

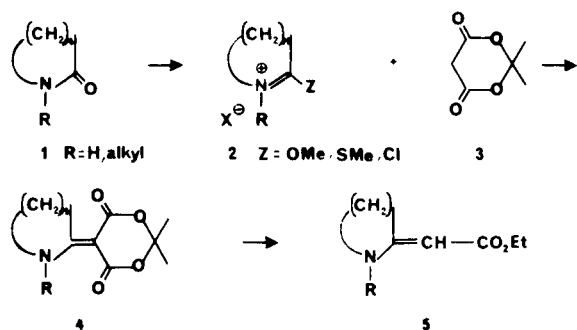
Michel Huché et Gérard Lhommet*

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles et U. A. 455 du CNRS,
 Université P. et M. Curie, 4 Place Jussieu,
 75230 Paris cedex 05, France
 Reçu le 2 Janvier 1985

Les synthèses des α -(tétrahydroazole-1,3 ylidène-2) et α -(tétrahydroxazine-1,3 ylidène-2) malodinitriles, cyanacétates d'éthyle, et malonates d'isopropylidène sont rapidement réalisées par condensation des malodinitrile, cyanacétate d'éthyle ou malonate d'isopropylidène sur divers *O*-éthyl carbamates cycliques.

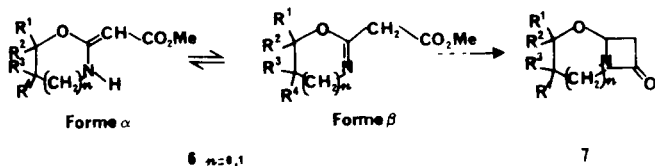
J. Heterocyclic Chem., **23**, 701 (1986).

La condensation des dérivés à méthylène actif sur la forme activée d'un lactame secondaire ou tertiaire est appelée réaction d'imidoylation. Nous avons montré qu'un lactame **1** devait être transformé en une forme activée du type **2** pour que la réaction avec le malonate d'isopropylidène [**3**] puisse conduire aux β -énaminodiester cycliques **4** avec des rendements convenables [1,2]. Les composés **4** sont ensuite facilement transformés en β -énaminoesters **5** [2,3] (Schéma 1) qui se sont révélés être des intermédiaires importants pour la synthèse de nombreux produits naturels [4-9].



Schema 1

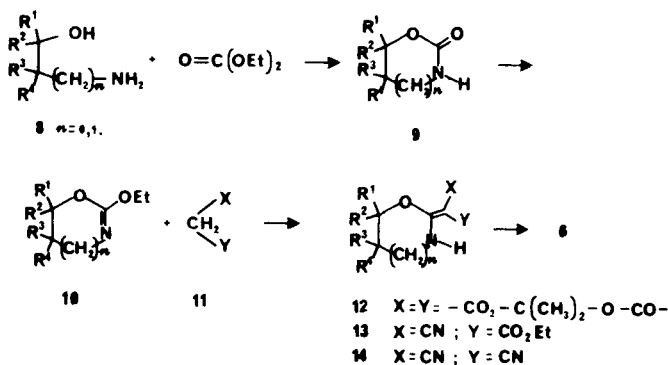
Par ailleurs, on peut voir dans les composés **6** de bons précurseurs pour accéder aux hétérocycles **7**, groupe qui comporte des molécules connues pour avoir des propriétés antibiotiques [10-13].



Dans cette série, seule est décrite [14] la préparation de l' α -(tétrahydroazole-1,3 ylidène-2)acétate d'éthyle par action de l'éthanolamine sur un dérivé du cyanacétate d'éthyle; cependant la réaction n'est pas généralisable, car les nombreux essais que nous avons entrepris avec divers

aminoalcools-1,2 ou l'aminopropanol-1,3 se sont avérés négatifs.

La réaction d'imidoylation permet d'accéder aux structures **6** à partir des carbamates cycliques **9** qui, sous forme activée **10**, sont condensés avec divers composés à méthylène actif **11** (Schéma 2).



Les oxazolidinones-2 (**9**, n = 0) et la tétrahydroxazine-1,3 one-2 (**9**, n = 1) sont des composés facilement accessibles par condensation des aminoalcools sur le carbonate d'éthyle, en présence de sodium [15].

