

29. Manabu Fujimoto et Makiko Sakai : Dérivé d'isoxazol. I.
Sur les Réactions entre du Dicétène et de l'Hydroxylamine
ou de Quelques Acides Hydroxamiques.

(Laboratoire de Recherches de Shionogi & Cie., S. A.*1)

On sait que la méthyl-3 isoxazolin-4 one-5, nommée autrefois comme le composé de Hantzsch, a été préparée à partir de l'acétacétate d'éthyle¹⁾ ou du dicétène²⁾ sous l'action

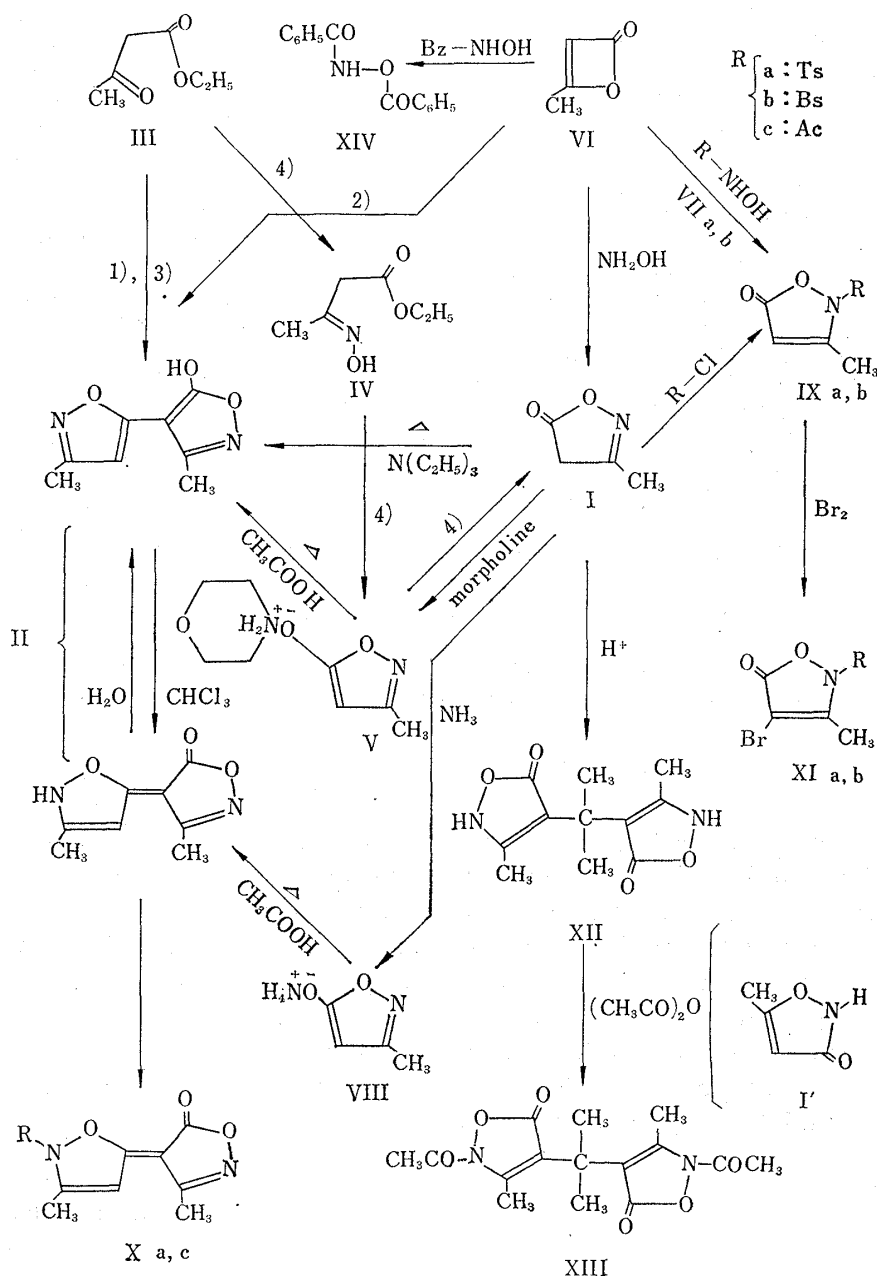


Schéma 1.

