

REARRANGEMENTS 1,3 EN SERIE HETEROCYCLIQUE
IV. REARRANGEMENTS DES ARYL-2 ALCOXY-5 OXADIAZOLES-1,3,4
EN PRESENCE D'HALOGENURES D'ALKYLES.

Michel GOLFIER* et René MILCENT

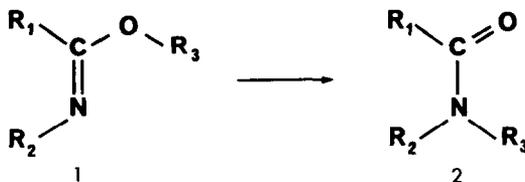
Laboratoire de Synthèse Organique

Ecole Polytechnique, 17 Rue Descartes. 75230 PARIS CEDEX 05 (France).

(Received in France 14 August 1974; received in UK for publication 24 September 1974)

Le réarrangement thermique des imino-éthers aliphatiques 1 (R_1 et R_2 = alkyl ou aryl, R_3 = alkyl) en amides substituées 2 (Réarrangement de LANDER) nécessite des températures élevées (200-350°) (1-3). Le même réarrangement se produit à des températures beaucoup plus basses (150-200°) en présence d'halogénures ou de sulfates d'alkyles (4). Certains auteurs ont même nié l'existence d'un réarrangement de Lander purement thermique : le réarrangement observé serait, en fait, catalysé par les traces d'halogénures ou de sulfates d'alkyles provenant de la synthèse des produits 1.

Parallèlement à l'étude du réarrangement thermique de Lander, utilisant comme modèle les phényl-2 alcoxy-5 oxadiazoles-1,3,4 3 (5), nous avons donc étudié l'action, sur ces mêmes composés, des halogénures d'alkyles.

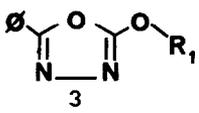
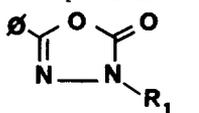
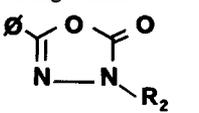


I) Action des halogénures d'alkyles sur les phényl-2 alcoxy-5 oxadiazoles-1,3,4.

Les produits 3 (5 mmoles) sont chauffés en tube scellé, dans 0,6 ml d'halogénure d'alkyle. La réaction est généralement quantitative (rendements : 90-100%). Les produits ont été isolés par CPV préparative ou par chromatographie sur couche mince de silice HF, et identifiés par comparaison (point de fusion, IR et RMN) avec les échantillons authentiques précédemment préparés (6). La proportion des produits 4 et 5 obtenus dans chacune de ces réactions a été déterminée par RMN ou par CPV analytique. Les résultats sont rassemblés dans le tableau I.

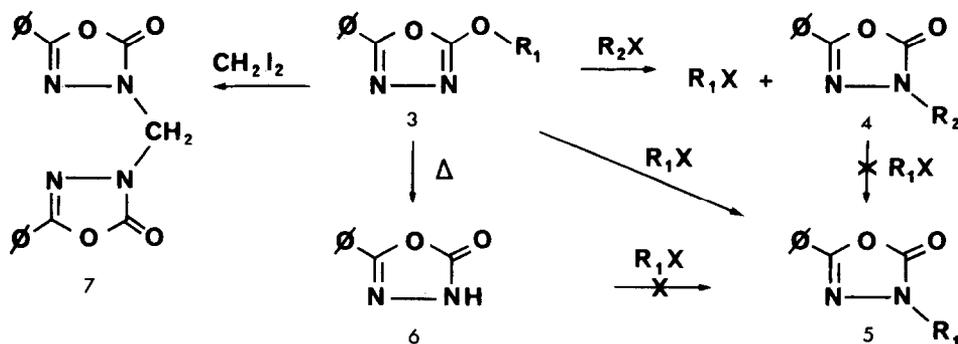
La réaction est surtout facile avec les iodures d'alkyles primaires. Elle est plus difficile avec les bromures correspondants, et surtout avec les halogénures secondaires.