L'activation du groupe carbamoyl des carbamates cycliques **9** a été réalisée par *O*-alkylation au moyen du tétrafluoroborate de triéthylxonium (sel de Meerwein) suivant un protocole décrit par K. Sato et coll. [16] (Tableau 1) alors que le sulfate de méthyle donne dans ce cas des mélanges de dérivés *O* et *N*-alkylés. Les éthoxy-2 dihydro-4,5 oxazole-1,3 (**10**, n = 0) et l'éthoxy-2 dihydro-4,5 oxazine-1,3 (**10**, n = 1) sont condensés avec les dérivés à méthylène actif **11**:

— Le malonate d'isopropylidène (acide de Meldrum) en quantité équimolaire dans le chloroforme, est chauffé à reflux pendant 24 heures pour donner les composés bicycliques **12**. Les meilleurs résultats sont obtenus sans qu'il soit nécessaire d'ajouter de la triéthylamine ou de l'acétate de pipéridinium: ces réactifs avaient pourtant donné de bons résultats lors de la synthèse des composés **4** (R = H) [1].

Tableau 1

Ethoxy-2 dihydro-4,5 oxazole-1,3 et éthoxy-2 dihydro-4,5 oxazine-1,3 (**10**, n = 0, 1)

Composé	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt %	ir (film, ν cm ⁻¹)
10a	0	H	H	H	H	98	1650
10b	0	H	Me	H	H	98	1645
10c	0	H	H	H	Et	83	1645
10d	0	H	H	Me	Me	97	1630
10e	0	H	Ph	H	Me [a]	52	1650
10f	1	H	H	H	H	42	1650

[a] Composé *thréo*.

Tableau 2

 α -(tétrahydroxazole-1,3 ylidène-2), α -(tétrahydroxazine-1,3 ylidène-2) malonates et dérivés **12**, **13**, **14**

Composé	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt %	F (EtOH)	Formule (Poids Moléculaires)	Analyse Calc/Tr.		
									C	H	N
12a	0	H	H	H	H	32	202°	C ₉ H ₁₁ NO ₅	50,70	5,20	6,57
								213,19	50,53	5,11	6,50
12b	0	H	Me	H	H	39	203°	C ₁₀ H ₁₃ NO ₅	52,86	5,77	6,17
								227,21	56,66	5,37	6,23
12c	0	H	H	H	Et	36	194°	C ₁₁ H ₁₅ NO ₅	54,76	6,27	5,81
								241,24	54,76	6,26	5,55
12d	0	H	H	Me	Me	23	238°	C ₁₁ H ₁₅ NO ₅	54,76	6,27	5,81
								241,24	54,64	5,99	5,77
12f	1	H	H	H	H	31	198°	C ₁₀ H ₁₃ NO ₅	52,86	5,77	6,17
								227,21	52,81	5,54	6,04
13a	0	H	H	H	H	20	180°	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃	52,74	5,53	15,38
								182,18	52,48	5,64	15,38
13b	0	H	Me	H	H	39	170°	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃	55,09	6,17	14,28
								196,20	55,08	6,13	14,67
13f	1	H	H	H	H	26	124°	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃	55,09	6,17	14,28
								196,20	54,95	5,92	14,50
14a	0	H	H	H	H	8	167°	C ₈ H ₈ N ₂ O	53,33	3,73	31,10
								135,12	53,74	3,86	30,62
14c	0	H	H	H	Et	20	173°	C ₈ H ₉ N ₃ O	58,88	5,56	25,75
								163,18	58,47	5,12	25,97
14d	0	H	H	Me	Me	27	181°	C ₈ H ₉ N ₃ O	58,98	5,56	25,75
								163,18	58,61	5,36	26,11
14e	0	H	Ph	H	Me	59	220°	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O	69,32	4,92	18,66
								225,24	69,12	4,56	18,49
14f	1	H	H	H	H	50	190°	C ₇ H ₇ N ₃ O	56,37	4,73	28,18
								149,15	56,34	4,72	28,14

— Le cyanacétate d'éthyle réagit également avec les formes activées des carbamates **10** pour conduire aux dérivés **13**.

— Il en est de même du malodinitrile qui donne les composés **14**.

Ces divers résultats sont reportés dans les tableaux 2 et 3.

Les β -énaminodiester **12** peuvent enfin être transformés en β -énaminoesters **6**: La méthode la plus efficace est la thermolyse, les conditions optimales étant un chauffage d'une solution méthanolique des β -énaminodiester **12** à 120° C pendant trois jours.

Il faut noter l'existence d'un équilibre tautomère

énamine-imine (**6 α** \rightleftharpoons **6 β**), en solution chloroformique, la forme imine est prépondérante ou exclusive suivant la nature des substituants R¹, R², R³, R⁴. Les proportions à l'équilibre des formes énamines et imines n'ont pu être déterminées classiquement par intégration des protons vinylique et méthylénique, leurs déplacements chimiques se trouvant à proximité d'autres signaux. La détermination a été effectuée par comparaison des massifs correspondant à la fonction ester (tableau 5).

