

Henri Sliwa* et Clarisse Randria-Raharimanana

Laboratoire de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques de Lille, Flandres-Artois,
59655 Villeneuve d'Ascq, France
Reçu, le 21 Mars 1989

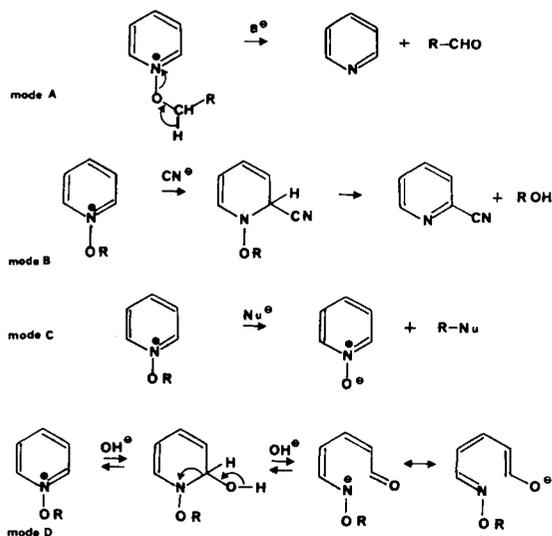
La réaction de l' α -bromo isobutyrophénone sur les *N*-oxydes de pyridine, de γ - et de β -picoline, en présence de nitrate d'argent, conduit à des sels de *N*-alcoxy pyridinium et picolinium porteurs d'une fonction cétone dans leur chaîne alcoyle. Soumis à l'action de la pyrrolidine ces sels sont convertis en ω -pyrrolidino butadiényl-4 isoxazolinols-3 substitués ou non par un groupe méthyle dans leur chaîne butadiénique. La réaction procède selon un mécanisme PARC-ANRO (Proton Abstraction, Ring Closure - Addition of a Nucleophile, Ring Opening) comme le confirme l'isolement du sel d'isoxazolinopyridinium intermédiaire issu de la première phase de cette séquence. Cette conversion hétérocyclique, qui peut constituer une nouvelle approche de la synthèse de dérivés terpénoïdes, est concurrencée, dans le cas du sel dérivé du *N*-oxyde de β -picoline, par une nouvelle fragmentation alcoxylogue du mode A de la classification de Katritzky.

J. Heterocyclic Chem., **26**, 1569 (1989).

Introduction.

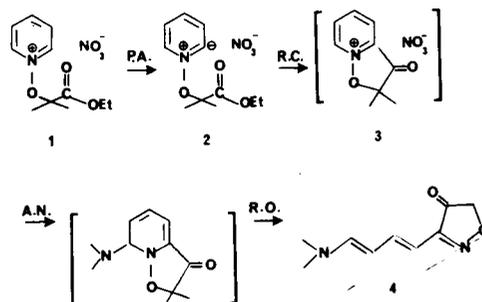
Sous l'action des nucléophiles les sels de *N*-alcoxy-pyridinium peuvent subir différents types de décomposition que Katritzky [1,2] a classé selon les modes A, B, C et D du Schéma 1.

Schéma 1.



Afin d'observer de nouveaux modes d'action des nucléophiles sur les dérivés *O*-alkylés de *N*-oxydes hétérocycliques nous avons entrepris l'étude de sels de *N*-alcoxy-pyridinium fonctionnalisés dans leur chaîne alcoyle. C'est ainsi que l'action des amines secondaires en milieu méthanolique sur le sel **1** à fonction ester avait permis de mettre en évidence une nouvelle conversion hétérocyclique (Schéma 2) procédant selon une séquence dite PARC-ANRO (Proton Abstraction, Ring Closure, Addition of a Nucleophile and Ring-Opening) et conduisant à des ω -aminobutadiényl-3 isoxazolinones-4 **4** [3,4].

Schéma 2



L'intermédiaire bicyclique **3** n'avait pu alors être isolé car sa fonction cétone favorise la réaction d'ouverture selon le mode D en activant l'ion pyridinium vis-à-vis de l'attaque nucléophile d'une amine. Aussi avons nous envisagé d'étudier des sels de *N*-alcoxy-pyridinium à fonction cétone, comme le dérivé **5** susceptibles de conduire à des ions isoxazolinopyridinium porteurs d'une fonction alcool, éventuellement isolables car moins activés vis-à-vis de la réaction d'ouverture. Par ailleurs, dans la mesure où une diméthyl isoxazoline peut être considérée comme un motif isoprénique masqué, il nous a paru intéressant d'étendre l'ensemble de la conversion hétérocyclique précédente à des sels de *N*-alcoypicolinium, dont l'ouverture fournirait alors un second motif isoprénique; ainsi la transformation réalisée pourrait constituer une nouvelle approche de la synthèse de dérivés terpénoïdes.

