

**179. Etude dans la série des radicaux hétérocycliques: partie XIV.
Radicaux diméthyl-3,4-isoxazolyl-5.
Réactivité en série aromatique et hétéroaromatique: nouvelle
voie d'accès à des diméthyl-3,4-isoxazoles substitués en C(5)
par des groupements aryle et hétéroaryle**

par **Gaston Vernin**¹⁾, **Chhan Siv**, **Svend Treppendahl** et **Jacques Metzger**

Laboratoire de Chimie Organique A, Associé au C.N.R.S., L.A. n° 126,
Faculté des Sciences et Techniques de St-Jérôme,
Rue Henri Poincaré, 13397 Marseille Cédex 4, France
Institute for Chemistry, Faculty of Medicine, University of Copenhagen,
DK-Copenhagen, N. Denmark

(5. VII. 75)

Summary. The aprotic decomposition of 5-amino-3,4-dimethyl-isoxazole with excess isoamyl nitrite in aromatic solvents (alkylbenzenes, polyalkylbenzenes, anisole *etc.*) and in heteroaromatic solvents (thiophene, 2,4-dimethylthiazole, pyridine, 4-alkylpyridines, dimethyl- and trimethylpyridines) leads to 5-aryl- and 5-heteroaryl-isoxazoles in yields of about 40%. This method provides a new way of obtaining 5-iodo-3,4-dimethyl-isoxazole by the aprotic decomposition of the corresponding amine in the presence of iodine (yield: 30%).

The relative reactivity of the 3,4-dimethylisoxazol-5-yl radical in alkyl benzenes, in anisole and in alkylpyridines is very similar to that of other heteroaromatic radicals with the radical site next to a sulfur or an oxygen atom. The radical shows electrophilic character because of the inductive effect of the oxygen atom. In the pyridine series an abnormally high percentage of 2-substitution occurs. This may be explained by a solvation effect. The characteristic GLC., NMR. and MS. data are reported for most of the compounds studied.

1. Introduction. – Nos précédents travaux sur la décomposition aprotique de certaines hétéroarylamines ont montré sans ambiguïté la formation de radicaux hétéroaryle dans ces réactions [1] [2] et les avantages de cette méthode du point de vue synthétique.

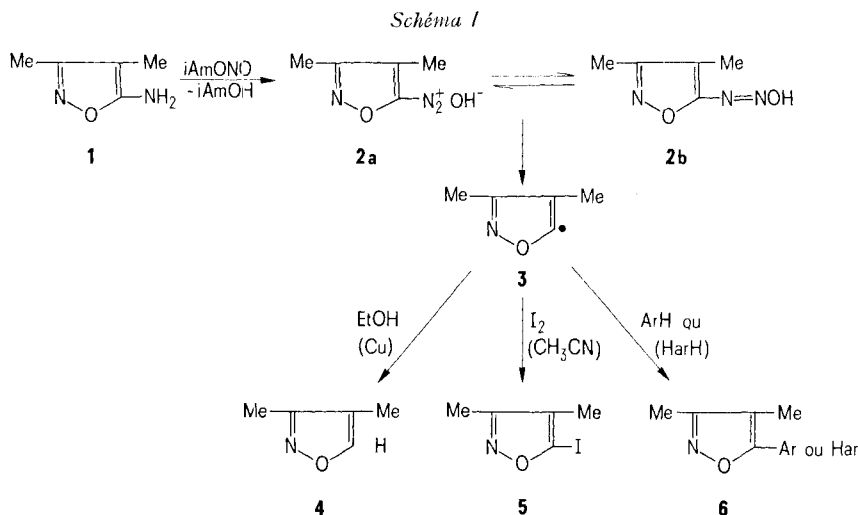
Si ces radicaux se substituent homolytiquement sur un substrat aromatique ou hétéroaromatique avec une absence de sélectivité comparable à celle observée avec les radicaux aryle, néanmoins certaines différences apparaissent suivant la structure du radical. Il a ainsi été montré que les radicaux hétéroaryle dont l'électron célibataire était sur un atome de carbone en position adjacente à celui de soufre (thiényl-2 [3], thiazolyl-5 [4], thiazolyl-2 [5], isothiazolyl-5 [6] présentaient un certain caractère électrophile qui s'estompait avec la distance entre l'atome radicalaire et l'hétéroatome (thiényl-3 [7], isothiazolyl-4 [6b] *etc.*).

Le comportement de radicaux dont l'électron célibataire est sur un atome de carbone en position adjacente à un atome d'oxygène n'ayant pas encore été étudié,

1) Auteur auquel on adressera une éventuelle correspondance.

il nous a semblé intéressant d'en entreprendre l'étude. Nous aurions pu choisir comme modèle les radicaux furyl-2, oxazolyl-5 ou isoxazolyl-5. Pour des raisons de commodité, notre choix s'est porté sur un dérivé diméthylé de ce dernier, l'amine correspondante (**1**) (cf. *Schéma 1*) étant un produit commercial. D'autre part, certains points du mécanisme de cette décomposition restent encore obscurs, en particulier celui de savoir pourquoi les produits secondaires sont différents suivant la structure de l'amine de départ: dans le cas des arylamines en général et de l'aniline en particulier [8] les produits secondaires observés sont des biarylamines provenant de la recombinaison en cage des radicaux aryle et arylamino libérés par décomposition thermique des aryltriazènes formés au cours de la réaction; avec certaines hétéroarylamines dont les sels de diazonium sont instables (amino-2-pyridine, amino-2-pyrimidine et amino-2-pyrazine), ce sont par contre des hétéroaryloxydes symétriques ou les dérivés hydroxylés correspondants qui constituent la majeure partie des mélanges réactionnels [9]. Enfin, avec d'autres amines telles que l'amino-2-thiazole ou ses dérivés substitués en position 4 ou 5 [5c] aucun des produits secondaires précédents n'a été identifié. Il nous a donc paru indispensable avant d'aborder le problème de la polarité du radical diméthyl-3,4-isoxazolyl-5, d'étudier la décomposition thermique du sel de diazonium dans différents solvants (ou substrats) en présence ou non d'additifs, en vue de rechercher d'éventuelles applications synthétiques.

2. Décomposition aprotique de l'amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole en présence de nitrite d'isoamyle. Influence des conditions expérimentales. – L'action du nitrite d'isoamyle sur les amines aromatiques ou hétéroaromatiques [10] conduit vraisemblablement à des sels de diazonium, dont les réactions sont nombreuses et complexes. Ils peuvent donner lieu à des réactions analogues à celles des sels de diazonium préparés par diazotation classique des amines en milieu hétérogène selon la méthode de *Gomberg* [11]. Ainsi, la décomposition du sel de diazonium de l'amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole dans l'éthanol, en présence ou non de cuivre, donne le diméthyl-3,4-isoxazole avec un rendement de 55% (cf. *Schéma 1*); la décomposition



en présence d'iode selon la méthode de *Friedman & Chlebowski* [12], donne par contre l'iodo-5-isoxazole (Rdt.: 30%).

L'iode agit dans cette réaction [13] comme fixateur du radical diméthyl-3,4-isoxazolyl-5. Enfin, si la réaction est effectuée dans des substrats aromatiques, on obtient les hétérocycles arylés ou hétéroarylés correspondants. Quelques rendements obtenus dans le benzène, le thiophène, la pyridine, le diméthyl-2,4-thiazole et la diméthyl-3,5-pyridine sont rassemblés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Rendements en diméthyl-3,4-isoxazoles diversement substitués en position 5 et obtenus par décomposition aprotique de l'amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole dans des substrats aromatiques et hétéroaromatiques

| | | | |
|-----------------------------|------------------|---------------------------|------------------------|
| Substrat | Benzène | Triméthyl-1, 3, 5-benzène | Thiophène |
| Rendement (%) ^{a)} | 44 | 60 | 40 |
| Substrat | Pyridine | Diméthyl-2, 4-thiazole | Diméthyl-3, 5-pyridine |
| Rendement (%) ^{a)} | 65 ^{b)} | 52 | 60–70 ^{c)} |

^{a)} Déterminé par CPV, selon la technique de l'étalon interne (diphényle).

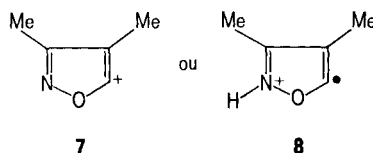
^{b)} L'isomère 2 constitue dans ce cas 80% du mélange d'isomères.

^{c)} Deux isomères dont les proportions relatives sont respectivement 70% en position 2 et 6 et 30% en position 4.

Ces réactions sont effectuées pendant deux à quatre heures à 75–80° en présence d'un excès de nitrite d'isoamyle (1,5 mol-équival.) par rapport à l'amine de départ et dans un large volume de substrat ou de solvant (30 mol-équival.) pour éviter les réactions de polysubstitution. La fin de la réaction est déterminée soit par chromatographie en couche mince (CCM.) (absence d'amine de départ), soit par cessation du dégagement de vapeurs nitreuses. Tous les produits obtenus ont été identifiés grâce au couplage CPV./SM. (*cf.* partie expér.). Dans certains cas, cette identification a été confirmée par RMN.

