

117. Préparation de quelques 4-nitroisoxazoles à partir de pseudonitrosites de cétones éthyléniques du type chalcone

par Jean-Pierre Hauff, Jacques Tuillon et Roger Perrot

Faculté des Sciences, rue Mégevand 32, F-25030 Besançon

(7.1X.77)

The Synthesis of some 4-Nitroisoxazoles from Pseudonitrosites of Chalcones

Summary

The action of dinitrogen trioxide with α, β -unsaturated ketones of the chalcone type leads to pseudonitrosites (*Table 1*) which are cyclized to 4-nitro-3,5-diarylisoxazoles (*Table 2*).

L'action de l'oxyde d'azote (III) sur les oléfines a été beaucoup étudiée mais seul *Wieland* a abordé l'étude des cétones α -éthyléniques [1] [2]: par action de l'oxyde d'azote (III) sur le benzylidène-propionate de méthyle, la benzylidène-acétone, l'anisylidène-acétone, l'anisylidène-acétophénone, il obtient des composés nitrositrés bimoléculaires, les pseudonitrosites. Par contre, d'autres cétones éthyléniques, entre autres la benzylidène-acétophénone ou chalcone et la *p*-nitrobenzylidène-acétophénone, ne donnent pas de pseudonitrosites [1].

Pour cette raison nous avons repris l'action de N_2O_3 sur la chalcone et quelques dérivés substitués surtout en position 4 et 4'. Nous avons obtenu des pseudonitrosites (**1-9**) avec les chalcones monosubstituées en position 4 ou 4' (sauf avec la nitro-4-chalcone) et la méthoxy-2-chalcone (*Tableau 1*), mais non avec les chalcones disubstituées étudiées: la dichloro-4,4'-chalcone ne réagit pas; la chloro-4'-nitro-4-chalcone et la chloro-4'-méthoxy-4-chalcone donnent une huile jaune; la diméthyl-4,4'-chalcone donne néanmoins un peu de pseudonitrosite souillé, entre autre, par de l'oléfine de départ.

L'étude spectrale IR. montre que nous avons bien obtenu des composés nitrositrés bimoléculaires renfermant un groupement dioxodiazénique *trans* ou *bis*-nitroso ($\tilde{\nu}(\text{NO dimère})$ vers 1200 cm^{-1}) [4]. Pour déterminer la position du groupement nitro dans les pseudonitrosites nous les avons réduits par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Habituellement la réduction des pseudonitrosites conduit à des monoamines dont les groupements amino correspondent aux groupements nitro [5]. D'après *Dornov et al.* [6] on peut obtenir également une diamine ou deux monoamines par coupure.

Nous avons fait réagir LiAlH_4 sur les pseudonitrosites selon *Nystrom* [7]. Dans la plupart des cas il y a coupure de la liaison C, C de $=\text{CH}-\text{CO}-$ et élimi-

