

René Grée et Robert Carrié

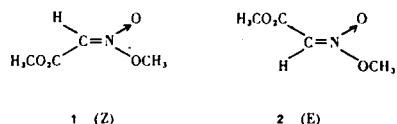
Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, ERA n° 389, Université de Rennes, B.P. 25A, 35031 Rennes Cédex, France

Reçu le 2 Novembre 1976

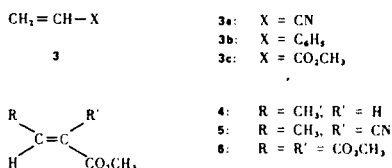
Les cycloadditions dipolaires 1,3 de deux esters nitroniques isomères géométriques à diverses oléfines mono, di et trisubstituées sont étudiées. Pour chaque réaction, l'orientation de la cycloaddition est unique et conforme aux prévisions théoriques. Les modes d'approche de ces dipolarophiles par les deux esters nitroniques sont établis dans la plupart des cas. Ils sont discutés à l'aide de propriétés des orbitales frontières des réactifs.

J. Heterocyclic Chem., 14, 965 (1977)

Les esters nitroniques **1** et **2** sont des dipôles 1,3 dont nous avons établi les configurations (1a) et décrit les réactions avec les oléfines α,β diactivées (1b,1e). L'objet de ce mémoire est de présenter les résultats concernant



les cycloadditions de **1** et **2** aux oléfines **3** à **6** du double point de vue de la régiosélectivité et du mode d'approche du dipolarophile par le dipôle.

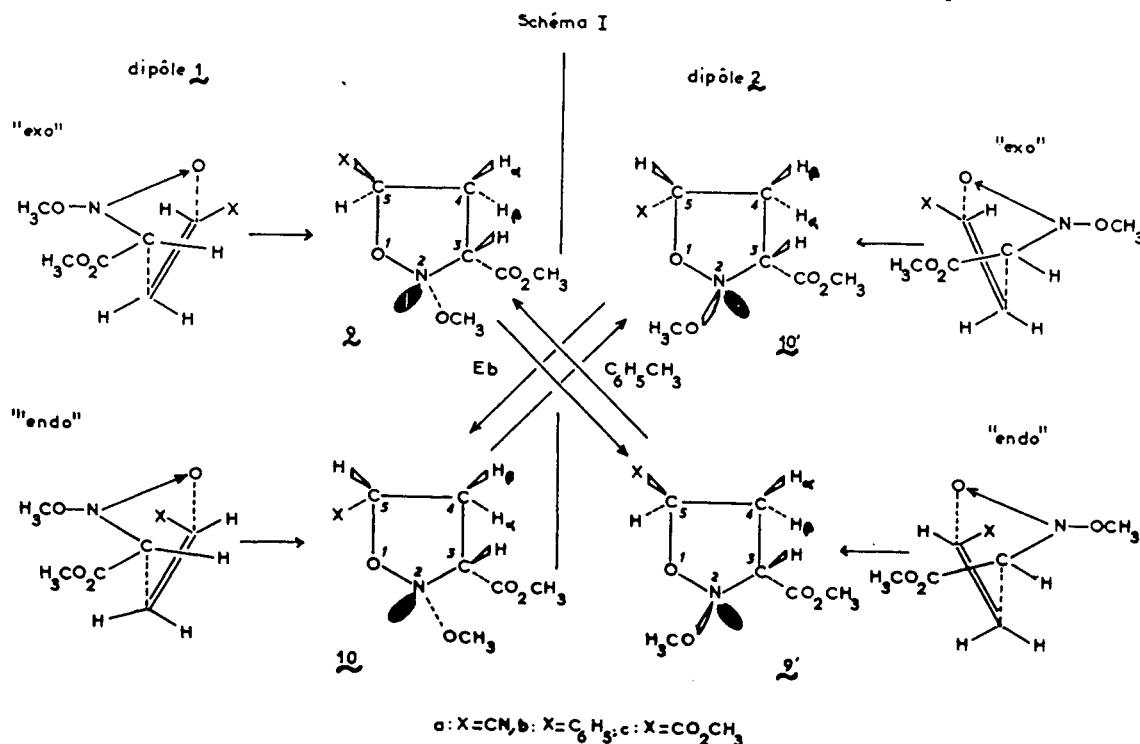


L'attribution, à l'aide de la rmn, d'une stéréochimie aux diverses isoxazolidines formées entraîne pour toutes ces cycloadditions la connaissance des modes d'approche de ces dipolarophiles par les deux esters nitroniques. La considération des interactions secondaires au niveau des orbitales frontières des deux réactifs dont nous avons montré l'intérêt précédemment (1c,1d), permet de proposer une interprétation qualitative satisfaisante des résultats.

I - Addition aux oléfines monoactivées **3**

A - Schéma général

Le schéma I résume les résultats concernant l'addition des composés **1** et **2** aux dipolarophiles **3**. Le dipôle et le dipolarophile sont supposés s'approcher dans des plans parallèles. Les points suivants méritent d'être soulignés:
 - Au cours de ces cycloadditions, on observe la formation sous contrôle cinétique d'isoxazolidines in-

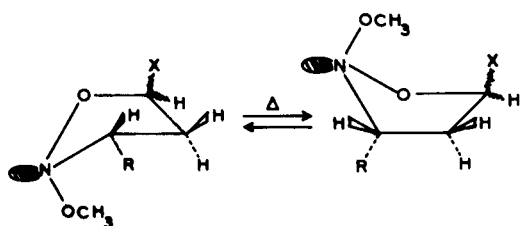


vertomères stables: le doublet libre de l'azote se développe d'un seul côté par rapport au plan initial du dipole 1,3.