Le présent mémoire, qui a fait l'objet d'une communication antérieure [5] décrit la synthèse et l'étude de la réactivité vis-à-vis d'amines secondaires des sels **5**, **6** et **7** portant une fonction cétone dans leur chaîne alcoyle et dérivés respectivement des *N*-oxydes de pyridine, de γ -picoline et de β -picoline.

Résultats et discussion.

Synthèse des sels de *N*-alcoypyridinium à fonction cétone.

Les sels de *N*-alcoypyridinium sont généralement obtenus au cours de réaction SN_2 mettant en jeu le *N*-oxyde hétérocyclique et différents halogénures, sulfates ou sulfonates d'alkyle [6]. Cette réaction se montrant très sensible aux phénomènes d'encombrement ne permet pas de préparer les sels dérivés d'halogénures tertiaires. De tels dérivés peuvent néanmoins être obtenus en opérant en présence de sels d'argent, comme nous l'avons montré précédemment lors de la synthèse de divers sels de *N*-alcoypyridinium fonctionnalisés [7]. Effectivement en faisant réagir l' α -bromoisobutyrophénone avec respectivement le *N*-oxyde de pyridine, le *N*-oxyde de β -picoline et le *N*-oxyde de γ -picoline, en présence d'un équivalent de nitrate d'argent au sein de l'acétonitrile à température ambiante, nous avons pu isoler les sels correspondants **5**, **6** et **7** avec de bons rendements. Ces sels sont cristallisés à l'exception du nitrate **7** qui, peut-être en raison d'une symétrie moindre, se présente sous forme d'une huile. Leur structure est confirmée par l'étude en rmn 1H (cf. partie expérimentale). On observe en particulier l'équivalence des deux groupes méthyle énantiotopiques de la chaîne alcoyle, ainsi que le déblindage accusé des protons en position -2 et -6 situés en α de l'azote positif de l'ion pyridinium.

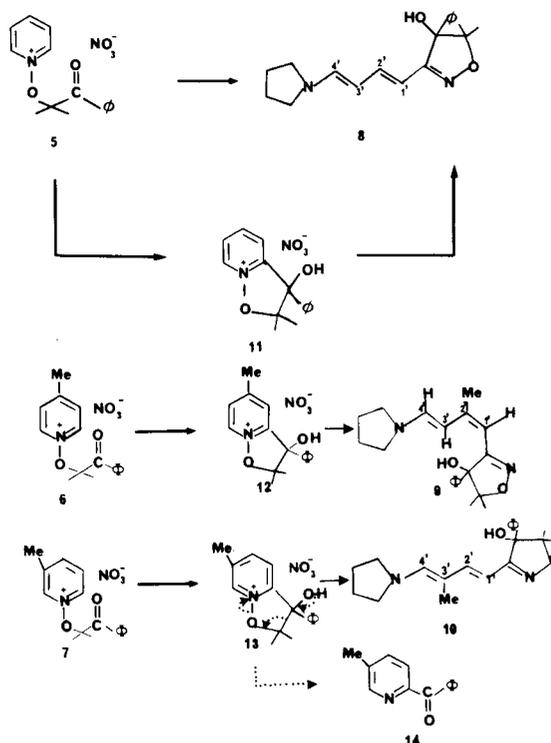
Réaction des sels **5**, **6** et **7** avec les amines tertiaires.

L'absence d'hydrogène en α dans la chaîne alcoyle de ces sels rend impossible une décomposition selon le mode A; de plus une substitution selon le mode C est fortement défavorisée par l'encombrement du carbone α tertiaire. Afin d'observer préférentiellement une réaction selon le processus PARC-ANRO précédemment décrit il convient de limiter la possibilité d'une ouverture directe de ces sels selon le mode D en opérant dans un solvant protique comme le méthanol. Nos études antérieures [3,4] ont en effet montré que ce solvant favorise la cyclisation intramoléculaire de l'ylure de type **2** au détriment de la réaction d'ouverture compétitive qui se produit préférentiellement dans l'acétonitrile; nous avons rendu compte de cet effet de solvant au moyen de la théorie H. S. A. B. de Pearson [8].