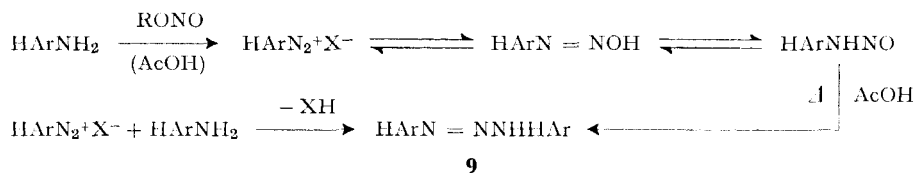
Même si les rendements ne sont pas excellents, la rapidité et la simplicité de cette réaction la rendent intéressante pour synthétiser des isoxazoles diversement substitués en position 5 par des groupements aryle ou hétéroaryle, d'autant plus que la préparation de ces composés par les techniques classiques de cyclisation n'est pas toujours possible ou est longue et délicate [14].

Pour vérifier l'absence d'influence de l'acidité du milieu sur la structure du radical, nous avons comparé la réactivité du mésitylène par rapport au benzène vis-à-vis des radicaux diméthyl-3,4 isoxazolyl-5, libérés par décomposition aprotique de l'amine correspondante, en milieu neutre et en présence d'acide chlorhydrique concentré. Comme dans le cas des radicaux thiazolyl-2 étudiés précédemment [2] [8] nous n'avons trouvé aucune différence entre les réactivités relatives mesurées dans ces deux milieux ($\frac{P_{\text{PhR}}}{P_{\text{H}}K} = 9 \pm 1$) ce qui élimine l'hypothèse de la formation de cations du type **7** ou de radicaux cations du type **8**.

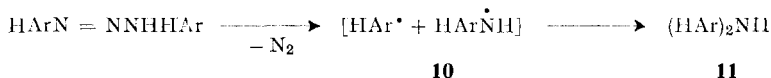


Mécanisme et réactions secondaires. - L'absence de rendements quantitatifs dans ce type de réaction est principalement lié au mécanisme intrinsèque de la diazotation aprotique des arylamines ou hétéroarylamines. Il semble bien établi [15] [16] que les triazènes de formule générale **9** soient les intermédiaires de cette réaction et les véritables générateurs de radicaux aryle ou hétéroaryle. De tels intermédiaires ont, en effet, été préparés soit directement, par diazotation par le nitrite de sodium ou d'isoamyle, dans les acides minéraux dilués ou en solution acétique aqueuse, soit par chauffage des nitrosamines correspondantes (*cf.* Schéma 2) et ont été isolés dans de

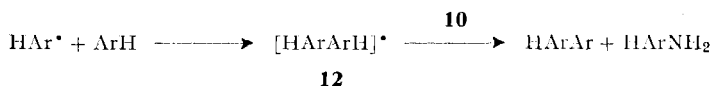
Schéma 2. Décomposition des sels de diazonium des hétéroarylamines dans les substrats aromatiques ou hétéroaromatiques



a) Réaction à l'intérieur de la cage de solvant:



b) Réaction à l'extérieur de la cage de solvant:



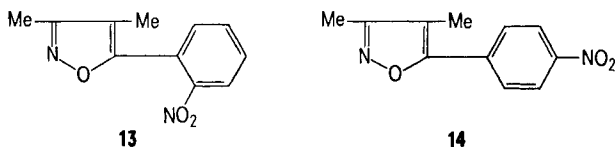
nombreux cas: amino-3 pyrazole [17], amino-2-triazines N-substitués et dérivés [18], méthyl-2-amino-5-tétrazole [19], amino-5-isothiazoles [20], amino-5-thiadiazoles-1, 2, 4 [21], amino-3 pyridine [22], *etc.*

Lorsque l'on traite à 0° l'amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole en solution acétique par le nitrite d'isoamyle ou le nitrite de sodium en solution aqueuse, on obtient un produit jaune (F. avec explosion à 80-82°, Rf = 0,35 sur silice HF 254 + 366 éluee avec le chloroforme) présentant les caractéristiques radicalaires des triazènes. En effet, décomposé à chaud dans la diméthyl-3,5-pyridine, il donne les mêmes produits de substitution homolytique que ceux observés par décomposition aprotique de l'amine correspondante dans le même substrat (70% de produits substitués en position 2 et 6 et 30% de produit substitué en position 4). Toutefois les caractéristiques physico-chimiques (IR., ¹H-NMR., UV.) et la microanalyse de ce produit ne sont pas compatibles avec la structure classique des triazènes **9**. L'identification définitive de ce produit fera l'objet d'une note ultérieure. D'autre part, nous n'avons pas pu mettre en évidence, au cours de ces réactions, des produits tels que **11** provenant de réactions de recombinaison des radicaux à l'intérieur de la cage de solvant.

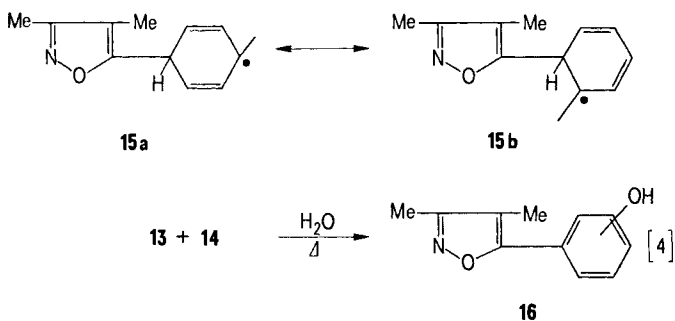
La formation de l'amine de départ par oxydation des complexes intermédiaires σ **12** est un autre facteur qui diminue le rendement si l'on ne prend pas la précaution d'opérer en présence d'un fort excès de nitrite d'isoamyle. Mais, ce ne sont pas là les

seules réactions secondaires que l'on observe et bien d'autres produits accompagnent la formation des aryl-5- et hétéroaryl-5-isoxazoles. Ainsi, dans la réaction de l'amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole dans le benzène avec un excès de nitrite d'isoamyle, se forment, outre le phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole normalement attendu, deux produits secondaires principaux représentant 22,5% par rapport à ce dernier.

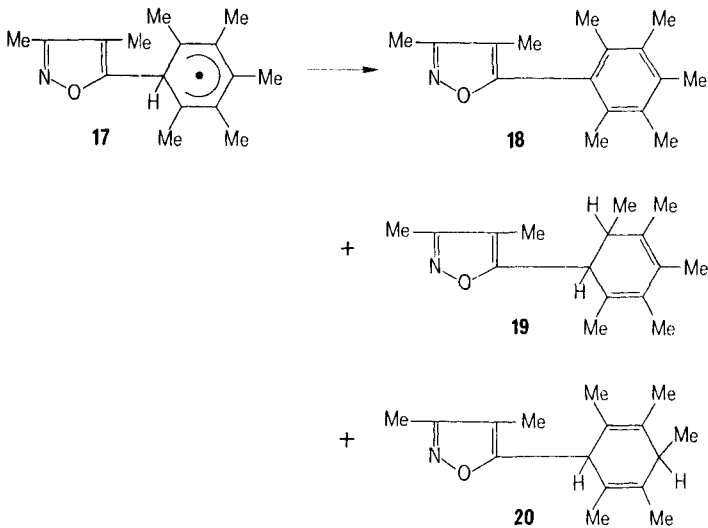
Les données analytiques (CPV., RMN. et SM.) permettent de leur attribuer respectivement la structure de l'*o*-nitrophényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole (**13**) pour le premier et celle de l'isomère *para* (**14**) pour le second. Ces deux produits sont accompagnés d'un troisième en quantité plus faible (3,5% par rapport au phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole) auquel on peut, par analogie, attribuer la structure de l'isomère *mé*ta. En effet, la nitration du phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole conduit à un mélange de trois isomères nitrés dont les caractéristiques en CPV. et SM. sont identiques à celles des produits secondaires **13** et **14** (cf. partie expér.). Les rapports *ortho*:*mé*ta:*para* des nitrophényl-5-diméthyl-3,4-isoxazoles sont de 23:16:61 pour les produits de la nitration et de 40:10:50 pour ceux de la diazotation.



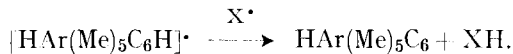
L'hypothèse la plus plausible pour expliquer la formation de dérivés nitrés dans la diazotation est le piégeage des complexes σ intermédiaires **15** par le radical $[\text{NO}] \cdot$ libéré par décomposition thermique du nitrite d'isoamyle. L'oxydation ultérieure de ces intermédiaires conduirait aux dérivés nitrés observés. Ces dérivés nitrés seraient susceptibles de s'hydrolyser partiellement à chaud, car, par entraînement à la vapeur du mélange réactionnel brut, on observe à côté du phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole, la présence des phénols **16** (17%).



Une autre réaction secondaire intéressante est celle observée dans le cas du pentaméthylbenzène. En effet, dans ce cas, nous avons identifié par couplage CPV./SM. deux produits de masse 245 (**19** et **20**) provenant de la dismutation des complexes intermédiaires **17**.

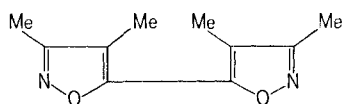


Les produits **19** et **20** sont dans le rapport 2:1 et représentent 20% par rapport au produit déshydrogéné **18**. Autrement dit, au moins 40% des complexes intermédiaires **17** échappent à la réaction d'oxydation [5]:



C'est un des rares cas où ces produits de dismutation ont pu être mis en évidence, vraisemblablement par suite de la plus grande stabilisation des complexes σ par les groupements méthyle. L'existence de cette réaction secondaire pose en fait le problème de la validité de la méthode compétitive [23], le radical $\text{X}\cdot$ présent dans le milieu réactionnel n'étant pas suffisamment actif pour oxyder totalement le complexe intermédiaire σ .