Ce phénomène avait déjà été observé lors de l'addition des esters nitroniques **7** et **8** aux mêmes dipolarophiles



(1d); nous avons montré dans ce cas que les isoxazolidines correspondantes présentent les conformations privilégiées indiquées dans le schéma suivant, l'inversion de l'atome d'azote s'accompagnant dans tous les cas d'un changement de la conformation du cycle (2):



La grande analogie des caractéristiques de rmn entre les isoxazolidines provenant de **1** et **2** et celles dérivant de **7** et **8**, permet de penser qu'il en est de même ici. La nature de R (CN ou CO₂CH₃) n'influe donc pas sur ces phénomènes, en accord avec l'interprétation que nous avons proposée concernant la formation cinétique des invertomères et l'existence de conformations privilégiées (1e).

- Si la nature de X joue un rôle important sur la compétition entre les modes d'approche "endo" et "exo", la comparaison des esters nitroniques **1** et **2** avec **7** et **8** met également en évidence l'influence de la nature du substituant de l'ester nitronique sur le mode d'approche.

- En accord avec les résultats de Tartakovskii et Coll. (3), l'orientation de l'addition de **1** et **2** aux oléfines **3** est unique: le substituant X se trouve toujours lié au carbone 5 dans les isoxazolidines formées. La même orientation est également observée avec les dipôles **7** et **8** (1d) et avec d'autres esters nitroniques (4).

Nous avons décrit précédemment la préparation des esters nitroniques **1** et **2** (1a). Ce dernier est obtenu pur. Rappelons que le composé **1** est nettement plus réactif que son isomère **2** et s'additionne dans des conditions où **2** n'est pas transformé.

B - Addition à l'acrylonitrile **3a**

Le dipôle **1** conduit quantitativement (contrôle rmn) à un mélange 50/50 des isoxazolidines **9a** et **10a** alors que son isomère **2** donne également d'une manière quantitative le mélange 50/50 (intégration rmn) de **9'a** et **10'a**. Ces deux composés ont été séparés et mis en équilibre thermodynamique avec leurs invertomères respectifs: **10'a** (F: 90°) séparé par cristallisation fractionnée conduit après 4 heures à l'ébullition du toluène au mélange 60/40 de **10'a** et **10a** d'où son invertomère **10a** peut être séparé par chromatographie sur couche mince. Le composé **9'a** (F: 74°), séparé par chromatographie sur couche mince du mélange réactionnel restant après enlèvement d'une partie de **10'a**, conduit dans les mêmes conditions (4 heures à l'ébullition du toluène) au mélange 80/20 de **9'a** et **9a**; ce dernier a été caractérisé uniquement à l'aide de la rmn.

C - Addition au styrène **3b**

L'ester nitronique **1** conduit uniquement à l'isoxazolidine **9b** (contrôle rmn) alors que son isomère **2** donne d'une manière quantitative **10'b**; on observe donc un mode d'approche "exo" unique dans les deux cas.

Le composé **10'b**, après 4 heures à l'ébullition du

Tableau I

Caractéristiques de rmn (a) des isoxazolidines **9**, **10**, **9'**, et **10'**

X	No.	H ₅	H ₃	H _{4α}	H _{4β}	J _{34α}	J _{34β}	J _{54α}	J _{54β}	J _{4α4β}
CN	9a	5,12	4,37	2,73	3,10	8,6	10,7	4,1	10,2	12,9
	10a	4,91	4,10	3,20	2,80	10,2	8,6	6,5	9,2	12,5
	9'a (b)	5,04	4,52	2,98	3,20	7,2	2,3	6,7	9,0	12,6
	10'a (c)	4,26	3,86	2,53	2,08	2,1	8,0	5,2	9,8	12,8
C ₆ H ₅	9b	5,37	4,24	2,15	3,19	9,0	9,6	4,8	9,4	12,3
	10'b (d)	5,27	4,25	2,44	2,79	4,5	8,7	7,9	8,4	12,1
CO ₂ CH ₃	9c	4,88	4,21	2,49	3,00	8,6	10,8	3,9	10,0	12,5
	10c	4,88	4,17	2,78	3,08	10,5	9,0	6,4	9,7	12,4
	10'c	4,84	4,35	2,78	2,97	3,0	7,2	6,1	8,7	12,6

(a) Solvant deutériochloroforme, δ en ppm/TMS, J en Hz. Il en sera ainsi dans la suite de l'exposé. (b) $4J_{34} \neq 0,8$ Hz. (c) Solvant hexadeutérobenzène: les protons H_{4α} et H_{4β} sont trop proches pour permettre une analyse du système dans le deutériochloroforme. (d) Pour **10b** δ_{H₃} = 4,12 ppm, J₃₄ = 7,6 et 10,5 Hz. Les autres signaux sont masqués par ceux de **10'b**.

toluène, s'équilibre avec son invertomère **10b**.

Le pourcentage relatif de cet invertomère est faible (< 10%). Il est uniquement caractérisé à l'aide de la rmn.

D - Addition à l'acrylate de méthyle **3c**

Chacun des deux esters nitroniques isomères réagit avec l'acrylate de méthyle pour conduire par un mode d'approche "exo" unique (contrôle rmn), respectivement aux deux isoxazolidines **9c** et **10'c**. Le composé **10'c** après 4 heures à l'ébullition du toluène est équilibré avec son invertomère **10c** qui a été identifié à l'aide de la rmn.

On doit noter la différence de comportement entre **2** et son homologue **8**: avec **8** et l'acrylate de méthyle, les deux modes d'approche "endo" et "exo" sont également probables (1d) tandis qu'avec **2**, seul le mode d'approche "exo" est observé.

La nature du substituant de l'ester nitronique peut donc, dans certains cas, influencer sur la compétition des approches "endo" et "exo".

E - Stéréochimie des isoxazolidines

Les caractéristiques de rmn de ces composés figurent au tableau I.

Dans un mémoire antérieur (1d) l'attribution de la stéréochimie des isoxazolidines résultant de l'addition des dipôles **7** et **8** aux oléfines monoactivées a été effectuée à l'aide de la rmn. Les stéréochimies des composés **9**, **9'**, **10** et **10'** sont établies d'une manière analogue.

