

Christian Bellec*, Daniel Bertin**, Roger Colau***,
Stéphane Deswarte*, Pierre Maitte* et Claude Viel***

*Laboratoire de Chimie des Hétérocycles et **Laboratoire de Chimie Générale,
Université Pierre et Marie Curie 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France

***CERCOA-CNRS-2, rue H. Dunant, 94320 Thiais, France

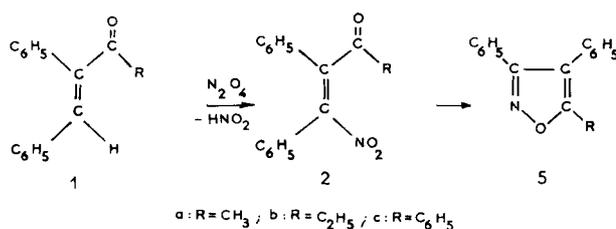
Reçu le 15 Mars 1979

La nitration par le peroxyde d'azote d' α -acylstilbènes conduit aux α -acyl β -nitro stilbènes correspondants. Ceux-ci, par réduction chimique ou électrochimique en milieu acide, conduisent, avec de bons rendements, à des isoxazoles trisubstitués.

J. Heterocyclic Chem., **16**, 1657 (1979).

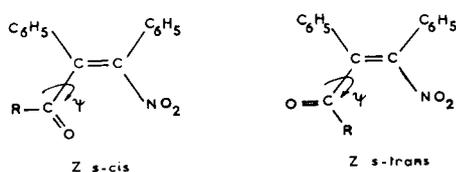
Nous avons montré précédemment (1) que la nitration par le peroxyde d'azote des α -cyano et α -nitro stilbènes conduit aisément aux α -cyano β -nitro et α , β -dinitrostilbènes correspondants. Cette méthode a été généralisée avec succès à des α -cyanostyrènes (2). Nous l'avons adaptée aux α -acyl stilbènes 1. Elle conduit à une série de composés nouveaux: les α -acyl β -nitrostilbènes 2 (Figure 1).

Figure 1



Nous avons cherché à déterminer leur configuration par la mesure des moments électriques. Du fait de la présence du groupe carbonyle, au problème d'isomérisation *E* ou *Z* se superpose un problème de conformation, les liaisons C = O et C = C pouvant être en *s-cis* ou *s-trans* par rapport à la liaison C-C (figure 2).

Figure 2



Les moments électriques mesurés sont respectivement 5,60 D pour 2a et 5,49 D pour 2b et 2c. La comparaison des moments calculés (tableau 1) et expérimentaux montre que la configuration *E* ne peut être retenue. Les moments théoriques des conformations *E*, *s-cis* et *E*, *s-trans* sont au plus égaux à 3,2 D, sauf dans le cas très improbable d'une molécule entièrement plane pour laquelle le moment pour-

rait être de 3,9 D. La géométrie correspondant le mieux aux résultats expérimentaux est la configuration *Z* avec une torsion ψ pouvant atteindre 50° par rapport à la position *s-trans*.

Nous avons obtenu des amino-5 isoxazoles par réduction électrochimique des α -cyano β -nitrostyrènes (2). Au vu de ces résultats, il était raisonnable de penser que la réduction des nitrocétones éthyléniques 2 conduirait à des isoxazoles trisubstitués.

Par polarographie en milieu hydroorganique tamponné acide (par exemple pH = 1,2) 2c présente deux vagues, chacune de hauteur voisine de 4 Faraday et dont les potentiels de demi-vague sont respectivement -0,18 V et -0,80 V. Ces deux caractéristiques permettent d'attribuer la vague la plus réductible au motif nitré éthylénique par comparaison d'une part avec l' α -cyano β -nitrostilbène (0,0 V et -0,80 V) dans des conditions voisines, d'autre part avec la benzalacétophénone (-0,57 V et -1,00 V) pour laquelle la double liaison éthylénique se réduit avant la fonction carbonyle (3).

La seconde vague présente des caractéristiques proches de la seconde vague du cyanonitrostilbène, elle est donc, comme cette dernière, attribuée à la réduction de l'oxime protonée.

Afin de confirmer ces hypothèses et d'identifier le produit de réduction, nous avons effectué des électrolyses à un potentiel contrôlé correspondant au palier de la première vague ($E = -0,50$ V).