La substitution des atomes d'hydrogène mobiles des chaînes latérales alkylées par les radicaux hétéroaryle constituent une autre réaction secondaire possible. Ainsi, avec le diméthyl-2,4-thiazole comme substrat et les radicaux pyridyl-3 et thiazolyl-2, on a observé la formation de 10 à 15% de produits de ce type. Avec le radical diméthyl-3,4-isoxazolyl-5, plus électrophile que le radical pyridyl-3, on n'observe pas cette réaction. En outre, si le substrat est la méthyl-4-pyridine, le produit final de l'oxydation l'acide isonicotinique, a été isolé. Enfin, dans toutes ces réactions, il se forme l'alcool isoamylique en quantité molaire sensiblement égale à celle du nitrite utilisé ainsi que du diméthyl-3,4-isoxazole. Par contre, nous n'avons jamais trouvé de dimères du type **21** par suite vraisemblablement de la grande dilution du milieu et de la très grande réactivité des radicaux diméthyl-3,4-isoxazolyl-5.

**21**

3. Etude de la polarité du radical diméthyl-3,4-isoxazolyl-5 par la méthode compétitive. – Afin de comparer la réactivité du radical isoxazolyl-5 à celle d'autres radicaux hétéroaryle, nous avons effectué la décomposition aprotique de l'amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole dans des substrats aromatiques et hétéroaromatiques substitués par des groupements présentant des effets polaires différents.

a) *Résultats en série benzénique et avec le thiophène.* Le pourcentage en produits de substitution aux différentes positions nucléaires des substrats benzéniques et du thiophène est caractéristique des réactions d'arylation homolytique [24] et traduit l'absence de sélectivité de ces radicaux. Si on les compare aux réactions classiques de phénylation, tout au plus on observe une diminution du pourcentage de substitution en la position *méta* de l'anisole et au contraire, une légère augmentation de ce pourcentage dans le cas du nitrobenzène. Ces résultats sont tout à fait conformes à ceux que l'on observe avec d'autres radicaux électrophiles tels que les radicaux thiényl-2 [3] et, à un degré moindre, thiazolyl-2 [5b-5d].

Tableau 2. *Pourcentages en isomères obtenus par décomposition aprotique de l'amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole dans les substrats de la série aromatique et hétéroaromatique*

| Substrat | Pourcentages ^{a)} en isomères aux positions | | |
|----------------------------|--|------|------|
| | -2 | -3 | -4 |
| Toluène | 57,0 | 24,3 | 18,7 |
| Ethylbenzène | 59,5 | 22,1 | 18,4 |
| Isopropylbenzène | 45,0 | 32,0 | 23,0 |
| <i>t</i> -Butylbenzène | 25,0 | 45,7 | 29,3 |
| <i>p</i> -Isopropylbenzène | 68,5 | 31,5 | – |
| Anisole | 55,0 | 13,0 | 32,0 |
| Nitrobenzène | 30,0 | 27,4 | 42,6 |
| Thiophène | 85,0 | 15,0 | – |
| Pyridine | 80,0 | 12,0 | 8,0 |
| Méthyl-4-pyridine | 90,0 | 10,0 | – |
| <i>t</i> -Butyl-4-pyridine | 93,0 | 7,0 | – |
| Diméthyl-3,5-pyridine | 70,0 | – | 30,0 |
| Diméthyl-2,6-pyridine | – | 95,0 | 5,0 |

^{a)} \pm 2% (moyenne de deux expériences).





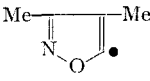
Si l'on compare maintenant en série aromatique les rapports F_m/F_p considérés comme représentatifs de la polarité des radicaux [25], ils ne traduisent le caractère électrophile des radicaux hétéroaryle que dans le cas de l'anisole et du nitrobenzène (*cf.* Tableau 3). A cet égard, le radical diméthyl-3,4-isoxazolyl-5 serait plus électrophile que le radical thiazolyl-2.

Dans la série des alkylbenzènes, on retrouve un résultat analogue à celui observé avec d'autres radicaux électrophiles, c'est-à-dire une évolution croissante de ces rapports dans le sens: Me < Et < *i*-Pr < *t*-Bu, pratiquement indépendante de la structure du radical. En effet, pour une vingtaine de radicaux étudiés, on trouve les valeurs moyennes suivantes [15]:

| | | | | | | |
|------------------------|-----------|---|------|------|--------------|--------------|
| Série aromatique (PhR) | R | = | Me | Et | <i>i</i> -Pr | <i>t</i> -Bu |
| | F_m/F_p | = | 0,65 | 0,70 | 0,75 | 0,80 |

Autrement dit, l'évolution de ces rapports n'est pas régie seulement par l'effet inductif donneur des groupements alkyle, mais aussi par d'autres effets.





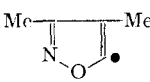
Tableau 3. Comparaison des rapports F_m/F_p dans les réactions de phénylation et d'hétéroarylation homolytique en série aromatique (70–80°)

| Radical |  |  |  |  |  |
|------------------------|---|---|---|---|--|
| Référence | [3] [4] [24] | [cette étude] | [5] | [3] | [cette étude] |
| Substrat | | | | | |
| Toluène | 0,65–0,7 | 0,66 | 0,65–0,7 | | 0,65 |
| Ethylbenzène | 0,75–0,8 | – | 0,7 | | 0,6 |
| Isopropylbenzène | 0,8–0,9 | – | 0,8 | 0,75 | 0,7 |
| <i>t</i> -Butylbenzène | 0,9–0,1 | 0,83 | 0,9 | 0,88 | 0,78 |
| Anisole | 0,45–0,6 | 0,4 | 0,31 | 0,29 | 0,2 |
| Nitrobenzène | 0,18–0,2 | 0,21 | 0,28 | – | 0,32 |

Des différences plus sensibles apparaissent au niveau des réactivités relatives (*cf.* Tableau 4), en particulier avec les substrats donneurs d'électrons comme les polyméthylbenzènes qui voient leur réactivité relative au benzène fortement accrue, tandis qu'au contraire, l'effet inverse est observé avec le nitrobenzène.

Si on compare ces résultats avec ceux obtenus en série aromatique avec les radicaux pyridyl-3 et thiazolyl-2 libérés par décomposition aprotique avec les amines cor-

Tableau 4. Comparaison des vitesses relatives d'hétéroarylation homolytique en série aromatique et hétérocyclique^{a)}

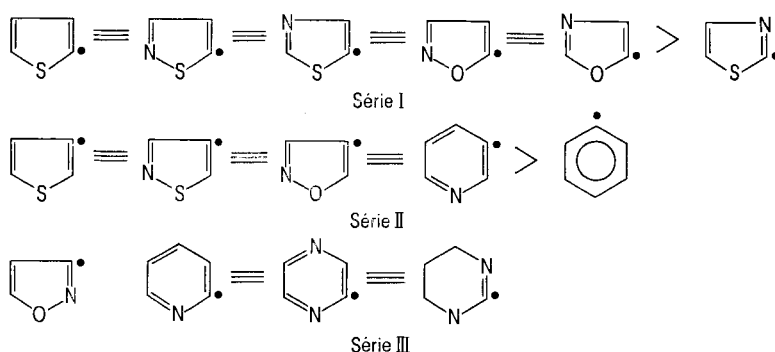
| Radical |  |  |  |  |  |
|-------------------------------|---|---|---|---|--|
| Référence | [5b] | [cette étude] | [5c] [5d] | [3] | [cette étude] |
| Substrat | | | | | |
| Toluène | 1,65 | 1,85 | 2,23 | – | 2,23 |
| Ethylbenzène | – | – | 1,8 | – | 2,95 |
| Isopropylbenzène | – | – | 1,45 | 1,20 | 2,5 |
| <i>t</i> -Butylbenzène | 0,85 | 1,4 | 1,12 | – | 2,25 |
| <i>p</i> -Isopropyltoluène | 2,0 | 2,5 | 5,5 | – | 3,5 |
| Triméthyl-1,3,5-benzène | 4,7 ^{b)} | 6,0 | 12,5 (cette étude) | – | 9,0 |
| Tétraméthyl-1,2,4,5-benzène | – | – | – | – | 9,5 |
| Pentaméthyl-1,2,3,4,5-benzène | – | – | – | – | 15,0 |
| Anisole | 1,7–2,0 | – | 3,1 | 2,83 | 3,5 |
| Benzoate de méthyle | 2,4 | – | – | 0,88 | 0,6 |
| Nitrobenzène | 3,0 | 2,3 | 1,5 | – | 0,7 |
| Thiophène | 1,4 [1] | 1,35 [1] | 0,85 [1] | – | [1] 1,35 |
| Pyridine | 1,2 [2] | 0,85 | 0,45 [2] | – | 2,5 |
| Diméthyl-2,4-thiazole | 1,0 [26] | 2,5 | 3,5 | – | 2,0 |

^{a)} Les réactivités relatives ont été mesurées en CPV. (précision $\pm 10\%$). (Colonnes SE 30, Ap. I et P.M.P.E.) à partir d'un mélange équimolaire et de benzène. La source de radicaux est la décomposition aprotique des amines correspondantes à 70–80°.