Les signaux les plus déblindés sont attribués aux protons H_5 . Si H_α et H_β désignent les protons H_4 respectivement en *trans* et *cis* de H_5 , la plus grande valeur de la constante J_{45} est attribuée au couplage entre H_β et H_5 .

Les faibles valeurs de constantes de couplage J_{34} observées avec **9'** et **10'** impliquent que les protons correspondants sont en *trans* (1d); H_β est donc en *trans* de H_3 pour **9'** et en *cis* pour **10'**. La configuration relative des atomes de carbone 3 et 5 des deux isoxazolidines **9'** et **10'** est donc établie. Celle des invertomères correspondants **9** et **10** en découle directement.

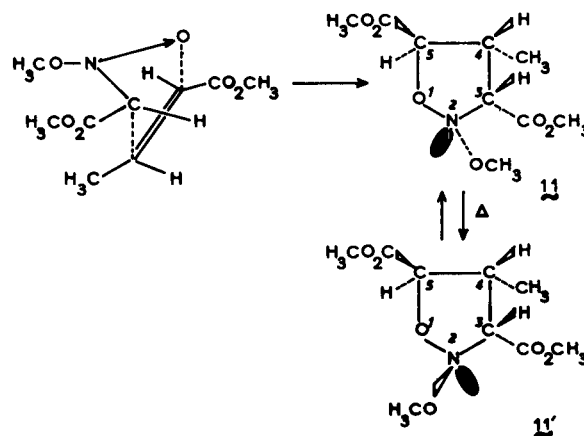
L'établissement de la stéréochimie au niveau de l'atome d'azote résulte de l'analogie des caractéristiques de rmn des isoxazolines **9** à **10'** avec celles des composés correspondants dérivés de **7** et **8** (5). Avec les composés **9a**, **9'a**, **10a** et **10'a**, la variation très importante de la constante de couplage J_{34} (*trans*) lors de l'inversion de l'azote traduit comme nous l'avons indiqué précédemment (1d, 1e) à la fois l'existence de conformations privilégiées et le changement de conformation accompagnant cette inversion.

On remarque enfin que les caractéristiques de rmn de **10'b** sont très voisines de celles du composé **10'**, avec $R = CN$ et $X = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, (1d) dont la structure a été établie à l'aide des rayons X (6).

II - Addition aux oléfines di et trisubstituées **4**, **5** et **6**

A - Addition au crotonate de méthyle **4**

Traité par le crotonate de méthyle en excès, l'ester nitronique **1** conduit à la seule isoxazolidine **11**. Le dipôle **2** ne réagit pas et se décompose lentement dans le milieu.

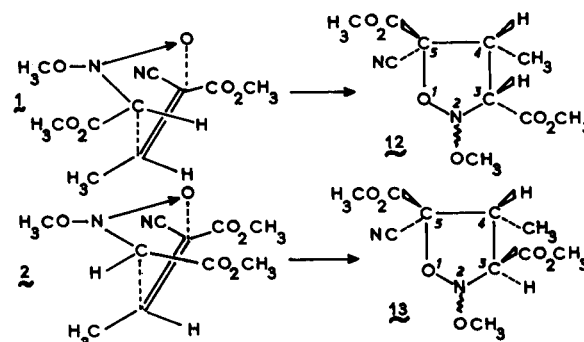


On constate donc, avec le crotonate de méthyle et le dipôle **1**, une seule orientation de l'addition et un seul mode d'approche: le groupement méthyle se place en position "endo" sous le nuage π du dipôle 1,3.

A l'ébullition du toluène, **11** peut être équilibré avec son invertomère **11'**.

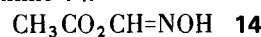
B - Addition à l'éthylidène cyanacétate de méthyle **5**

Les esters nitroniques **1** et **2** réagissent avec l'oléfine **5** pour conduire d'une manière quantitative (contrôle rmn) respectivement aux isoxazolidines **12** et **13**.



On observe un seul sens d'addition et également un mode d'approche "endo" au niveau du groupement méthyle.

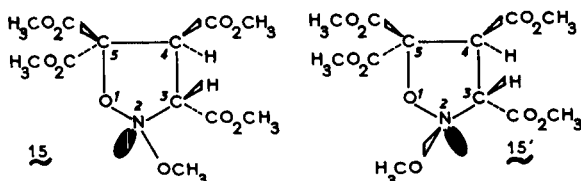
Il n'a pas été possible d'équilibrer **12** et **13** avec leurs invertomères. En effet, la cycloaddition est dans ce cas réversible; le chauffage de **13** ou du mélange **12** + **13** entraîne la formation quantitative de l'oléfine de départ **5** et des produits de décomposition des esters nitroniques, en particulier l'oxime **14**.



Cette réversibilité de la cycloaddition, qui est connue dans le cas des nitrones (7), est ici observée pour la première fois avec les esters nitroniques.

C - Addition à l'oléfine triester 6

Avec l'oléfine 6, le dipôle 1 conduit uniquement à 15 alors que 2 ne donne que 15'. Ces deux composés chauffés dans le toluène à reflux sont mis en équilibre thermodynamique et sont donc respectivement invertomères l'un de l'autre.



L'orientation de l'addition est unique. L'approche est "exo" avec le dipôle 1 et "endo" avec le dipôle 2 (schéma I). Il est important de noter une fois de plus la formation cinétique d'invertomères à partir de chacun des deux dipôles.

D - Stéréochimie des isoxazolidines 11 à 15'

Les caractéristiques de rmn de ces composés figurent au tableau II.