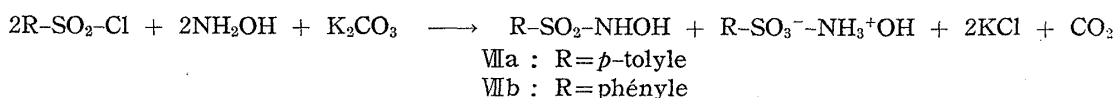
*1 Fukushima-ku, Osaka, Japon (藤本 学, 酒井満喜子).

1) A. Hantzsch : Ber., 24, 495 (1891).

2) N. V. Khromov : Zhur. Obsheĭ Khim., 10, 1858 (1950).

de l'hydroxylamine, et ce composé a son point de décomposition de 169~170° après la recristallisation dans de l'eau. Cependant, en 1937, Donleavy et Gilbert ont noté que ce composé de Hantzsch n'est plus de méthyl-3 isoxazolin-4 one-5 (C₄H₅O₂N) (I), mais il doit être de la "diméthyl-diisoxazolone" (C₈H₈O₃N₂) (II)³⁾ (voir le Schéma 1). L'isoxazolone elle-même (I) a été préparée récemment selon la méthode de Cornforth au départ de l'acétacétate d'éthyle (III),⁴⁾ par voie de ioxime (IV) et du sel de morpholine (V). De plus, on connaît également que des dérivés N-sulfonylés d'amide acétacétique peuvent être donnés par la réaction entre du dicétène (VI) et une série de sulfonamides,⁵⁾ tandis que, quand on emploie de l'hydroxylamine dans ce cas, on y peut obtenir souvent du *sym*-oxyde d'acide acétacétique au lieu de l'isoxazolone.²⁾ En conséquence, on doit s'inquiéter qu'il y a de deux possibilités théoriques concernant la direction de cyclisation de (VI) à l'isoxazolone ou son dérivé, c'est-à-dire, soit un homologue de (I), soit celui de la méthyl-5 isoxazolin-2 one-3 (I') (Schéma 1).

L'objet du présent travail, est-il d'étudier la relation réciproque ou l'identification des dérivés de (I) à partir de (VI), c'est-à-dire, de rechercher les réactions entre (VI) et l'hydroxylamine ou de quelques acides hydroxamiques. Tout d'abord, les préparations de l'acide *p*-toluènesulfonylhydroxamique (VIIa) et l'acide benzènesulfonylhydroxamique (l'acide de Piloty) (VIIb) ont été essayées à nouveau, et ces acides ont été employés aux réactifs. Ces deux acides ont été préparés par une méthode améliorée entre de l'hydroxylamine libre et du chlorure de *p*-toluènesulfonyle ou celui de benzènesulfonyle, en présence du carbonate anhydre de potasse. Cette réaction se conforme, semble-t-il, à l'équation suivante :



On a mis en évidence le fait que l'isoxazolinone (I) a été donnée directement en rendement très haut (81% de la théorie), par une réaction à froid entre (VI) et l'hydroxylamine libre au milieu de l'eau, en dépit de la description de Khromov.²⁾ En fait, ce produit (I) est d'un aspect d'huile incolore (E_{p,15} : 66~67°), en se montrant une propriété d'acide puissant, et il donne une coloration violette foncée avec une solution du trichlorure de ferrique, et on peut l'identifier à la méthyl-3 isoxazolin-4 one-5 par Katritzky,⁴⁾ par l'analyse élémentaire et son spectrum infra-rouge (voir la Fig. 1). Cependant, l'isoxazolone (I) peut être résultée aussi d'acétacétate d'éthyle (III) comme on peut le voir plus haut, elle n'est point d'un composé en genre de l'isoxazolinone-3 (I'), mais, sans doute, de la méthyl-3 isoxazolin-2 ou -4 one-5 (I), puisque la réactivité du groupe cétonique pour de l'hydroxylamine doit être supérieure à celle du radical d'esther dans (III). Par contre, le composé de Hantzsch (II) montre son aspect cristallin incolore et indique, en milieu de l'eau ou l'éthanol, une coloration bleue foncée avec du trichlorure de ferrique (voir la Fig. 2).

