

UNE NOUVELLE CONVERSION D'HETEROCYCLES

ACCES AUX ISOXAZOLONES-4 A PARTIR DE N-OXYDE DE PYRIDINE

Henri Sliwa*

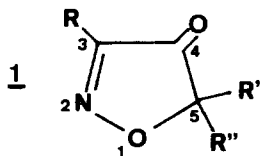
Laboratoire de Chimie Organique II, Université de Lille I, 59650 Villeneuve d'Ascq

André Tartar

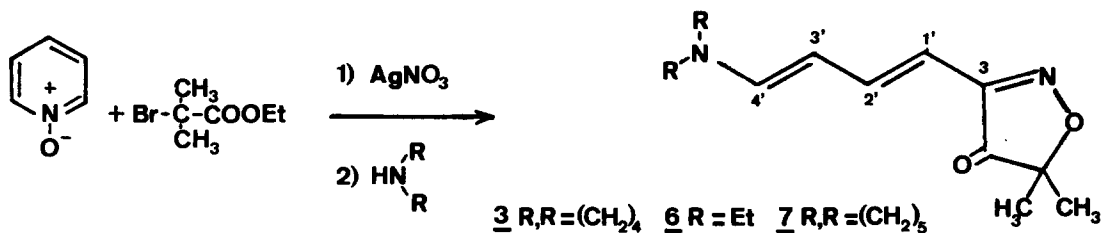
Laboratoire de Chimie Générale, Faculté de Pharmacie, rue du Professeur Laguesse, 59045 Lille

(Received in France 18 October 1976; received in U.K. for publication 28 December 1976)

Si les isoxazolones-3 ou -5 sont abondamment décrites, les isoxazolones-4 (1) sont très peu connues¹. Les dérivés où R' = H existent en fait sous la forme tautomère d'hydroxy-4 isoxazoles². La structure 1 (R = H, R' = R'' = CH₃) peut être considérée comme un motif isoprénique masqué ; aussi dans le cadre d'une nouvelle approche de la synthèse de dérivés terpéniques il nous a paru intéressant d'accéder à des isoxazolones-4 substituées en -3 par un motif polyénique.



Nos premiers résultats dans ce domaine montrent comment le N-oxyde de pyridine permet d'obtenir le motif polyénique R ainsi que l'enchaînement des sommets 1, 2 et 3 de l'hétérocycle, le reste du cycle provenant du bromo-isobutyrate d'éthyle selon le schéma original suivant :



On isole intermédiairement le sel de N-alcoypyridinium 2³. Si la formation du système polyénique repose sur la propriété connue que possèdent les sels de N-alcoypyridinium de subir une ouverture sous l'action de certains nucléophiles comme les amines⁴⁻⁶, par contre la formation de l'hétérocycle isoxazolinique fait intervenir une nouvelle réaction de ces sels. Celle-ci implique un comportement nucléophile vis-à-vis de la fonction ester portée par la chaîne alcoyle, de l'y-lure 4 formé dans une première étape par arrachement du proton pyridinique en α sous l'action de l'amine⁷. Il en résulte un cation isoxazolopyridinium 5, non isolé, qui subit alors la réaction d'ouverture classique des sels de N-alcoypyridinium⁵ d'autant plus aisément que l'effet attracteur du carbonyle facilite l'attaque nucléophile de l'amine¹².

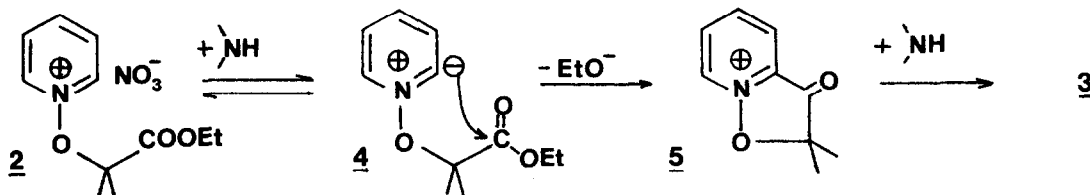
On observe donc une conversion hétérocyclique d'un type nouveau qui se distingue en particu-

lier des transformations effectuées par des nucléophiles et au cours desquelles intervient, soit une cyclisation par attaque nucléophile avec ouverture simultanée¹³, soit un processus de type ANRORC¹⁴. Ici, la cyclisation (qui précède l'ouverture) résulte d'une attaque électrophile de l'hétérocycle préalablement transformé en ylure par le nucléophile.