^{b)} La même valeur a été obtenue par décomposition thermique du peroxyde de benzoyle ou par décomposition aprotique de l'aniline à 70–80°. Les valeurs correspondantes données par [18] sont 4 et 6,2.

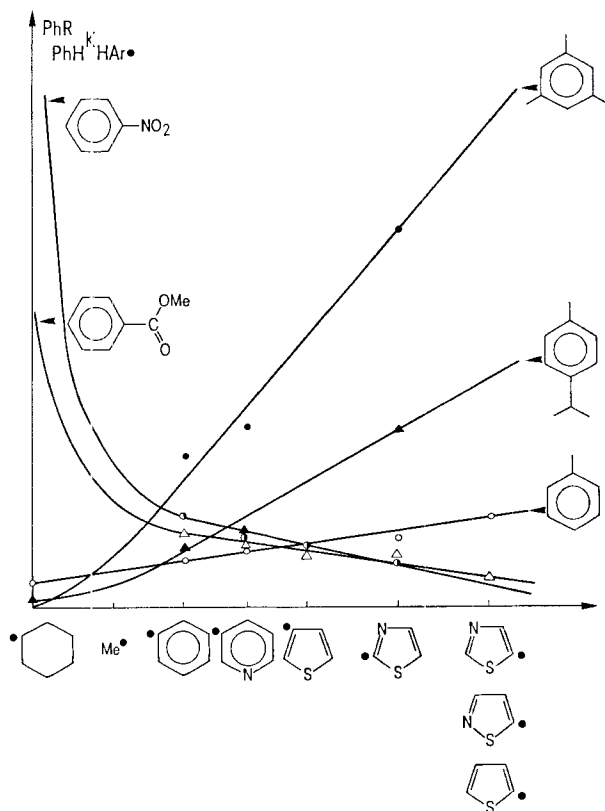
respondantes, on constate comme précédemment que le radical diméthyl-3,4-iso-
 xazolyl-5 serait légèrement plus électrophile que le radical thiazolyl-2. Comme la
 présence du groupement méthyle en position adjacente au radical doit certainement
 atténuer ce caractère, à la fois par effet inductif et par effet stérique, on peut
 vraisemblablement s'attendre à ce que le radical isoxazolyl-5 non substitué soit bien
 plus électrophile et que par conséquent il se comporte comme les radicaux thiényl-2,
 thiazolyl-5 ou isothiazolyl-5. Bien que seule l'étude des radicaux furyl-2 et -3, iso-
 xazolyl-3 et isoxazolyl-5 permettrait d'établir une échelle de la polarité des radicaux
 hétéroaryle, il semble néanmoins que l'on puisse les classer en deux catégories (*cf.*
Schéma 3) suivant que l'électron célibataire est sur un atome de carbone en position
ortho par rapport à l'atome d'oxygène ou de soufre (Série A), ou en position *mé-
 ta* (Série B). Par suite de l'imprécision des moyens analytiques utilisés on ne peut
 toutefois pas distinguer les radicaux à l'intérieur d'une même catégorie.

Schéma 3



La figure (p. 1714) illustre encore mieux le caractère électrophile croissant des
 radicaux hétéroaryle en fonction de la position du radical par rapport à l'hétéro-
 atome. En effet, dans cette figure nous avons représenté en abscisse ces radicaux sur
 une échelle arbitraire et en ordonnée les réactivités relatives par rapport au benzène
 de quelques substrats donneurs d'électrons (toluène, *p*-isopropyltoluène, mésitylène)
 ou attracteurs d'électrons (nitrobenzène et benzoate de méthyle) vis-à-vis de ces
 radicaux.

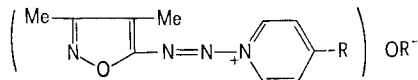
Quant aux radicaux méthyle et cyclohexyle qui y sont également représentés,
 les résultats de la littérature, comme nos propres résultats, traduisent leur caractère
 nucléophile (ils se trouvent, sur le schéma, à gauche des radicaux phényle). Nous
 n'avons pas fait figurer sur le schéma 3 les radicaux hétéroaryle dont l'électron céliba-
 taire est sur un atome de carbone en position adjacente à l'atome d'azote de l'hétéro-
 cycle (isoxazolyl-3, pyridyl-2, pyrimidyl-2, pyrazinyl-2) car leur comportement est
 plus complexe à définir par suite, d'une part, de l'instabilité de leurs sels de diazonium
 qui conduisent à de nombreux produits secondaires [9] et d'autre part, d'un effet
 d'encombrement stérique entre le doublet de l'azote et le ou les groupements méthyle
 [27] en position *ortho*, en particulier dans le cas où les substrats sont des alkylbenzènes
 ou des alkylpyridines.



Radicaux hétéroaryle par caractère électrophile croissant

b) *Résultats en série pyridinique.* Dans cette série, les réactions ont été limitées à quelques substrats méthylés, l'agent de compétition utilisé étant la pyridine afin de minimiser les effets de solvation des intermédiaires réactionnels [2].

Les résultats des tableaux 2 et 5 font apparaître une réactivité anormalement élevée du radical diméthyl-3,4-isoxazolyl-5 vis-à-vis de la position 2 de la pyridine et des alkyl-4-pyridines (80 à 90%). Il semblerait donc que l'intermédiaire réactionnel précurseur du radical diméthyl-3,4-isoxazolyl-5 subirait un important effet de solvation par l'intermédiaire du doublet libre de l'atome d'azote de l'hétérocycle **22**.




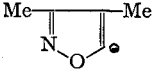


24

Cet effet se retrouve très atténué dans le cas de la diméthyl-2,6- et de la triméthyl-2,4,6-pyridine, par suite vraisemblablement de l'encombrement stérique autour de

l'atome d'azote (*cf.* Tableau 5), et également du fait que les positions les plus réactives, les positions 2 et 6, sont occupées.

Tableau 5. *Comparaison des réactivités relatives à la pyridine de divers substrats pyridiniques vis-à-vis de quelques radicaux hétéroaryle^{a)}*

| Radical |  |  |  |  |
|--------------------------------------|---|---|---|--|
| Référence | [2] | [cette étude] | [2] | [cette étude] |
| Substrat | | | | |
| Méthyl-4-pyridine | 2,0 | 1,1 | 0,92 | 1,4 |
| <i>t</i> -Butyl-4-pyridine | | | | 1,35 |
| Diméthyl-3, 5-pyridine ^{b)} | 2,25 | 4,5 | 9,5 | 3,0 |
| Diméthyl-2, 6-pyridine | 1,6 | 1,4 | 3,9 | 0,5 |
| Triméthyl-2, 4, 6-pyridine | 1,5 | 1,7 | 4,5 | 0,8 |

^{a)} Libérés par décomposition aprotique des amines correspondantes. Les analyses en CPV. ont été effectuées sur des colonnes de Carbowax 20 M (5 à 10%) ou d'Apiézon L (5%) sur support imprégné de potasse (3%).

^{b)} Les pourcentages en isomères (70% aux positions 2+6 et 30% à la position 4) sont indépendants de la nature du radical.

Les pourcentages en isomères obtenus avec la diméthyl-3,5-pyridine sont indépendants de la nature du radical, ce que nous avons déjà constaté précédemment [2]. Quant à sa réactivité vis-à-vis du radical diméthyl-3,4-isoxazolyl-5, elle est plus faible que celle normalement attendue et ne reflète pas le caractère électrophile de celui-ci.

En conclusion, lorsque les radicaux hétéroaryle sont libérés par décomposition aprotique des amines correspondantes dans des substrats pyridiniques, les résultats obtenus dans les réactions de compétition entre ces substrats et la pyridine, ne reflètent pas forcément la polarité du radical par suite soit de phénomènes de solvation, soit d'association entre le précurseur du radical et l'atome d'azote pyridinique. Cette méthode n'en constitue pas moins une méthode originale de synthèse de nouveaux composés bihétérocycliques.