La transformation de (I) à (II), à (V), ou à un sel ammoniac du méthyl-3 isoxazolol-5, soit (VIII) a été essayée avec succès. D'autre part, ce composé de Hantzsch (II) a été dérivé aussi de (I) ou de (VIII). La tosylation de (I) ou (II) a donné un composé de (IXa), soit la méthyl-3 *p*-toluènesulfonyl-2 isoxazolin-2 one-5, ou un dérivé N-*p*-toluènesulfonylé de (II), soit (IXa), respectivement. De plus, (IXa) ou son homologue de benzènesulfonyle (IXb) a été préparé indépendamment par la réaction entre (VI) et (VIIa), ou (VI) et (VIIb) en milieu du toluène, et ensuite ces deux produits ont été identifiés aux échantillons authentiques précités comme (IXa) et (IXb), et ils se changent aux dérivés correspondants de monobromure, (XIa) et (XIb), sous l'action du brome.

3) J. J. Donleavy et E. E. Gilbert : J. Am. Chem. Soc., 59, 1072 (1937).

4) A. R. Katritzky, *et al.* : Tetrahedron, 18, 777 (1962).

5) S. Peterson : Chem. Ber., 83, 551 (1950).

Or, un composé inconnu (XII), en ayant son aspect cristallin incolore ($C_{11}H_{14}O_4N_2$, fondant à $121\sim 123^\circ$), s'a formé lentement, après une semaine de repos à la température ambiante, de la solution acide de (I) (voir la Fig. 3). Quand on opère la mise en contact de (XII) avec l'anhydride acétique, une sorte de dérivé diacétylé correspondant, $C_{15}H_{18}O_6N_2$ (XIII), peut se former en un rendement haut. Lorsque l'on examine le spectre de NMR pour ce composé (XIII), on peut faire une distinction de trois caractères indépendants des méthyles : 7.33, 7.58 et 8.25 aux valeurs de τ sans aucun couplage mutuel, c'est-à-dire, deux méthyles aromatiques, deux méthyles d'acétamides substituées et des méthyles d'isopropylidène, respectivement (voir la Fig. 4). Ainsi, il nous semble que de trois molécules de (I) se transforment peut-être au composé (XII), soit du diméthyl-3,3' isopropylidène-4,4' bis[isoxazolin-2 one-5], en se perdant une molécule respective d'hydroxylamine et de dioxyde de carbone.

A la fin de ce travail, il nous a été possible de démontrer que la réaction entre (V) et l'acide benzohydroxamique n'a donné que de benzohydroxamate de benzoyle (XIV) au lieu du composé en genre d'isoxazolone. Par conséquent, il nous semble que (V) joue seulement un rôle d'une sorte d'agent déhydrolysant dans cette réaction.

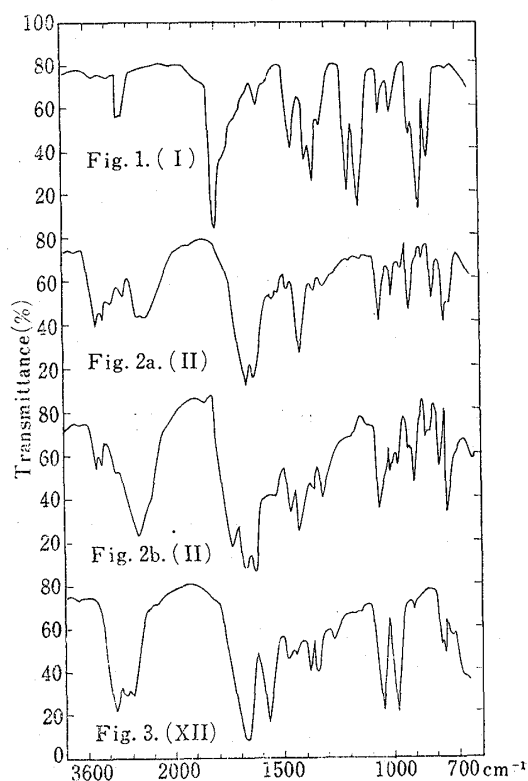


Fig. 1. : film liquide

Fig. 2a, 2b, 3. : tablette de KBr

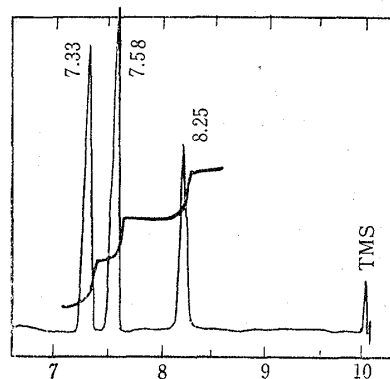


Fig. 4. XIII [$CDCl_3/SiMe_4$]

