

Jacques Perronnet, Pierre Girault et Jean-Pierre Demoute

Centre de Recherches Roussel Uclaf, 102, route de Noisy 93230 Romainville, France

Reçu 13 20 Novembre 1979

L'action du dicétène sur les hydroxylamines monosubstituées à l'azote conduit à des dérivés cycliques de type hydroxy-5 méthyl-5 isoxazolidinone-3.

J. Heterocyclic Chem., 17, 727 (1980).

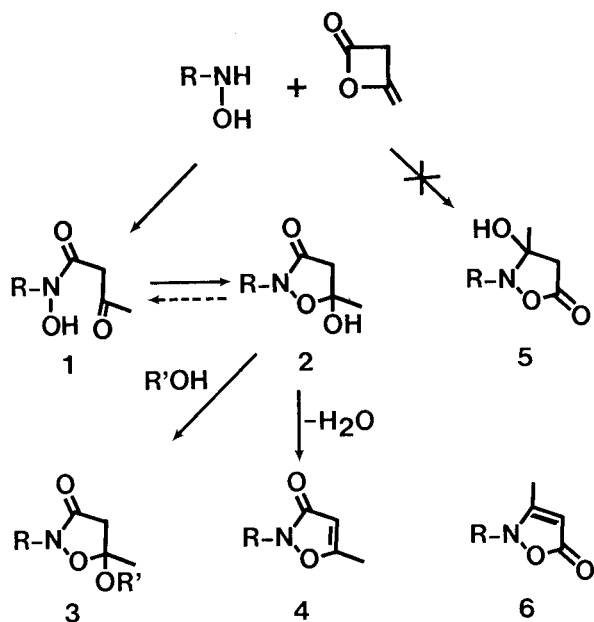
La réaction du dicétène avec les hydroxylamines a été étudiée à diverses reprises. Dans certains cas l'acylation se produit sur l'atome d'oxygène et le composé formé est une méthyl-3 (2*H*) isoxazolone-5, **6**, (1) (2). D'autres exemples décrivent la *N*-acylation de l'hydroxylamine et le produit de la réaction possède alors, parfois une structure méthyl-5 isoxazolone-3, **4**, (3) (4), parfois une structure plus complexe dans laquelle interviennent deux restes dicétène (4) (5). Si l'obtention des simples dérivés *N*-acétoacétylés **1** est quelquefois indiquée (3) (4) (5), par contre, la formation de leurs isomères cycliques **2**,

les hydroxy-5 méthyl-5 isoxazolidinones-3, n'a, à notre connaissance, jamais été signalée.

En faisant réagir le dicétène à température ambiante avec différentes hydroxylamines *N*-substituées, nous n'avons pas pu isoler les acides hydroxamiques **1**, intermédiaires, mais seulement leurs isomères cycliques **2**. La formation intramoléculaire d'un hémicétal par le groupe hydroxyle de l'hydroxylamine et la fonction cétone de la chaîne acétoacétyle est comparable à la tautomérisation cycle-chaîne β -oximino-cétones \rightleftharpoons hydroxy-5 isoxazolines-2 (**6**) (**7**). Dans notre cas, cependant, l'équilibre avec la forme linéaire **1** n'a pas été observée; il semble totalement déplacé vers le produit cyclique **2**.

Afin de prouver la structure **2**, hydroxy-5 méthyl-5 isoxazolidinone-3, et d'écarter celle du produit d'acylation à l'oxygène, **5**, nous avons synthétisé le composé **2a** par une voie univoque. Au préalable nous avons préparé la *O*-benzyl *N*-phényl hydroxylamine par une méthode originale (schéma 2) pour l'opposer ensuite au dicétène. L'acylation est seule possible sur l'atome d'azote et le composé obtenu a donc la structure **7** (schéma 3). L'élimination du groupe benzyle par hydrogénolyse libère la fonction hydroxyle et la cyclisation spontanée conduit obligatoirement à l'hydroxy-5 méthyl-2 isoxazolidinone-3 identique au composé **2a** résultant de l'action directe du dicétène sur la *N*-phényl hydroxylamine.

