

SYNTHÈSE DE COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES DE TYPE ARYLNAPHTALÉNO-[1,2-d] ISOXAZOLE PAR CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE D'ARYLNITRILOXYDES SUR DES ÉNAMINES D' α -TÉTRALONE

Ines Garrouch^a, M. Mehdi. Rammah^a, Moheddine Askri^a, Med Baker Rammah^{a*},
M. Knorr^b, Carsten Strohmam^c

^a *Laboratoire de Physique et Chimie des Interfaces (LPCI/ LCOH),
Faculté des Sciences de Monastir, 5019 Monastir, Tunisie*

^b *Laboratoire de Chimie des Matériaux et Interfaces, Université de Franche-Comté,
16 Route de Gray, F-25030 Besançon, France*

^c *Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg, Am Hubland, D-97074, Würzburg, Germany*

(Reçu le 15 Décembre 2008, accepté le 19 Mars 2009)

RESUME : La cycloaddition dipolaire-1,3 des énamines d' α -tétralone **1** avec les arylnitroxydes **2** conduit à la formation des cycloadduits pentagonales dérivés des 3a,4,5,9b-tetrahydro-9b-amino-3-arylnaphtalène[2,1-d] isoxazolines **3**. L'évolution des cycloadduits en milieu acide a permis l'obtention de nouveaux composés dérivés de 4,5-dihydro-3-arylnaphtaléno[2,1-d]isoxazoles **4**. La structure des cycloadduits obtenus a été déterminée suite à une étude spectroscopique en RMN¹H et RMN¹³C et confirmée par une étude radiocristallographique.

Mots Clés : énamines, cycloaddition dipolaire-1,3, arylnitroxydes, isoxazolines, isoxazoles.

ABSTRACT: The reaction of enamine of α -tétralone **1** with arylnitrile oxides **2** gave a pentagonal cycloadducts derived of 3a, 4, 5, 9b-tetrahydro-9b-amino-3-arylnaphtalen[2,1-d]isoxazoline **3**. The evolution of the cycloadduct in acid medium allowed obtaining new compounds derived of 4,5-dihydro-3-arylnaphtaléno[2,1-d]isoxazole **4**. The structure of the cycloadducts was determined from ¹H and ¹³C NMR and has been confirmed by X-Ray study diffraction.

Keywords: enamine, 1,3- dipolar cycloaddition, arylnitrile oxides, isoxazoline, isoxazole.

INTRODUCTION

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitroxydes et les dérivés éthyléniques est une méthode de synthèse extrêmement intéressante pour la préparation des composés dérivés de l'isoxazoline^[1]. Certains de ces composés sont de première importance en chimie organique de part leurs activités biologiques diversifiées^[2].

Depuis plusieurs années, notre équipe de recherche étudie diverses réactions de cycloadditions pour mettre au point des méthodes d'accès à des structures hétérocycliques pentagonales^[3-6]. Les problèmes abordés au cours de ces études portent non seulement sur la méthodologie de synthèse, mais aussi sur les aspects concernant la grande sélectivité de ces réactions tant au niveau de la régiochimie que de la stéréochimie du produit obtenu.

A partir de l'expérience acquise par nos prédécesseurs, il nous a paru donc intéressant d'étudier la réactivité des énamines d' α -tétralone, présentant une double liaison endocyclique, afin d'apporter une contribution à l'étude des problèmes de sélectivité rencontrés au cours de la réaction de cycloaddition avec les arylnitroxydes comme dipôle-1,3.

* correspondant, e-mail : mohamedelbaker.rammah@fsm.rnu.tn

RESULTATS ET DISCUSSION

1- Cycloaddition des arylnitriloydes avec les énamines d' α -tétralone

Selon le mode opératoire décrit dans la partie expérimentale, nous avons mené la cycloaddition 1,3-dipolaire de trois énamines d' α -tétralone **1a-c** sur quatre précurseurs des dipôles **2d-g** en présence de triéthylamine.

L'examen du brut réactionnel par CCM (éluant: hexane/acétate d'éthyle: 80/20), la détermination d'un point de fusion qui s'avère unique ainsi que l'étude spectrale ont montré que pour chacune des réactions, nous n'isolons qu'un seul cycloadduit de type **3** (Schéma 1), la réaction est donc régiospécifique.

