

ACTION DE L'HYDROXYURÉE SUR LES COMPOSÉS CARBONYLES α -ETHYLIENIQUES.
NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE D'ISOXAZOLINES-2.

par Robert JACQUIER, Jean-Louis OLIVE, Clément PETRUS et Françoise PETRUS.

(Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés. Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon - 34060, Montpellier-Cédex (France)).

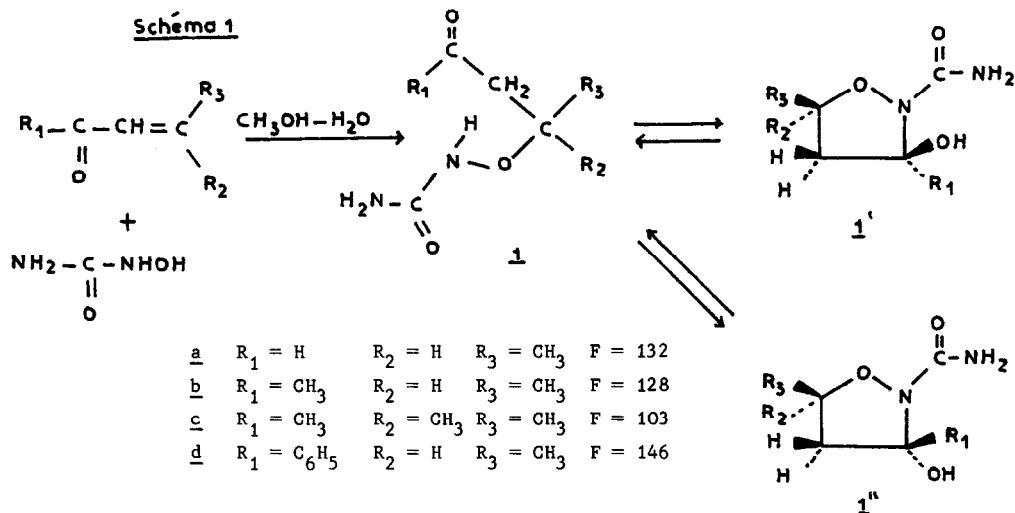
(Received in France 20 February 1975; received in UK for publication 29 May 1975)

Les résultats de l'action de l'hydroxyurée sur les composés carbonyles reportés dans la littérature (1 à 4) sont discutés par DALTON et FOLEY (5,6). Ces auteurs montrent que c'est l'isohydroxyurée, formée dans l'action de l'hydroxylamine sur l'isocyanate de potassium à côté de l'hydroxyurée elle-même, qui réagit seule sur les aldéhydes aromatiques pour donner des O-carbamyl oximes. D'autre part, DALTON et FOLEY (6) obtiennent en milieu acide les oximes correspondantes dans l'action de l'hydroxyurée pure sur les aldéhydes aromatiques.

Nous avons repris l'action de l'hydroxyurée ou de son sel de sodium sur divers composés carbonyles : benzaldéhyde, acétophénone et β -cétoesters. Dans les conditions où l'hydroxyurée est stable, nous n'avons jamais observé la formation de composés d'addition. En milieu acide, la décomposition instantanée de l'hydroxyurée en sel d'hydroxylamine explique la formation d'oximes obtenues par les auteurs précédents.

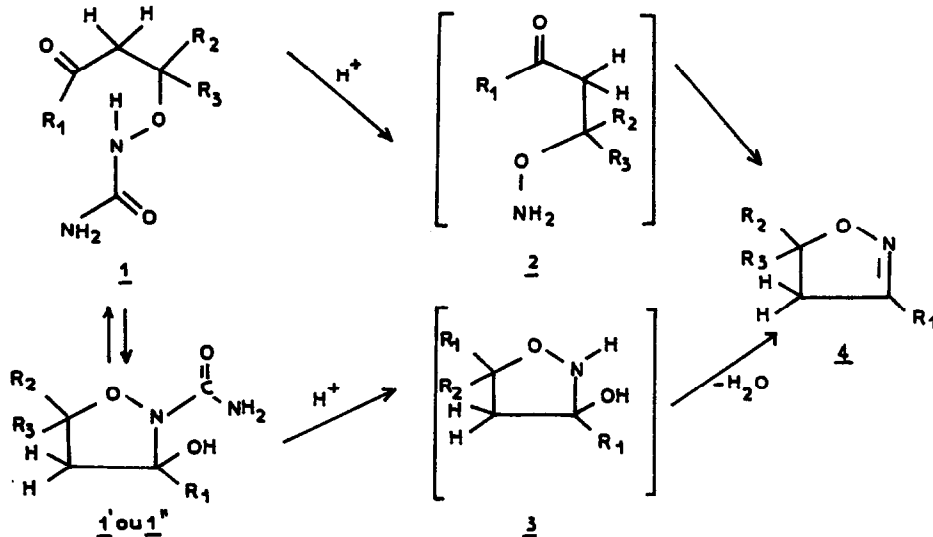
Nous avons ensuite étudié le cas des cétones α -éthyléniques. En faisant réagir des quantités stoechiométriques d'hydroxyurée et de cétone insaturée, dans un mélange de méthanol-eau (70-30), nous obtenons par une addition-1,4 impliquant l'oxygène du réactif, la β uréidoxycétone 1 avec des rendements de 50 à 70 %. 1 peut se trouver en équilibre avec les formes cycliques 1' et 1'' comme le précisera plus loin l'étude spectrale.