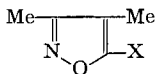
4. Identification des aryl-5- et hétéroaryl-5-isoxazoles. Confirmation des structures. – La structure des composés obtenus par diazotation aprotique de l' amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole dans les substrats aromatiques et hétéroaromatiques est confirmée par un certain nombre de faits. Tout d'abord, la méthode utilisée est univoque et conduit toujours aux produits attendus qui sont dans tous les cas les produits majeurs de la réaction. Elle repose ensuite sur les données chromatographiques en phase gazeuse basées essentiellement sur les volumes de rétention relatifs (*cf.* Tableau 6) et les incréments d'indice de Kováts [28] qui sont additifs

Tableau 6. *Volumes de rétention relatif au diphényle (α_r) de quelques diméthyl-3,4-isoxazoles diverse-ment substitués en position 5*

| Type de colonne et température Substituant | A (180°) | B (160°) | C (200°) |
|---|----------|----------|----------|
| Amino- | 0,4 | 0,46 | 1,45 |
| Phényle | 1,6 | 1,9 | 2,5 |
| <i>o</i> -Tolyle | 1,6 | 1,6 | – |
| <i>m</i> -Tolyle | 2,2 | 2,9 | – |
| <i>p</i> -Tolyle | 2,4 | 3,2 | – |
| <i>o</i> -(<i>t</i> -Butylphényle) | – | 2,5 | – |
| <i>m</i> -(<i>t</i> -Butylphényle) | – | 6,0 | – |
| <i>p</i> -(<i>t</i> -Butylphényle) | – | 8,4 | – |
| Triméthyl-2,4,6-phényle | 2,4 | 2,6 | – |
| Tétraméthyl-2,3,5,6-phényle | 3,5 | 4,0 | – |
| Pentaméthylphényle | 4,0 | 4,8 | – |
| Méthyl-2-isopropyl-4-phényle | 2,6 | 2,9 | – |
| Méthyl-3-isopropyl-5-phényle | 3,3 | 4,0 | – |
| Thiényl-2 | – | 2,15 | 3,26 |
| Thiényl-3 | – | 2,3 | 3,6 |
| Pyridyl-2 | – | 5,0 | 7,5 |
| Pyridyl-3 | – | 2,0 | 2,74 |
| Pyridyl-4 | – | 2,25 | 4,25 |
| Méthyl-4-pyridyl-2 | – | – | 10,0 |
| Méthyl-4-pyridyl-3 | – | – | 3,5 |
| <i>t</i> -Butyl-4-pyridyl-2 | – | – | 14,5 |
| <i>t</i> -Butyl-4-pyridyl-3 | – | – | 5,0 |
| Diméthyl-3,5-pyridyl-2 | – | – | 8,1 |
| Diméthyl-3,5-pyridyl-4 | – | – | 4,2 |
| Diméthyl-2,6-pyridyl-3 | – | – | 2,4 |
| Triméthyl-2,4,6-pyridyl-3 | – | – | 2,4 |
| Diméthyl-2,4-thiazolyl-5 | – | – | 3,5 |

dans des séries homologues [29]. Elle se trouve enfin confirmée soit par les spectres RMN. (*cf.* Tableau 7) mais surtout par les spectres de masse enregistrés grâce au couplage CPV./SM.

Bien que ne disposant pas d'échantillons témoins, l'identification des produits n'a pas posé de problèmes, excepté dans le cas des (pyridyl-2)-5-diméthyl-3,4-isoxazoles. Les temps de rétention relativement longs de ces composés par rapport aux isomères pyridyl-3- et -4 d'une part et leurs proportions inhabituellement élevées de l'autre (80% au lieu de 55 à 60%), nous ont fait douter de leurs structures. Une forme ouverte du type **23** n'a pas été retenue, car par décomposition aprotique de l'amino-2-pyridine dans le diméthyl-3,4-isoxazole (préparé par désamination nitreuse de l'amino-5 correspondant) on a obtenu un produit identique (même temps de rétention et même spectre de masse) que celui obtenu par décomposition aprotique de l'amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole dans la pyridine.

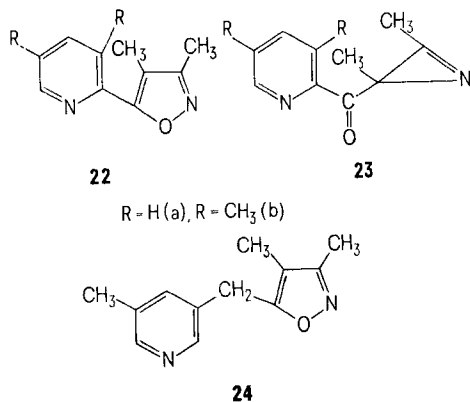
Tableau 7. Déplacements chimiques (δ en ppm) des protons dans les isoxazoles de formule générale


| Groupement X en 5 | Solvant | Groupements méthyle 3 | Groupements méthyle 4 | Groupement X en 5 |
|-------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| NH ₂ | DMSO (d ₆) | 2,0 (s) | 1,7 (s) | |
| I | CDCl ₃ | 2,24 (s) | 1,93 (s) | |
| | CDCl ₃ | 2,27 (s) | 2,13 (s) | (a) entre 7,62 et 7,80 (m) (b) et (c) entre 7,40 et 7,50 (m) |
| | CDCl ₃ | 2,25 (s) | 2,13 (s) | (a) et (b) entre 7,42 et 7,50 (m) (c) entre 7,09 et 7,28 (q) |
| | CDCl ₃ | 2,30 (s) | 2,21 (s) | (a) et (b) entre 8,29 et 8,40 (d) entre 7,82 et 7,93 (d) |
| | CDCl ₃ | 2,28 (s) | 2,10 (s) | (a) entre 8,70 et 8,80 (d) (b) entre 6,75 et 6,90 (q) (c) entre 7,10 et 7,19 (d) (d) à 2,15 (s) |
| | CDCl ₃ | 2,27 (s) | 2,11 (s) | (a) entre 8,95 et 9,04 (d) (d) et (c) entre 7,48 et 7,56 (m) (b) entre 6,98 et 7,14 (m) |
| | CDCl ₃ | 2,32 (s) | 2,2 (s) | (a) 8,7 (s) (b) 7,3 (s) (c) et (d) à 2,45 et 2,5 (s) |

Ces spectres ont été enregistrés sur un spectrographe *Perkin Elmer* R 32 avec comme référence interne le TMS. Les abréviations utilisées ont été les suivantes: (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

Dans le cas de la diméthyl-3,5-pyridine on avait pensé à un produit de substitution sur la chaîne latérale (24). Mais cette hypothèse, comme la précédente, a pu être définitivement écartée grâce à l'enregistrement des spectres ¹H- et ¹³C-RMN. du produit isolé. Néanmoins, le produit secondaire de même masse que les pyridyl-

isoxazoles **22b** et représentant 12,5% par rapport à ces derniers pourrait être **24**. Ce produit présent, en trop faible quantité, n'a pas encore pu être isolé.



Dans le Tableau 8 sont rassemblés les principaux fragments (et leur intensité relative par rapport au pic de base) résultant de l'ionisation de ces molécules dans le spectrographe de masse. Ces spectres sont caractérisés par un ion moléculaire intense qui en général est le pic de base. A part la perte de radicaux méthyle, le processus primaire de la fragmentation est la rupture du cycle isoxazolique dont on connaît la fragilité sous l'impact électronique [30] [31].

Les diméthyl-3,4-isoxazoles substitués en position 5 par des groupements aryle, thiazolyle et thiénylyle suivent le mode général de dégradation représenté dans le