Dans le but d'obtenir des isoxazolinols-3 substitués en -4 par une chaîne ω -aminobutadiénique, méthylée ou non, nous avons traité les sels précédemment préparés par la pyrrolidine au sein du méthanol. De plus, afin de restreindre la conversion hétérocyclique à sa première phase (PARC) et isoler ainsi l'intermédiaire bicyclique, nous avons également traité ces sels en solution dans le méthanol, soit par une quantité catalytique de pyrrolidine, soit par une amine encombrée comme la tétraméthyl-

2,2,6,6 pipéridine. Les sels d'isoxazolinopyridinium ainsi obtenus ont été ensuite soumis à l'action de la pyrrolidine dans l'acétonitrile de manière à observer la phase ANRO. On pouvait en escompter un rendement amélioré en dérivé ouvert de type **4**. Le Schéma 3 illustre l'ensemble des réactions effectuées et précise la structure des dérivés obtenus.

Schéma 3.



Obtention directe des isoxazolinols à chaîne butadiénique.

Les résultats de l'action de la pyrrolidine en solution dans le méthanol sur les sels **5**, **6** et **7** sont résumés dans le tableau 1 où figurent les rendements en produits isolés après recristallisation.

La moindre réactivité des sels de *N*-alcoypicolinium, relativement au sel de *N*-alcoypyridinium, vis-à-vis de la seconde phase du processus, s'interprète aisément par l'influence de la substitution par un groupe méthyle. L'effet inductif électrodonneur de ce dernier désactive l'ion

Tableau 1

Sels	Durée de la réaction	Dérivé bicyclique	Dérivé ouvert	Autre dérivé
5	4 h		8 (62%)	
6	24 h	12 (46%)	9 (15%)	
7	48 h	13 (53%)	10 (5%)	14 (18%)

picolinium vis-à-vis de l'addition nucléophile de l'amine, qui est de plus particulièrement défavorisée par effet stérique dans le cas du sel de β -picolinium. On observe alors une réaction parasite qui sera commentée ci-après.

Isolement des sels d'isoxazolinopyridinium intermédiaires.

Comme l'indique le tableau 2 les nitrates d'isoxazolinopyridinium **11**, **12** et **13** s'obtiennent avec de très bons rendements en traitant dans le méthanol les sels précédemment préparés, soit par une quantité catalytique de pyrrolidine à froid, soit par un excès de tétraméthyl-2,2,6,6-pipéridine à température ambiante. La moindre réactivité des sels de picolinium conduit à utiliser des temps de réaction plus longs.

Tableau 2

Sels	Amine utilisée	Durée de la réaction	Dérivé bicyclique
5	pyrrolidine 0,012 équiv.	0,5 h	11 (90%)
6	tétraméthyl pipéridine	12 h	12 (95%)
7	tétraméthyl pipéridine	13 h	13 (85%)

Ouverture des sels d'isoxazolinopyridinium par la pyrrolidine.

Les sels bicycliques précédents ont été soumis à l'action de la pyrrolidine en solution dans l'acétonitrile, ce qui permet d'obtenir les produits ouverts à chaîne butadiénique avec des rendements améliorés comparativement à la réaction directe comme le montrent les résultats du Tableau 3.

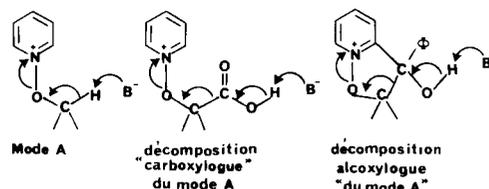
Tableau 3

Dérivé bicyclique	Durée de la réaction	Dérivé ouvert	Autre dérivé
11	1,5 h	8 (85%)	
12	12 h	9 (62%)	
13	5 jours	10 (25%)	14 (26%)

La moindre réactivité des sels de *N*-alcoypicolinium vis-à-vis de la réaction d'ouverture de cycle se traduit par des rendements plus faibles en dérivé ouvert malgré une durée de réaction accrue. De plus, du fait des contraintes stériques importantes causées par la présence d'un substituant méthyle en β du cycle pyridinique la réaction d'ouverture de l'ion bicyclique **12** est concurrencée par un nouveau mode de décomposition des sels de *N*-alcoypicolinium. Il s'agit d'une réaction de fragmentation conduisant à l'extrusion d'acétone et à l'obtention de la

benzoyl-2 méthyl-5 pyridine **14**. Cette réaction (Schéma 4) peut être qualifiée d'"alcoxylogue" du mode A de la classification de Katritzky et peut être comparée à la décomposition "carboxylogue" du mode A décrite par Cohen [9] à propos de l'oxydation des α -haloacides par le *N*-oxyde de pyridine. Ce nouveau mode de décomposition peut devenir exclusif dans le cas où la réaction d'ouverture de cycle est défavorisée comme nous l'avons montré dans le cas de sels analogues dérivés des *N*-oxydes de quinoléine et d'isoquinoléine [10,11].

Schéma 4



Etude structurale.