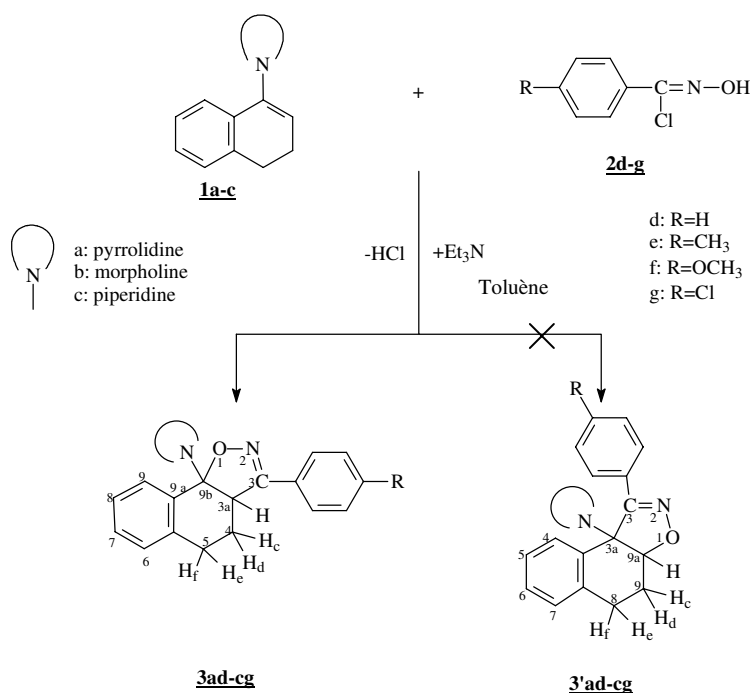
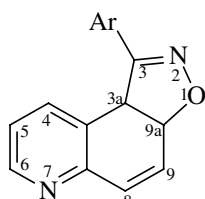


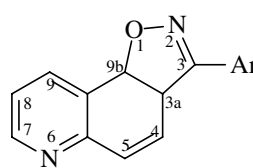
Schéma 1

Les valeurs des déplacements chimiques des protons des différents cycloadduits sont en bon accord avec la structure proposée. Ainsi l'analyse des spectres RMN¹H des différents cycloadduits préparés, nous a permis de faire les remarques suivantes:

- L'apparition d'un seul signal, sous forme d'un doublet dédoublé, pour le proton H_{3a} ou H_{9a}, nous permet d'affirmer que la réaction est 100% régiosélective.
- Ce doublet dédoublé, observé sur tous les spectres RMN¹H, situé entre 3,7 ppm et 3,9 ppm (voir partie expérimentale) permet de pencher pour la structure **3** plutôt que **3'** puisque dans ce dernier cas nous aurons observé un δH_{9a} supérieur à 5 ppm, comme cela a été mentionné par A. Corsaro^[7] concernant les deux régioisomères suivants:



$$\delta H_{9a} > 5 \text{ ppm}$$



$$\delta H_{3a} < 4 \text{ ppm}$$

Ce résultat a été confirmé par une étude spectroscopique en RMN¹³C qui permet de relever une valeur de déplacement chimique comprise entre 43 ppm et 47 ppm (voir partie expérimentale).

Cette valeur est celle correspondant au carbone C_{3a} du cycloadduit **3** et non du carbone C_{9a} du cycloadduit **3'**, puisque dans ce dernier cas, on devrait avoir une valeur du déplacement chimique supérieure à 76,7 ppm comme cela est signalé dans la littérature^[7,8].

Pour conforter ce résultat, nous avons eu recours à la détermination de la structure cristalline du cycloadduit **3af** par diffraction des rayons X. Ainsi l'évaporation lente à température ambiante du solvant (éthanol) conduit à des monocristaux qui cristallisent dans le système monoclinique $P2_1/C$: $a = 10.769(2)$; $b = 13.836(3)$; $c = 11.911(2)$ Å ; $\beta = 106.26$ (3°); $Z = 4$ (Schéma 2).