Nous donnons dans le schéma 1 les dérivés a, b, c, d nouvellement synthétisés.



a, b, c, d laissés en contact avec une solution d'acide chlorhydrique à 20 % conduisent aux isoxazolines-2 4 correspondantes avec un rendement de l'ordre de 60 à 70 %.

Schéma 2



4b, 4c, 4d sont caractérisés par comparaison avec des échantillons authentiques déjà préparés par des méthodes classiques (7). L'isoxazoline 4a non substituée en 3 est caractérisée par RMN. Les protons apparaissent sous forme d'un système ABXYZ₃ qui a été résolu (dans CCl₄, δ_{CH₃}=1,27ppm, δ_{H'₄} (en cis de CH₃)=2,47ppm ; δ_{H₄}=3ppm ; δ_{H₅}=4,53ppm, δ_{H₃}=7,00ppm avec J_{CH₃,H₅}=6,0Hz, J_{H₃H'₄}=J_{H₃H₄}=1,8Hz, J_{H₄H'₄}=17,0Hz, J_{H₄H₅}=10,0Hz, J_{H₄,H₅}=8,0Hz).

Nous décrivons donc une nouvelle voie de synthèse générale d'isoxazolines-2 et plus particulièrement d'isoxazolines-2 non substituées en 3 peu connues et difficilement accessibles (8,9).

Deux processus peuvent être envisagés :

- à partir de la forme cyclique 1' ou 1'' par élimination d'acide carbamique et déshydratation de 3.

- à partir de la forme ouverte, par perte du groupement carboxamide (analogue au processus dégradation de l'hydroxyurée en milieu acide), passage par une β-aminocétone intermédiaire 2 qui se cyclise en isoxazoline-2 4.

Les spectres IR des différents composés a, b, c, d présentent les bandes d'un groupement carboxamide $\text{HN}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}$: $\nu_{\text{C=O}}$ à 1690 cm⁻¹ - 1700 cm⁻¹, ν_{NH_2} à 3400 cm⁻¹, δ_{NH_2} à 1600 cm⁻¹ et $\nu_{\text{C-N}}$ à 1420 cm⁻¹, caractéristique d'un amide primaire, en accord avec les structures proposées, 1, 1' et 1''.

L'étude comparée des spectres IR et RMN permet de mettre en évidence un nouvel exemple de tautomérie cycle-chaîne en série isoxazolidine, déjà étudiée dans notre laboratoire (10).

Suivant la nature des substituants R_1 , R_2 et R_3 , nous avons pu montrer l'existence :

- de la forme ouverte 1 pour d
- des formes cycliques 1' et 1'' pour a
- simultanément des formes ouvertes et cycliques pour b et c

Pour 1d, les signaux en RMN correspondent à une seule forme attribuée à la forme ouverte, en accord avec le spectre IR qui montre une bande $\nu_{C=O}$ à 1675 cm^{-1} . D'autre part, 2 massifs sont observés pour le phényle à 8,25 et 7,50 ppm, avec des intensités respectives de 2 et 3 protons. Le déblindage des 2 protons du premier massif s'explique par la présence du carbonyle dans la forme ouverte. Il faut noter la non équivalence des CH_2 qui, couplés avec $R_2=\text{H}$, donnent un système ABX que nous avons résolu sans pouvoir faire une attribution plus précise de ces 2 protons. Les pics NH et NH_2 sont fins et bien résolus.

Pour a, l'absence de proton aldéhydique en RMN montre l'existence de la seule forme cyclique et les 2 types de signaux observés sont attribués aux deux diastéréoisomères 1'a et 1''a.

Pour b et c, les formes ouvertes et cycliques se différencient en RMN par le signal du $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$, beaucoup plus déblindé pour la forme ouverte. En IR, une bande élargie très intense dans la région des 1700 cm^{-1} peut s'expliquer par la présence d'un groupement carboxamide et d'une fonction cétonique.