Schéma 1



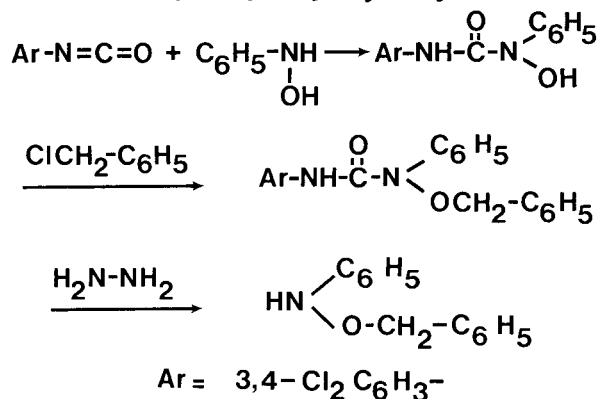
R =

- a) C₆H₅⁻
- b) p-ClC₆H₄⁻
- c) 3,4-Cl₂C₆H₃⁻
- d) 3,5-Cl₂C₆H₃⁻
- e) CH₃⁻
- f) nC₅H₁₁⁻

R' =

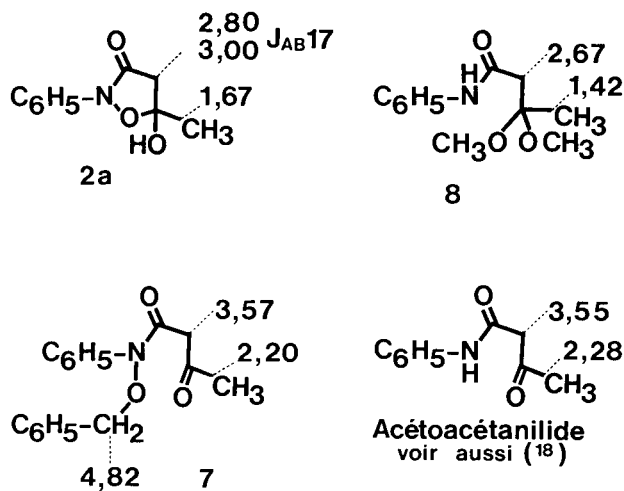
- a) -CH₃
- b) -iC₃H₇

Schéma 2

Préparation de la
O-benzyl *N*-phényl hydroxylamine

Une confirmation de la structure **2** est fournie par les caractéristiques spectrales (ir, rmn) des produits. La fréquence de leur bande carbonyle, aux environs de 1700 cm^{-1} , s'accorde bien avec celle des diverses isoxazolidinones-3 décrites (**8**) (**9**), et ne serait pas compatible avec la structure pseudo lactonique **5**. Les exemples connus d'isoxazolidinones-5 présentent en effet, pour leur carbonyle, une fréquence bien plus élevée ($1770\text{-}1790\text{ cm}^{-1}$) (**10**) (**11**). En rmn le déplacement chimique du singulet dû au méthyle en 5 ($1,67\text{ ppm}$ pour **2a**) est plus proche de celui d'un méthyle en α d'un acétal ($1,42\text{ ppm}$ pour **8**) que de celui de l'extrémité d'une chaîne acétoacétyle ($2,28\text{ ppm}$ pour l'acétoacétanilide; $2,20\text{ ppm}$ pour **7**). De même le méthylène en 4 fournit un signal qui correspond à celui d'un méthylène inséré entre un carbonyle et un motif acétal (schéma 3). En outre la non équivalence des deux atomes d'hydrogène traduit vraisemblablement la cyclisation.

Schéma 3

Déplacements chimiques (p p m)
(¹H r m n endeuteriochloroforme)Alkylation et deshydratation des composés **2**.

Les composés de structure **2** traités par l'orthoformiate de méthyle (méthode A) conduisent à des dérivés **3** ne possédant qu'un groupe méthoxyle comme le montrent leurs spectres de rmn (Tableau II). Cette *O*-alkylation peut aussi être réalisée, comme avec tous les hémicétals cycliques, par action d'un alcool en présence d'un acide fort (méthode B). En l'absence d'alcool, un traitement acide provoque la deshydratation des composés **2** entraînant la formation de méthyl-5 isoxazolones-3, **4**, (schéma 1), dont certaines (**4a,4b**) ont déjà été préparées directement à partir d'hydroxylamines *N*-substituées et de dicétène (**3**) (**4**). L'emplacement du carbonyle de ces corps en **3** est confirmé par leur fréquence ir (Tableau III) qui écarte la structure isomère **6**.