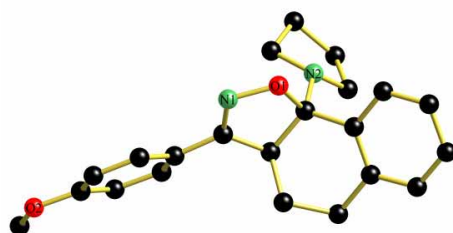


Schéma 2: Structure moléculaire du **3af**

La structure moléculaire du composé **3af** affirme également la stéréospécificité *Cis* de ces réactions d'addition dipolaire. En effet, l'amine secondaire et le proton H_{3a} se trouvent dans la même région de l'espace.

2- Réaromatisation des cycloadduits

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons étudié l'évolution de ces cycloadduits en milieu acide dans le but de réaromatiser les dérivés isoxazoliniques synthétisés.

Les cycloadduits **3ad-cg**, se transforment aisément en milieu acide pour conduire à un produit unique **4** dérivé du 4,5-dihydro-3-arylnaphtaléno [2,1-d] isoxazole (schéma 3).

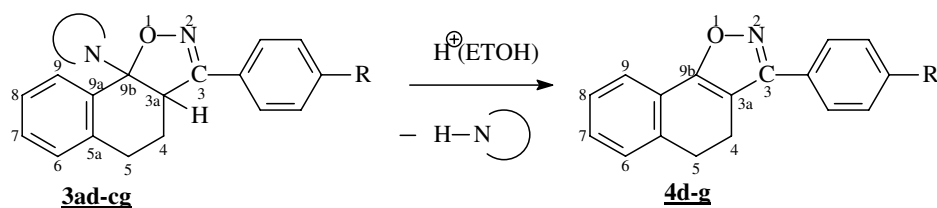


Schéma 3

Le spectre de RMN^1H ainsi que celui du $RMN^{13}C$ relatifs aux adduits **4d-g** ont permis de confirmer la structure des composés obtenus. Ainsi la comparaison des spectres RMN^1H des isoxazolines **3** et des isoxazoles **4** a montré la disparition des signaux relatifs au proton H_{3a} et aux protons de l'amine.

La structure des nouveaux composés **4d-g** a été confirmée par une étude radiocristallographique du composé **4e** qui cristallise dans le système monoclinique $P2_1/C$:

$a = 5.9782(14)$ Å; $b = 10.772(4)$ Å; $c = 20.789(5)$ Å; $\beta = 91.96(3)^\circ$; $Z = 4$.

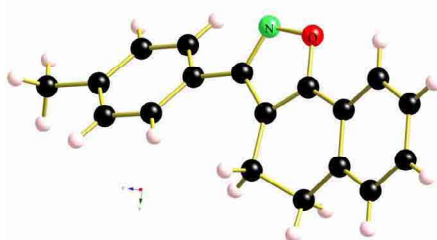


Schéma 3 : Structure moléculaire du **4e**

CONCLUSION

La réaction des arylnitriloxydes **2d-g** avec les énamines d' α -tétralone **1a-c** conduit à un seul adduit **3**. La réaction de cycloaddition est donc régiospécifique. La structure des cycloadduits obtenus a été déterminée suite à une étude spectroscopique en RMN 1D, et confirmée par une résolution structurale par diffraction des rayons X. L'évolution des cycloadduits **3ae-cg**, en milieu acide conduit à un produit unique **4** dérivé du 4,5-dihydro-3-arylnaphtaléno [2,1-d] isoxazole.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un BANC KOFLER. Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un appareil SHIMADZU FTIR-8400. Les spectres RMN ont été réalisés sur un appareil BRUKER SPECTROSCOPIN AC-300, 300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le ^{13}C . La chromatographie sur couche mince a été réalisée sur des plaques prêtes à l'emploi Merck 5567-gel de silice (épaisseur 0,2 mm).

Synthèse des énamines

Nous avons préconisé le mode opératoire décrit par G. Stork.^[9]

1a : Rdt = 80% ; huile incolore ; Eb °C / mmHg = 140/0,5.

1b : Rdt = 70% ; huile jaune ; Eb °C /mmHg = 132/0,5.

1c : Rdt = 78% ; huile jaune ; Eb °C /mmHg = 145/0,5.

Synthèse des arylnitriloxydes

Les arylnitriloxydes sont préparés *in situ* par déshydrochloration des chlorures d'aryhydroxamoyles **2d-g** au moyen de la triéthylamine.^[10]

2d : Rdt = 68 % ; cristaux blancs ; F = 49 °C.