Schéma 4

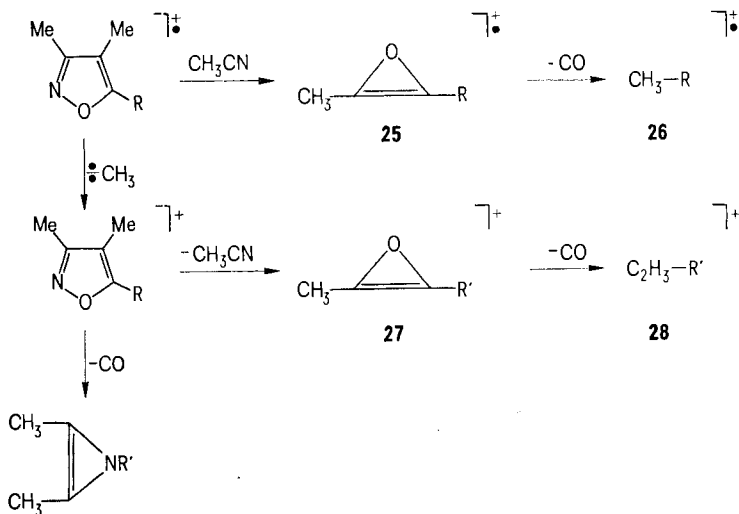


Tableau 8. Spectres de masse des diméthyl-3,4-isoxazoles 4, 5 et 6

| Substituant en position 5 | |
|--|--|
| H | 98 (7), 97 ($M^+ = 100$), 96 ($M^+ - H = 31$), 69 (10), 68 ($M^+ - CHO = 50$), 67 (17), 66 (2), 56 ($M^+ - CH_3CN = 10$), 55 (19), 54 (11), 53 (4), 52 (6), 51 (4), 44 (4), 43 (4), 42 ($M^+ - CO - HCN = 100$), 41 (40), 40 (19). |
| I | 223 (100), 127 (10), 96 ($M^+ - I = 15$), 68 ($M^+ - I - CO = 35$), 58 (25), 54 (30), 53 (60), 44 (25), 43 (100), 42 (45), 41 (55). |
| Ph | 174 (12), 173 (100), 144 (7), 132 (5), 131 (5), 130 (4), 116 (9), 115 (14), 105 (50), 104 (50), 103 (15), 78 (14), 77 (50), 71 (6), 68 (28), 51 (18), 43 (7), 42 (12), 41 (12), 40 (6). |
| <i>o</i> -C ₆ H ₄ CH ₃ | 188 (16), 187 (100), 172 (2), 158 (5), 146 (10), 145 (16), 144 (11), 131 (22), 130 (13), 129 (9), 128 (9), 119 (47), 118 (29), 117 (45), 116 (6), 115 (18), 103 (8), 91 (49), 90 (9), 89 (10), 77 (6), 68 (33), 65 (24), 63 (8), 51 (8), 43 (6), 42 (14), 41 (16), 40 (9). |
| <i>m</i> -C ₆ H ₄ CH ₃ | 188 (10), 187 (100), 158 (7), 146 (4), 145 (2), 144 (5), 131 (3), 130 (8), 129 (4), 128 (4), 120 (4), 119 (38), 118 (28), 117 (24), 115 (9), 103 (5), 92 (5), 91 (34), 77 (5), 68 (17), 65 (12), 44 (7), 43 (9), 41 (10), 40 (9). |
| <i>p</i> -C ₆ H ₄ CH ₃ | 188 (18), 187 (100), 173 (5), 158 (9), 146 (4), 144 (6), 131 (6), 130 (12), 129 (10), 128 (6), 127 (6), 120 (7), 119 (60), 118 (35), 117 (45), 116 (8), 115 (14), 103 (7), 93 (7), 92 (5), 91 (40), 89 (9), 78 (8), 77 (7), 71 (7), 68 (35), 65 (19), 63 (8), 51 (7), 43 (8), 42 (10), 41 (20), 40 (13). |
| <i>o</i> -C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₃ | 230 (24), 229 (100), 215 (30), 214 (100), 184 (20), 173 (54), 172 (28), 145 (82), 131 (20), 130 (18), 129 (22), 128 (30), 117 (40), 116 (28), 115 (30), 105 (32), 91 (30), 77 (30), 71 (30), 65 (25), 63 (20), 44 (30), 43 (37), 42 (33), 41 (60). |
| <i>m</i> -C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₃ | 230 (15), 229 (60), 214 (100), 186 (14), 174 (14), 173 (12), 172 (10), 161 (12), 157 (12), 145 (15), 117 (15), 115 (15), 105 (10), 91 (15), 77 (15), 68 (7), 55 (10), 44 (8), 43 (10), 42 (11), 41 (21). |
| <i>p</i> -C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₃ | 230 (9), 229 (31), 214 (100), 186 (9), 174 (6), 173 (7), 172 (4), 161 (8), 157 (6), 145 (7), 131 (2), 130 (3), 129 (4), 128 (4), 117 (8), 115 (8), 105 (9), 77 (9), 68 (7), 55 (7), 44 (4), 43 (9), 42 (10), 41 (17), 40 (7). |
| Méthyl-2-isopropyl-5-phénylène | 230 (10), 229 (67), 215 (15), 214 (100), 173 (9), 172, 171, 161 (8), 145 (19), 117 (10), 115 (13), 105 (8), 91 (11), 77, 68, 65, 43, 42, 41 (14) et 39. |
| Méthyl-5-isopropyl-2-phénylène | 230 (6), 229 (38), 214 (9), 188 (9), 174 (12), 173 (100), 145 (28), 144, 143, 142, 141, 131, 130, 129, 128, 119, 118, 115 (10), 105 (9), 91 (9), 77 (5), 65, 51, 43, 42, 41 (13) et 39. |
| Triméthyl-2,4,6-phénylène | 216 (16), 215 (100), 200 (8), 186 (5), 174 (13), 173 (17), 172 (25), 160 (8), 159 (38), 158 (20), 148 (9), 147 (70), 146 (21), 145 (9), 131 (29), 128 (13), 119 (26), 115 (14), 91 (19), 77 (14), 40 (16). |
| Pentaméthyl-2,3,4,5,6-phénylène | 244 (17), 243 (100), 228 (20), 200 (39), 188 (13,6), 187 (52), 186 (20), 175 (53), 159 (25), 147 (25), 119, 117 (10), 116, 115 (12), 105 (10), 91 (22), 77 (15), 53, 41 (34) et 39. |
| Thiényl-2 et thiényl-3 | 181 (4), 180 (10), 179 (100), 138 (6), 122 (8), 121 (6), 111 (50), 110 (44), 109 (12), 96 (9), 85 (6), 83 (7), 77 (8), 68 (17), 66 (11), 51 (7), 45 (8), 43 (8), 42 (11), 41 (13), 40 (8). |
| Pyridyl-2 | 175 (12), 174 (100), 173 (5), 146 (37), 145 (68), 131 (9), 119 (12), 105 (7), 79 (14), 78 (63), 53 (6), 52 (11), 51 (24). |

Tableau 8 (continuation)

| Substituant en position 5 | |
|-----------------------------|--|
| Pyridyl-3 | 174 (9), 159 (9), 146 (11), 145 (50), 133 (6), 132 (10), 131 (32), 117 (13), 106 (11), 105 (37), 104 (32), 86 (8), 85 (14), 80 (12), 79 (100), 78 (47), 71 (32), 57 (11), 55 (20), 52 (29), 51 (25), 44 (16), 40 (18), 42 (12), 41 (21), 40 (9). |
| Pyridyl-4 | 175 (17), 174 (100), 159 (11), 156 (10), 146 (14), 145 (20), 117 (10), 106 (20), 105 (19), 104 (24), 96 (21), 79 (51), 78 (56), 71 (14), 70 (16), 68 (33), 63 (17), 53 (43), 51 (29), 44 (27), 43 (24), 42 (23), 41 (34), 40 (16). |
| Méthyl-4-pyridyl-2 | 189 (13), 188 (100), 160 (40), 159 (80), 145 (16), 135 (5), 133 (8), 119, 118, 117, 93 (16), 92 (40), 65 (36), 64, 63, 53, 52, 51, 44, 41 et 39 (16). |
| Méthyl-4-pyridyl-3 | 189 (7), 188 (63), 173 (7,5), 160 (9), 159 (40), 147 (6), 146 (13), 145 (23), 132, 131, 130, 120 (14), 119 (40), 118 (55), 93 (100), 92 (40), 91 (8), 68 (20), 65 (45), 55 (7), 51 (13), 44 (20), 42 (17,5), 41 (35), 39 (35). |
| <i>t</i> -Butyl-4-pyridyl-2 | 231 (10), 230 (70), 215 (13), 202 (11), 183 (12), 182 (100), 172 (6), 171 (6), 159, 146, 145, 134 (6), 118 (6), 91 (6), 92 (5), 79, 78, 77, 65, 58, 53, 41 et 39. |
| <i>t</i> -Butyl-4-pyridyl-3 | 230 (10), 215 (22), 202 (22), 201 (45), 182 (50), 169 (38), 168 (28), 146 (45), 135 (80), 120 (100), 118 (38), 100 (38), 92 (45), 79 (10), 78 (13), 77 (15), 71 (15), 65 (15), 44 (170), 41 (100). |
| Diméthyl-3,5-pyridyl-2 | 203 (15), 202 (100), 201 (7), 187 (3), 175 (7), 174 (58), 173 (65), 160 (3), 159 (15), 149 (3), 147 (6), 133 (3), 132 (7), 107 (8), 106 (25), 79 (18), 78 (6), 77 (18), 69 (3), 66 (5), 65 (5), 53 (10), 52 (4), 51 (5), 41 (5). |
| Diméthyl-3,5-pyridyl-4 | 202 (9), 187 (15), 174 (24), 173 (50), 161 (6), 160 (24), 159 (33), 146 (10), 145 (8), 144 (7), 133 (42), 132 (100), 118 (6), 117 (10), 107 (33), 106 (39), 79 (17), 78 (7), 77 (19), 65 (7), 55 (6), 53 (10), 52 (7), 51 (8), 42 (13), 41 (18), 40 (10). |
| Triméthyl-2,4,6-pyridyl-3 | 217 (18), 216 (100), 201 (4), 187 (3), 175 (11), 174 (15), 173 (15), 161 (3), 160 (13), 159 (12), 158 (9), 149 (6), 148 (53), 147 (44), 133 (4), 132 (7), 131 (5), 130 (4), 121 (8), 120 (24), 119 (3), 118 (3), 117 (4), 115 (3), 105 (4), 104 (4), 103 (3), 93 (5), 92 (3), 118 (3), 91 (10), 79 (11), 78 (7), 77 (18), 73 (4), 68 (26), 67 (4), 66 (5), 65 (7), 63 (5), 53 (7), 52 (5), 51 (8), 42 (12), 41 (14), 40 (7). |
| Diméthyl-2,4-thiazolyl-5 | 210 (4,5), 209 (11), 208 (100), 167 (13), 166 (14), 151, 150, 140 (15), 139 (14), 134 (4,5), 126, 113, 112, 110, 106, 98 (55), 83 (13), 71 (16,5), 68 (50), 59, 58, 55, 45, 44, 43, 42 (23,5), 41 (30), 40 (15), 39 (15). |

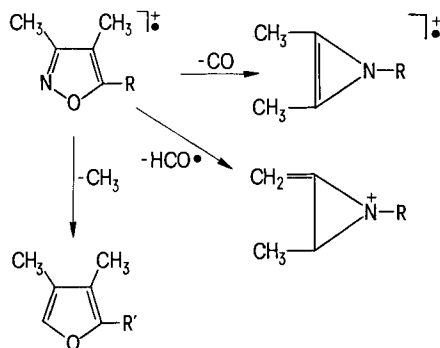
Schéma 4. Pour certains composés (R = *o*-, *m*- et *p*-(*t*-butylphényl), méthyl-2-isopropyl-5-phényl, pentaméthylphényl) la fragmentation débute par perte d'un radical méthyle suivie de la perte d'une molécule d'acétonitrile, pour d'autres (R = phényl, *o*-tolyl, *m*-tolyl, *p*-tolyl, méthyl-5-isopropyl-2-phényl, triméthyl-2,4,6-phényl), par perte directe d'acétonitrile.