TABLEAU I

 3		R ₂ X	Conditions de réaction		Proportions dans le mélange final (19)					
			Température	Temps	 R ₁			 R ₂		
Produits	R ₁				Produits	R ₁	%	Produits	R ₂	%
<u>3b</u>	C ₂ H ₅	CH ₃ I	160°	1 h 30	<u>4b</u>	C ₂ H ₅	0	<u>4a</u>	CH ₃	100
"	"	n-C ₃ H ₇ I	160°	"	"	"	26	<u>4c</u>	n-C ₃ H ₇	74
"	"	"	250°	"	"	"	10	<u>4c</u>	"	90
"	"	n-C ₄ H ₉ I	160°	"	"	"	33	<u>4d</u>	n-C ₄ H ₉	67
"	"	"	250°	"	"	"	05	<u>4d</u>	"	95
"	"	n-C ₆ H ₁₃ I	220°	1 h	"	"	76	<u>4e</u>	n-C ₆ H ₁₃	24
<u>3c</u>	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅ I	250°	1 h 30	<u>4c</u>	n-C ₃ H ₇	10	<u>4b</u>	C ₂ H ₅	90
<u>3e</u>	n-C ₆ H ₁₃	n-C ₃ H ₇ I	160°	"	<u>4e</u>	n-C ₆ H ₁₃	50	<u>4c</u>	n-C ₃ H ₇	50
<u>3f</u>	benzyle	C ₂ H ₅ Br	210°	0 h 30	<u>4f</u>	benzyle	0	<u>4b</u>	C ₂ H ₅	100

En présence d'un excès d'halogénure d'alkyle R₂X, on obtient surtout le produit 4 et R₁X. L'halogénure R₁X a effectivement été isolé au cours de deux autres essais : par action de C₆H₁₃I sur 3b on a obtenu C₂H₅I, et par action de C₆H₁₃I sur 3d (R₁ = n-C₄H₉) on a obtenu n-C₄H₉I. Cet halogénure R₁X, dont la quantité s'accroît à mesure de l'avancement de la réaction, entre en compétition avec R₂X pour effectuer le réarrangement de 3, ce qui explique la formation de 5 (7). On a vérifié 1) que le réarrangement thermique direct de 3 en 5 ne se produit pas à 160°; 2) que la transformation 3 → 5 n'est pas réversible; 3) que 4 ne donne pas 5 en présence de R₁X; 4) que l'oxadiazolone 6 (qui pourrait éventuellement se former par élimination du radical R₁ de 3 (5)) n'est pas alkylée par R₁X dans les conditions de ces expériences.

L'iodure de méthylène réagit avec deux molécules de 3 pour donner, en deux heures, 72% de 7 (F = 218° (n-BuOH)).



Le réarrangement de Lander est susceptible de compliquer l'étude de l'alkylation des anions ambidents dérivés des amides primaires et secondaires. On sait que, selon les conditions de réaction, et notamment selon la nature du cation associé à la base, on peut observer une

alkylation préférentielle, soit sur l'azote, soit sur l'oxygène. En particulier, le cation argent favorise très nettement l'alkylation sur l'oxygène (9).

Dans la synthèse des produits des types 3 et 4, nous avons précédemment observé une grande différence entre CH_3I et $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ pour l'alkylation de l'oxadiazolone 6. Avec CH_3I on obtient exclusivement le dérivé N-méthylé 5a ($\text{R}_1 = \text{CH}_3$), même à 0° . Avec $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ on obtient presque exclusivement le dérivé O-éthylé 3b ($\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$) (6).

CHALLIS et FRENKEL ont étudié récemment l'action des halogénures d'alkyles sur les imino-éthers 1 ($\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, $\text{R}_3 = \text{alkyl}$) (10). Ils en ont conclu que dans les alkylations d'amides par un halogénure d'alkyle, en présence d'oxyde d'argent, le produit cinétique de la réaction était, probablement de façon exclusive, l'imino-éther 1 provenant de l'alkylation sur l'oxygène, et qu'il était ensuite réarrangé en amide 2 sous l'influence de l'halogénure d'alkyle présent dans le milieu. Pour catalyser ce réarrangement, CH_3I est environ 80 fois plus efficace que $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$, ce qui pourrait expliquer les résultats que nous avons obtenus dans l'alkylation de 6.