Tableau II

Caractéristiques de rmn de isoxazolidines 11 à 15'

No.	H ₅	H ₄	H ₃	J ₃₄	J ₄₅	% à l'équilibre
11	4,56 (a)	3,00	4,18	8,5	5,0	< 5
11'	4,36 (a)	3,44	4,25	8,2	7,8	> 95
12	--	3,40	4,22	8,2	--	--
13 (b)	--	3,47	4,09	4,4	--	--
15 (c)	--	4,50	4,72	10,5	--	85
15'	--	4,42	4,76	5,0	--	15

(a) Les signaux correspondants aux protons H₃ et H₅ ont été attribués sans ambiguïté grâce à l'utilisation d'ester nitronique deutérié (1b). (b) F = 54°; ir (nujol) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1740 et 1772 (C=O), 2245 (C≡N). (c) F = 66°; ir (nujol) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1744 et 1754 (C=O) (large).

En ce qui concerne les composés 11 et 11' les valeurs élevées des constantes J₃₄ permettent d'établir la configuration relative des carbones 3 et 4 (H₃ et H₄ en *cis*). La

stéréochimie au niveau de l'atome d'azote est attribuée par analogie avec les résultats précédents. On remarquera en particulier l'augmentation de la constante J₄₅ en passant de 11 à 11'.

La cycloaddition étant une *cis* addition, la configuration relative des carbones 3 et 4 des composés 12 et 13 est attribuée de la manière suivante. Le composé 12 (comme 11) présente une constante de couplage relativement élevée. Par contre, celle de 13 (analogie avec 10'b en particulier) est nettement plus faible.

Les isoxazolidines 15 et 15' sont invertomères. La faible valeur de la constante de couplage J₃₄ pour 15' (5,0 Hz) conduit à penser que les hydrogènes H₃ et H₄ sont en *trans*. La stéréochimie au niveau de l'azote est attribuée par analogie avec les résultats précédents (OCH₃ substituant l'azote et H₃ en *cis* pour le composé présentant la constante J₃₄ la plus faible c'est à dire 15' (8).

III - Etude théorique de l'orientation de la cycloaddition et du mode d'approche

A - Calculs théoriques

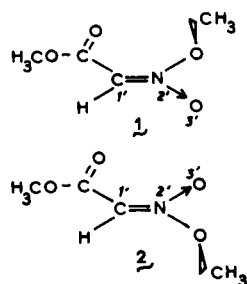
Les calculs théoriques concernant les esters nitroniques 1 et 2 et les diverses oléfines 3 à 6 ont été effectués à l'aide de la méthode INDO (9).

Les principaux résultats, décrits précédemment (1c,1d), concernant les dipôles 1 et 2 et les oléfines 3 sont résumés dans les tableaux III et IV. Les énergies (en unités atomiques ua) des orbitales frontières HO. | (plus haute orbitale moléculaire occupée) et BV. (plus basse orbitale moléculaire vacante) ainsi que les coefficients C des orbitales atomiques pour les principaux atomes dans les orbitales frontières figurent dans ces tableaux.

Les calculs concernant les autres oléfines 4, 5 et 6 ont été effectués en utilisant des longueurs et des angles de liaison classiques (10). Dans le tableau V sont indiqués les résultats des calculs concernant les oléfines 4, 5 et 6.

Après examen des modèles moléculaires, les calculs concernant l'oléfine 6 ont été effectués en utilisant la géométrie *ci-contre*, dans laquelle une rotation de 60° a été effectuée autour de la liaison C₂-C₇; les deux autres carbonyles d'esters étant placés en conformations *s-cis* et dans le plan de l'oléfine (comme pour le fumarate de méthyle).

Tableau III



Calculs INDO concernant les esters nitroniques 1 et 2

	Energie (ua)	C ₁ '	C ₂ '	C ₃ '
HO	-0,415	+0,524	+0,152	-0,728
BV	+0,062	-0,414	+0,607	-0,334
HO	-0,414	+0,528	+0,160	-0,723
BV	+0,068	-0,432	+0,606	-0,344

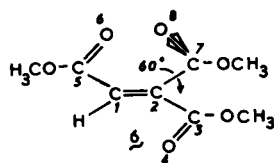


Tableau IV

Calculs INDO concernant les oléfines 3

	Energie (ua)	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄
	HO	-0,513	-0,606	+0,328	+0,528
	BV	+0,141	+0,659	-0,298	+0,436
	HO	-0,474	-0,290	+0,250	+0,736
	BV	+0,113	+0,601	-0,391	+0,436
	HO	-0,434	-0,460	+0,457	+0,341
	BV	+0,131	+0,438	-0,307	+0,418

B - Methode d'étude

La méthode que nous allons utiliser est la théorie des perturbations du second ordre limitée aux orbitales frontières des deux réactifs (11). Cette théorie, dont les limites ont été discutées (1c,12), a permis récemment d'interpréter d'une manière qualitative de nombreux résultats concernant la réactivité, l'orientation et les modes d'approche dans les cycloadditions (14). Dans le cadre de cette théorie, trois facteurs jouent un rôle important lors de l'interaction de deux réactifs. Ce sont:

- (i) les coefficients C_i^J des orbitales atomiques sur les atomes i dans les orbitales moléculaires J .
- (ii) les intégrales d'échange β_{rs} entre les atomes r et s qui se lient.
- (iii) les différences d'énergie ΔE entre la HO de l'un des réactifs et la B.V. de l'autre réactif.