R	N°	Formules moléculaires	Rdt %	F °C	Analyses		C	H	N	Cl	Ir (chloroforme; cm^{-1})		¹ H Rmn (deutérochloroforme; ppm)			
					Calculé	Trouvé					$\nu\text{ C=O}$	$\nu\text{ OH}$	CH ₃ (s)	$\delta\text{ A (d)}$	$\delta\text{ B (d)}$	OH
C ₆ H ₅	2a	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃	59	126	5,74	7,25	62,16	5,8	7,1		1700 large	3575	1,67	2,80	3,00	4,8
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	2b	C ₁₀ H ₁₀ ClNO ₃	43	141	4,43	6,15	52,76	4,4	6,2	15,57	1680 large	3230	1,72	2,84	3,08	4,0
3-4-Cl ₂ C ₆ H ₃	2c	C ₁₀ H ₉ Cl ₂ NO ₃	33	133	3,46	5,34	45,82	3,5	5,2	27,05	1713 large	3588	1,76	2,88	3,08	3,9
3-5-Cl ₂ C ₆ H ₃	2d	C ₁₀ H ₉ Cl ₂ NO ₃	47	114	3,46	5,34	45,82	3,4	5,4	27,05	1722 large	3588	1,75	2,88	3,08	4,4
CH ₃	2e	C ₅ H ₉ NO ₃	69	huile	6,91	10,68	45,81	7,1	10,3		1692 large	3593	1,67	2,81	2,85	6,4
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2f	C ₉ H ₁₇ NO ₃	34	huile	9,15	7,48	57,72	9,4	7,2		1692 large	3593	1,61	2,70	2,84	5,5

Tableau I
Composés **2**

Tableau II
Composés 3

R	R'	N°	Formules moléculaires	Rdt %	Méthode	F °C	Analyses			Ir (chloroforme; cm ⁻¹) ν C=O	¹ H Rmn (deutérochloroforme; ppm)					
							Calculé	Trouvé			CH ₃ (s)	CH ₂ δ A (d)	δ B (d)	OR'		
C ₆ H ₅	CH ₃	3a	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	89	A	40	C	63,75	6,32	6,76	1688	1707	1,52	2,75	2,95	3,28 (s)
							H	63,4	6,5	6,6	J _{AB} = 17					
C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	3a'	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	54	B	78	C	66,35	7,28	5,95	1691	1710	1,66	2,85	2,99	1,03 (d) 1,17 (d) 4,2 (m) J = 6
							H	66,3	7,3	6,0						
p-ClC ₆ H ₄	CH ₃	3b	C ₁₁ H ₁₁ ClNO ₃	71	A	58	C	54,66	5,00	5,79	1690	1717	1,67	2,85	3,05	3,38 (s)
							H	54,5	5,0	5,5						
3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	3d	C ₁₁ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃	83	A	88	C	47,84	4,01	5,07	1703	1722	1,68	2,87	3,05	3,38 (s)
							H	47,9	4,0	4,8						
CH ₃	CH ₃	3e	C ₆ H ₁₁ NO ₃	73	A	huile	C	49,64	7,64	9,65	1690		1,55	2,68	2,78	3,33 (s) [3,16 (s), NCH ₃]
							H	49,4	7,7	9,3						

Méthode A: action de l'orthoformiate; Méthode B: action de l'alcool en présence d'acide.