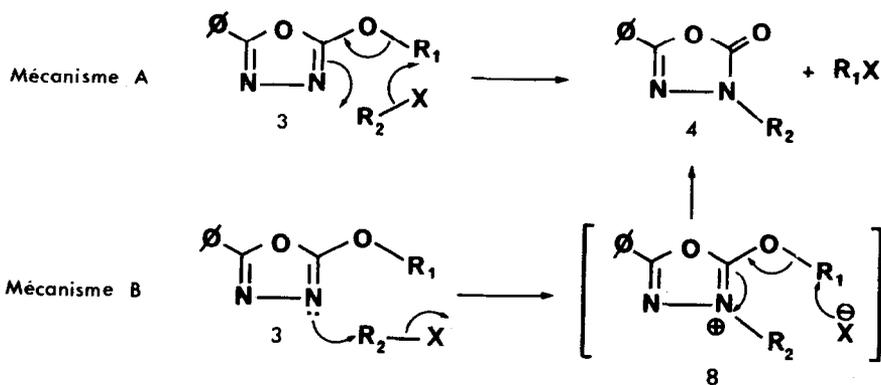
En fait, cette explication ne peut être retenue. Nous avons pu préparer le phényl-2 méthoxy-5 oxadiazole-1,3,4 3a par une autre voie (11). Après 24 heures de reflux dans CH_3I , 3 % seulement de 3a sont transformés en dérivé N-méthylé 4a. Dans les conditions d'alkylation de 6 (2 mmoles de 3a, 4 mmoles de CH_3I , 1 mmole de Ag_2O , 24 heures à reflux dans 5ml de CH_3CN) il ne se forme que 12,5 % de 4a; dans les mêmes conditions, mais en l'absence de Ag_2O , on obtient 16 % de 4a. Le réarrangement est donc beaucoup trop lent dans les conditions d'alkylation pour qu'on puisse admettre la formation obligatoire de 3a : l'hypothèse de CHALLIS et FRENKEL ne paraît pas applicable à 6, pour laquelle une alkylation *directe* sur l'azote est plus vraisemblable.

II) Mécanisme du réarrangement de Lander des phényl-2 alcoxy-5 oxadiazoles-1,3,4.

Deux mécanismes peuvent rendre compte des résultats précédents :

Mécanisme A : réaction péricyclique, analogue à celle proposée par CHALLIS et CHALLIS (réf.3, p.747) pour la catalyse par le sulfate de méthyle. Si R_1 est attaché à l'oxygène par un carbone chiral, on devrait observer (la réaction étant concertée) une conservation complète de l'activité optique (12) et la pureté optique de R_1X devrait être la même que celle de 3 (si la racémisation thermique de R_1X est négligeable, ce qui paraît vraisemblable (14)).

Mécanisme B : formation intermédiaire d'un sel quaternaire 8, qui subit ensuite une substitution nucléophile sur le groupe R_1 . Ce mécanisme a été amplement discuté par BEAK et al.(8). Dans ce



cas, le carbone chiral de R_1 subirait une inversion de configuration. Mais l'halogénure R_1X peut entrer en compétition avec $\underline{8}$ pour la substitution nucléophile par X^- : ce phénomène, qui s'accompagne d'une racémisation de R_1X (20), est d'autant plus important que la réaction est plus avancée.

Le réarrangement a été effectué par action du bromure d'éthyle sur le phényl-2 (2S)-octyloxy-5 oxadiazole-1,3,4 $\underline{3g}$ ($R_1 = (2S)$ -octyl) de pureté optique 96,6 % (15). Après un chauffage de 45 minutes à 185°, on a isolé le (2R)-bromo-octane, de pureté optique 73,6 % (16). Lorsque la réaction est poursuivie pendant 1 h 30 à 185°, la pureté optique du bromo-octane tombe à 11,6 %.

Il y a donc inversion de configuration du carbone chiral de R_1 , accompagnée d'une racémisation partielle. De ce fait, le mécanisme B paraît le plus probable. L'étude de la stéréochimie de la réaction sur le radical R_2 est en cours.