C - Etude de l'orientation

L'orientation de la cycloaddition des esters nitroniques **1** et **2** aux oléfines **3** à **6** est unique et en accord avec les prévisions théoriques. En effet, si l'on se limite aux orbitales frontières π des deux réactifs et aux interactions entre les atomes qui se lient, l'énergie de perturbation du second ordre correspondant au sens observé (carbone C₁ de l'oléfine lié au carbone du dipôle) s'écrit (1c):

$$(I) E_{(2)}^{\text{obs}} = 2 \frac{(C_1^{\text{HO}} \cdot C_1^{\text{BV}} \cdot \beta_{cc} + C_3^{\text{HO}} \cdot C_2^{\text{BV}} \cdot \beta_{co})^2}{E_{\text{dipôle}}^{\text{HO}} - E_{\text{oléfine}}^{\text{BV}}} +$$

$$2 \frac{(C_1^{\text{BV}} \cdot C_1^{\text{HO}} \cdot \beta_{cc} + C_3^{\text{BV}} \cdot C_2^{\text{HO}} \cdot \beta_{co})^2}{E_{\text{oléfine}}^{\text{HO}} - E_{\text{dipôle}}^{\text{BV}}}$$

L'énergie de perturbation du second ordre correspondant à l'autre sens $E_{(2)}^{\text{non obs}}$ est obtenue en permutant le rôle des atomes de carbone 1 et 2 des oléfines.

Les intégrales d'échange β_{rs} ont un rôle important en ce qui concerne le problème d'orientation. Si les entités s'approchent dans deux plans parallèles séparés par 3 Å et avec des distances égales des carbones 1 et 2 de l'oléfine aux extrémités C et O du dipôle, nous avons montré dans un mémoire antérieur (1d) que $\beta_{cc} = 1,138$ eV et $\beta_{co} = 0,520$ eV soit donc $\beta_{cc}/\beta_{co} = 2,19$. Avec les dipôles étudiés, il en résulte que les produits $C_1 \cdot \beta_{cc}$ sont toujours nettement supérieurs aux produits $C_3 \cdot \beta_{co}$; il est donc logique de constater que le carbone du dipôle se lie à l'atome de carbone No. 1 des oléfines qui présente les plus grands coefficients dans les orbitales frontières.

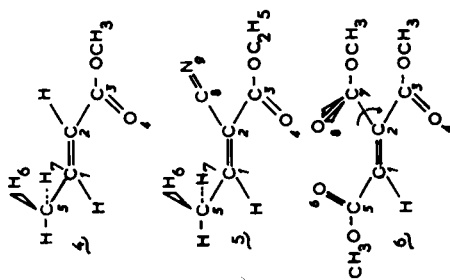
L'application de la formule (I) confirme ces prévisions. Les résultats des calculs donnés ci-dessous concernent l'addition de **2** à diverses oléfines. Avec le dipôle **1** des résultats similaires sont obtenus.

D - Etude du mode d'approche

Nous avons montré antérieurement (1c,1d) que le mode d'approche des esters nitroniques et des oléfines

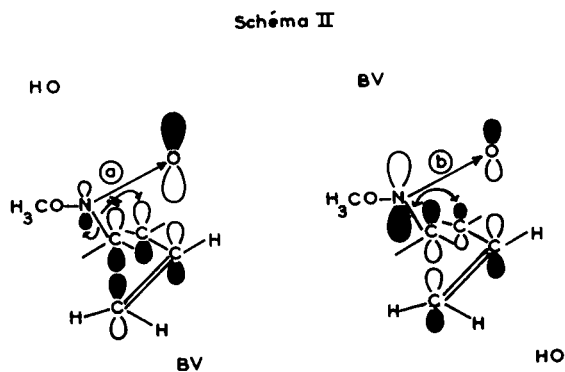
Tableau V
Résultat des calculs INDO sur les oléfines 4, 5 et 6

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉
Energie (ua)									
HO	-0,388	-0,370	+0,227	+0,698	+0,123	+0,149	-0,149	-	-
BV	+0,611	-0,428	-0,429	+0,400	+0,079	-0,174	+0,174	-	-
HO	-0,434	-0,388	+0,179	+0,583	+0,129	+0,161	-0,161	+0,142	+0,293
BV	+0,624	-0,395	-0,372	+0,356	+0,071	-0,172	+0,172	-0,138	+0,267
HO	-0,288	-0,259	+0,098	+0,346	+0,120	+0,359	+0,114	+0,275	-
BV	+0,499	-0,459	-0,298	+0,325	+0,320	-0,361	-0,102	+0,045	-



peut s'interpréter à l'aide d'interactions secondaires d'orbitales frontières; les interactions entre l'atome d'azote central du dipôle et les carbones des substituants électroattracteurs des oléfines ayant un rôle prépondérant. La nature du substituant de l'ester nitronique n'exerce qu'une faible influence, aussi bien sur les niveaux des orbitales frontières que sur les coefficients des orbitales atomiques $2p_z$ dans ces orbitales moléculaires (1c). Il est donc logique de penser que les interprétations avancées pour expliquer le ou les modes d'approche des oléfines 3 par les dipôles 8 et 9 (1d), restent valables avec les esters nitroniques 1 et 2.

Les deux interactions secondaires [a] et [b] qui interviennent dans un mode d'approche "endo" agissent en sens opposé (schéma II).



Avec ces oléfines 3 il est donc logique d'observer que de faibles modifications structurales influent sur le pourcentage des deux modes d'approche, contrairement à ce qui a été observé avec les oléfines α,β diactivées (1c).

En ce qui concerne les crotonate et éthylidèncyanacétate de méthyle 4 et 5, la considération d'un modèle d'hyperconjugaison pour les groupements CH_3 des oléfines permet d'interpréter les modes d'approche "endo" au niveau de ces groupes méthyles. Comme l'a proposé Hoffmann (15), des interactions secondaires peuvent en effet se manifester au niveau des méthyles et Sustmann (16) a également invoqué des interactions secondaires de ce type.

Avec le crotonate de méthyle, les deux interactions d'orbitales frontières doivent être considérées. Le schéma III montre que les deux interactions secondaires [a] et [b] entre la BV du dipôle et la HO de l'oléfine sont favorables, alors que les deux interactions [e] et [d] entre HO du dipôle et BV du dipolarophile sont défavorables.