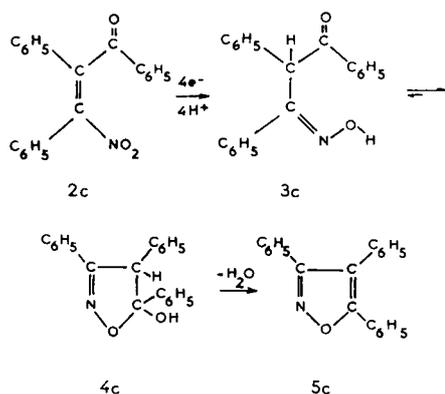
Lors des électrolyses, nous observons une décroissance de la première vague proportionnelle au nombre de coulombs consommés.

La hauteur de la seconde vague diminue puis s'annule après le passage de 4 électrons par molécule (fin de l'électrolyse). Il n'y a plus alors d'espèce réductible en solution. Dès le début et tout au long de l'électrolyse un solide précipite. Le produit primaire de réduction est donc instable et évolue pour donner un produit irréductible, insoluble dans ces conditions. Il s'agit du triphényl -3,4,5 isoxazole (5c).

Ce composé est également obtenu par réduction chimique de **2c** par le fer et l'acide acétique. Dans les mêmes conditions, les cétones nitrées **2a** et **2b** conduisent avec d'excellents rendements aux isoxazoles **5a** et **5b** correspondants.

Compte tenu de l'ensemble des faits expérimentaux, nous proposons le schéma de réduction suivant:

Figure 3



Le composé **2c** se réduit, par un processus à 4 électrons, en β -ceto-oxime **3c** (présence de la seconde vague polarographique durant l'électrolyse). Celle-ci se cyclise en hydroxy-5 isoxazoline-2: **4c** qui se déshydrate très rapidement en milieu acide (4,5) pour conduire à **5c**.

Tableau 1

Moments électriques calculés pour les composés **2**

α -Acyl β -nitrostilbènes	Z		E	
	<i>s-cis</i>	<i>s-trans</i>	<i>s-cis</i>	<i>s-trans</i>
Molécule plane	7,1 D	2,9 D	3,20 D	3,90 D
Rotation des phényles	6,2 D	2,3 D	2,5 D	3,2 D
Rotation des phényles et des groupes NO ₂ et COR	$\psi = 45^\circ$: 5,60 D $\psi = 50^\circ$: 5,50 D		au maximum 3,15 D	

PARTIE EXPERIMENTALE.

Les points de fusion sont pris en tubes capillaires sur appareil Buchi-Tottoli. Les spectres de rmn sont enregistrés à 60 MHz en solution deutériochloroformique sur appareil Varian A 60, le tétraméthylsilane étant la référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm. Les spectres ir sont pris en dispersion dans le bromoforme sur appareil Beckman IR 20. Les constantes diélectriques (référence benzène $\epsilon_1 = 2,2741$ à 25°) des solutions et du témoin sont mesurées à 10^{-4} près avec un dipolemètre W T W amélioré par l'un d'entre nous (6). Avec la cellule DFL2 employée: $\Delta\epsilon = 0,87 \cdot 10^{-3}$ (ΔC). Les volumes spécifiques du solvant et des solutions sont mesurés à l'aide d'un microdensitométrique à indications digitales Jobin-Yvon DMA02C. Les pesées étant faites à 10^{-2} mg près les concentrations massiques des solutions sont connues à $2 \cdot 10^{-6}$ g.l⁻¹ près. Les indices de réfraction sont mesurés, à $5 \cdot 10^{-5}$ près avec un interféromètre Carl Zeiss VEB. Les polarogrammes sont enregistrés sur polarographe Radiometer PO 4. Les potentiels de demi-vague sont donnés par rapport à l'électrode à calomel saturé en chlorure de potassium. La hauteur des vagues est mesurée par rapport au β -nitrostyrène.

Les pH sont mesurés avec un pH-mètre Tacussel pH N 75 et une électrode de verre combinée verre-calomel. Les électrolyses à potentiel contrôlé sont effectuées sur cathode de mercure sous balayage d'argon ou d'azote. Des polarogrammes sont enregistrés en cours d'électrolyse en utilisant une électrode à goutte de mercure plongeant dans le compartiment cathodique et l'électrode de référence du dispositif d'électrolyse. Le potentiel est fixé par un potentiostat Tacussel ASA 4F2; la valeur exacte du potentiel est lue sur un millivoltmètre Exaprecis. Le nombre de coulombs est mesuré à l'aide d'un intégrateur Tacussel IG 31 A, l'intensité du courant est contrôlée sur un milliampèremètre mis en série dans le circuit.

I α -Acyl β -nitrostilbènes, **2a** à **2c**.