Références et notes

- 1) J.W.SCHULENBERG et S.ARCHER, *Org.Reactions*, J.Wiley, New-York, N.Y., 1965, vol. 14, p.1.
- 2) R.G.GLUSHKOV et V.G.GRANIK, *Adv.in Heterocyclic Chem.*, Academic Press, New-York, N.Y., 1970, vol.12, p.185.
- 3) B.C.CHALLIS et J.A.CHALLIS in J.ZABICKY éd. *The Chemistry of Amides*, J.Wiley, New-York, N.Y., 1970, p.731.
- 4) Ainsi qu'en présence d'iode ou d'acides de Lewis tels que BF_3 .
- 5) M.GOLFIER et R.MILCENT, *Tetrahedron Lett.*, 4465 (1973).
- 6) M.GOLFIER et R.MILCENT, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 254 (1973).
- 7) Le groupe R_1 de $\underline{8}$ peut également être transféré directement à $\underline{3}$ selon le mécanisme proposé par BEAK et al. (8) pour l'isomérisation des méthoxy-pyridines. Ce transfert paraît cependant moins probable quand le groupe X est un bon nucléophile.
- 8) P.BEAK, J.BONHAM et J.T.LEE Jr, *J.Amer.Chem.Soc.*, 90, 1569 (1968).
- 9) W.J.LENOBLE, *Synthesis*, 1 (1970).
- 10) B.C.CHALLIS et A.D.FRENKEL, *J.C.S.Chem.Comm.*, 303 (1972).
- 11) M.GOLFIER et R.MILCENT, *J.Heterocyclic Chem.*, 10, 989 (1973).
- 12) L'état de transition du mécanisme A fait intervenir six électrons et doit avoir une topologie de type Hückel. Il peut donc y avoir conservation de la configuration de chaque centre : en particulier, la configuration de R_1X devrait être la même que celle de l'alcool R_1OH à partir duquel la synthèse de $\underline{3g}$ a été faite (13). Une topologie de l'état de transition faisant intervenir un nombre pair d'inversions de configuration n'est pas exclue, mais paraît a priori moins probable.
- 13) N.T.ANH, *Les règles de Woodward-Hoffmann*, Ediscience, Paris, 1970, chap.9.
- 14) A.MACCOLL, *Chem.Rev.*, 69, 33 (1969).
- 15) La synthèse de $\underline{3g}$ est décrite dans la communication suivante.
- 16) Pour le bromure obtenu, $[\alpha]_{546}^{22,5} = -37,30^\circ$ (MeOH, c = 2,15). Sa pureté optique a été déterminée à partir des données suivantes : a) la meilleure valeur obtenue pour les bromo-2 octanes est $[\alpha]_{546}^{20} = 47,5^\circ$ (pur)(17), et b) un échantillon de (2S)-bromo-octane pour lequel $[\alpha]_{546}^{20} = 40,77^\circ$ (pur)(donc de pureté optique 85,8 %) a, dans MeOH, un pouvoir rotatoire égal à $[\alpha]_{546}^{20} = 43,52^\circ$ (18).
- 17) B.A.CHAUDRY, D.G.GOODWIN et H.R.HUDSON, *J.Chem.Soc.(B)*, 1290 (1970).
- 18) G.RULE, E.B.SMITH et J.HAROWER, *J.Chem.Soc.*, 379 (1933).
- 19) Les numéros $\underline{4}$ et $\underline{5}$ sont employés dans le texte pour distinguer les produits dont le groupe R provient de l'halogénure d'alkyle, de ceux dont le groupe R provient de $\underline{3}$. Mais comme, dans les deux cas, il s'agit du même type de composés, ceux-ci ont été désignés dans le tableau I par une numérotation unique, dans laquelle les lettres se rapportent aux différents groupes alkyles de $\underline{4}$.
- 20) La racémisation du centre chiral de R_1 pourrait aussi avoir lieu avant l'attaque par X^- , si un transfert direct du groupe R_1 de $\underline{8}^1$ sur l'oxygène de $\underline{4}$ (analogue à celui qui est observé dans le cas des méthoxy-pyridinés (8)), se produisait ici avec inversion de configuration (ce qui entraînerait une racémisation partielle de $\underline{8}$).