2e : Rdt = 83 % ; aiguilles blanches ; F = 72 °C.

2f : Rdt = 78 % ; cristaux blancs ; F = 84 °C.

2g : Rdt = 87 % ; aiguilles blanches ; F = 54°C.

Synthèse des cycloadduits

Dans un erlen bicol de 100 mL, on introduit 5 mmole du dipolarophile **1** et 5 mmole de chlorure d'aryhydroxamoyle (précurseur du dipôle) **2** dans 30mL de toluène anhydre.

Ce mélange est chauffé à reflux du toluène et maintenu sous agitation magnétique, puis additionné en une seule fois 1,5 mL de triéthylamine.

Après reflux de 72 heures (un contrôle par CCM étant réalisé sur le brut réactionnel à des intervalles de temps réguliers au cours de la réaction), on refroidit le mélange et on filtre le chlorhydrate de triéthylamine formé.

Le toluène et la triéthylamine en excès sont chassés à l'évaporateur rotatif et le résidu est repris par un minimum d'éthanol et gardé au réfrigérateur.

Les cycloadduits ont été recristallisés dans l'éthanol ou dans un mélange éthanol- benzène.

3ad: 3a, 4,5,9b-tetrahydro -3-phenyl-9b-pyrrolidinynaphtalèno[2,1-d]isoxazoline.

Rdt= 43%, solides beiges, F= 138°C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ = 1618 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ = 1524 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C}-\text{O})}$ = 1264 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$ = 1123 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃): δ = 1,39-1,5 (m, 1H, H_C); 1,76(m, 4H, H_B); 2,37-2,4(m, 1H, H_D); 2,67-2,88 (m, 6H, H_{A,e,f}); 3,94 (dd, 1H, H_{3a}); 7,14-7,81 (m, 9H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 23,5 (C_B); 27,7 (C₄); 28,8 (C₅); 46,6 (C_A); 47,6 (C_{3a}); 100,1 (C_{9b}); 159,4 (C₃).

3ae: 3a, 4,5,9b-tetrahydro-9b- pyrrolidinyl-3-p-tolynaphtalèno [2,1-d]isoxazoline.

Rdt= 73%, cristaux beiges, F=160°C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ = 1610 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ = 1514 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C}-\text{O})}$ = 1255 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$ = 1116 cm^{-1} .

RMN¹H (CDCl₃): δ = 1,42-1,5(m, 1H, H_C); 1,74(m, 4H, H_B); 2,39 (m, 1H, H_D); 2,67-2,8 (m, 6H, H_{A,e,f}); 3,85-3,91 (dd, 1H, H_{3a}); 2,43 (s, 3H, H_R); 7,13-7,8 (m, 8H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 21(C_R); 23,5 (C_B); 27,7 (C₄); 28,8 (C₅); 46,6 (C_A); 47,6 (C_{3a}); 99,8 (C_{9b}); 160,14 (C₃).

3af : 3a, 4, 5, 9b-tetrahydro-3-(4-methoxyphenyl) -9b pyrrolidinylnaphtalène [2, 1-d] isoxazoline.

Rdt= 64%, solides blancs, **F**=139°C [éthanol].

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ = 1612cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ = 1518cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1257cm⁻¹, $\nu_{(C-N)}$ = 1110cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =1,35-1,4 (m, 1H, H_C); 1,66-1,7 (m, 4H, H_B); 2,26-2,3 (m, 1H, H_d); 2,5-2,7 (m, 6H, H_{A,e,f}); 3,7 (dd, 1H, H_{3a}); 3,77 (s, 3H, H_R); 6,86-7,74 (m, 8H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ =23,9(C_B); 28,1 (C₄); 29,2 (C₅); 46,9 (C_A); 47,9 (C_{3a}); 55,7 (C_R); 100,1 (C_{9b}); 161,23 (C₃).

3ag: 3a, 4,5,9b-tetrahydro -3-(4-Chlorophenyl)-9b-pyrrolidinylnaphtalène [2,1-d] isoxazoline.