Une interprétation possible de l'approche "endo" unique au niveau du groupe méthyle est la suivante:

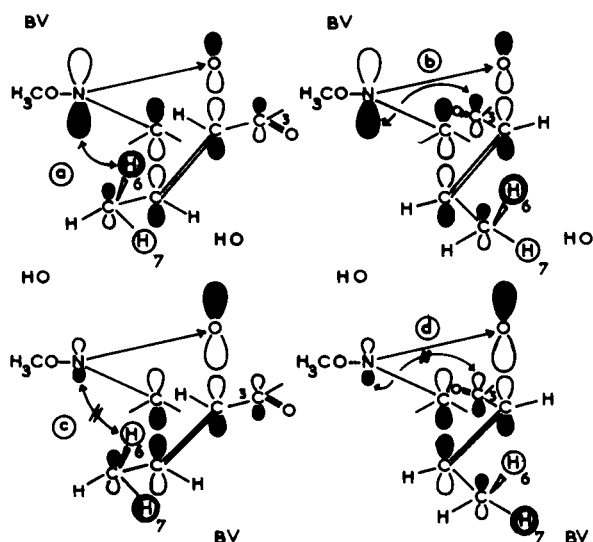
L'interaction favorable [a] est très probablement supérieure à [b] en raison d'une part de la proximité de l'azote et de l'hydrogène H_6 au moment de l'approche et

Table 6

Oléfines	$ E_{(2)}^{obs} > E_{(2)}^{non\ obs} $					
	3 (X = CN)	3 (X = CO ₂ CH ₃)	3 (X = C ₆ H ₅)	4	5	6
$E_{(2)}^{obs}$ (kcal/mole)	-1,53	-0,93	-0,71	-1,14	-1,19	-0,95
$E_{(2)}^{non\ obs}$ (kcal/mole)	-1,36	-0,76	-0,57	-0,99	-0,99	-0,90

d'autre part du coefficient assez faible sur le carbone 3 de l'oléfine (0,227). Le coefficient élevé sur l'atome d'azote dans la BV du dipole conduit à des interactions secondaires suffisamment fortes pour que la différence [a] - [b] soit encore importante.

Schéma III

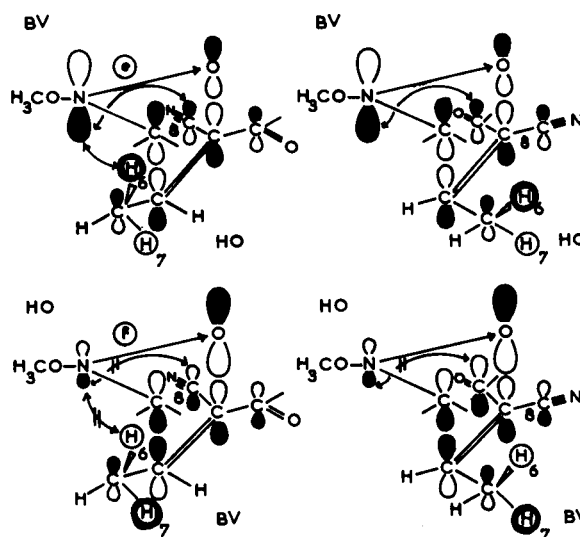


L'interaction HO dipole - BV oléfine est plus délicate à discuter mais il est probable que la différence entre [c] et [d] est plus faible: d'une part, le coefficient sur l'azote est plus petit (d'où interactions d'intensités plus faibles) et d'autre part le coefficient sur le carbone 3 de l'oléfine est devenu important (0,429) et compense donc (au moins en partie) la distance NC₃ plus grande.

L'approche observée avec l'éthylidèncyanacétate de méthyle s'explique d'une manière analogue (schéma IV). On doit dans ce cas, pour le mode d'approche "endo" au niveau du groupement méthyle considérer les deux interactions secondaires supplémentaires [e] et [f] entre l'azote du dipole et le groupement nitrile.

Ces interactions contribuent globalement à favoriser

Schéma IV



le mode d'approche observé car l'interaction favorable est supérieure à l'interaction défavorable en raison du coefficient nettement plus élevé sur l'azote dans la BV du dipole.

Conclusion

L'addition de deux esters nitroniques à diverses oléfines mono, di et trisubstituées a permis de généraliser les observations faites précédemment. En particulier: (i) La formation sous contrôle cinétique d'isoxazolidines invertomères à partir de chacun des deux dipôles isomères est un phénomène absolument général. (ii) L'orientation de toutes ces cycloadditions est unique et conforme aux prévisions théoriques. (iii) En ce qui concerne le mode d'approche du dipolarophile par le dipole, le schéma simple proposé précédemment s'applique avec succès dans de nombreux cas; il est notamment étendu ici à des oléfines méthylées. (iv) Il faut enfin noter que nous avons donné pour la première fois un exemple de réversibilité de la cycloaddition des esters nitroniques.

Tableau 7

		Acrylonitrile	Styrene	Acrylate
Temps de réaction	Dipôle 1 (0°)	4	6	2
	Dipôle 2 (20°)	4	8	3
	(Nombre d'équivalents d'oléfine)	(4)	(1)	(3)
Produits formés	Dipôle 1 (0°)	9a (50%) 10a (50%)	9b (100%)	9c (100%)
	Dipôle 2 (20°)	9a (50%) 10'a (50%)	10'b (100%)	10'c (100%)

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ir sont enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 225; les spectres rmn ont été enregistrés à 100 MHz sur un appareil JNM/MH 100 (JEOL). Les oléfines utilisées sont des produits commerciaux à l'exception de **5** et **6** respectivement préparés selon (17) et (18).

I - N méthoxyisoxazolidines **9**, **9'**, **10** et **10'**.

A - Mode opératoire général

A 800 mg (6.10^{-3} mole) du mélange des esters nitroniques **1** (60%) et **2** (40%) dissous dans 5 cm³ de tétrachlorure de carbone (séché sur tamis moléculaire 4 Å) on ajoute 0,6 équivalent d'oléfine **3**. Le mélange réactionnel est ensuite abandonné à 0° pendant un temps qui est fonction de la nature de l'oléfine. Le solvant est alors distillé sous vide et les spectres rmn des produits bruts de réaction permettent de caractériser, outre le dipôle **2** restant, la (ou les) isoxazolidine(s) formée(s).

