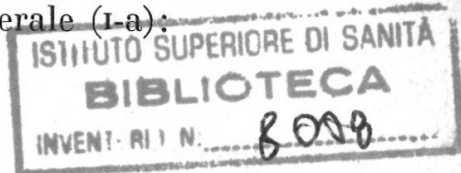
Nel corso di una ricerca avente interesse farmacologico sono state sintetizzate alcune 2-oxazoline di formula generale (I-a):



con $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot (4')\text{Cl}$; $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot (4')\text{OCH}_3$; $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot (4')\text{NH}_2$; $\text{C}_6\text{H}_2 \cdot (3',4',5')(\text{OCH}_3)_3$ e con $\text{R}' = \text{H}$.

Questi composti sono stati preparati a partire dal 2-ammino, 2-metil, 1,3-propandiolo e dai vari acidi aromatici per riscaldamento, ottenendo in un tempo solo l'acilazione della funzione amminica e la chiusura dell'anello oxazolinico. La procedura da noi adottata rappresenta una modificazione del metodo descritto precedentemente da altri Autori (^{1 a 3}) per la sintesi di 2-oxazoline analoghe. Tale modificazione consiste nel riscaldare a pressione ridotta la fusione dell'amminoalcol e dell'acido, in modo da eliminare l'acqua di reazione più rapidamente di quanto non si possa avere con il metodo originale che impiega un solvente come trasportatore; in questo caso infatti per completare la reazione si deve protrarre il riscaldamento anche fino a 96 ore. Operando a pressione ridotta i tempi di reazione non hanno mai superato le 12 ore.

La procedura da noi adottata consente ottime rese ed inoltre in al-



cuni casi, accanto alle 2-oxazoline attese (I-a, $R' = H$), sono stati isolati anche i corrispondenti esteri aromatici. Così per esempio sono stati ottenuti gli esteri (I-a, $R = C_6H_5$; $R' = COC_6H_5$) e (I-a, $R = C_6H_4 \cdot (4')OCH_3$; $R' = COC_6H_4 \cdot (4')OCH_3$).

Per la completa caratterizzazione delle 2-oxazoline descritte in questa nota ne sono stati preparati i relativi cloridrati ed acetilderivati.

Le 2-oxazoline descritte in questa nota sono state sottoposte ad un esame farmacologico preliminare: da esso è risultato che queste sostanze sono tutte dotate di bassissima tossicità sul topino (D.L. > 500 mg/Kg), sul coniglio (D.L. > 150 mg/Hg e.v.) e sul ratto. Sul cane cloralosato esse sono risultate prive di azione simpaticolitica e parasimpaticolitica (sino a dosi di 10 mg/Kg e.v.). Sul ratto condizionato esse non hanno mostrato alcuna azione decondizionante. Le oxazoline (I) e (III) tuttavia mostrano sia sul topino che sul ratto un'apprezzabile azione sedativa a 200 mg/Kg i.p.; a dosi maggiori (300 mg/Kg) esse inducono nell'animale uno stato di sopore ed un rilasciamento muscolare.

PARTE SPERIMENTALE (*)

2-fenil, 4-metil, 4-idrossimetil, 2-oxazolina (I) ⁽¹⁾. — In un pallone da 3 l munito di un corto refrigerante da distillazione e di un palloncino di raccolta si caricano g 105,6 (1 mole) di 2-ammino, 2-metil, 1,3-propan-diolo e g 122 (1 mole) di acido benzoico; operando con un vuoto di 15 mm e raffreddando il pallone di raccolta con CO_2 solida e acetone, si riscalda lentamente la massa fino a fusione e si mantiene poi la temperatura del bagno esterno intorno a 170° , finchè non si siano raccolti circa 36 cm³ di acqua (8-10 ore). Durante questa fase sublima una piccola quantità di acido benzoico. Terminato il riscaldamento si distilla direttamente il prodotto di reazione nel vuoto. A 0,1 mm si raccolgono due frazioni: la prima (g 145) è costituita dall'oxazolina (I), con p.eb. $130-140^\circ$ (resa 76%). L'olio distillato ben presto solidifica: un campione dopo ricristallizzazione da acqua fonde a $103-4^\circ$. Lo spettro I.R. ($CHCl_3$) mostra la banda dell'ossidrilica a 3597 (w) cm^{-1} e la banda del $C=N$ del nucleo oxazolinico a 1647 (s) cm^{-1} . Analisi:

trov. % :	C 68,95;	H 6,76;	N 7,49;
per $C_{11}H_{13}NO_2$ calc. :	69,09;	6,85;	7,33.

(*) I punti di fusione e di ebollizione non sono corretti. Gli spettri I.R. sono stati registrati con uno spettrofotometro Perkin-Elmer mod. 21.

La seconda frazione (g 30) è costituita da un olio viscoso con p.eb. 155-165° a 0,1 mm: il prodotto col tempo solidifica e per cristallizzazione da benzolo-esano si ottengono cristalli con p.f. 46-7°. Lo spettro I.R. (CCl₄) mostra la banda del carbonile (estere) a 1733 (s) cm⁻¹ e la banda del C=N dell'anello oxazolinico a 1653 (s) cm⁻¹. Analisi:

trov. % : C 73,24 H 5,81; N 4,81;
Per C₁₈H₁₇NO₃ calc. : 73,20 5,80; 4,74

Questo prodotto è stato identificato come l'estere benzoico della oxazolina (I) in base all'identità del suo punto di fusione e del suo spettro I.R. con quelli ottenuti da un autentico campione di *benzoato della 2-fenil, 4-metil, 4-idrossimetil, 2-oxazolina* (II): questo prodotto, già brevemente descritto in un brevetto (3), è stato da noi ripreparato secondo la procedura seguente perchè i dati pubblicati non consentivano la sua caratterizzazione.

Si sciolgono g 80 di 1-ammino, 2-metil, 1,3-propandiolo in una soluzione di g 182 di piridina anidra in 300 cm³ di CHCl₃ anidro. Si aggiungono goccia a goccia sotto agitazione g 318 di cloruro di benzoile; la reazione è esotermica ed è necessario raffreddare blandamente. Terminata l'aggiunta si scalda a ricadere per 3-4 ore e si lascia raffreddare. Dopo raffreddamento si lava la soluzione cloroformica con acqua e successivamente con HCl e NaOH; dopo un ulteriore lavaggio con acqua fino a reazione neutra, si secca la soluzione cloroformica su CaCl₂. Eliminato il solvente si mantiene per 2-3 ore il residuo a 240°C e a 15 mm. In queste condizioni distillano circa g 90 di acido benzoico. Il residuo nel pallone viene poi distillato a pressione minore: operando a 0,2 mm, dopo una frazione di testa (p.eb. 165-170°) che contiene ancora poco acido benzoico, si raccolgono g 163 di benzoato della 2-fenil, 4-metil, 4-idrossimetil, 2-oxazolina (II), p. eb. 175-180°, olio viscoso colorato in giallo chiaro. Resa 75%. Questo prodotto dopo lungo riposo solidifica totalmente: un campione cristallizzato da miscela benzolo-esano fonde a 46-7°C. Analisi:

trov. % : C 72,93; H 5,93; N 4,74;
per C₁₈H₁₇NO₃ calc. : 73,20; 5,80; 4,74.

Per azione dell'anidride acetica a caldo sull'oxazolina (I) si ottiene l'estere acetico corrispondente con p.f. 51-2° (da esano). Lo spettro I.R.

(CHCl₃) mostra la banda del carbonile (estere) a 1747 (s) cm⁻¹ e la banda del C=N oxazolinico a 1654 (s) cm⁻¹. Analisi:

trov. % : C 67,02; H 6,38; N 6,15;
per C₁₃H₁₅NO₃ calc. : 66,93; 6,48; 6,01.