Dans le cas des diméthyl-3,4-isoxazoles substitués par des groupements pyridyle, on ne retrouve pas toujours les ions **25** et **27** correspondants à la perte d'acétonitrile. On l'observe seulement dans le (pyridyl-3), le (méthyl-4-pyridyl-3) et le (triméthyl-2,4,6-pyridyl-3)-5-isoxazole ainsi que dans le (diméthyl-3,5-pyridyl-4)-4-isoxazole; l'intensité des ions est toutefois faible. Ces dérivés pyridiniques avec lesquels on observe toujours les ions de formule générale **26** ou **28** peuvent avoir cependant un

processus de fragmentation important, suivant le *Schéma 4*, bien que l'on n'observe pas les ions intermédiaires **25** ou **27** par suite de leur instabilité, en particulier quand R et R' sont des groupements pyridyle substitués ou non par des groupements alkyle.

Avec les pyridylisoxazoles, on trouve également deux autres modes généraux de rupture du cycle, principalement l'expulsion d'un radical formyle, mais aussi l'élimination d'oxyde de carbone (*cf. Schéma 5*).

Schéma 5



On observe ce type de fragmentation aussi dans les aryl-5-isoxazoles: perte d'un radical formyle dans les phényl-5-, tolyl-5- et triméthyl-2,4,6-phényl-5-isoxazoles et perte d'oxyde de carbone à partir de l'ion $M^+ - \text{CH}_3$ dans tous les cas excepté l'*o*-(*t*-butylphényl)-5- et les méthyl-2(5)-isopropyl-5(2)-phényl-5-isoxazoles.

Partie expérimentale

Réactifs. L' amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole (*Fluka AG*), le nitrite d'isoamyle (*Merck*), les hydrocarbures aromatiques, le thiophène (*Fluka*) et les pyridines (*Schuchardt, Aldrich ou Merck*) ont été utilisés sans purification. Le diméthyl-2,4-thiazole a été préparé par condensation du thioacétamide avec la bromacétone [32]. Rdt. : 75%, Eb. 145°/760 Torr.

Analyses. Les analyses chromatographiques en phase gazeuse (CPV.) ont été réalisées sur un appareil *Intersmat IGC 15*, à ionisation de flamme, équipé d'un intégrateur électronique *Vidar-Autolab*. Les colonnes suivantes ont été utilisées: *Colonne A*: Silicone SE 30 à 5% sur chromosorb W AW HMDS 80/100, de 2 m de long. Débit 25 ml/mn. Température 160 à 180°. Sur cette colonne, les temps de rétention des hydrocarbures normaux C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₆, C₁₈ et du diphényle utilisé comme témoin sont respectivement: 76, 93, 118, 207, 405 et 110 s. *Colonne B*: Apiézon L à 5% sur chromosorb W HMDS 60/80 imprégné de 3% de potasse. Longueur 2 m, débit 25 ml/mn. A 180°, le temps de rétention du diphényle est 160 s. *Colonne C*: Carbowax 20 M à 10% sur gas chrom Q 80/100. Longueur 1,40 m. Temps de rétention du diphényle 130 s. Dans le Tableau 6, nous avons rassemblé les volumes de rétention relatifs au diphényle de quelques dérivés du diméthyl-3,4-isoxazole.

Les analyses chromatographiques en couche mince (CCM.) ont été effectuées selon la technique de *Stahl*, avec l'appareillage *Desaga*, sur des couches de silicagel HF 254 + 366 (20 × 20 ou 5 × 20 cm). Avec le benzène comme éluant, les R_f des trois colorants du mélange test *Desaga* sont respectivement 0,11 (bleu), 0,22 (rouge) et 0,54 (jaune).

Les spectres RMN. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre *Perkin-Elmer R 32* dans le CDCl₃ ou le DMSO (d₆) avec le TMS comme référence interne (*cf. Tableau 7*).

Couplage CPV./SM. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre de masse *Varian Mat 111* (I = 270 μA, 80 eV) couplé avec un chromatographe *Varian Aerograph* modèle

1400 équipé de colonnes OV 225 ou PMPE à 3% (5', 1/8"). Température programmée de 150 à 250°: 6°/min.

Détermination des vitesses relatives de substitution homolytique par les radicaux diméthyl-3,4-isoxazolyl-5. Le mode opératoire est identique à celui utilisé avec les autres hétéroarylamines [1] [2].

Dans le cas de substrats solides tels que le tétraméthylbenzène et le pentaméthylbenzène, on utilise 0,1 mol de benzène pour 0,02 mol de substrat et l'acétonitrile (20 ml) comme solvant.

En série pyridinique, on remplace simplement le benzène par la pyridine.

Pour les analyses en CPV./SM. qui nécessitent des mélanges aussi propres que possible, on élimine les résines et les produits polaires lourds qui accompagnent toujours les aryl- et hétéroaryl-isoxazoles par filtration (sous vide) sur alumine (pour chromatographie sur colonne).

L'un de nous (S.T.) remercie le «Statens Naturvidenskabelige Forskningsråd» (Danmark) de lui avoir accordé une bourse de Post-Doctorat.

Les auteurs tiennent à remercier: le Dr Dou, pour l'interprétation de certains spectres RMN., M. Archavlis, pour l'enregistrement de ces spectres, Mme Charlot du centre de couplage CPV./SM. pour l'enregistrement des spectres de masse, M. Faure, pour l'enregistrement du spectre ¹³C-RMN. et Mme Vernin, pour sa collaboration dans les analyses chromatographiques.

Applications synthétiques. – *Iodo-5-diméthyl-3,4-isoxazole.* 11,5 g (0,1 mol) d' amino-5-isoxazole sont additionnés sous agitation de 250 ml d'acétonitrile et de 13 g d'iode. Au mélange porté à 50–60°, on ajoute par petites portions 20 g de nitrite d'isoamyle. La réaction démarre violemment et on la laisse s'entretenir d'elle-même pendant toute l'addition du nitrite. Après toute une nuit à temp. ambiante, l'acétonitrile est chassé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est repris à l'eau chaude (200 ml) contenant un peu d'hyposulfite de sodium pour éliminer l'excès d'iode, puis entraîné à la vapeur. On extrait l'iodo-5-isoxazole à l'éther de pétrole et après évaporation de ce dernier, on récupère un produit solide jaunâtre. F. 86–88°. Rdt.: 30%. CCM.: Rf 0,35. – RMN. (cf. Tableau 7). – SM. (cf. Tableau 8).

Phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole. On opère comme précédemment à partir de 0,1 mol d'amine et 300 ml de benzène. La réaction terminée, on élimine le benzène et les parties volatiles (constituées en majeure partie par l'alcool isoamylique) à l'évaporateur rotatif. Le produit brut (11 g) comporte en CPV. (colonne A, 200°) une fraction lourde (sortant après le diphenyle) dont la composition est la suivante:

| Pics n° | $\alpha_r^a)$ | % | Rdt. ^{b)} | Rf ^{c)} |
|---------|---------------|------|--------------------|------------------|
| 1 | 1,56 | 74 | 45% | 0,30 |
| 2 | 3,1 | 10,4 | | |
| 3 | 4,1 | 2,6 | 11% | 0,20–0,30 |
| 4 | 4,7 | 13 | | |

a) Volumes de rétention relatifs au diphenyle.

b) Les pics 2, 3 et 4 ne sortent pas sur la colonne C.

c) Déterminé avec le diphenyle comme étalon interne.

d) Elué avec le benzène, le produit à 0,25 absorbe fortement à 366 nm. CPV./SM. (Colonne OV 225, temp. programmée de 145° à 250°, 6°/min).

Pic n° 1: M^+ à 173 correspondant au phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole (cf. Tableau 8); Pic n° 2: 218 (M^+ , 8), 188 ($M^+ - NO$, 6), 161 (40), 146 (14), 145 (16), 144 (24), 135 (18), 134 (20), 117 (22), 105 (14), 104 (6C), 90 (14), 79 (20), 77 (44), 55 (10), 51 (22), 50 (26), 44 (50), 43 (100), 42 (50), 41 (70); Pic n° 3: trop faible pour être analysé; Pic n° 4: 219 (16), 218 (M^+ , 100), 189 (12), 188 (30), 173 (12), 172 (10), 171 (8), 150 (30), 144 (16), 131 (20), 130 (12), 120 (32), 119 (24), 105 (28), 104 (45), 103 (80), 96 (20), 92 (16), 91 (20), 77 (56), 76 (48), 68 (48), 65 (22), 55 (28), 44 (100), 43 (44), 42 (100), 41 (76).

Le produit brut traité par l'acétone permet de récupérer par filtration un produit solide jaunâtre (200 mg) F. 194–196° dont le volume de rétention relatif, le Rf et le spectre de masse sont identiques à ceux du pic n° 4 du mélange précédent. Il présente en UV. deux bandes d'ab-

sorption à 230 et à 315 nm et son spectre RMN. (cf. Tableau 7) est caractéristique d'un isomère *p.* (**14**), ce qui permet d'attribuer respectivement les pics 2 et 3 à des isomères *o.* (**13**) et *m.*-**14**.

Lorsque le produit brut résultant de la décomposition aprotique de l' amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole dans le benzène est entraîné à la vapeur d'eau, on obtient, outre le phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole, un nouveau produit de masse 189 (représentant 17% par rapport au précédent) avec des fragments importants $M^+ - 1$ et $M^+ - 55$ (100), $R_f = 0,45$, $\alpha_r = 1,8$ (colonne A à 200°). Ce produit résulte de l'hydrolyse des substances **13** et **14**.