A 2 g ($1,5.10^{-2}$ mole) d'ester nitronique **2** dans 20 cm³ de tétrachlorure de carbone, (séché sur tamis moléculaire 4 Å) on ajoute une quantité, variable selon la nature de X, d'oléfine **3**. Le mélange réactionnel est ensuite abandonné à la température ambiante pendant une durée qui est fonction de la nature de l'oléfine. Le solvant et l'excès d'oléfine sont ensuite distillés sous pression réduite et le spectre de rmn du produit brut permet de caractériser la (ou les) isoxazolidine(s) formée(s).

B - Conditions opératoires

Le tableau suivant donne les conditions opératoires correspondant aux diverses oléfines **3** ainsi que les produits formés:

See Table 7

C - Cyano-5 méthoxy-2 méthoxycarbonyl-3 isoxazolidines **9a**, **9'a**, **10a** et **10'a**.

Le produit brut de l'addition de **2** à l'acrylonitrile, repris avec le minimum d'éther, cristallise au réfrigérateur. On obtient 2,6 g du mélange de **9a** et **10'a**. Par cristallisation fractionnée dans l'éther on sépare 0,95 g de **10'a**. Par chromatographie sur couche mince (gel de silice; éluant: éther 70%, éther de pétrole 30%) on sépare 0,65 g de **9a** (fraction migrant le plus rapidement).

Composé **9a**; Rdt = 23%, F = 74° (éther).

Anal. Calculé pour C₇H₁₀N₂O₄: C, 45,16; H, 5,37; N, 15,07. Trouvé: C, 45,31; H, 5,27; N, 14,85.

Composé **10'a**; Rdt = 34%, F = 90° (éther).

Anal. Calculé pour C₇H₁₀N₂O₄: C, 45,16; H, 5,37; N, 15,07. Trouvé: C, 45,01; H, 5,32; N, 15,30.

On dissout 0,5 g de **10'a** dans 70 cm³ de toluène anhydre. Le mélange réactionnel est porté 4 heures à reflux du solvant; celui-ci est ensuite distillé sous pression réduite et le spectre de rmn du produit brut indique un mélange 60/40 de **10a** et **10'a**. La chromatographie sur gel de silice (éluant: éther 70%, éther de pétrole 30%) de ce mélange permet de séparer 0,1 g de **10a** (fraction basse migrant le moins rapidement).

Composé **10a**: F = 82°; spectre de masse C₇H₁₀N₂O₄: Masse calculée: 186,06405, Masse trouvée: 186,0637.

L'équilibration thermodynamique de **9a** dans les mêmes conditions conduit au mélange 80/20 de **9'a** et **9a**. Ce dernier n'a pas été isolé.

D - Méthoxy-2 méthoxycarbonyl-3 phényl-5 isoxazolidines **9b**, **10b**, **10'b** et diméthoxycarbonyl-3,5 méthoxy-2 isoxazolidines **9c**, **10c**, **10'c**

Le produit brut de l'addition de **2** à l'oléfine **3** est dissous dans 70 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est porté 4 heures à reflux du solvant; celui-ci est ensuite distillé sous pression réduite et le spectre rmn du produit brut permet alors de caractériser les isoxazolidines résultant de l'équilibration thermodynamique. Il n'a pas été possible d'obtenir ces composés cristallisés.

II - Diméthoxycarbonyl-3,5 méthoxy-2 méthyl-4 isoxazolidines **11** et **11'**

Trois g ($2,25.10^{-2}$ mole) du mélange des esters nitroniques **1** (60%) et **2** (40%) sont dissous dans 12 g (0,12 mole) de crotonate de méthyle. Après 10 jours à température ambiante l'excès d'oléfine est distillé sous vide (Eb_{0,01} = 30-35°). On caractérise (rmn), à côté du dipôle **2** qui n'a pas réagi la seule isoxazolidine **11**. Le mélange réactionnel est repris avec 70 cm³ de toluène et chauffé à reflux du solvant pendant 4 heures. Le spectre de rmn du produit brut après distillation sous pression réduite du toluène permet de caractériser l'isoxazolidine **11'** invertomère de la précédente (pourcentage de **11** à l'équilibre < 5%) et l'oxime **14** qui est le produit majeur de la décomposition de l'ester nitronique. Le produit **14** est uniquement caractérisé à l'aide de la rmn; il s'agit de CH₃CO₂CH=NOH, rmn (deutériochloroforme, δ ppm/TMS): 3,84 (OCH₃) 7,53 (=CH), 10,16 (OH).

Traité dans les mêmes conditions par un excès de crotonate de méthyle, le dipôle **2** pur ne réagit pas et se décompose (formation d'oxime **14** en particulier).

III - Cyano-5 diméthoxycarbonyl-3,5 méthoxy-2 méthyl-4 isoxazolidines **12** et **13**

A 800 mg du mélange **1** (60%) + **2** (40%) dans 5 cm³ de tétrachlorure de carbone on ajoute 450 mg d'oléfine **5**. Après 24 heures à température ambiante le solvant est distillé sous pression

réduite et on caractérise (rmn) à côté du dipôle 2 qui n'a pas réagi, la seule isoxazolidine 12

A 400 mg de dipôle 2 on ajoute à température ambiante et sans solvant 375 mg de 5. Après 24 heures, la réaction est terminée et conduit quantitativement (rmn) à l'isoxazolidine 13 que l'on obtient cristallisée avec un rendement de 480 mg (62%), $F = 54^\circ$ (éther).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_{14}N_2O_6$: C, 46,51; H, 5,42; N, 10,84. Trouvé: C, 46,17; H, 5,53; N, 11,25.