Expérimentale*2

Méthyl-3 isoxazolin-2 ou -4 one-5 (I)—Après qu'on a laissé se dissoudre 25.0 g. de l'hydrochlorate d'hydroxylamine dans 30 ml. de l'eau chaude sous agitation mécanique, on le laisse refroidir par de la glace. On ajoute une solution froide du carbonate de potasse (25.0 g. de la substance anhydre dans 30 ml. d'eau) pendant 20 min. Après 5 min. de l'agitation de nouveau, on y introduit goutte à goutte du dicétène (30.0 g.) durant 40 min., et laisse continuer l'agitation et le refroidissement pendant plus de 20 min. Maintenu à la température ambiante (20°) pendant au-dessus de 3 hr., le contenu de réaction est extrait par du chloroforme (3×40 ml.). L'extrait est lavé par de l'eau, desséché sur du sulfate anhydre de magnésium, et rectifié sous une pression diminuée. Ce produit ($Eb_{0.15}$: $66\sim 67^\circ$) est d'un aspect d'huile incolore, et il se montre une propriété hygroscopique d'un acide puissant et une coloration violette foncée avec une solution aqueuse du trichlorure de ferrique. (Voir la Fig. 1). Rdt. : 29.02 g. (81% de la théorie). $C_4H_5O_2N_2$ —Calculé : C, 48.47; H, 5.09; N, 14.14. Trouvé : C, 48.60; H, 5.17; N, 14.29.

*2 Tous les points de fusion ont été pris au tube capillaire sans correction de température. Les spectres infra-rouges ont été mesurés par un spectrophotomètre de JASCO IR-S, et le spectre de NMR a été déterminé par un appareil de Varian A-60 (60 Mc.) en milieu du deutrochloroforme à l'aide du critérium de tétraméthyl silane.

Diméthyl-3,3' [biisoxazole-4,5'] ol-5 (II)—a) De l'isoxazolone (I) (1.0 g.) est ajoutée à 10 ml. de la triéthylamine. Ce mélange est chauffé à l'ébullition à reflux pendant 4 hr., en se montrant une coloration rouge sombre. Après une nuit de repos à la température ambiante, on évapore du réactif au bain-marie sous vide, et y ajoute de l'eau et de l'acide chlorhydrique (2*N*). Le produit cristallin (II) s'est formé lentement de la solution acide (pH 1.0) et recristallisé par de l'eau distillée. L'échantillon pur est d'un aspect des aiguilles incolores, Fp. 167~169° (décomp.). Voir la Fig. 2a. Rdt. : 0.42 g. (46%). C₈H₈O₃N₂—Calculé : C, 53.35; H, 4.48; N, 15.56. Trouvé : C, 53.52; H, 4.89; N, 15.35.

b) Le sel ammoniac de méthyl-3 isoxazolol-5, soit (VIII) (1.0 g.) est ajouté à 3 ml. de l'acide acétique. On achève la réaction en chauffant au bain-marie pendant 1 hr., et ensuite le laisse évaporer sous vide. En ajoutant une solution diluée de l'acide chlorhydrique au résidu, on y trouve 0.48 g. (62%) de (II). Recristallisé par du chloroforme, ce produit montre un aspect de poudre incolore, fondant à 162~163° (décomp.), cependant il s'identifie par l'analyse élémentaire et son spectre infra-rouge (voir la Fig. 2b) aux échantillons authentiques dérivés de la méthode de Hantzsch¹⁾ et celle susdite à (II)-a).