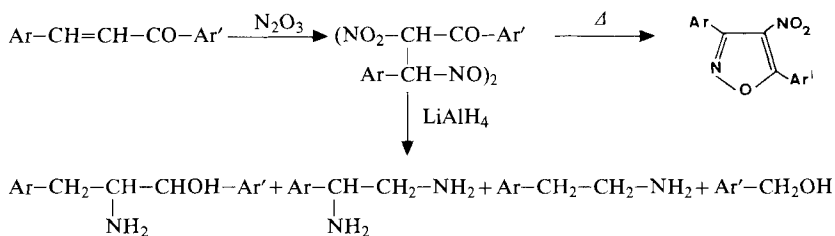
Tableau 1

Pseudonitrosites dimères	Rdt. F. (°C) %	$\bar{\nu}(\text{CO})$ cm^{-1}	$\bar{\nu}(\text{NO})$ cm^{-1}	$\bar{\nu}_s(\text{NO}_2)$ cm^{-1}	$\bar{\nu}_{as}\text{NO}_2$ cm^{-1}
1 $(\text{NO}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ $\quad \quad \quad $ $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{NO})_2$	42 101-103° (déc.)	1698	1202	1370	1566
2 $(\text{NO}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ $\quad \quad \quad $ $p\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{NO})_2$	32 109-110° (déc.) 111-112° [2]	1692	1198	1365	1558
3 $(\text{NO}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ $\quad \quad \quad $ $p\text{-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{NO})_2$	26 111-112° (déc.)	1685	1196	1364	1550
4 $(\text{NO}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ $\quad \quad \quad $ $p\text{-Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{NO})_2$	34 100-101° (déc.)	1691	1200	1360	1560
5 $(\text{NO}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ $\quad \quad \quad $ $p\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{NO})_2$	36 101-102° (déc.)	1692	1195	1372	1560
6 $(\text{NO}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ $\quad \quad \quad $ $o\text{-CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{NO})_2$	38 114-117° (déc.)	1695	1198	1370	1567
7 $(\text{NO}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3\text{-}p$ $\quad \quad \quad $ $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{NO})_2$	36 105-106° (déc.)	1685	1185	1362	1558
8 $(\text{NO}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3\text{-}p$ $\quad \quad \quad $ $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{NO})_2$	17 110-113° (déc.)	1680	1200	1365	1565
9 $(\text{NO}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl-}p$ $\quad \quad \quad $ $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{NO})_2$	20 110-112° (déc.)	1690	1200	1365	1560

nation du groupement *bis*-nitroso avec formation d'alcools du type benzylique et des amines du type β -phényléthylamine [8].

Avec le pseudonitrosite de l'éthoxy-4-chalcone nous obtenons essentiellement l'amino-2-(éthoxy-4-phényl)-3-phényl-1-propanol-1 (**10**) et très peu d'alcool benzylique et d'éthoxy-4-phényléthylamine. Ici nous n'avons qu'élimination du groupement *bis*-nitroso. Par réduction du dérivé de la méthoxy-2-chalcone on obtient de l'alcool benzylique et une diamine, la β -amino, β -(méthoxy-2-phényl)éthylamine (**11**) caractérisée par son dérivé *N, N'*-dibenzoylé [8].

D'après ces résultats, le groupement nitro se fixe sur l'atome de carbone situé en *a* de la fonction carbonyle. Cette orientation de l'addition de l'oxyde d'azote (III) s'explique aussi bien par le mécanisme radicalaire de *Shechter* [9] que par le mécanisme ionique de *Levy & Scaife* [10] suggérant l'addition du cation nitronium et de l'anion hyponitrite monomère.



A partir des pseudonitrosites, il est généralement possible d'obtenir des produits cyclisés: furoxanes, déhydropyrrolidones et isoxazoles. Dans le cas des pseudonitrosites de cétones éthyléniques du type chalcone il est impossible d'obtenir des déhydropyrrolidones car les pseudonitrosites ne possèdent pas de groupement alkyle voisin du carbonyle. Par cyclisation nous pensions obtenir soit des furoxanes soit des isoxazoles. Habituellement les isoxazoles sont préparés par action de l'hydroxylamine [11] ou du chlorure d'hydroxylaminium [12] sur des composés carbonylés, sur des aldéhydes acétyléniques ou par cyclo-addition dipolaire-1,3- de l'oxyde de benzonitrile sur un composé acétylénique [13]. Seul *Wieland* a obtenu quelques isoxazoles [1] [2] à partir des produits de l'action de N_2O_3 sur la méthoxy-4-chalcone (**2**), la benzylidène-acétone et la nitro-4-chalcone.

Par chauffage dans l'éthanol à reflux nous avons transformé les pseudonitrosites en diaryl-3,5-nitro-4-isoxazoles **12-19** (Tableau 2). Le pseudonitrosite de la méthoxy-2-chalcone (**6**) n'a pas donné d'isoxazole.