A 0,1 mole d'un *E* α -acyl stilbène (**1a** à **1c**) (7) dissous dans un minimum de tétrachlorure de carbone anhydre (séché sur chlorure de calcium), on ajoute, sous agitation 1 mole de peroxyde d'azote liquéfié. On abandonne une nuit le mélange réactionnel à température ambiante, évapore sous pression réduite, reprend le résidu par de l'éthanol, ajoute un peu de noir animal et chauffe 1 à 2 heures à ébullition (11). Après filtration à chaud, la cétone nitrée précipite. On la recristallise dans l'éthanol.

Z Diphényl-1,2 nitro-1 butène-1 one-2 (**2a**).

La nitrocétone **2a** a été obtenue avec un rendement de 67%, F_T , 130-131°; rmn (deutériochloroforme): δ ppm, 2,42 (singulet, 3H, CH₃), 7,28 (massif, 10H, arom.); ir (bromoforme): ν cm⁻¹, 1690 (C = O), 1620 (C = C), 1510 (NO₂ asymétrique).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₃NO₃ (267): C, 71,97; H, 4,91; N, 5,25. Trouvé: C, 71,60; H, 4,81; N, 5,68.

Z Diphényl-1,2 nitro-1 pentène-1 one-3, (**2b**).

La nitrocétone **2b** a été obtenue avec un rendement de 75%; F_T : 103-104°; rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,15 (triplet, 3H, CH₃), 2,65 (quadruplet, 2H, CH₂), 7,26 (massif, 10 H, arom.), ir (bromoforme): ν cm⁻¹, 1690 (C = O), 1620 (C = C), 1515 (NO₂ asymétrique).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₃NO₃ (281): C, 72,66; H, 5,38; N, 4,99. Trouvé: C, 72,79; H, 5,10; N, 4,87.

Z Triphényl-1,2,3 nitro-1 propène-1 one-3, (**2c**).

La nitrocétone **2c** a été obtenue avec un rendement de 70%; F_T 121-123°; rmn (deutériochloroforme): δ ppm 7,2 à 7,6 (massif, 2H, arom.), 8,0 à 8,2 (massif, 13 H, arom.); ir (bromoforme): ν cm⁻¹: 1650 (C = O), 1620 (C = O), 1510 (NO₂ asymétrique).

Anal. Calculé pour C₂₁H₁₃NO₃ (329): C, 76,66; H, 4,60; N, 4,26. Trouvé: C, 76,28; H, 4,52; N, 4,48.

II Calculs et mesures des moments électriques.

Les moments sont déterminés dans le benzène à 27° par la méthode dite des solutions diluées de P. Debye. La polarisation totale du soluté, extrapolée pour la dilution infinie est calculée par la méthode de Halverstadt et Kumler (12). Les techniques de mesures sont décrites dans (13). La méthode d'analyse, la géométrie et les valeurs des moments électriques du groupe nitro choisis pour les calculs ont été décrits précédemment (2).

L'angle C-C=O a été idéalisé à 120°. Les moments électriques ayant servi de base aux calculs sont ceux: de la phényl butène-1-one-3 *trans* (3,31 D) ou *cis* (2,89 D) (14), de la chalcone *s-cis* (3,00 D) (15), de la buténone (3,0D) (16) et de l'acétone (2,78 D) (17). Le moment dû au groupe carbonyle est supposé dirigé suivant l'axe de la liaison C=O sauf pour quelques unes des conformations *s-cis* où le groupe C=O est supposé dans le plan de la molécule, pour lesquelles la direction du moment a été choisie à 74° de l'axe de la liaison R-C=O (15).

III Isoxazoles, **4a** à **4c**.

a) Par réduction chimique.

A une solution magnétiquement agitée de 0,01 mole d' α -acyl β -nitrostilbène dans 200 cm³ d'acide acétique cristallisable, on ajoute peu à peu 5 g de limaille de fer. On abandonne une nuit à température ambiante.

On étend le volume à 1 litre avec de l'eau, extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium puis évapore sous pression réduite. Le solide résiduel est cristallisé dans l'éthanol.

Méthyl-5 diphényl-3,4 isoxazole (4a).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 60%; F_T : 94°; litt. (18), F: 94° (19); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 2,38 (singulet, 3H, CH₃), centré sur 7,25 (massif, 10 H, arom.); ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 1590 et 1620 (C=C); spectre de masse: m/e 235 (M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₃NO (235): C, 81,70; H, 5,58; N, 5,96. Trouvé: C, 81,44; H, 5,56; N, 5,30.