Pour 1b, nous retrouvons, comme pour 1d, la non équivalence des CH_2 qui, couplés avec $R_2=\text{H}$, forment un système ABX que nous avons résolu.

Pour c, nous notons bien pour R_2 et R_3 l'équivalence des 2 CH_3 dans la forme ouverte et 2 signaux séparés dans la forme cyclique. D'autre part, nous n'obtenons pas de variation appréciable de l'équilibre en comparant les spectres de c dans le chloroforme et le DMS-d_6 . Cet équilibre est peu sensible aux effets de solvants.

Une même remarque est faite en général dans l'étude de l'équilibre cycle-chaîne des hydroxy-5 isoxazolino-2 (11).

Par contre, une étude réalisée à température variable montre un déplacement de l'équilibre vers la forme ouverte avec une élévation de température. En effet, pour b la quantité de forme cyclique 1' et 1'' passe de 10 % à 30°, à moins de 5 % à 60° et pour c de 60 % à -20°, à 35 % à 30°. D'autre part, une élévation de température modifie les proportions relatives des deux diastéréoisomères 1'a et 1''a, cette interconversion s'explique par le passage par la forme ouverte, confirmant l'existence de la tautomérie cycle-chaîne.

En conclusion, l'addition-1,4 de l'hydroxyurée sur les cétones α -éthyléniques, qui fournit un nouvel exemple de tautomérie cycle-chaîne : β -uréidoxy-cétone \rightleftharpoons carboxamido-2 hydroxy-3 isoxazolines-2, constitue une nouvelle voie de synthèse générale d'isoxazolines-2.

- SPECTRES RMN DES DERIVES 1 -

	Solvant	Forme	R ₁	-CH ₂ -	R ₂	R ₃	OH	NH	NH ₂
<u>a</u>	DMS-d ₆	<u>1'</u>	5,70(m)	2,63(q)	4,50 J _{R₂R₃} = 6 Hz	1,18	6,00		6,40
		<u>1''</u>	5,70(m)	1,70(m)	1,31 J _{R₂R₃} = 6 Hz	4,00	5,97		6,57
<u>b</u>	DMS-d ₆	<u>1</u>	2,11	2,78 2,67 J _{AB} = 16 Hz	4,08 J _{R₂R₃} = 6 Hz J _{BR₂} = 6,7 - J _{AR₂} = 5,3 Hz	1,97		8,91	6,50
		<u>1' ou 1''</u>	1,65	2,50	*		6,50		6,50
<u>c</u>	CDCl ₃	<u>1</u>	2,16	2,73		1,30		7,60	6,17
		<u>1' ≡ 1''</u>	1,76	2,17 2,37 J = 13 Hz	1,35	1,43	5,08		5,67
	DMS-d ₆	<u>1</u>	2,28	2,90		1,36		7,30	6,35
		<u>1' ≠ 1''</u>	1,87	2,37 2,45	1,43	1,50	7,33		6,35
<u>d</u>	DMS-d ₆	<u>1</u>	7,50 8,25	3,50 3,26 J _{AB} = 17,5	6,05 J _{R₂R₃} = 6 Hz J _{AX} = 5,0 Hz J _{BX} = 7,0 Hz	1,30		9,08	6,67

Spectres enregistrés à 60 MHz, déplacements chimiques exprimés en ppm par rapport au TMS comme référence interne.

(m) : multiplet ; (q) : quintuplet ; (*) : masqué.

- REFERENCES -

- (1) A. CONDUCHE, Ann. chim. et phys., 12, 533 (1907).
- (2) V. BELLAVITA et N. CAGNOLI, Gazz. chim. ital., 69, 583 (1939).
- (3) P. GRAMMATICAKIS, Bull. Soc. chim., 101 (1941).
- (4) O. EXNER et M. HORACK, Coll. czech. chem. Comm., 24, 2992 (1959).
- (5) D. DALTON, H. FOLEY, K. TRUEBLOOD et M. MURPHY, Tetrahedron Letters, 779 (1973)
- (6) D. DALTON, H. FOLEY, J. org. chem., 38, 4200 (1973).
- (7) A. BELLY, C. PETRUS et F. PETRUS, Bull. Soc. chim., 1391 (1973).
- (8) R. HUISGEN et M. CHRISTL, Chem. Ber., 106, 3291 (1973).
- (9) R. NORMAN, R. PURCHASE et C. THOMAS, J. chem. Soc., Perkin I, 1701, (1972).
- (10) R. ESCALE et J. VERDUCCI, Bull. Soc. chim., 1203 (1974).
- (11) R. JACQUIER, R. ESCALE, F. PETRUS et J. VERDUCCI, Résultats à paraître.