La structure bicyclique des sels d'isoxazolinopyridinium **11**, **12** et **13** s'établit aisément en ^1H par la présence d'un signal fortement déblindé correspondant à un seul proton en α de l'azote positif. De plus les deux groupes méthyle portés par le cycle isoxazolinol formé sont maintenant diastéréotopiques et donnent lieu à deux signaux distincts. Par contre le groupe phényle conduit à un signal unique, alors que le groupe benzoyle des sels précurseurs donnait naissance à deux groupes de signaux par suite du déblindage des atomes d'hydrogène en ortho du groupe carbonyle. La transformation de ce groupe carbonyle en fonction alcool se traduit en ir par l'apparition d'une large bande d'absorption située vers $3340\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ correspondant à ν OH lié.

On notera la régiosélectivité de la cyclisation conduisant au dérivé **13** qui, pour des raisons stériques évidentes, se cyclise préférentiellement en *para* du groupe méthyle plutôt qu'en *ortho*. On constate en effet en ^1H que le signal le plus déblindé du spectre correspondant à un proton en α de l'azote positif ne présente pas de constante de couplage atteignant la valeur 5,5 Hertz généralement observée entre protons situés respectivement en α et β du cycle pyridinique [12].

En ce qui concerne les produits d'ouverture du cycle pyridinium **8**, **9** et **10** on observe là encore deux signaux distincts pour les groupes méthyle diastéréotopiques substituant le cycle isoxazoline. La disparition des signaux des protons pyridiniques et l'apparition de signaux caractéristiques de protons éthyléniques montrent que la chaîne butadiénique s'est formée par ouverture de l'ion pyridinium. L'analyse des couplages des protons éthyléniques permet d'établir la structure totalement trans de cette chaîne dans le dérivé **8**. On relève en effet des

valeurs élevées caractéristiques d'une configuration *trans* pour les couplages $J_{1,2'} = 15,5$ Hertz et $J_{3,4'} = 13$ Hertz. On remarquera que cette dernière valeur se trouve ici abaissée par l'influence du substituant pyrrolidinyle puisque l'on calcule des constantes de couplage de 6,9 et 13,9 Hertz respectivement suivant la configuration *cis* ou *trans* du motif $R'-CH=CH-NR_2$ [13]. On peut de plus établir que la chaîne butadiènyle présente une conformation préférentielle *s-trans* par rapport aux liaisons simples 3-1' et 2'-3'. La valeur du couplage $J_{2,3'} = 11$ Hertz s'accorde en effet avec une disposition *s-trans* des protons 2' et 3' [14] et le déblindage du proton 2' ($\delta = 6,64$ ppm) traduit la proximité spatiale de ce proton et du groupe OH de l'isoxazolinol, résultant de la structure transoïde de la liaison 3-1'.

On notera que cette structure entièrement *trans* de la chaîne ω -pyrrolidino butadiènyle correspond à la structure thermodynamiquement la plus stable; c'est celle que nous avons mise en évidence dans les produits d'ouverture de cycle effectivement isolés lors de nos études antérieures portant sur des sels de *N*-alcoxyppyridinium à fonction ester [4,15]. Mais, nous avons montré que cette structure provenait de l'isomérisation d'un produit primaire de stéréochimie *trans-cis-syn* résultant d'une ouverture disrotatoire de l'intermédiaire dihydroaromatique obtenu par addition de l'amine sur l'ion pyridinium bicyclique. C'est précisément cette stéréochimie *trans-cis-syn* que l'on

observe pour le dérivé **9** provenant de l'ouverture de l'ion isoxazolo- γ -picolinium **12**; ainsi dans ce cas le produit cinétique se confondrait avec le produit thermodynamique, qui est vraisemblablement le produit isolé, compte tenu de la durée de la réaction. Dans la cas du dérivé **9** on est conduit à attribuer une configuration *cis* à la double liaison 1'-2' afin de rendre compte du déblindage particulièrement accusé du proton éthylénique H_3 ($\delta = 7,02$ ppm) par un effet de proximité avec le groupe -OH de l'isoxazolinol. Quant à la double liaison 3'-4' sa configuration *trans* est confirmée par la valeur de la constante de couplage $J_{3,4'} = 13,5$ Hertz. Le dérivé **10** résultant de l'ouverture de l'ion isoxazolino β -picolinium **13**, s'avère être constitué d'un mélange de 2 isomères **10a** et **10b** différant par la configuration de la double liaison 3'-4' dans les proportions relatives de 70% d'isomère *E* et 30% d'isomère *Z*. La double liaison 1'-2' y présente une configuration *trans*, ce qui, compte tenu d'une conformation *s-trans* par rapport à la liaison 3-1', place l'hydrogène H_2 , à proximité du groupe OH de l'isoxazolinol entraînant un déblindage particulièrement accusé du proton H_2 ; ce dernier est encore plus marqué dans l'isomère **10b** (de configuration *Z* au niveau de la double liaison 3'-4') où H_2 se trouve également à proximité de l'atome d'azote du groupe pyrrolidinyle. Quant à la benzoyl-2 méthyl-5 pyridine résultant de la décomposition alcoxylogue du mode A de l'inter-