Le phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole est finalement séparé des impuretés qui l'accompagnent, soit par CPV. préparative (*Fractovap* Modèle GP, sur silicone SE 30 à 10%, sur chromosorb P 45-60 mesh à 200-220°), soit par chromatographie préparative sur plaques de silice.

Le phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole a également été préparé avec un rendement de 40%, par décomposition photochimique (48 h, lampe PQ 150 W) de l'iodo-5-diméthyl-3,4-isoxazole (10^{-3} mol) dans 300 ml de benzène selon un mode opératoire identique à celui utilisé pour la synthèse du phényl-2-thiazole à partir de l'iodo-2-thiazole [5a] avec cette différence que, cette fois, nous n'avons pas observé la formation d'isomères.

Nitration du phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole. On place 0,01 mol (1,73 g) de phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole dans 6 ml d'acide sulfurique concentré. Au mélange refroidi dans l'eau glacée, on verse goutte à goutte 1 g d'acide nitrique fumant dans 5 ml d'acide sulfurique concentré. Après $1/2$ h, le mélange réactionnel est versé sur de la glace pilée et de l'eau. Le précipité jaune formé est essoré puis séché. Rdt. brut 85%.

L'analyse du mélange en CPV. sur une colonne de silicone SE 30 à 210° donne trois pics dont les volumes de rétention relatifs au phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole et les proportions relatives sont respectivement $\alpha_r = 2,0$ *ortho* (23%), 2,8 *méta* (16%) et 3,1 *para* (61%). Le couplage CPV./SM. indique en effet trois isomères de masse 218. Ce mélange recristallisé dans l'éthanol/chloroforme 10:1 fournit exclusivement l'isomère *para* (pic n° 3) F. 194-196°, dont toutes les caractéristiques physico-chimiques sont identiques à celles du produit **14** isolé lors de la préparation du phényl-5-diméthyl-3,4-isoxazole.

(Diméthyl-3,5-pyridyl-2)-5-diméthyl-3,4-isoxazole. 5,6 g d' amino-5-diméthyl-3,4-isoxazole sont placés sous agitation dans 107 g (1 mol) de diméthyl-3,5-pyridine. Au mélange porté à 60°, on ajoute goutte à goutte 7 g de nitrite d'isoamyle, on laisse 1 h à cette température, puis toute une nuit à température ambiante. La diméthyl-3,5-pyridine, l'alcool isoamylique et les autres produits volatils sont ensuite éliminés sous vide dans l'évaporateur rotatif. Le résidu est repris dans 500 ml d'éther (il reste après cette extraction 3 g de résines insolubles). La solution étherée est séchée puis évaporée à sec. Le résidu recristallisé dans le méthanol fournit 3 g (26%), d'un produit F. 160-162° dont les caractéristiques physico-chimiques sont les suivantes. CCM. SiO₂ HF 254+366. CHCl₃/MeOH 20:1, $R_f = 0,70$. CPV. Carbowax 20 M à 160°, $\alpha_r = 7,0$. - ¹H-RMN. (cf. Tableau 7). - ¹³C-RMN. (NV 14): 4 Me à 12,2, 17,9, 18,4 et 23,1 ppm; 5 C du cycle pyridinique à 111,0, 122,6, 124,1, 133,8 et 136,2 ppm; 3 C du cycle isoxazolique à 146,9, 158,6 et 160,3. - IR. (*Perkin Elmer* 237): Les principales bandes d'absorption en cm⁻¹ sont à 2980 *m*, 2910 *m*, 1650 *FF*, 1575 *f*, 1540 *m*, 1480 *F* et 1380 *m*. - UV. (*Carry* Modèle 14, éthanol): 254 nm ($\epsilon = 12,500$), 262 nm ($\epsilon = 12,500$), $\lambda = 345$ nm ($\epsilon = 10,700$). Quant à la solution méthanolique, elle contient, outre le produit précédent, son isomère de position en 4 et un produit secondaire de même masse que les précédents. - SM. (cf. Tableau 8).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Partie XII, Hétéroarylation du thiophène, G. Vernin, J. Metzger & C. Parkányi, J. org. Chemistry 40, 3183 (1975).
- [2] G. Vernin, H. J. M. Dou & J. Metzger, Tetrahedron 30, 4180 (1974) (X).
- [3] L. Benati & M. Tiecco, Boll. Sci. Fac. chim. Ind. Bologna 24, 225 (1966).
- [4] R. Jauffred, Thèse Spécialité Marseille 1972.
- [5] a) G. Vernin, R. Jauffred, H. J. M. Dou & J. Metzger, J. chem. Soc. B 1970, 1678; b) G. Vernin, R. Jauffred, C. Ricard, H. J. M. Dou & J. Metzger, J. chem. Soc. Perkin II 1972, 1145; c) G. Vernin, H. J. M. Dou, M. A. Lebreton & J. Metzger, Bull. Soc. chim. France 1974, 1085; d) G. Vernin, H. J. M. Dou & J. Metzger, J. chem. Soc., Perkin II 1973, 1093.

- [6] a) *G. Vernin, J. C. Poite, H. J. M. Dou & J. Metzger*, Bull. soc. chim. France 1972, 3157;
b) Bull. soc. chim. France 1973, 1822.
- [7] *G. Martelli, P. Spagnolo & M. Tiecco*, J. chem. Soc. (B) 1968, 901.
- [8] *G. Vernin, H. J. M. Dou & J. Metzger*, Bull. soc. chim. France 1974, 1079.
- [9] *G. Vernin, H. J. M. Dou & J. Metzger*, C. r. hebd. séances Acad. Sci. 280, 389 (1975).
- [10] *Hwang Shu*, Acta chir. Sinica 25, 171 (1959); *J. I. G. Cadogan*, J. chem. Soc (B) 1962, 4257;
J. I. G. Cadogan, D. A. Roy & J. M. Smith, J. chem. Soc. 1966, 2150.
- [11] *Hodgson & Kerskov*, J. chem. Soc. 1930, 2784.
- [12] *L. Friedman & J. F. Chlebowski*, J. org. Chemistry 33, 1633, (1968).
- [13] *G. S. Hammond*, J. Amer. chem. Soc. 72, 3737 (1950).
- [14] *R. H. Wiley*, Organic Chemistry, Ed K. Gilman, Wiley, N. Y. 1953, IV, 811; *R. A. Barnes*, Heterocyclic Compounds, Vol. 5, Ederfield, p. 452.
- [15] *G. Vernin*, Les réactions d'hétéroarylation en série aromatique et hétérocyclique, *Partie IV*, Bull. soc. Chim. France 1976, à paraître.
- [16] *R. N. Butler*, Chem. Rev 75 (2), 241 (1975).
- [17] *H. Reimlinger, A. Van Overstraeten & H. G. Viehe*, Chem. Ber 94, 1036 (1961); *D. G. Farnum & P. Yates*, Chemistry Ind. 1960, 659.
- [18] *H. Gehlen & J. Dost*, Liebigs Ann. Chem. 655, 144 (1963); *M. Hauser*, J. org. Chemistry 29, 3449 (1964).
- [19] *R. N. Butler & F. L. Scott*, J. org. Chemistry 32, 1224 (1967).
- [20] *J. Goerdeler & M. Roegler*, Chem. Ber. 103, 112 (1970).
- [21] *J. Goerdeler, K. Deselciers & A. Ginsberg*, Chem. Ber. 93, 963 (1960).
- [22] *P. Grammaticakis*, Bull. Soc. chim. France 1958, 480.
- [23] *W. G. Filby & K. Gunter*, Z. Naturforsch 28b, 377 (1973).
- [24] *G. H. Williams*, Homolytic Aromatic Substitution, Pergamon Press, New York 1960; *G. H. Williams*, Chemistry Ind 1967, 1285; *D. H. Hey*, Advances in Free radical chemistry, Logos Press, London 2, 47 (1968); idem, Bull. soc. chim. France 4, 1591 (1968).
- [25] *J. R. Shelton & C. W. Uzelmeier*, J. Amer. chem. Soc. 1966, 5221.
- [26] *G. Vernin, H. J. M. Dou & J. Metzger*, Bull. Soc. chim. France 12, 4514 (1967).
- [27] *Mme G. Filippi, H. J. M. Dou, G. Vernin & J. Metzger*, J. heteroc. Chemistry 10, 259 (1973).
- [28] *E. Kováts*, Helv. 41, 1915 (1958).
- [29] *G. Vernin, J. C. Poite, C. Riou, H. J. M. Dou & J. Metzger*, Bull. Soc. Chim. France 5, 1822 (1973).
- [30] *M. Ohashi, H. Kamachi, H. Kakisawa, A. Tatematsu, H. Yoshizmi & H. Nakata*, Tetrahedron Letters 1968, 379; *ibid*, Org. Mass. Spectrom, 2, 195 (1969).
- [31] *J. H. Bowie, R. K. M. R. Kallury & R. G. Cooks*, Austr. J. Chemistry 22, 563 (1969).
- [32] *R. P. Kurkijy & E. V. Brown*, J. Amer. chem. Soc. 34, 5778 (1952); *A. Babadjamian*, Thèses Sciences, Marseille 1972.
-