Sel de morpholine de méthyl-3 isoxazolol-5 (V)—On ajoute 0.87 g. de la morpholine à 0.99 g. de (I) dans de l'éther (10 ml.), dans le but de se mettre à la cristallisation. Le précipité est filtré et lavé par de l'éther sec. Recristallisé par un mélange de l'éther et de l'éthanol, le produit pur indique un aspect des aiguilles incolores, Fp. 117~119° (décomp.), et s'identifie à l'échantillon dérivé par la méthode de Katritzky.⁴⁾ Rdt. : 1.71 g. (92%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : ca. 3360, 2900~2300 (=NH₂⁺), 1602, 1101 (C-O).

Acide *p*-toluènesulfonhydroxamique (VIIa)—L'hydrochlorate d'hydroxylamine (30.0 g.) est dissous dans un mélange du méthanol (60 ml.) et de l'eau (40 ml.) sous agitation mécanique. En refroidissant cette solution avec de la glace, on y ajoute la solution aqueuse du carbonate de potasse (60.2 g. de la substance anhydre dans 60 ml. de l'eau) pendant 20 min. On continue l'agitation durant encore 10 min., et ensuite ajoute 400 ml. du méthanol à froid. Du poudre fin du chlorure de *p*-toluènesulfonyl (82.3 g.) est ajouté pendant 30 min. environ, sous le soin d'éviter que la température de réaction s'élève au-dessus de 5°. Le contenu est laissé à l'abandon à la température ambiante pendant une nuit, et évaporé 440 ml. du méthanol au bain-marie. On y verse de l'eau froide et ce mélange est réfrigéré au-dessous de 0°. Ce produit de (VIIa) se précipite en rendement de 38.3 g. (95%). Deux fois de recristallisation sont exécutés dans du benzène. L'acide pur, fondant à 148~149° (décomp.), a son aspect des aiguilles incolores.

Acide benzènesulfonhydroxamique (VIIb)—Préparé suivant les indications en cas de (VIIa), l'acide de Piloty montre son aspect des aiguilles, fondant à 126~128° (décomp.). Rdt. : 91% de la théorie.

Sel ammoniac de méthyl-3 isoxazolol-5 (VIII)—A froid, le composé (I) (1.0 g.) est ajouté goutte à goutte à 20 ml. de l'ammoniaque liquide sous agitation. Le sel (VIII) se précipite immédiatement parce qu'il est insoluble dans ce réactif. Après l'évaporation d'ammoniaque à la température ambiante, le produit, Fp. 102~104° (décomp.), est donné quantitativement en l'apparence du poudre instable et hygroscopique. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3200~2800, 2300~1920 (NH₄⁺), 1600, 1461~1422, 1216, 1161, 1026, 955, 911, 747.

Méthyl-3 *p*-toluènesulfonyl-2 isoxazolol-2 one-5 (IXa)—a) Une solution du dicétène (VI) (4.5 g. dans 20 ml. du toluène), est gouttée sous agitation au mélange chaud de (VIIa) (10.0 g.), du chlorure anhydre de calcium (1.0 g.) et du toluène sec (60 ml.) pendant 1 hr. Ce mélange total est chauffé et mêlé durant 2 hr., et filtré. Ce filtrate est évaporé sous une pression réduite au bain-marie. Quand on ajoute de l'éthanol froid (10 ml.) au résidu, le produit (IXa) se précipite en ayant son aspect des aiguilles incolores. Recristallisé par de l'éthanol, cette substance pure a son point de décomposition de 137~138°. Rdt. : 4.8 g. (71%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 1790 (C=O), 1632, 1385, 1313 (SO₂), 1167 (SO₂). C₁₁H₁₁O₄NS—Calculé : C, 52.16; H, 4.38; N, 5.35; S, 12.66. Trouvé : C, 52.38; H, 4.44; N, 5.39; S, 12.85.

b) On dissout 500 mg. de (I) et 1007 mg. du chlorure de *p*-toluènesulfonyl dans 5 ml. du chloroforme. On y ajoute une solution de la pyridine (395 mg. dans 1.0 ml. du chloroforme) sous agitation électromagnétique. Après qu'on le laisse à l'abandon à la température ambiante pendant une nuit, on évapore le solvant au bain-marie et ensuite un mélange de l'eau froide (2 ml.) et de l'éthanol (3 ml.) au résidu. Le précipité (IXa) est filtré, recristallisé par de l'éthanol, et s'identifie à l'échantillon authentique susdit. Rdt. : 481 mg.