médiaire bicyclique **13**, sa structure est confirmée par l'étude ir où l'on note une absorption à 1670 cm^{-1} (due à ν C=O abaissée par conjugaison avec deux cycles aromatiques) et par son spectre de rnm ^1H en accord avec celui d'une pyridine 2-6 disubstituée; en particulier on note que le signal le plus déblindé (caractéristique de protons en α de l'azote pyridinique) ne correspond qu'à un seul proton. La structure de ce produit de fragmentation ainsi que celle des différents produits ouverts **8**, **9** et **10** ont également été confirmées par spectrométrie de masse (voir partie expérimentale).

Conclusion.

La présente étude a permis de généraliser à des sels de *N*-alcoxyppyridinium et picolinium porteurs d'une fonction cétone dans leur chaîne alcoyle les résultats antérieurs concernant la conversion de sels à fonction ester en isoxazolines à chaîne butadiénique, sous l'action d'amines secondaires. En particulier l'isolement de sels d'isoxazolinopyridinium intermédiaires confirme l'hypothèse d'un mécanisme nouveau de conversion hétérocyclique procédant selon une séquence PARC-ANRO. L'ouverture subséquente de ces intermédiaires issus des dérivés des γ et β -picolines conduit à des structures présentant un enchaînement tête-queue et tête-tête de deux motifs isopréniques fonctionnalisés. En compétition avec cette réaction d'ouverture nous avons mis en évidence un nouveau mode de décomposition "alcoxylogue" du mode A rendant compte de la formation de benzoyl-2 méthyl-5 pyridine au départ de l'adduit du *N*-oxyde de β -picoline et de l' α -bromoisobutyrophénone.

PARTIE EXPERIMENTALE

1/ Synthèse des sels de *N*-alcoxyppyridinium **5**, **6** et **7** porteurs d'une fonction cétone en α dans leur chaîne alcoyle.

Méthode générale.

A une solution de 4,75 g (0,050 mole) de *N*-oxyde de pyridine ou 5,45 g (0,050 mole) de *N*-oxyde de picoline et de 8,49 g (0,050 mole) de nitrate d'argent dans 20 ml d'acétonitrile, refroidie vers 0° , on ajoute goutte à goutte, sous agitation 11,33 g (0,050 mole) d' α -bromoisobutyrophénone dissous dans 10 ml d'acétonitrile. Après une durée de réaction à température ambiante variant entre 4 et 7 jours, le bromure d'argent formé est séparé et lavé au méthanol. Les sels **5** et **6** précipitent par concentration sous vide du filtrat obtenu après séparation du bromure d'argent. Le sel **7**, dérivé de la β -picoline, qui reste sous forme huileuse, est repris plusieurs fois au méthanol après évaporation de l'acétonitrile pour bien éliminer le sel d'argent.

Nitrate d' α -(pyridinio-1 oxy)isobutyrophénone (**5**).

Ce sel est isolé après **5** jours de réaction avec un rendement de 86%, F (acétone) = 128° ; ir (bromure de potassium): $\nu\text{ cm}^{-1}$ 1680 (C=O); rnm (eau lourde); δ ppm 1,88 (singulet, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 7,5-7,85 (massif, 3H, H'_3 , H''_3), 8,0-8,4 (massif, 4H, H_3 , H_5 , H_2 et H_6), 8,6-8,8 (massif, 1H, H_4), 8,9-9,14 (massif, 2H, H_2 , H_6).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 59,21; H, 5,30; N, 9,21.

Trouvé: C, 59,28; H, 5,36; N, 9,26.

Nitrate d' α -(méthyl-4 pyridinio-1 oxy) isobutyrophénone (6).

Ce sel est isolé après 4 jours de réaction avec un rendement de 81%; F (acétone) = 132°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1680 (C=O); rmn (eau lourde): δ ppm 1,87 (singulet, 6H, (CH₃)₂), 2,76 (singulet, 3H, CH₃ cycle pyridinique), 7,5-8,3 (massif, 7H, 5H, phényle, H₃, H₅), 8,85 (massif, 2H, H₂, H₆).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₈N₂O₅: C, 60,30; H, 5,70; N, 8,81. Trouvé: C, 60,08; H, 5,72; N, 9,09.

Nitrate d' α -(méthyl-3 pyridinio-1 oxy) isobutyrophénone (7).