Par contre, l'éthylate de sodium dans l'éthanol laisse les composés **12**, **13** et **14** inchangés tandis que l'éthérate de trifluorure de bore, dans l'éthanol conduit à la formation

Tableau 3

Données spectroscopiques des α -(tétrahydroxazole-1,3 ylidène-2), α -(tétrahydroxazine-1,3 ylidène-2) malonates et dérivés **12**, **13**, **14**

Composé	ir (HCB _r)		rmn (CDCl ₃)	
	ν cm ⁻¹		δ ppm	
12a	1720, 1660, 1570		1,70 (s, 6H), 3,96 (m, 2H), 4,94 (m, 2H), 9,76 (m, 1H)	
12b	1710, 1660, 1580		1,68 (s, 6H), 1,62 (d, 3H, J = 5,5), 3,50 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 9,76 (m, 1H)	
12c	1710, 1650, 1570		1,02 (t, 3H, J = 7), 1,70 (s, 6H), 1,72 (q, 2H, J = 7), 4,00 à 5,00 (m, 3H), 9,76 (m, 1H)	
12d	1715, 1650, 1560		1,52 (s, 6H), 1,70 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 9,78 (m, 1H)	
12f	1710, 1650, 1585		1,70 (s, 6H), 2,20 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 10,96 (m, 1H)	
13a	2200, 1650, 1595		1,30 (t, 3H, J = 7), 3,92 (m, 2H), 4,20 (q, 2H, J = 7), 4,74 (m, 2H)	
13b	2200, 1655, 1595		1,34 (t, 3H, J = 7), 1,58 (d, 3H, J = 6,5), 3,50 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,24 (q, 2H, J = 7), 5,10 (m, 1H)	
13f	2200, 1655, 1595		1,30 (t, 3H, J = 7), 2,18 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,20 (q, 2H, J = 7), 4,46 (m, 2H), 10,96 (s, 1H)	
14a	2200, 1610		3,96 (m, 2H), 4,86 (m, 2H)	
14c	2205, 1620		1,00 (t, 3H, J = 7), 1,74 (m, 2H), 4,00-5,20 (m, 3H), 1,42 (l, 6H), 4,36 (s, 2H)	
14d	2200, 1605		1,42 (s, 6H), 4,36 (s, 2H)	
14e	2200, 1625		0,92 (m, 3H), 4,58 (m, 1H), 6,04 (d, 1H, J = 8), 7,34 (m, 5H)	
14f	2200, 1600		2,20 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,50 (m, 2H)	

Tableau 4

 α -(tétrahydroxazole-1,3 ylidène-2) acétates de méthyle **6**

Composé	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt %	Eb (Torr) a/F	Formule (Poids Moléculaire)	Analyse Calc/Tr.		
									C	H	N
6a	0	H	H	H	H	17	80° (0,01)/70°	C ₆ H ₉ NO ₃ 143,14	50,34	6,34	9,79
									49,85	6,22	9,58
6b	0	H	Me	H	H	14	90° (0,05)/62°	C ₇ H ₁₁ NO ₃ 157,17	53,49	7,05	8,91
									52,95	6,30	8,73
6c	0	H	H	H	Et	39	100° (0,05)	C ₈ H ₁₃ NO ₃ 171,19	56,12	7,69	8,18
									55,73	7,85	7,81
6d	0	H	H	Me	Me	49	105° (0,05)	C ₈ H ₁₃ NO ₃ 171,19	56,12	7,69	8,18
									55,90	7,89	8,00

[a] Distillation au kugelrohr.

Tableau 5

Données spectroscopiques des α -(tétrahydroxazole-1,3 ylidène-2) et α -(tétrahydroxazine-1,3 ylidène-2) acétates de méthyle

Composé	ir (film)		rmn (CDCl ₃)	
	ν cm ⁻¹		δ ppm	
6a	3300, 1710, 1630, 1580		forme β (100%): 3,56 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 4,26 (m, 2H)	
6b	3350, 1735, 1650, 1590		forme β (100%): 1,32 (d, 3H, J = 6), 3,34 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 4,76 (m, 1H)	
6c	3340, 1730, 1650, 1580		forme α (30%): 0,92 (t, 3H, J = 7), 1,58 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,02 (m, 3H), 4,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H)	
			forme β (70%): 0,90 (t, 3H, J = 7), 1,56 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (s, 2H)	
6d	3500, 1730, 1660, 1590		forme α (12%): 1,38 (s, 6H), 3,62 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 7,70 (s, 1H)	
			forme β (88%): 1,26 (s, 6H), 3,32 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,98 (s, 2H)	

de polymères.