Tableau III
Composés 4

R	N°	Formules moléculaires	Rdt %	F °C	C	Analyses			Ir (chloroforme; cm ⁻¹) cétone conjuguée	¹ H Rmn (deutérochloroforme; ppm)		
						Calculé	Trouvé			CH ₃ (s)	H ₄ (s)	
C ₆ H ₅	4a	C ₁₀ H ₉ NO ₂	74	45		C	décrit (3)		1663-1687,	1638	2,30	5,58
						H						
p-ClC ₆ H ₄	4b	C ₁₀ H ₈ ClNO ₂	38	103		C	décrit (4)		1665-1690,	1640	2,35	5,60
						H						
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4c	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ NO ₂	73	117		C	2,89	5,73	1685 large,	1645	2,35	5,60
						H	2,9	5,6	28,7			
3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	4d	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ NO ₂	79	140		C	2,89	5,73	1685-1699,	1646	2,35	5,63
						H	2,9	5,8	28,8			
CH ₃	4e	C ₃ H ₇ NO ₂	47	25-30		C	décrit (8)		1666,1636		2,23	5,47
						H						3,44 [NCH ₃]

En effet, chez les 2*H* isoxazolones-5 connues, la bande carbonyle présente une fréquence plus élevée (2) (12).

En outre la deshydratation du composé **2e** livre le dérivé **4e** qui a été préparé selon une autre voie par Jacquier et collaborateurs (8). Ce résultat précise que, également dans le cas de la *N*-méthyl hydroxylamine, l'acylation par le dicétène se fait sur l'atome d'azote en formant l'hydroxy-5 diméthyl-2, 5 isoxazolidinone-3, **2e**.

Conclusion.

Dans nos conditions opératoires et pour les molécules que nous avons étudiées, le sens de la réaction du dicétène sur les hydroxylamines *N*-substituées correspond à la formation d'acides hydroxamiques *N*-substitués **1**. Ceux-ci cependant n'ont pas été isolés car ils se cyclisent spontanément en hydroxy-5 isoxazolidinones-3 **2**. Ces hémicétals **2** conduisent facilement à des produits d'alkylation **3** et de deshydratation **4**.

PARTIE EXPERIMENTALE

(avec Pierre Joubin)

Les purifications chromatographiques ont été effectuées sur colonne de silice (70-230 mesh).

Les points de fusion ont été déterminés sur banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur spectromètres Spectromaster Grubb-Parsons ou Perkin-Elmer 257, les spectres de résonance magnétique nucléaire (rmn) sur spectromètres Varian A 60 A, Bruker WP 60 ou WH 90. Les positions des maxima d'absorption sont données en cm^{-1} pour l'ir. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme étalon interne, et les constantes de couplage, J, en hertz. Les abréviations s, d, t, q, m, correspondent à singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet.

Aryl-2 hydroxy-5 méthyl-5 isoxazolidinones-3, **2a** à **2d** (tableau I).

A une solution de 0,2 mole de *N*-aryl hydroxylamine, préparée selon (13) (14) ou (15), dans 120 cm^3 de benzène, sont ajoutés 16,8 g (0,2 mole) de dicétène. La température est maintenue à 50° pendant une heure; au refroidissement il se forme un précipité qui est essoré et recristallisé si nécessaire dans l'acétone (**2a**, **2b**) ou le benzène (**2c**).

Alkyl-2 hydroxy-5 méthyl-5 isoxazolidinones-3, **2e**, **2f** (tableau I).

La *N*-méthyl hydroxylamine utilisée est celle du commerce (Aldrich). La *N*-*n*-amylhydroxylamine est préparée par réduction ménagée au moyen du cyanoborohydrure de sodium, selon (16), de la pentaldoxime. La réaction avec le dicétène est effectuée selon le mode opératoire précédent, mais dans 400 cm^3 de tétrahydrofurane. Après le même traitement que précédemment, les produits sont chromatographiés (élution: chlorure de méthylène-8, acétone-2) **2e** $n_D^{24} = 1,4733$; **2f** $n_D^{26} = 1,4640$.

O-Benzyl *N*-phényl hydroxylamine.

1. *N*-(Dichloro-3, 4 phényl) *N'* phényl *N'*-benzyloxy urée.