Tableau 2

Composés	$\bar{\nu}_{as}(\text{NO}_2)$	$\bar{\nu}_s(\text{NO}_2)$	$\bar{\nu}(\text{C}=\text{N})$	$\bar{\nu}(\text{C}=\text{C})$	Autres bandes
Nitro-4-diphényl-3,5-isoxazole (12)	1517 1520 [14]	1362	1612	1574-1583	1182, 1153, 1020, 940, 876
(Méthoxy-4-phényl)-3-nitro-4-phényl-5-isoxazole (13)	1515	1360	1612	1572-1585	1174, 1156, 1028, 942, 882
(Méthyl-4-phényl)-3-nitro-4-phényl-5-isoxazole (14)	1515	1365	1600	1565-1574	1182, 1146, 1018, 938, 898
(Chloro-4-phényl)-3-nitro-4-phényl-5-isoxazole (15)	1535 1540 [14]	1365	1615	1585-1590	1184, 1156, 1020, 943, 876
(Ethoxy-4-phényl)-3-nitro-4-phényl-5-isoxazole (16)	1512	1360	1610	1570-1580	1172, 1155, 1034, 940, 895
(Méthyl-4-phényl)-5-nitro-4-phényl-3-isoxazole (17)	1520	1360	1615	1565-1575	1185, 1150, 1020, 940, 885
(Méthoxy-4-phényl)-5-nitro-4-phényl-3-isoxazole (18)	1518	1358	1608	1575-1590	1174, 1150, 1024, 940, 880
(Chloro-4-phényl)-5-nitro-4-phényl-3-isoxazole (19)	1530	1366	1615	1565-1574	1184, 1168, 1012, 942, 875
Diphényl-3,5-isoxazole ^{a)}	-	-	1610-16	1570-1592	1160, 1157, 1044, 948, 820

^{a)} A titre de comparaison.

Seuls le nitro-4-diphényl-3,5-isoxazole (**12**) et le (chloro-4-phényl)-3-nitro-4-phényl-5-isoxazole (**15**) ont été préparés par action du chlorure de l'acide benzo-hydroximique ou de l'acide *p*-chlorobenzohydroximique sur l' ω -nitroacétophénone [14].

Avant de faire une étude spectrale de nos produits, nous avons essayé de réduire le nitro-4-diphényl-3,5-isoxazole, d'accès le plus facile, pour montrer que le groupement nitro était conservé au cours de la cyclisation. Nous avons obtenu l' amino-4-diphényl-3,5-isoxazole (**20**) [14].

Les spectres IR. des isoxazoles que nous avons préparés, semblables à ceux obtenus par *Katritzky & Boulton* [15] pour d'autres isoxazoles, montrent la conservation du groupe nitro pendant la cyclisation et la disparition du groupement carbonyle. Ceci est confirmé par un spectre ^{13}C -RMN. Les produits de cyclisation des pseudonitrosites des chalcones sont donc bien des isoxazoles et non des furoxanes.

Partie expérimentale

Les spectres IR. ont été enregistrés à l'aide d'un appareil *Beckmann* IR. 9. Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire. Les analyses (C, H, N) ont été faites au *C.N.R.S. Thiais*, ou dans notre laboratoire sur un analyseur élémentaire *Perkin-Elmer*, 240.

Méthodes générales. - *Action de l'oxyde d'azote(III)*. N_2O_3 est préparé suivant *Klamann et al.* [3] en mélangeant des volumes égaux de monoxyde d'azote et d'air enrichi à 25% d'oxygène. Le mélange gazeux est noyé dans des solutions ou des suspensions de chalcones dans l'éther anhydre, l'éther de pétrole ou un mélange de ces solvants avec du THF ou du CCl_4 entre 14 et 21°. Le plus souvent un solide blanc se sépare. Parfois l'oléfine de départ et son dérivé sont peu solubles dans le solvant. On peut alors, par un examen attentif, déceler un changement d'aspect du solide en suspension. Les pseudonitrosites sont difficiles à isoler à l'état pur. Ils ne peuvent être cristallisés dans un solvant.

Réduction des pseudonitrosites selon Nystrom [7]. Le pseudonitrosite, partiellement dissous dans 100 cm^3 de THF, est ajouté lentement à une suspension de 6 g de LiAlH_4 dans 200 cm^3 d'éther anhydre. On chauffe 10 à 15 h à 50°, hydrolyse puis essore et lave plusieurs fois à l'éther le précipité d'hydroxyde d'aluminium. Le filtrat étheré contenant l'amine est acidifié par HCl 2N. On sépare la phase étherée qui contient la partie non salifiée. Après avoir chassé l'éther on identifie un alcool du type benzylique par chromatographie sur une couche mince (benzène/acétate d'éthyle 50:50). La solution aqueuse contient le chlorhydrate de l'amine. On rend la solution alcaline. L'amine est extraite à l'éther, la phase organique séchée sur Na_2SO_4 puis distillée. L'amine est ensuite transformée en chlorhydrate et en dérivé benzoylé.