Rdt= 45%, aiguilles blanches, **F**= 159°C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ = 1621cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ = 1515cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1256cm⁻¹, $\nu_{(C-N)}$ = 1120cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =1,32-1,37 (m, 1H, H_C); 1,6-1,7 (m, 4H, H_B); 2,2-2,3 (m, 1H, H_d); 2,52-2,69 (m, 6H, H_{A,e,f}); 3,72-3,78 (dd, 1H, H_{3a}); 7-7,7 (m, 8H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 23,9(C_B); 28 (C₄); 29 (C₅); 46,8 (C_A); 47,6 (C_{3a}); 100,9 (C_{9b}); 157,96 (C₃).

3bd: 3a, 4,5,9b-tetrahydro-9b -morpholinyl-3-phenylnaphtalène [2,1-d] isoxazoline.

Rdt= 44%, solides blancs, **F**= 157°C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ =1620cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ =1510cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1250cm⁻¹, $\nu_{(C-N)}$ = 1123cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =1,62-1,71 (m, 1H, H_C); 2,2-2,34 (m, 3H, H_{d,e,f}); 2,6 (t, 4H, H_A); 3,65 (t, 4H, H_B); 3,84-3,9 (dd, 1H, H_{3a}); 7,1-7,74 (m, 9H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 27,4 (C₄); 28,4 (C₅); 43,3(C_{3a}); 46,1(C_A); 67,3 (C_B); 100,1(C_{9b}); 159,74(C₃).

3be: 3a, 4, 5,9b-tetrahydro-9b- morpholinyl-3-p-tylylnaphtalène [2,1-d] isoxazoline.

Rdt = 56%, aiguilles blanches, **F**=172°C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ = 1608cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ =1515cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ = 1254cm⁻¹, $\nu_{(C-N)}$ =1113cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =1,54-1,57 (m, 1H, H_C); 2,15-2,22 (m, 3H, H_{d,e,f}); 2,56 (t, 4H, H_A); 3,57 (t, 4H, H_B); 3,75-3,8 (dd, 1H, H_{3a}); 2,3 (s, 3H, H_R); 7-7,78 (m, 8H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 21 (C_R); 27, 4 (C₄); 28,4 (C₅); 43,5 (C_{3a}); 46,1 (C_A); 67,3 (C_B); 100,9 (C_{9b}); 159, 69 (C₃).

3bf : 3a, 4,5,9b-tetrahydro-3-(4-methoxyphenyl)-9b morpholinylnaphtalène [2,1-d]isoxazoline.

Rdt= 63%, solides blancs, **F**=98°C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ =1612cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ = 1518cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1251cm⁻¹, $\nu_{(C-N)}$ =1110 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =1,6-1,7 (m, 1H, H_C); 2,22-2,31 (m, 3H, H_{d,e,f}); 2,64 (t, 4H, H_A); 3,65 (t, 4H, H_B); 3,7-3,75 (dd, 1H, H_{3a}); 3,8 (s, 3H, H_R); 6,95-7,86 (m, 8H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ =27,1 (C₄); 28,1 (C₅); 43,3 (C_{3a}); 45,7 (C_A); 55,4 (C_R); 67,1 (C_B); 100,4 (C_{9b}); 161,12 (C₃).

3bg : 3a, 4,5,9b-tetrahydro-3-(4-Chlorophenyl)-9b morpholinylnaphtalène [2,1-d] isoxazoline.

Rdt = 52%, solides blancs, **F**=210°C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ =1612cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ =1505cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1259cm⁻¹, $\nu_{(C-N)}$ = 1116cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =1,52-1,61 (m, 1H, H_C); 2,16-2,24 (m, 3H, H_{d,e,f}); 2,57 (t, 4H, H_A); 3,56 (t, 4H, H_B); 3,73-3,78 (dd, 1H, H_{3a}); 7-7,77 (m, 8H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 27,3 (C₄); 28,3 (C₅); 43,3 (C_{3a}); 46,1 (C_A); 67,3 (C_B); 101,4 (C_{9b}); 158,81 (C₃).

3cd: 3a, 4, 5,9b-tetrahydro -3-phenyl-9b-piperidinylnaphtalène [2,1-d] isoxazoline.