Benzènesulfonyl-2 méthyl-3 isoxazolol-2 one-5 (IXb)—On obtient un résultat identique en traitant dans la même condition de l'exemple de (IXa), mais en employant de l'acide de Piloty (VIIb) au lieu de (VIIa). On y peut obtenir des aiguilles incolores, Fp. 106~107°, comme le produit correspondant. Rdt. : 75% de la théorie. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹ : 1789 (C=O), 1630, 1452, 1372, 1312 (SO₂), 1189, 1177 (SO₂), 875, 741. C₁₀H₉O₄NS—Calculé : C, 50.20; H, 3.78; N, 5.85. Trouvé : C, 50.32; H, 3.85; N, 5.90.

***p*-Toluènesulfonyl-2' diméthyl-3,3' [4^{4,5'}-bi-2'*H*,5*H*-isoxazol] one-5 (Xa)**—On dissout 99.4 mg. du composé de Hantzsch (II) et 190.7 mg. du chlorure de *p*-toluènesulfonyl dans du tétrahydrofurane (3 ml.), et ensuite on laisse cette solution à l'abandon à la température ambiante pendant une nuit. Après que ce mélange est chauffé à reflux durant 5 min., on évapore le solvant et ajoute 10 ml. de l'eau et 1 ml. de l'éthanol au résidu. Ce précipité est filtré, lavé par de l'eau et desséché. Ainsi, l'échantillon pur de (Xa) est donné par deux fois de recristallisation dans de l'éthanol avec son aspect d'écaillés incolores, fondant à 140~141°. Rdt. : 110 mg. (66%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 1794 (C=O), 1774, 1659, 1597, 1394, 1303 (SO₂), 1250, 1193, 1182 (SO₂), 1088, 924. C₁₅H₁₄O₅N₂S—Calculé : C, 53.89; H, 4.22; N, 8.38. Trouvé : C, 53.87; H, 4.48; N, 8.35.

Acétyl-2' diméthyl-3,3' [4^{4,5'}-bi-2'H,5H-isoxazol] one-5 (Xc)—Le composé de Hantzsch (II) (540 mg.) est suspendu en milieu de l'anhydride acétique (25 ml.). Après qu'on ajoute une goutte de l'acide sulfurique au mélange, on fait laisser la solution jaune à l'abandon pendant une nuit, et ensuite verse ce contenu dans de l'eau froide (5 ml.). L'acétate est filtré, lavé par de l'eau et desséché dans un dessiccateur. Rdt. : 630 mg. (95%). La recristallisation est exécutée au milieu de l'éthanol absolu. L'échantillon pur de (Xc) est des aiguilles incolores, fondant à 144~145.5°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1774 (C=O d'acétyle), 1726 (C=O du noyau), 1648, 1440, 1411, 1374, 1301, 1246, 1191, 1150, 1030, 960, 920. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$ —Calculé : C, 54.05; H, 4.54; N, 12.61. Trouvé : C, 54.07; H, 4.66; N, 12.79.

Bromo-4 méthyl-3 p-toluènesulfonyl-2 isoxazolin-2 one-5 (XIa)—On ajoute une solution du brome (0.7 g. additionné de 5 ml. de chloroforme) à un mélange de (IXa) (1.0 g.), du chloroforme (20 ml.) et du carbonate anhydre de potasse (0.3 g.), et ensuite on chauffe ce mélange à l'ébullition pendant 3 hr. On filtre la solution de chloroforme, et évapore le solvant au bain-marie. Après que ce résidu incolore est cristallisé par l'éthanol froid, le composé de (XIa) est donné sous un aspect aiguillé, fondant à 131~132°. Rdt. : 1.23 g. (94%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1780 (C=O), 1619, 1599, 1397, 1374, 1303 (SO_2), 1191 (SO_2), 1170, 1088, 997, 948. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{NBrS}$ —Calculé : C, 39.77; H, 3.04; N, 4.22. Trouvé : C, 40.10; H, 3.17; N, 4.38.