Préparation des nitro-4-isoxazoles. 3 g de pseudonitrosites sont introduits dans 50 cm^3 d'éthanol puis chauffés à reflux pendant 1 h environ. Le solide s'est dissous peu à peu en donnant une solution jaune. Par refroidissement l'isoxazole précipite sous l'aspect d'un solide blanc floconneux.

Données analytiques des composés obtenus. - Dimère du pseudonitrosite de la chalcone (1).

$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$ (568) Calc. C 63,38 H 4,22 N 9,86% Tr. C 63,52 H 4,28 N 9,61%

Dimère du pseudonitrosite de la méthoxy-4-chalcone (2).

$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{10}$ (628) Calc. C 61,14 H 4,46 N 8,91% Tr. C 61,13 H 4,53 N 8,55%

Dimère du pseudonitrosite de la méthyl-4-chalcone (3).

$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_8$ (596) Calc. C 64,42 H 4,69 N 9,39% Tr. C 64,70 H 4,76 N 9,27%

Dimère du pseudonitrosite de la chloro-4-chalcone (4).

$C_{30}H_{22}N_4O_8Cl_2$ (637) Calc. C 56,51 H 3,46 N 8,80% Tr. C 56,38 H 3,41 N 7,54%

Dimère du pseudonitrosite de l'éthoxy-4-chalcone (5).

$C_{34}H_{32}N_4O_{10}$ (656) Calc. C 62,19 H 4,88 N 8,54% Tr. C 62,26 H 4,92 N 8,00%

Dimère du pseudonitrosite de la méthoxy-2-chalcone (6).

$C_{32}H_{28}N_4O_{10}$ (628) Calc. C 61,14 H 4,46 N 8,91% Tr. C 61,28 H 4,48 N 8,10%

Dimère du pseudonitrosite de la méthyl-4'-chalcone (7).

$C_{32}H_{28}N_4O_8$ Calc. C 64,42 H 4,69 N 9,39 O 21,48%
(596) Tr. ,, 64,40 ,, 4,66 ,, 9,20 ,, 21,11%

Dimère du pseudonitrosite de la méthoxy-4'-chalcone (8).

$C_{32}H_{28}N_4O_{10}$ (628) Calc. C 61,14 H 4,46 N 8,91% Tr. C 61,27 H 4,59 N 8,16%

Dimère du pseudonitrosite de la chloro-4'-chalcone (9).

$C_{30}H_{22}Cl_2N_4O_8$ (637) Calc. C 56,51 H 3,46 N 8,80% Tr. C 56,40 H 3,46 N 7,31%

Réduction du pseudonitrosite de l'éthoxy-4-chalcone (5) en amino-2-(éthoxy-4-phényl)-3-phényl-1-propanol-1 (10). Chlorhydrate, F. 124-124,5°.

$C_{10}H_{16}ClNO$ Calc. C 59,55 H 7,94 Cl 17,61 N 6,94%
(201.5) Tr. ,, 59,86 ,, 8,00 ,, 17,40 ,, 6,76%

Dérivé benzoylé F. 198-199°.

$C_{24}H_{25}NO_3$ (375) Calc. C 76,80 H 6,66 N 3,73% Tr. C 76,66 H 6,73 N 3,64%

Réduction du pseudonitrosite de la méthoxy-2-chalcone (6) en diamino-1-méthoxy-2-phényléthane (11). Dérivé dibenzoylé, F. 193-196°.

$C_{23}H_{22}N_2O_3$ (374) Calc. C 73,79 H 5,88 N 7,48% Tr. C 73,37 H 5,89 N 7,12%

Diphényl-3,5-nitro-4-isoxazole (12). F. 174-175° [Litt. 174-176° [14]].

$C_{15}H_{10}N_2O_3$ Calc. C 67,66 H 3,75 N 10,52 O 18,04%
(266) Tr. ,, 67,46 ,, 4,00 ,, 10,63 ,, 18,08%

(Méthoxy-4-phényl)-3-nitro-4-phényl-5-isoxazole (13). F. 124-125°.

$C_{16}H_{12}N_2O_4$ (296) Calc. C 64,86 H 4,05 N 9,45% Tr. C 65,02 H 4,15 N 9,45%

(Méthyl-4-phényl)-3-nitro-4-phényl-5-isoxazole (14). F. 153-154°.

