

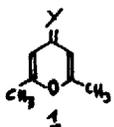
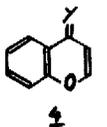
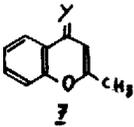
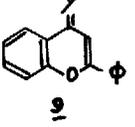
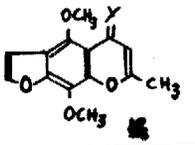
ACTION DES REACTIFS NUCLEOPHILES
(HYDROXYLAMINE ET HYDRAZINE) SUR LES γ -PYRONES

René BEUGELMANS* et Christophe MORIN

(Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.,
91190 Gif-sur-Yvette, France).

(Received in France 21 April 1976; received in UK for publication 7 May 1976)

Nous sommes incités à publier nos propres résultats à la suite de la parution très récente (1976) d'un brevet⁽¹⁾ qui décrit la formation directe d'oximes de chromones (γ -benzopyrones) diversement substituées par une méthode classique⁽²⁾ utilisant le chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'alcool. Or, la littérature concernant l'action de ce réactif sur ces systèmes n'est pas claire, car l'interprétation des résultats a évolué au fil du temps. C'est ainsi que K.E. GULATI et J.N. RAY⁽³⁾ obtiennent à partir de la flavone 9 un composé (F = 231) qu'ils considèrent comme étant l'oxime de flavone 10. Ultérieurement R.B. SHENDI et coll.⁽⁴⁾ démontrent que ce produit est en fait un isoxazole, et enfin W. BAKER et coll.⁽⁵⁾ obtiennent l'oxime authentique par une méthode indirecte. Ceci n'est pas un cas isolé, et d'autres "oximes"^(6a, b) sont en fait des isoxazoles⁽⁷⁾ dont les structures exactes n'ont d'ailleurs pu être établies qu'à une époque récente^(8, 9a, b). La méthode indirecte d'obtention des oximes et hydrazones consiste à traiter les γ -thiopyrones par le nucléophile correspondant^(5, 10), mais elle n'est pas générale^(9b), et nous avons constaté au laboratoire que la thiokhelline⁽¹¹⁾ ne conduit pas d'une manière univoque à l'oxime 12. Enfin, les γ -pyrones du type 1, traitées par l'hydroxylamine fournissent des pyridine-N-oxyde⁽¹²⁾. Dans cette note, nous rapportons pour la première fois une méthode générale et directe d'attaque en position 4 par l'hydroxylamine et l'hydrazine des γ -pyrones.

γ PYRONE $Y = O$					
OXIME (43) $Y = N-OH$	<u>2</u> F = 121-2 ⁽⁴⁴⁾ 85%	<u>5</u> F = 127 31%	<u>8</u> F = 155-65 60%	<u>10</u> F = 181-2 ⁽⁵⁾ 37%	<u>13</u> [*] F = 224-5 (dec) 85%
AZINE (46) $Y = N_2$	<u>3</u> F = 205-7 45%	<u>6</u> F = 216 45%		<u>11</u> F = 299-301 ⁽⁵⁾ 70%	<u>17</u> F = 240-5 (dec) 40%

Dérivés de l'oxime: 14: $Y = N-OCH_3$; F = 108-109 (85%);
15: $Y = N-OCOCH_3$; F = 172 (70%);
16: $Y = N-OTs$; F = 157-162 (50%).

Mode expérimental général

La γ -pyrone (0,005 M) est dissoute dans environ 40 ml de méthanol anhydre (redistillé sur magnésium) et additionnée d'un excès (0,015 M) de nucléophile sous forme de son chlorhydrate. Après reflux de 2 à 8h, dilution à l'eau, et extraction, les produits résultant de l'attaque du nucléophile sur la position 4 sont obtenus.

Les oximes 2 et 13 sont purifiées par cristallisation, tandis que 5 et 10 sont séparées des produits de départ 4 et 9 par chromatographie sur colonne. Les azines sont insolubles dans le méthanol, et de ce fait, sont facilement purifiées.

Discussion du mécanisme

Nous avons observé:

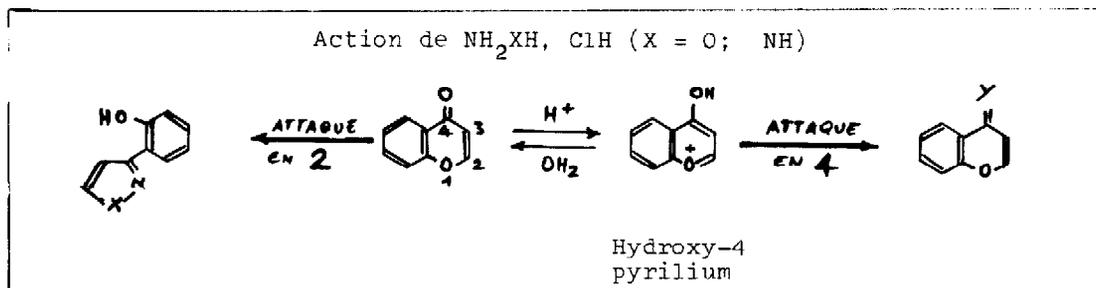
1°) qu'il n'y a pas interconversion entre les oximes et les isoxazoles ce qui signifie que l'oxime n'est pas un produit cinétique pouvant, dans les conditions de la réaction être un intermédiaire entre la γ -pyrone et l'isoxazole,