Il cloridrato dell'oxazolina (i) si prepara saturando a freddo con HCl gassoso una soluzione dell'oxazolina in CHCl₃ anidro. L'olio inizialmente separatosi ben presto solidifica. Il cloridrato grezzo così ottenuto fonde a 166-7°. Per cristallizzazione da acetone si ottengono aghi con p.f. 167-9°. Lo spettro I.R. (nujol) mostra la banda: dell'NH a 3279 (s) cm⁻¹ e quella del C=N a 1650 (s) cm⁻¹. Analisi:

trov. % : Cl 15,83;
per C₁₁H₁₄ClNO₂ calc. : 15,57.

2-(4'-Cl-Fenil), 4-metil, 4-idrossimetil, 2-oxazolina (iii). — Questo prodotto è stato preparato a partire da g 105,6 (1 mole) di 2-ammino, 2-metil, 1,3-propandiolo e g 156,5 (1 mole) di acido p.clorobenzoico, seguendo una procedura del tutto analoga a quella più sopra descritta per l'oxazolina (i).

Nel corso della reazione una notevole quantità di cristalli bianchi sublima nella parte superiore del pallone; terminata la reazione essi vengono separati meccanicamente e lavati ripetutamente con acqua: dopo filtrazione essi vengono asciugati in essiccatore a vuoto: per cristallizzazione da benzolo si ottengono g 88 di oxazolina (iii), cristalli aghiformi con p.f. 151-3°. La massa bruna che è rimasta nel pallone di reazione viene trattata con acqua a 100° per 3-4 ore, sotto agitazione, riuscendo così a granulare e polverizzare il prodotto. Dopo raffreddamento si filtra il prodotto e si ottengono g 130 di un solido leggermente colorato in bruno; per cristallizzazione da benzolo si ottengono cristalli bianchi con p.f. 152-3°. (Resa totale 80%). Lo spettro I.R. (CHCl₃) mostra la banda del C=N dell'anello oxazolinico a 1655 (s) cm⁻¹. Lo spettro I.R. (nujol) mostra la banda dell'ossidrile a 3236 (s) cm⁻¹ e quella del C=N a 1658 (s) cm⁻¹. Analisi:

trov. % : C 58,36; H 5,37; N 6,35;
per C₁₁H₁₂ClNO₂ calc. : 58,54; 5,36; 6,21.

Per prolungata ebollizione dell'oxazolina (iii) con anidride acetica si ottiene con resa teorica il corrispondente estere acetico, p.f. 86,5-7°.

Lo spettro I.R. (CHCl_3) mostra la banda del carbonile (estere) a 1742 (s) cm^{-1} e quella del $\text{C}=\text{N}$ a 1653 (s) cm^{-1} . Analisi:

trov. % : C 57,25; H 5,22; N 5,35;
per $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ calc. : 57,21; 5,27; 5,23.

Il cloridrato dell'oxazolina (m) si prepara sciogliendo g 10 di prodotto in 100 cm^3 di CHCl_3 anidro e saturando la soluzione con HCl gassoso a caldo. Eliminato il solvente, il residuo è costituito da un prodotto semisolido che viene trattato con acetone anidro; si ottengono così per filtrazione g 10 di cloridrato cristallino praticamente puro. Un campione viene sciolto in CHCl_3 e la soluzione intorbidata con poco esano: per lenta cristallizzazione si ottengono cristalli che fondono con decomposizione a $167\text{-}170^\circ$. Lo spettro I.R. (nujol) mostra la banda dell'ossidrile a 3268 (s) cm^{-1} e quella del $\text{C}=\text{N}$ oxazolinico a 1658 (s) cm^{-1} . Analisi:

trov. % : Cl 26,77;
per $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ calc. : 27,05.