Rdt = 49 %, solides blancs, **F**=154 °C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ =1622cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ =1522cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1249cm⁻¹, $\nu_{(C-N)}$ = 1115cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =1,43-1,45 (m, 2H, H_C); 1,55 (m, 4H, H_B); 1,65-1,77 (m, 1H, H_C); 2,17-2,27 (m, 3H, H_{d,e,f}); 2,63 (t, 4H, H_A); 3,91-3,93 (dd, 1H, H_{3a}); 7-7,89 (m, 9H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ =25,2(C_C); 26,2 (C_B); 27,3 (C₄); 28,2 (C₅); 42,8 (C_{3a}); 467 (C_A); 101, 9 (C_{9b}); 159, 72 (C₃).

3ce: 3a, 4, 5,9b-tetrahydro -9b-piperidiny-3-p-tolynaphtalène [2,1-d] isoxazoline.

Rdt = 62%, solides blancs, **F**= 192°C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ =1619cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ =1520cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ = 1250cm⁻¹, $\nu_{(C-N)}$ = 1110cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =1,39-1,4 (m, 2H, H_C); 1,46-1,52 (m, 4H, H_B); 1,63-1,7 (m, 1H, H_C); 2,1-2,22 (m, 3H, H_{d,e,f}); 2,5 (t, 4H, H_A); 2,32 (s, 3H, H_R); 3,75-3,91 (dd, 1H, H_{3a}); 6,98-7,76 (m, 9H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ =21,2 (C_R); 25,1(C_C); 26,1 (C_B); 27,1 (C₄); 28,2 (C₅); 42,6 (C_{3a}); 46,6 (C_A); 101,7 (C_{9b}); 158, 95 (C₃).

3cf: 3a, 4, 5,9b-tetrahydro -3-(4-methoxyphenyl)-9b-piperidinylnaphtalène [2,1-d] isoxazoline.

Rdt= 73 %, aiguilles blanches, **F**= 189 °C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ = 1621cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ =1520cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ = 1254cm⁻¹, $\nu_{(C-N)}$ =1120 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =1,42-1,43(m, 2H, H_C);1,52-1,53(m, 4H, H_B);1,68-1,74(m, 1H, H_C); 2,2-2,22 (m, 3H, H_{d,e,f}); 2,6 (t, 4H, H_A); 3,7 (s, 3H, H_R); 3,85-3,9 (dd, 1H, H_{3a}); 6,94-7,89 (m, 9H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ =25,3(C_C); 26,3(C_B); 27,4(C₄); 28,3(C₅); 42,9(C_{3a}); 46,7(C_A); 55,8(C_R); 101,2 (C_{9b}); 160,94(C₃).

3cg: 3a, 4,5,9b-tetrahydro -3-(4-Chlorophenyl)9b-piperidinylnaphtalène [2,1-d] isoxazoline.

Rdt= 52 %, cristaux blancs, **F**= 176°C [éthanol]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ = 1617cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ = 1509cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1255cm⁻¹, $\nu_{(C-N)}$ =1122 cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =1,35-1,36 (m, 2H, H_C); 1,47 (m, 4H, H_B); 1,55-1,65 (m, 1H, H_C); 2-2,25 (m, 3H, H_{d,e,f}); 2,4 (t, 4H, H_A); 3,79 (dd, 1H, H_{3a}); 7-7,78 (m, 8H, H_{aromat}).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 25,1 (C_C); 26,2 (C_B); 27,2 (C₄); 28,18 (C₅); 42,9 (C_{3a}); 46,7 (C_A); 102,2 (C_{9b}); 158,81 (C₃).

Evolution de cycloadduits

Dans un erlenmeyer de 100 mL, on introduit 5 mmole de cycloadduit (**3**) en solution dans 20 mL d'éthanol et 20 mL d'acide chlorhydrique 2 N, après un reflux de deux heures, on réduit de moitié le solvant à l'évaporateur rotatif; un solide cristallise; on filtre, lave à neutralité, puis on cristallise dans l'éthanol. Les produits ont été recristallisés dans le benzène.

4d : 4, 5-dihydro-3-phenylnaphtalène [2, 1-d] isoxazole

Rdt= 63%, solides blancs, **F**=117 °C [benzène]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ =1629cm⁻¹, $\nu_{(C-C)}$ = 1600cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ _{arom.}=1510cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1239cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =2,9 (ddd, 2H); 3 (ddd, 2H); 7-7,73 (m, 9H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 19,7 (C₄); 29,4 C₅; 111,2 (C_{3a}); 166,2 (C_{9b}).