2°) que le chlorhydrate d'hydrazine attaque en position 4, mais que le produit final est l'azine résultant de l'attaque de deux molécules de γ -pyrone par une molécule d'hydrazine⁽¹⁷⁾,

3°) que la présence d'eau oriente très nettement vers la position 2 l'attaque nucléophile livrant les isoxazoles ou les pyrazoles, lesquels dans nos expériences accompagnent toujours, en quantités variables, les oximes ou les azines, si des traces d'eau sont ajoutées,

4°) que l'hydroxylamine, ou l'hydrazine base, même employée dans des conditions anhydres ne conduisent qu'aux isoxazoles ou aux pyrazoles (attaque en 2).

Les deux dernières remarques pourraient expliquer pourquoi les auteurs qui nous ont précédés et qui n'opéraient pas à la fois dans des conditions anhydres et en utilisant le nucléophile sous forme de sel n'avaient pu obtenir les oximes.



Nous sommes ainsi amenés à émettre l'hypothèse que dans nos conditions la γ -pyrone existe sous forme d'hydroxy-4 pyrilium, lequel subit une attaque nucléophile en position 4, comme cela a été observé pour d'autres pyriliums substitués sur cette position par un groupe partant⁽¹⁸⁾, (ce dernier étant ^-OH dans notre cas).

Nous remercions vivement Madame J. SEYDEN-PENNE (C.N.R.S., Thiais) pour de constructives discussions.

Bibliographie

1. M. MOON, C. SHARP, Ger.Off. 2 513 652; C.A., 84; 30890, 1976.
2. J. FRIED in "Heterocyclic Compounds" édité par R.C. ELDERFIELD, John Wiley and Sons, New York, 1950, Vol. 2, p. 254.
3. K.C. GULATI, J.N. RAY, Current Sc., 5, 75, 1936; C.A., 30, 8214, 1936.
4. R.B. SHENOI, R.C. SHAH, T.S. WHEELER, J.Chem.Soc., 247, 1940.
5. W. BAKER, J.B. HARBORNE, W.D. OLLIS, J.Chem.Soc., 1303, 1952.
6. a) G. WITTIG, F. BANGERT, Ber., 58, 2636, 1925;
b) ibid., 2627, 1925.
7. A. ALBERTI, Gazz.Chim.Ital., 87, 781, 1957.
8. F. EIDEN, W. LÖWE, Tetrahedron Letters, 1439, 1970
9. a) W. BASINKI, Z. JERZMANOWSKA, Roczniki chemii, 48, 989;
b) ibid., 2217, 1974.
10. M.A.F. ELKASCHEF, I.M.E. ARDEL MEGEID, KEM MOKHTAR, M.F. ELBARNASHAWI, Indian J.Chem., 11, 860, 1973.
11. L. FABBRINI, Ann.Chim.(Rome), 46, 130, 1956; C.A., 50, 13887, 1956.
12. P. YATES, M.J. JORGENSEN, S.K. ROY, Canad.J.Chem., 40, 2146, 1962.
13. Les oximes 2 et 10 sont identiques (F, IR) à celles décrites dans la littérature, soit respectivement F = 122-123⁽¹⁴⁾ et F = 184-186⁽⁵⁾. La structure des oximes 2, 8 et 13 est établie par RMN ¹³C (dont les résultats seront publiés ultérieurement) et par une preuve chimique consistant à revenir à la γ -pyrone de départ par une méthode douce⁽¹⁵⁾.
14. P. YATES, E.S. HAND, J.Am.Chem.Soc., 91, 4749, 1969.
15. S.H. PINES, J.M. CHEMERDA, M.A. KOZLOWSKI, J.Org.Chem., 31, 3446, 1966.
16. L'azine 11 est décrite dans la littérature, F = 300⁽⁵⁾. La structure des azines 3, 6 et 17 repose sur l'analyse centésimale et la spectrographie de masse qui montre les pics M⁺ et M⁺/2 (coupure =N $\frac{1}{2}$ N=).
17. HOUBEN WEYL "Methoden der Organischen Chemie, 10/2 p. 85, Georg Thiem Verlag, Stuttgart 1967.
18. S. YONEDA, T. SUGIMOTO, O. TANAKA, Y. MORIYA, Z. YOSHIDA, Tetrahedron, 31, 2669, 1975.