Un mélange de 3 g de *N*-(dichloro-3, 4 phényl) *N'*-hydroxy *N'*-phényl urée obtenue selon (17), 3 g de carbonate de potassium et 2 cm^3 de chlorure de benzyle dans 10 cm^3 de diméthyl sulfoxyde est agité 17 heures à 30° puis est versé dans de l'eau et extrait au chlorure de méthylène. La solution organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié (élution: benzène) puis cristallisé dans un

mélange éther isopropylique-essence G (Eb 35-70°), 2,6 g (67%) de *N*-benzyloxy urée sont recueillis, F 104°; ir (chloroforme, cm^{-1}): ν NH: 3415, ν C=O: 1695; rmn (deutériochloroforme, ppm): 4,84 s (OCH₂), 6,9 à 7,6 (hydrogènes aromatiques et NH).

2. *O*-Benzyl *N*-phényl hydroxylamine.

Un mélange de 14 g de l'urée précédente et de 0,5 cm^3 d'hydrate d'hydrazine en solution dans 6 cm^3 de diméthyl formamide contenant 20 mg d'hydroquinone est chauffé à 85°. Après 5 heures, 0,5 cm^3 d'hydrate d'hydrazine sont rajoutés et le chauffage est poursuivi 4 heures. Après refroidissement le mélange réactionnel est versé dans de l'eau et extrait à l'éther éthylique. La solution organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous vide. La chromatographie du résidu (élution: essence G (Eb 35-70°) avec 10% d'éther éthylique) fournit 0,65 g (90%) de *O*-benzyl *N*-phényl hydroxylamine, huile jaune cristallisant vers -10°; ir (chloroforme, cm^{-1}): ν NH: 3300; rmn (deutériochloroforme, ppm): 4,87 s (OCH₂), 6,8 à 7,5 (hydrogènes aromatiques et NH).

Oxo-3 *N*-phénylméthoxy butanamide, **7**.

Une solution de 0,65 g de *O*-benzyl *N*-phényl hydroxylamine et 35 cm^3 de dicétène dans 10 cm^3 d'essence G (Eb 35-70°) est maintenue au reflux pendant 5 heures. Après concentration et chromatographie (élution: benzène-9 acétate d'éthyle-1) 0,56 g (60%) de **7**, huile incolore, sont recueillis, ir (chloroforme, cm^{-1}): ν C=O (amide): 1670, ν C=O: 1723; rmn (deutériochloroforme, ppm): 2,20 s (CH₃), 3,57 s (COCH₂CO), 4,82 s (OCH₂C₆H₅), 7,2 à 7,7 (hydrogènes aromatiques).

Obtention de l'hydroxy-5 méthyl-5 phényl-2 isoxazolidinone-3, **2a**, par hydrogénolyse de **7**.

Une solution de 0,4 g de **7** dans 20 cm^3 d'acétate d'éthyle est agitée 2 heures à 25° sous atmosphère d'hydrogène avec 50 mg de charbon palladié à 10% (Degussa E 10 R); 32 cm^3 sont absorbés. Après filtration et concentration sous vide, une chromatographie (élution: benzène-7, acétate d'éthyle-3) sépare: du dérivé **7** de départ, 0,11 g d'acétoacétanilide (F 83°) et 0,06 g de composé **2a** (F 126°) en tous points (F, R_f, ir, rmn) identique au produit obtenu par action du dicétène sur la *N*-phényl hydroxylamine.

Diméthoxy-3,3, *N*-phényl butanamide, **8**.

Un mélange de 71 g (0,4 mole) d'acétoacétanilide (18), 42,5 g (0,4 mole) d'orthoformiate de méthyle et 0,2 cm^3 d'acide sulfurique concentré ($d = 1,838$) est agité 3 heures à 20° puis abandonné 20 heures. Après addition d'eau l'acétal **8** cristallise; 53,5 g (60%) sont essorés et peuvent être recristallisés dans l'éther isopropylique, F 79-80°; ir (chloroforme, cm^{-1}): ν C=O (amide): 1684, ν NH: 3344; rmn; (deutériochloroforme, ppm): 1,42 s (CH₃), 2,67 s (CH₂), 3,23 s (OCH₃), 8,67 (NH).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₇NO₃: C, 64,57; H, 7,62; N, 6,28. Trouvé: C, 64,3; H, 7,3; N, 6,4.

Alcoxy-5 méthyl-5 isoxazolidinones-3, **3** (tableau II).