En conclusion, nous proposons un accès général à des dérivés α -(tétrahydroxazole-1,2 ylidène-2) ou α -(tétrahydroxazine-1,3 ylidène-2) maloniques par condensation de dérivés à méthylène actif sur les carbamates cycliques *O*-éthylés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (capillaire) ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été pris sur appareil Beckman IR 20. Les spectres rmn ont été enregistrés sur appareil Bruker 80 MHz avec le tétraméthylsilane comme référence interne dans les solutions de deutérochloroforme.

I Préparation des α -(tétrahydroxazole-1,3 ylidène-2), α -(tétrahydroxazine-1,3 ylidène-2) malodinitriles, cyanacetates d'éthyle et malonates d'isopropylidène **12**, **13**, **14**.

Les éthoxy-2 dihydro-4,5 oxazole-1,3 et éthoxy-2 dihydro-4,5 oxazine-1,3 (**10**, n = 0,1) sont obtenues par action du tétrafluoroborate de triéthyl-oxonium [16] sur les oxazolidinones-2 (**9**, n = 0) et la tétrahydroxazine-1,3 one-2 (**9**, n = 1) (tableau 1).

Un mélange de 0,05 mole de *O*-éthylcarbamate cyclique (**10**, n = 0,1) et 0,05 mole de dérivé à méthylène actif (**11**) réagit dans les conditions suivantes:

– agitation durant cinq jours à température ambiante avec le cyanacétate d'éthyle et le malodinitrile, le solide formé est ensuite recristallisé dans l'éthanol.

– reflux d'une solution chloroformique (50 ml) pendant 24 heures avec le malonate d'isopropylidène. On chasse le solvant et recristallise dans l'éthanol.

Les résultats sont rapportés dans les tableaux 2 et 3.

II Préparation des α -(tétrahydroxazole-1,3 ylidène-2) acétates de méthyle.

Une solution de 0,05 mole d' α -(tétrahydroxazole-1,3 ylidène-2) malonate d'isopropylidène (**12**) est chauffée dans 75 ml de méthanol à 120° pendant trois jours, on chasse le solvant et distille au kugelrohr. Les résultats sont reportés dans les tableaux 4 et 5.

English Summary.

Condensation of malononitrile, ethyl cyanacetate and isopropylidene malonate with various *O*-ethyl cyclic carbamates leads to α -(tetrahydroxazole-1,3-ylidene-2) and α -(tetrahydroxazine-1,3-ylidene-2) malononitriles, ethyl cyanacetates and isopropylidene malonates.

BIBLIOGRAPHIE

[1] J. P. Célérier, E. Deloisy, G. Lhommet et P. Maitte, *J. Org. Chem.*, **44**, 3089 (1979).

[2] J. P. Célérier, M. G. Richaud et G. Lhommet, *Synthesis*, 195 (1983).

[3] J. P. Célérier, G. Lhommet et P. Maitte, *Tetrahedron Letters*, **22**, 963 (1981).

[4] E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, J. Fehner, H. Gribo, H. Gschend, H. Pesaro et R. Scheffold, *Angew. Chem.*, **76**, 393 (1964).

[5] Z. I. Horii, K. Morikawa et J. Ninamiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 2230 (1969).

[6] Y. Yamada, K. Hatano et M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.*, **34**, 1536 (1970).

[7] Y. Yamada et M. Matsui, *ibid.*, **35**, 282 (1971).

[8] Y. Yamada, K. Hatano et M. Matsui, *ibid.*, **35**, 285 (1971).

[9] H. Taguchi, H. Yasawa, J. F. Arnett et Y. Kishi, *Tetrahedron Letters*, 627 (1977).

[10] B. I. Gregory, "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics", Royal Society of Chemistry special publication No. 38, 1981.

[11] A. G. Brown, D. F. Corbett, J. Goodacre, J. B. Harbridge, T. T. Howarth, R. J. Ponsford, J. Stirling et T. J. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 635 (1984).

[12] R. H. Evans Jr., H. Ax, A. Jacoby, T. H. Williams, E. Jenkins et J. P. Scannel, *J. Antibiotics*, **36**, 213 (1983).

[13] J. C. Müller, V. Toome, D. L. Pruess, J. F. Blount et M. Neigele, *ibid.*, **36**, 217 (1983).

[14] H. Wamhoff et C. Matern, *Ann. Chem.*, 573 (1973).

[15] E. M. White, M. C. Chen et L. A. Dalak, *J. Org. Chem.*, **31**, 3038 (1966).

[16] K. Sato, O. Mignamoto, S. Inoue et T. Ota, *Synthesis*, 137 (1981).