Ethyl-5 diphényl-3,4 isoxazole (4b).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65%; F_T : 84°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,28 (triplet, 3H, CH₃); 2,80 (quadruplet, 2H, CH₂), centré sur 7,35 (massif, 10 H, arom.); ir (tétrachlorure de carbone): ν cm⁻¹ 1600 et 1620 (C=C).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₅NO (249): C, 81,93; H, 6,07; N, 5,63. Trouvé: C, 81,94; H, 5,76; N, 5,76.

Triphényl-3,4,5 isoxazole (4c).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 60%; F_T : 212°; litt. (20), F: 211-212°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 7,3 (pic large, 15 H, arom.).

Anal. Calculé pour C₂₁H₁₅NO (297): C, 84,82; H, 5,09; N, 4,71. Trouvé: C, 84,92; H, 5,05; N, 4,86.

b) Par réduction électrochimique.

Triphényl-3,4,5 isoxazole, (4c).

On prépare 250 cm³ d'une solution (pH = 1,34) contenant 125 cm³ d'acétonitrile, 25 cm³ d'acide sulfurique N et de l'eau. Dans le compartiment cathodique de la cellule à électrolyse, on introduit 200 cm³ de la solution précédente avec 822 mg (2,5.10⁻³ mole) de 2c. Le reste de la solution est placé dans le compartiment anodique. Le potentiel est fixé à -0,5 V. Un solide blanc précipite dans la cellule dès le début de l'électrolyse. Après passage de 850 C (925 C = 4 F), l'électrolyse est arrêtée (i < 5mA). Le précipité d'isoxazole (560 mg; 75,5%) est essoré, lavé, séché et recristallisé dans un mélange éther de pétrole/benzène, 50/50 en volumes: F_T : 214°; litt. (20), F: 211-212°.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J. C. Doré et C. Viel, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 673 (1974).
- (2) Ch. Bellec, D. M. Bertin, R. Colau, S. Deswarte, P. Maitte et C. Viel, *J. Heterocyclic Chem.*, Sous presse.
- (3) R. Pasternak, *Helv. Chim. Acta.*, **31**, 753 (1948).

(4) R. Escale, F. Petrus et J. Verducci, *Bull. Soc. Chim. France*, 725 (1974).

(5) R. Escale, R. Jacquier, B. Ly, F. Petrus et J. Verducci, *Tetrahedron*, **32**, 1369 (1976).

(6) D. M. Bertin, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Université Paris VI, Juin 1971.

(7) Ces composés ont été préparés selon (8), par condensation de la cétone aliphatique appropriée avec le benzaldéhyde en présence de pipéridine. Les diphényl-1,2 butène-1 one-2, diphényl-1,2 pentène-1 one-3 et triphényl-1,2,3 propène-1 one-3, déjà répertoriées dans la littérature (8,9,10) ont ainsi été obtenues.

(8) H. E. Zimmerman, L. Singer et B. S. Thyagarajan, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 108 (1959).

(9) B. Unterhalt, *Arch. Pharm.*, **300**, 748 (1967).

(10) W. B. Black et R. E. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5590 (1953).

(11) Traitement qui permet de générer la cétone éthylénique nitrée à partir de l'intermédiaire saturé (non isolé) de nitration.

(12) I. F. Halverstadt et W. D. Kumler, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2988 (1942).

(13) H. Lumbroso, D. M. Bertin et P. Cagniant, *Bull. Soc. Chim. France*, 1720 (1970); H. Lumbroso, D. M. Bertin, J. Morel et C. Paulmier, *ibid.*, 1924 (1973).

(14) M. E. Kronenberg et E. Havinga, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, **84**, 979 (1965).

(15) S. V. Tsukerman, Y. N. Surov et V. F. Lavrushin, *Zh. Obshch. Khim.*, **38**, 524 (1968).

(16) M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 457 (1947).

(17) C. W. N. Cumper et P. G. Langley, *Trans. Faraday Soc.*, **67**, 35 (1971).

(18) P. Bravo, G. Gaudiano et C. Ticozzi, *Gazz. Chim. Ital.*, **102**, 395 (1972).

(19) Dans l'article cité (18), il convient de lire 94° et non 84°. Cette différence, d'après les auteurs, serait due à une erreur d'imprimerie (C, Ticozzi, communication personnelle). Nous remercions cet auteur pour l'envoi d'un échantillon de méthyl diphényl isoxazole 4a.

(20) J. F. Hansen et A. S. Strong, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 1289 (1977).

English Summary.

Nitration of α -acylstilbenes with dinitrogen tetroxide leads to corresponding Z- α -acyl- β -nitrostilbenes. By chemical or electrochemical reduction of these compounds, trisubstituted isoxazoles were prepared in good yields.