Benzènesulfonyl-2 bromo-4 n'éthyl-3 isoxazolin-2 one-5 (XIb)—A partir de (IXa) et 1 mol. équivalent du brome, on peut préparer le composé (XIb) selon les indications de (XIa). L'échantillon de (XIb) est d'un aspect des aiguilles incolores, recristallisé à plusieurs reprises dans la ligroïne, fondant à 99~100°. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{NBr}$ —Calculé : C, 41.98; H, 2.82; N, 4.90. Trouvé : C, 42.03; H, 2.96; N, 4.77.

Diméthyl-3,3' isopropylidène-4,4' bis[isoxazolin-2 one-5] (XII)—Quand on laisse à l'abandon à 25° une solution de (I) (3.30 g.) dans de l'acide chlorhydrique concentré (37%, 1.65 ml.) pendant une semaine, l'évolution du dioxyde de carbone s'est observée. Ainsi, le produit (XII) est séparé par filtration, lavé par de l'éthanol froid, et mis en dessiccation. Rdt. : 1.31 g. (50%). Voir la Fig. 3. Ce composé est très instable en milieu des solvants organiques, en se montrant une coloration rouge foncée. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$ —Calculé : C, 55.45; H, 5.92; N, 11.76. Trouvé : C, 55.14; H, 5.92; N, 11.79.

Diacétyl-2,2' isopropylidène-4,4' bis[isoxazolin-2 one-5] (XIII)—Après que la substance (XII) (500 mg.) est suspendue à l'anhydride acétique (1.0 ml.), on y ajoute une goutte de l'acide sulfurique concentré. Une cristallisation se produit bientôt à partir de cette solution limpide. On laisse le contenu de réaction à l'abandon pendant une nuit, et ensuite on y ajoute 10 ml. de l'eau distillée. Le précipité est filtré, lavé par de l'eau froide, desséché parfaitement, et recristallisé dans de l'éthanol. Le composé (XIII) se montre à son aspect des prismes incolores, Fp. 163~164.5°. Rdt. : 676 mg. (87%). Voir la Fig. 4. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1764 (C=O d'acétyle), 1708 (C=O d'isoxazolone), 1589, 1403, 1373, 1316, 1246, 993, 959. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_2$ —Calculé : C, 55.89; H, 5.63; N, 8.69. Trouvé : C, 55.93; H, 5.80; N, 8.71.

Benzohydroxamate de benzoyle (XIV)—Une solution du dicétène (6.2 g. dans 20 ml. du benzène) est ajoutée goutte à goutte, au mélange chaud à reflux de l'acide benzohydroxamique (10.0 g.), du benzène (60 ml.) et du chlorure de calcium (1.4 g.). On achève la réaction en chauffant à l'ébullition pendant 5 hr., et laisse ce mélange à l'abandon durant une nuit. L'extrait de benzène est donné par filtration et évaporé sous vide. Le résidu cristallin est recristallisé par un mélange du benzène et de la ligroïne. Par refroidissement on obtient le produit (XIV) des aiguilles incolores, Fp. 161~162°. Il s'identifie à l'échantillon authentique de benzohydroxamate de benzoyle. Rdt. : 4.32 g. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ —Calculé : C, 69.70; H, 4.59; N, 5.80. Trouvé : C, 69.68; H, 4.66; N, 5.82.

Nous tenons à exprimer ici notre remerciement sincère au Dr. K. Takeda, Directeur de notre Laboratoire, pour ses conseils précieux et directions bienveillantes. Les analyses ont été exécutées au Service de Microanalyse de l'Établissement. Nous remercions vivement pour leur collaborations dans l'exécution de ce travail.

Résumé

Nous avons étudié que la réaction à froid entre du dicétène et de l'hydroxylamine ou de l'acide arylsulfonylhydroxamique ne donne que la méthyl-3 isoxazolin-2 one-5 (I) ou son dérivé N-arylsulfonylé. D'autre part, un acide hydroxamique ordinaire peut se transformer à son ester sous l'influence de l'action dehydrolysante du dicétène. De plus, nous avons démontré que le composé (I) s'est changé en ses sels quaternaires par la réaction avec des bases organiques, tandis qu'il s'altère à un composé nouveau ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$) en présence d'un acide puissant. La relation réciproque des composés dans cette série a été poursuivie avec succès.

(Reçu le 31 Juillet, 1964)