2(4'-Metossifenil), 4-metil, 4-idrossimetil, 2-oxazolina (iv). — Questo prodotto è stato preparato a partire da una mole di 2-ammino, 2-metil, 1,3-propandiolo e una mole di acido anisico, secondo la procedura descritta per l'oxazolina (i). Per raffreddamento si ottiene una massa semisolido che per riposo solidifica totalmente. Si scioglie la massa in acetone a caldo e si filtra; per raffreddamento cristallizzano g 150 di prodotto che viene purificato per distillazione, ottenendo g 140 di un olio limpido con p.eb. $150\text{-}53^\circ$ a $0,1 \text{ mm}$. Il prodotto solidifica subito ed un campione dopo cristallizzazione da acqua fonde a $130\text{-}1^\circ$. Lo spettro I.R. (CHCl_3) mostra la banda del $\text{C}=\text{N}$ a 1647 (s) cm^{-1} . Analisi:

trov. % : C 65,29; H 6,94; N 6,44;
per $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ calc. : 65,15; 6,83; 6,33.

Le acque acetoniche per evaporazione lasciano un residuo semisolido che viene sciolto in etere e la soluzione eterica, dopo lavaggio alcalino, viene seccata su K_2CO_3 . Eliminato l'etere l'olio residuo viene distillato nel vuoto. La prima frazione (p.eb. $153\text{-}8^\circ$ a $0,1 \text{ mm}$) fornisce altri g 15 di oxazolina (iv). (Resa totale 70%). La seconda frazione (p.eb. $187\text{-}192^\circ$) è costituita da un olio viscoso giallo (g 20): per ridistillazione si ottengono g 15 di *p*.metossibenzoato della 2(4'-metossifenil), 4-metil, 4-idrossimetil, 2-oxazolina, olio incolore con p.eb. $205\text{-}7^\circ$ a $0,15 \text{ mm}$. Il prodotto ben presto solidifica e per cristallizzazione da benzolo-esano si ottengono

cristalli aghiformi con p.f. 96-8°. (Resa 4-5% sull'amminoalcol di partenza). Lo spettro I.R. (CHCl_3) mostra la banda del carbonile (estere) a 1712 (s) cm^{-1} e quella del $\text{C}=\text{N}$ dell'anello oxazolinico a 1647 (s) cm^{-1} .
Analisi:

trov. % : C 67,46; H 5,96; N 3,93;
per $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ calc. : 67,59; 5,96; 3,94.

L'estere acetico dell'oxazolina (iv) bolle a 140-5° a 0,15 mm e mostra p.f. 85-6° (da esano). Analisi:

trov. % : C 63,67; H 6,31; N 5,47;
per $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ calc. : 63,86; 6,51; 5,32.

Il cloridrato dell'oxazolina (iv), preparato analogamente a quanto sopra descritto per l'oxazolina (i) fonde a 175-7° da alcol ed esano. Lo spettro I.R. (CHCl_3) mostra la banda dell' NH a 3333 (m) cm^{-1} e quella del $\text{C}=\text{N}$ a 1634 (s) cm^{-1} . Analisi:

trov. % : C 55,79; H 6,25; N 5,43; Cl 13,54;
per $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ calc. : 55,93; 6,26; 5,44; 13,76.

2(3',4',5'-Trimetossifenil), 4-metil, 4-idrossimetil, 2-oxazolina (v). — Questo prodotto è stato preparato a partire da una mole di 2-ammino, 2-metil, 1,3-propandiolo e una mole di acido 3,4,5-trimetossibenzoico, secondo la procedura descritta per l'oxazolina (i). Per raffreddamento si ottiene una massa semisolido bruna che, dopo prolungato riposo, solidifica totalmente. Si scioglie la massa nella minima quantità di acetone a caldo e si filtra; per raffreddamento si ottengono g 120 di oxazolina (v), cristalli bianchi con p.f. 128-130°. Le acque madri acetoniche intorbidate con acqua separano col tempo g 80 circa di altro prodotto, con p.f. 129-131°. (Resa totale 71%). Un campione dopo due cristallizzazioni dall'acqua fonde a 135-6°. Lo spettro I.R. (CHCl_3) mostra nella regione dell'ossidrilica una banda a 3535 (v.w.) cm^{-1} ed una banda larga a 3195 (w) cm^{-1} ; la banda del $\text{C}=\text{N}$ dell'oxazolina è a 1647 (s) cm^{-1} . Analisi:

trov. % : C 59,56; H 6,92; N 4,95;
per $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ calc. : 59,77; 6,81; 4,98.

L'estere acetico dell'oxazolina (v) è un olio viscoso che bolle a 167-9° a 0,1 mm. Lo spettro I.R. (CHCl_3) mostra la banda del carbonile (estere) a 1745 (s) cm^{-1} e la banda del $\text{C}=\text{N}$ oxazolinico a 1647 (s) cm^{-1} . Analisi:

trov. % : C 59,43; H 6,51; N 4,16;
per $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ calc. : 59,43; 6,55; 4,32.

Il cloridrato dell'oxazolina (v) si prepara sciogliendo 10 g di prodotto in una miscela formata da 90 cm³ di CHCl₃ e 30 cm³ di diossano. La soluzione limpida è saturata con HCl gassoso a caldo e dopo breve riposo si evaporano i solventi. Il residuo solido è ripreso con benzolo anidro e filtrato; si ottengono così g 10 di cloridrato che fonde a 166-8°. Per ricristallizzazione da molto acetone a caldo, si ottengono aghetti bianchi trasparenti con p.f. 175-8° dec.

Lo spettro I.R. (nujol) mostra la banda dell'NH a 3311 (s) cm⁻¹ e quella del C=N oxazolinico a 1645 (s) cm⁻¹. Analisi:

trov. % : Cl 11,12;
per C₁₄H₁₉NO₅ · HCl calc. : 11,16.

2(4'-Amminofenil), 4-metil, 4-idrossimetil, 2-oxazolina (vi). — Questo prodotto è stato preparato a partire da g 15,8 (0,15 moli) di 2-ammino, 2-metil, 1,3-propandiolo e g 20,5 (0,15 moli) di acido p.amminobenzoico seguendo la procedura già accennata. Il prodotto di reazione è distillato direttamente a pressione ridotta: a 1 mm si raccoglie un'unica frazione oleosa (g 20) con p.eb. 150-160°: il prodotto ben presto solidifica e viene purificato per cristallizzazione da acqua e trattamento con carbone. Si ottengono così cristalli bianchi dell'oxazolina (vi) con p.f. 202-3°. (Resa 65%). Lo spettro I.R. (nujol) mostra una banda a 3472 (w) cm⁻¹ attribuibile all'OH ed una banda a 3344 (w) cm⁻¹ attribuite all'NH aromatico; la banda del C=N dell'anello oxazolinico è a 1626 (s) cm⁻¹. Analisi:

trov. % : C 64,23; H 6,95; N 13,36;
per C₁₁H₁₄N₂O₂ calc. : 64,06; 6,84; 13,58.

Ringraziamo il Sig. A. Amato per l'aiuto prestatoci nella parte sperimentale e la Dott. M. Marzadro e la Dott. A. M. Pirelli del Laboratorio di Microanalisi dell'Istituto Superiore di Sanità per aver eseguito le determinazioni microanalitiche.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratori di Chimica terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) BILLMANN J. H. e PARKER E. E. - J. am. chem. Soc., 67: 1069 (1945).
- (²) VALEO E. I. - brevetto U.S. 2.416, 552 [Cfr. Chem. Abstracts, 41: 3823 (1947)].
- (³) TRYON P. F. - brevetto U.S. 2.504, 951 [Cfr. Chem. Abstracts, 44: 6887 (1950)].