4e: 4, 5-dihydro-3-p-tolynaphtalène[2,1-d] isoxazole

Rdt= 79 %, aiguilles blanches, **F**=132 °C [benzène].

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ =1632cm⁻¹, $\nu_{(C-C)}$ = 1604cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ _{arom.}=1530cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1242cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =2,42 (s, 3H); 2,94 (ddd, 2H); 3,08 (ddd, 2H); 7,29-7,74 (m, 8H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 19, 8 (C₄); 21, 8 (R); 29, 5 (C₅); 111, 1 (C_{3a}); 166, 1 (C_{9b}).

4f: 4, 5-dihydro-3-(4-methoxyphenyl)naphtalène [2,1-d] isoxazole.

Rdt = 69 %, solides beiges, **F**=101 °C [benzène]

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ =1628cm⁻¹, $\nu_{(C-C)}$ = 1598cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ _{arom.}=1528cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1235cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =2,88 (ddd, 2H); 3 (ddd, 2H); 3,8 (s, 3H); 6,92-7,65 (m, 8H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 19, 8 (C₄); 29, 4 (C₅); 55, 7 (R); 111, 3 (C_{3a}); 166, 3 (C_{9b}).

4g : 4, 5-dihydro-3-(4-chlorophenyl) naphtalène[2,1-d] isoxazole

Rdt = 74%, solides blancs, **F**=136 °C [benzène].

IR (KBr): $\nu_{(C=N)}$ =1629cm⁻¹, $\nu_{(C-C)}$ = 1600cm⁻¹, $\nu_{(C=C)}$ _{arom.}=1532cm⁻¹, $\nu_{(C-O)}$ =1241cm⁻¹.

RMN¹H (CDCl₃): δ =2,94 (ddd, 2H); 3,1 (ddd, 2H); 7,25-7,73 (m, 8H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ = 19, 7 (C₄); 29, 3 (C₅); 111, 3 (C_{3a}); 166, 8 (C_{9b}).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] (a) J. w. Skiles et D. Menil, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7277. (b) G. Dannhardt, W. Kiefer, G. Lambrecht, S. Laufre, E. Mutschler, J. Schweiger et H. G. Striegel, *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, *30*, 839.
- [2] (a) Tangallapally, R.P., Sun, D. Rakesh, Budha, N., Lee, R.E.B., Lenaerts, A.J.M., Meibohm, B., Lee, R. E. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.*, **2007**, *17* (23), 6638. (b) Gaonkar, S. L. Lokanatha Rai, K. M. Prabhuswamy, B. *Medicinal Chemistry Research*, **2007**, *15*, 407.
- [3] (a) M Askri, N. Jgham, M. Rammah, K. Ciamala, K. Monnier-Jobé, J. Vebrel., *Heterocycles*, **2007**, *71*, 289-303. (b) M. Askri, N. B. Hammadi, M. Msaddek et M. E. B. Rammah, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2006**, *8*, 219-222.
- [4] S. Boudriga; M. Askri; R. Gharbi; M. Rammah et K. Ciamala, *J. Chem., Research*, **2003**, 204-207.
- [5] (a) M. Msaddak; M. Rammah et K. Ciamala, J. Vebrel, B. Laude; *Synthesis*, **1997**, 1495. (b) M. Msaddak; M. Rammah; G. Schmitt et J. Vebrel; *Bull. Soc. Chim, Belg.*, **1992**, *101*, 327.
- [6] H. Jelizi; M. Askri; A. Guesmi; M. B. Rammah, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2008**, *10*, 23-30.
- [7] A. Corsaro, V. Pistara, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, U. Chiacchio, *ARKIVOC* (viii) **2002**, 5-15.
- [8] E. Breitmaier and W. Voelter, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, VCH, Weinheim, **1987**.
- [9] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovics et R. Terrel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 207.
- [10] (a) K.C. Liu and R. K. Howe, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3916. (b) C. Grundmann and R. Richter, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2308. (c) R. Huisgen and N. Mack, *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 583. (d) R. H. Wiley and B. J. Wakefield, *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 546. (e) Y. H. Chiang, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2146.