Le mélange 1 (60%) + 2 (40%) traité par un équivalent d'oléfine conduit quantitativement au mélange de 12 (60%) et 13 (40%). Le chauffage (3h 30 à l'ébullition du toluène ou 3 h à l'ébullition du benzène) de ce mélange de 12 et 13 montre la réversibilité de la cycloaddition. Le spectre de rmn du produit brut après cette réaction permet en effet de caractériser l'oléfine 5 ainsi que l'oxime 14 résultant de la thermolyse de l'ester nitronique. Les isoxazolidines ont complètement disparu. Le chauffage de 13 pur conduit au même résultat.

IV - Méthoxy-2 tétraméthoxycarbonyl-3,4,5,5 isoxazolidines 15 et 15'

A 800 mg (6.10^{-3} mole) du mélange de 1 (60%) et 2 (40%) dans 5 cm³ de tétrachlorure de carbone on ajoute 720 mg ($3,6.10^{-3}$ mole) d'oléfine 6. Après 4 jours à la température ambiante, la réaction est terminée et on obtient, à côté de 2 restant, la seule isoxazolidine 15 qui cristallise avec un rendement de 460 mg (38%), $F = 66^\circ$ (méthanol).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{17}NO_{10}$: C, 42,98; H, 5,07; N, 4,18. Trouvé: C, 42,68; H, 5,09; N, 4,22.

A 400 mg de dipôle 2, on ajoute 600 mg d'oléfine 6. Après une semaine à la température ambiante, la rmn montre la formation exclusive de 15' qui n'a pas été isolé. Le chauffage de ce produit de la réaction (4 heures à l'ébullition du toluène) conduit à l'équilibre thermodynamique de 15 (85%) et 15' (15%). Le même équilibre est obtenu en partant de 15 pur.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1a) R. Grée et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim. France*, 1314 (1975); (b) R. Grée et R. Carrié, *ibid.*, 1319 (1975); (c) R. Grée, F. Tonnard et R. Carrié, *ibid.*, 1325 (1975); (d) R. Grée, F. Tonnard et R. Carrié, *Tetrahedron*, 32, 675 (1976); (e) R. Grée et R. Carrié, *ibid.*, 32, 683 (1976).

(2) Une étude récente de V. A. Tartakovskii et Coll., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 10, 2348 (1975), utilisant la rmn de l'azote 15 dans le cas des isoxazolidines résultant de l'addition de 1 et 2 au fumaronitrile a confirmé la formation sous contrôle cinétique d'invertomères, ainsi que le changement de conformation accompagnant l'inversion de l'azote.

(3) V. A. Tartakovskii, I. E. Chlenov, S. L. Ioffe, G. V. Lagodzinskaya et S. S. Novikov, *Zh. Org. Khim.*, 2, 1593 (1966).

(4) A. T. Nielsen, "Nitronic Acids and Esters", dans "The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups", Part I, H. Feuer, Ed., Interscience Publishers, London, 1969, et références citées.

(5) Dans ce cas, l'attribution était fondée, d'une part sur l'établissement à l'aide des rayons X de la structure d'une de ces isoxazolidines (6) et d'autre part sur les propriétés de rmn très caractéristiques de ces composés (1d).

(6) Y. Delugeard, J. L. Baudour et J. C. Messenger, *Cryst. Struct. Commun.* 3, 397 (1974).

(7a) R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey et H. Seidl, *Chem. Ber.*, 101, 2568 (1968); (b) M. Joucla, J. Hamelin et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim. France*, 3116 (1973).

(8) Ces constantes de couplage ne sont pas suffisamment caractéristiques pour permettre d'attribuer d'une manière absolument certaine une stéréochimie à ces composés. Nous admettons par ailleurs que le doublet de l'azote se forme encore du même côté du plan initial du dipôle 1,3 pour chacun des deux esters nitroniques, comme il a été montré dans le cas des oléfines 3

(9) J. A. Pople, D. L. Beveridge et P. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.*, 47, 2026 (1967).

(10) "International Tables for X Ray Crystallography", Vol. 1, Kynoch Press, Birmingham, England, 1967, p. 275-276.

(11a) R. F. Hudson, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 12, 36 (1973); (b) W. C. Herndon, *Chem. Rev.*, 72, 157 (1972).

(12) Il est intéressant de noter que des études récentes (13) effectuées sur quelques exemples très simples de cycloadditions dipolaires 1,3 ont permis le calcul de la surface de potentiel et l'établissement du chemin réactionnel théorique. Ces premiers calculs semblent confirmer, outre le caractère concerté de la cycloaddition: (a) que l'approche des deux réactifs se fait bien dans deux plans parallèles; (b) la similitude des états de transition pour deux réactions concurrentes (deux orientations dans les cas étudiés); (c) que des distances d'interaction de l'ordre de 3,0 Å sont convenables pour l'étude de la perturbation initiale des deux entités.

(13a) G. Leroy et M. Sana, *Tetrahedron*, 31, 2091 (1975); (b) G. Leroy et M. Sana, *ibid.*, 32, 709 (1976); D. Poppinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 7486 (1975); D. Poppinger, *Aust. J. Chem.*, 29, 465 (1976).

(14) K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.*, 8, 361 (1975) et références citées.

(15) R. Hoffmann, C. C. Levin et R. A. Moss, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 629 (1973).

(16) R. Sustmann et G. Binsch, *Mol. Phys.*, 20, 9 (1971).

(17) J. L. Le Coent, Thèse de 3ème Cycle, Rennes (1968).

(18) H. K. Hall et P. Ykman, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 800 (1975).

English Summary.

1,3-Dipolar cycloaddition of two geometrical isomers of nitronic esters to some mono, di and trisubstituted olefines was studied. For each reaction only one orientation of the cycloaddition was observed which is in good agreement with theoretical predictions. The modes of approach of these dipolarophiles by the two nitronic esters were established in most cases. They are discussed in terms of secondary interactions of the frontier orbitals of the reactants.