Ce sel est isolé sous forme d'une huile avec un rendement de 90%; rmn (eau lourde): δ ppm 1,86 (singulet, 6H, (CH₃)₂), 2,63 (singulet, 3H, CH₃ cycle pyridinique), 7,5-7,85 (massif, 3H, H'₃, H'₄, H'₅), 7,9-8,3 (massif, 3H, H'₂, H'₆, H₃), 8,4-9 (massif, 3H, H₄, H₂, H₆).

Le sel 7 est transformé en picrate par addition d'acide picrique à sa solution aqueuse. Le précipité obtenu est filtré et recristallisé dans l'éthanol. F (éthanol) = 93,5°; ir (bromure de potassium): δ cm^{-1} 1670 (C=O).

Anal. Calculé pour C₂₂H₂₀N₄O₅: C, 54,53; H, 4,17; N, 11,57. Trouvé: C, 54,39; H, 4,14; N, 11,62.

2/ Action de la pyrrolidine en solution dans le méthanol sur les sels 5, 6 et 7.

Action de la pyrrolidine sur le sel 5.

Diméthyl-5,5 hydroxy-4 phényl-4 (pyrrolidino-4' butadiényl-1'-3')-3 isoxazoline-2 (8).

A une solution de 1,52 g (5 mmoles) du sel 5 dans 10 ml de méthanol refroidi à 0°, on ajoute goutte à goutte 0,84 ml (10 mmoles) de pyrrolidine. Après 4 heures d'agitation, l'évaporation du solvant laisse un résidu qui traité par l'eau permet l'isolement du composé 8 avec un rendement de 62%, F (acétonitrile) = 100°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3340 (OH lié); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 0,84 (singulet, 3H, CH₃), 1,44 (singulet, 3H, CH₃), 1,86 (massif, 4H, H pyrrolidine), 3,23 (massif, 5H, OH, 4H pyrrolidine), 4,93 (doublet dédoublé, 1H, H₃, J_{2,3} = 11 Hz), 5,76 (doublet, 1H, H₁, J_{1,2} = 15,5 Hz), 6,48 (doublet, 1H, H₄, J_{3,4} = 13 Hz), 6,64 (doublet, 1H, H₂), 7,40 (singulet, 5H, H aromatique); spectre de masse: m/e (abondance relative) 312 (4, 5, M⁺), 242 (66), 105 (88, 2), 77 (75), 59 (100).

Anal. Calculé pour C₁₅H₂₄N₂O₃: C, 73,02; H, 7,74; N, 8,96. Trouvé: C, 73,01; H, 7,72; N, 8,81.

Action de la pyrrolidine sur le sel 6.

Diméthyl-5,5 hydroxy-4 phényl-4 (méthyl-2' pyrrolidino-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazoline-2 (9).

A une solution de 1,26 ml (15 mmoles) de pyrrolidine dans 10 ml de méthanol refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 2,39 g (7,5 mmoles) du sel 6 dissous dans 15 ml de méthanol. Après une durée de réaction de 24 heures à température ambiante l'évaporation du solvant conduit à un résidu solide (2,5 g) dont l'analyse par chromatographie sur couche mince montre la présence d'au moins deux produits. L'addition progressive de 100 ml, puis 2 x 50 ml de méthanol permet l'obtention de 0,40 g du dérivé ouvert 9 soit un rendement de 15%, F (chloroforme) = 146°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3400 (OH lié); rmn (deutériochloroforme): δ 0,84 (singulet, 3H, CH₃ isoxazolinol), 1,44 (singulet, 3H, CH₃ isoxazolinol), 1,94 (massif, 4H, 4H pyrrolidine), 1,96 (singulet, 3H, CH₃ chaîne), 3,32 (massif, 4H, 4H

pyrrolidine), 3,36 (singulet, 1H, OH), 4,9 (singulet 1H, H₁), 6,4 (doublet, 1H, H₄, J_{3,4} = 13,5 Hz), 7,02 (doublet, 1H, H₃), 7,42 (singulet, 5H phényl); spectre de masse: m/e (abondance relative) 326 (5,8, M⁺), 256 (100), 105 (53), 77 (60), 59 (16).

Anal. Calculé pour C₂₀H₂₆N₂O₃: C, 73,50; H, 8,02; N, 8,59. Trouvé: C, 73,43; H, 8,19; N, 8,52.

Nitrate de triméthyl-2,2,5 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo[2,3-a]pyridinium (12).