Méthode A: alkylation par un orthoformiate.

Une solution de 0,2 mole de **2**, 0,3 mole d'orthoformiate de méthyle et 0,06 g d'acide *p*-toluène sulfonique dans 480 cm^3 de méthanol est chauffée au reflux pendant 16 heures. Après concentration sous vide le résidu est repris par de l'eau et du chlorure de méthylène. La solution organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous vide, et le nouveau résidu est chromatographié (élution: chlorure de méthylène-9, acétate d'éthyle-1). Le dérivé

méthoxylé **3** est recueilli; il cristallise lorsque le substituant de l'azote est aromatique (tableau II).

Méthode B: alkylation par un alcool en présence d'un acide fort.

Une solution de 58 g (0,3 mole) de **2a** et 1 cm³ d'acide sulfurique concentré (d = 1,838) dans 600 cm³ de propanol-2 est chauffée au reflux pendant 24 heures. Après le même traitement que précédemment, suivi d'une chromatographie (élution: benzène-7, acétate d'éthyle-3) 38,2 g (54%) de **3a'** sont recueillis; ils peuvent être recristallisés dans le méthanol.

Méthyl-5 isoxazolones-3, **4** (tableau III).

Une suspension de 0,15 mole de **2** dans 200 cm³ d'acide sulfurique concentré (d = 1,838) est agitée 30 minutes; la solution obtenue est versée sur glace et extraite par du chlorure de méthylène. La solution organique est lavée à l'eau et concentrée. Le résidu obtenu chromatographié (élution: chlorure de méthylène-9 acétate d'éthyle-1 pour **4a**, **4b** et **4e**; benzène-7, acétate d'éthyle-3 pour **4c** et **4d**) livre l'isoxazolone **4**.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) N. V. Khromov, *Zh. Obshch. Khim.*, **20**, 1858 (1950); *Chem. Abstr.*, **45**, 2868i (1951).
- (2) M. Fujimoto and M. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, **13**, 248 (1965).
- (3) M. Malter, C. Vogel et R. Bosshard, German Patent 1.146.494; *Chem. Abstr.*, **59**, 10058g (1963).
- (4) T. Kato, K. Tabei et E. Kawashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1544 (1976).

- (5) T. Kato, N. Katagiri et N. Minami, *ibid.*, **20**, 1368 (1972).
- (6) J. Castells et A. Colombo, *Chem. Commun.*, 1062 (1969).
- (7) R. Escalé, R. Jacquier, B. Ly, F. Petrus et J. Verducci, *Tetrahedron*, **32**, 1369 (1976).
- (8) R. Jacquier, C. Petrus, F. Petrus et J. Verducci, *Bull. Soc. Chim.*, 1978 (1970).
- (9) R. Jacquier, J. L. Olive, C. Petrus et F. Petrus, *ibid.*, 1651 (1974).
- (10) K. R. Fountain, R. Erwin et T. Early, *Tetrahedron Letters*, 3027 (1975).
- (11) H. Stamm et J. Hoenicke, *Ann. Chem.*, **749**, 146 (1971).
- (12) A. J. Boulton et A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **12**, 41 (1961); A. R. Katritzky, S. Øksne et A. J. Boulton, *ibid.*, **18**, 777 (1962).
- (13) O. Kamm, *Org. Synth.*, 1st Ed., Coll. Vol. **1**, 435.
- (14) G. E. Utzinger et F. A. Regenass, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 1885 (1954).
- (15) C. V. Deliwala et S. Rajagopalan, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **31A**, 183 (1950); *Chem. Abstr.*, **45**, 6179a (1951).
- (16) R. F. Borch, M. D. Bernstein et H. Dupont-Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2900 (1971).
- (17) P. P. Hoffman, R. K. Madison et W. B. Hardy, *J. Med. Chem.*, **7**, 665 (1964).
- (18) D. N. Sen et P. Umaphathy, *Indian J. Chem.*, **6**, 516 (1968).

English Summary.

The reaction of diketene with *N*-monosubstituted hydroxylamines provides cyclic derivatives of the 5-hydroxy-5-methylisoxazolidin-3-one type.