$C_{16}H_{12}N_2O_3$ (280) Calc. C 68,57 H 4,28 N 10,00% Tr. C 68,47 H 4,20 N 9,95%

(Chloro-4-phényl)-3-nitro-4-phényl-5-isoxazole (15). F. 169° [Litt. 165° [14]].

$C_{15}H_9ClN_2O_3$ (300,5) Calc. C 59,90 H 2,99 N 9,31% Tr. C 59,83 H 2,97 N 9,28%

(Éthoxy-4-phényl)-3-nitro-4-phényl-5-isoxazole (16). F. 139,5-140,5°.

$C_{17}H_{14}N_2O_4$ (310) Calc. C 65,80 H 4,51 N 9,03% Tr. C 65,88 H 4,53 N 9,01%

(Méthyl-4-phényl)-5-nitro-4-phényl-3-isoxazole (17). F. 136-137°.

$C_{16}H_{12}N_2O_3$ (280) Calc. C 68,57 H 4,28 N 10,00% Tr. C 68,47 H 4,20 N 9,95%

(Méthoxy-4-phényl)-5-nitro-4-phényl-3-isoxazole (18). F. 111-112°.

$C_{16}H_{12}N_2O_4$ (296) Calc. C 64,86 H 4,05 N 9,45% Tr. C 64,73 H 4,05 N 9,37%

Nitro-4-(chloro-4-phényl)-5-phényl-3-isoxazole (19). F. 164-165°.

$C_{15}H_9ClN_2O_3$ (300,5) Calc. C 59,90 H 2,99 N 9,31% Tr. C 59,87 H 2,99 N 9,32%

Amino-4-diphényl-3,5-isoxazole (20). F. 119-123° [Litt. 123-124° [14]].

$C_{15}H_{12}N_2O$ (236) Calc. C 76,27 H 5,06 N 11,82% Tr. C 76,63 H 5,12 N 11,61%

BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. Wieland, Liebigs Ann. Chem. 328, 224 (1903); *ibid.* 329, 248 (1903).
- [2] H. Wieland & S. Bloch, Liebigs Ann. Chem. 340, 65 (1905).
- [3] D. Klamann, W. Koser, P. Weyerstahl & M. Fligge, Chem. Ber. 98, 1831 (1965).
- [4] B. G. Gowenlock & W. Lüttke, Quaterly Rev. 12, 321 (1958).
- [5] J. Tuaille & R. Perrot, 88^e Congrès de l'A.F.A.S. Besançon, Résumé des communications p. 144; J. Tuaille, Thèse Sciences Besançon 1973.
- [6] A. Dornow, K.J. Fust & H. D. Jordan, Chem. Ber. 90, 2125 (1957).
- [7] R. F. Nystrom & W.J. Brown, J. Amer. chem. Soc. 70, 3738 (1948).
- [8] J. P. Hauff, Thèse de spécialité, Besançon 1976.
- [9] H. Shechter & F. Conrad, J. Amer. chem. Soc. 75, 5610 (1953); H. Shechter & D.E. Ley, Chemistry & Ind. 1955, 535; H. Shechter, Record of Chemical Progress vol. 25 n^o 1, 55-76 (1964).
- [10] N. Levy & C.W. Scaife, J. chem. Soc. 1946, 1093-1104; N. Levy, C.W. Scaife & A.E. Wilder-Smith, J. chem. Soc. 1948, 52; N. Levy, H. Baldock & C.W. Scaife, J. chem. Soc. 1949, 2627.
- [11] L. Claisen, Ber. deutsch. chem. Ges. 36, 3665 (1903).
- [12] L. Claisen, Ber. deutsch. chem. Ges. 24, 3900 (1891); H.B. Hill & J.J. Torrey, J. Amer. chem. Soc. 22, 92 & 106 (1899); G. T. Morgan & H. Burgess, J. chem. Soc. 1921, 699.
- [13] G. Lo Vecchio & P. Monforte, Gazz. chim. ital. 86, 399 (1957).
- [14] V. Dal Piaz, S. Pinzanti & P. Lacrimini, Synthesis 10, 664 (1975).
- [15] A.R. Katritzky & A.J. Boulton, Spectrochim. Acta 17, 238-247 (1961).