L'évaporation du méthanol du filtrat permet d'isoler le sel 12 avec un rendement de 46%, F (acétate d'éthyle) = 194°; rmn (DMSO-d₆): δ ppm 1,07 (singulet 3H, CH₃), 1,66 (singulet 3H, CH₃), 2,77 (singulet 3H, CH₃ pyridinique), 3,5 (singulet élargi, 1H, OH), 7,53 (singulet 5H, 5H aromatique) 8,12 (singulet + doublet élargi, 2H, H₄, H₆), 9,34 (doublet élargi, 1H, H₇).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₈N₂O₅: C, 60,30; H, 5,71; N, 8,79. Trouvé: C, 60,19; H, 5,80; N, 8,53.

Action de la pyrrolidine sur le sel 7.

Diméthyl-5,5 hydroxy-4 phényl-4 (méthyl-3' pyrrolidino-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazoline-2 (10).

Une solution de 19 g (0,06 mole) du sel 7 dans 100 ml de méthanol est ajoutée goutte à goutte à une solution de 10 ml (0,12 mole) de pyrrolidine dans 20 ml de méthanol refroidie par un bain de glace. Après 12 heures d'agitation, l'évaporation du solvant laisse un résidu qui, traité par l'eau, fournit le sel bicyclique 10 avec un rendement de 5%, F (acétone) = 198°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3320, OH lié; rmn (deutériochloroforme): δ ppm 0,82 (singulet 3H, CH₃ isoxazolinol), 1,44 (singulet 3H, CH₃ isoxazolinol), 1,78 (massif 4H, 4H, pyrrolidine), 1,85 (singulet, 3H, CH₃ chaîne), 2,82 (singulet élargi, 1H, OH), 3,32 (massif 4H, 4H pyrrolidine), 5,70 et 5,86 (doublet 0,7H et 0,3H J = 16 Hz, H₁, 10a et H₁, 10b), 6,13 et 6,08 (singulet élargi 0,7H et 0,3H, H₄, 10a et H₄, 10b), 6,70 et 7,15 (doublet 0,7H et 0,3H, H₂, 10a et H₂, 10b); spectre de masse: m/e (abondance relative) 326 (3, 8, M⁺), 256 (100), 105 (50, 6), 77 (40, 3), 59 (18, 7).

Anal. Calculé pour C₂₀H₂₆N₂O₃: C, 73,5; H, 8,02; N, 8,59. Trouvé: C, 73,63; H, 8,13; N, 8,45.

Nitrate de triméthyl-2,2,6 hydroxy-3 dihydro-2,3 isoxazolo[2,3-a]pyridinium (13).

L'évaporation de la phase aqueuse après extraction à l'éther fournit le sel 13 avec un rendement de 53%, F (acétone) = 198°, rmn (eau lourde): δ ppm 1,12 (singulet 3H, CH₃ isoxazolinol) 1,73 (singulet 3H, CH₃ isoxazolinol), 2,72 (singulet, 3H, CH₃ pyridinique), 7,62 (singulet 5H, 5H aromatique) 8,10 (doublet élargi, 1H, H₄), 8,48 (doublet élargi, 1H, H₃), 9,05 (singulet élargi, 1H, H₇).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₈N₂O₅: C, 60,30; H, 5,71; N, 8,79. Trouvé: C, 60,16; H, 5,59; N, 8,64.

Benzoyl-2 méthyl-5 pyridine (14).

La distillation de la phase étherée permet l'obtention du dérivé 14 avec un rendement de 18%, Eb_{0,7} = 136°; n_D²³ = 1,597; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 1670 (C=O conjugué); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,92 (massif 4H, 4H pyrrolidine H₄, H₃), 2,36 (singulet, 3H, CH₃ pyridinique), 3,7 (massif 4H, 4H pyrrolidine H₂, H₅), 7,14 (doublet élargi, 1H, H₃, J_{5,6} = 5,5 Hz), 7,66 (singulet élargi, 1H, H₃), 8,45 (doublet 1H, H₆); spectre de masse: m/e (abondance relative) 197 (56,7, M⁺), 196 (85,4), 169 (13,9), 168 (100), 105 (61,7), 77 (84,1).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₁ON: C, 79,02; H, 5,62; N, 7,10.

Trouvé: C, 78,90; H, 5,90; N, 6,96.

3/ Préparation des sels bicycliques.

Nitrate de diméthyl-2,2 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo[2,3-a]pyridinium (**11**).

A une solution méthanolique de 14 g (0,045 mole) de **5**, refroidie vers 0°, on ajoute goutte à goutte une quantité catalytique 0,05 ml (0,59 mmole) de pyrrolidine. Le mélange est agité pendant 25 mn à froid. Après évaporation du solvant le sel **11** est obtenu avec un rendement de 90%.

Action de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine sur les sels **6** et **7**.

Nitrate de triméthyl-2,2,5 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo[2,3-a]pyridinium (**12**) et nitrate de triméthyl-2,2,6 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo[2,3-a]pyridinium (**13**).

Méthode générale.

A une solution de 3,16 g (0,07 mole) du sel **6** ou **7** dans le méthanol, refroidie vers 0° on ajoute goutte à goutte 1,68 ml (0,14 mole) de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, l'évaporation du solvant fournit les sels **12** ou **13** précédemment décrits avec des rendements respectifs de 95% et 85%.

4/ Action de la pyrrolidine en solution dans le méthanol sur les sels **11**, **12** et **13**.

Diméthyl-5,5 hydroxy-4 phényl-4 (pyrrolidino-4' butadiényl-1'-3')-3 isoxazoline-2 (**8**).

Une solution de 6,08 g (20 mmoles) du sel **11** dans 50 ml d'acétonitrile est ajoutée goutte à goutte à 6 ml (71 mmoles) de pyrrolidine refroidie vers 0°. La réaction est effectuée sous azote. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui traité par l'eau, permet d'isoler le composé **8** déjà décrit avec un rendement de 85%.

Diméthyl-5,5 hydroxy-4 phényl-4 (pyrrolidino-4 méthyl-2 butadiényl-1'-3')-3 isoxazoline-2 (**9**).

A une solution de 3,5 g (11 mmoles) de sel **12** dans 20 ml d'acétonitrile, refroidie vers 0°, on ajoute goutte à goutte, sous azote, 3 ml (35, 5 mmoles) de pyrrolidine. Après 4 jours d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré à froid. On obtient ainsi 68% de composé **9**.

Diméthyl-5,5 hydroxy-4 phényl-4 (pyrrolidino-4' méthyl-3' butadiényl-1',3')-3 isoxazoline-2 (**10**).

A une solution de 6 g (18,85 mmoles) de sel **13** dans 50 ml

d'acétonitrile, refroidie vers 0°, on ajoute goutte à goutte sous azote, 10 ml (120 mmoles) de pyrrolidine. Après 5 jours d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est concentré à froid. Par filtration, on obtient le produit **10** déjà décrit avec un rendement de 25%.

Benzoyl-2 méthyl-5 pyridine (**14**).

La distillation du filtrat conduit au produit **14** déjà décrit, avec un rendement de 26%.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] R. Eisenthal et A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **21**, 2205 (1965).
- [2] A. R. Katritzky et J. M. Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides" Academic Press, New York, NY, 1971, p 303 et references citées.
- [3] H. Sliwa et A. Tartar, *Tetrahedron Letters*, 311 (1977).
- [4] H. Sliwa et A. Tartar, *Tetrahedron*, **35**, 341 (1979).
- [5] H. Sliwa et C. Raharimanana, *Tetrahedron Letters*, 349 (1986).
- [6] A. R. Katritzky et J. M. Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides", Academic Press, New York, NY, 1971, p 155.
- [7] H. Sliwa et A. Tartar, *J. Org. Chem.*, **41**, 160 (1976).
- [8] J. Seyden Penne, *Bull. Soc. Chim. France*, 3871 (1968).
- [9] T. Cohen and I. H. Song, *J. Org. Chem.*, **31**, 3058 (1966).
- [10] H. Sliwa et L. Ouattara, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1617 (1987).
- [11] H. Sliwa et L. Ouattara, *Heterocycles*, **26**, 3065 (1987).
- [12] W. G. Schneider, H. J. Bernstein et J. A. Pople, *Can. J. Chem.*, **35**, 1487 (1957).
- [13] F. Schaeffer et H. M. Hutton, *Can. J. Chem.*, **45**, 3153 (1967).
- [14] A. A. Bothner-by et R. K. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3445 (1965).
- [15] H. Sliwa et A. Tartar, *Tetrahedron Letters*, 4717 (1976).

ENGLISH SUMMARY.

Reaction of α -bromoisobutyrophenone on pyridine 1-oxide and γ and β -picoline 1-oxide, in the presence of silver nitrate, leads to *N*-alkoxy-pyridinium and picolinium salts, bearing a keto group on their alkoxy chain. On treatment with pyrrolidine, these salts are converted to 4- ω -pyrrolidinobutadienyl-3-isoxazolinols, substituted or not by a methyl group in their chain. The reaction proceeds according to the PARC-ANRO mechanism (Proton Abstraction, Ring Closure-Addition of a Nucleophile, Ring Opening), as demonstrated by isolation of the bicyclic isoxazolino pyridinium intermediates which result from the first phase of this process. In addition, steric hindrance towards ring opening caused by the methyl group in the adduct derived from β -picoline *N*-oxide, allow observation of a competing novel mode of fragmentation alkoxylogous of Katritzky's mode A of decomposition of *N*-alkoxy-pyridinium salts.