Le traitement du sel 2 (5 mmoles) par deux équivalents de pyrrolidine, dans MeOH, à température ambiante, pendant 2h, conduit ainsi à l'isoxazolone 3, isolée par chromatographie puis recristallisation avec un rendement¹⁵ de 39 % (F = 88°C, pentane) ; ir (KBr, ν cm⁻¹) : 1720 (C=O), 1620, 1595 (C=C et C=N) ; uv (ether) λ_{\max} 313 nm (ϵ 2,2.10⁴), λ_{\max} 413 nm (ϵ 1,3. 10⁴) ; pmr (CDCl₃ δ , TMS) : 1,34, s (2 CH₃), 1,88 m et 3,20 m (pyrrolidinyle), 5,01 d.d., J_{2,3} = 11 Hz, J_{3,4} = 12,75 Hz, (-3'H), 5,77, d., J_{1,2} = 15 Hz (-1'H) 6,76, d., (-4'H), 7,43, d.d. (-2'H) ; s.m. (m/e, 70 ev) 234 (M⁺), 164, 148, 108.

Les constantes de couplage observées sont en accord avec un configuration totalement trans de la partie butadiénique¹⁶ et le déblindage du proton -2' par le groupe carbonyle implique une conformation s - trans par rapport à la liaison C₃ - C₁.

Une réaction similaire a été observée en traitant le sel 2 par la diéthylamine ou la pipéridine, conduisant respectivement à 6 (30 %, F = 61°C) et à 7 (56 %, F = 72-73°C)¹⁵.



REFERENCES ET NOTES

1. A. Quilico, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol 17. Five and Six Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen, Edité par R.H. Wiley ; Intersciences Pub., New York, 1962, p. 149.
2. J. Elguero, C. Marzin, A.R. Katritzky et P. Linda, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Sup.1 Academic Press, New York, 1976, p. 355.
3. Préparé (Rdt = 86 %) selon notre méthode : H. Sliwa et A. Tartar, *J. Org. Chem.* **41**, 160 (1976)
4. R. Eisenthal et A.R. Katritzky, *Tetrahedron*, **21**, 2205 (1965).
5. R. Eisenthal, A.R. Katritzky et E. Lunt, *Tetrahedron*, **23**, 2775 (1967).
6. A.R. Katritzky et E. Lunt, *Tetrahedron*, **25**, 4291 (1969).
7. L'intervention d'un tel ylure en milieu basique a déjà été signalée lors de l'échange H/D⁸ ou lors de la décomposition de certains sels de N-alcoxyypyridinium en dérivés carbonylés et pyridines⁹, il s'agit alors d'un comportement basique de l'ylure. Bien qu'Abramovitch et al^{10,11} proposent l'intervention d'un ylure de ce type lors du réarrangement de sels d'aryloxyypyridinium, le comportement nucléophile des ylures de N-alcoxyypyridinium n'a pas été jusqu'alors mis en évidence.
8. J.A. Zoltewicz et L.S. Helmick, *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 7547 (1970).
9. R.E. Manning et F.W. Schaefer, *Tetrahedron Letters*, 213 (1975).
10. R.A. Abramovith, S. Kato, G.M. Singer, *J. Amer. Chem. Soc.*, **93**, 3074 (1971).
11. R.A. Abramovith et I. Shinkai, *Accounts Chem. Res.*, 192 (1976).
12. cf J. Schnekenburger et D. Heber, *Chem. Ber.*, **107**, 3408 (1974).
13. H.C. Van der Plas, Miss M.C. Vollering, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **93**, 300 (1974) voir aussi A.S. Afridi, A.R. Katritzky et C.A. Ramsden, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 315 (1976).
14. Addition of the Nucleophile, Ring-Opening and Ring-Closure ; cette séquence se produit au cours de substitutions en série hétérocyclique obéissant au mécanisme S_N(ANRORC) découvert par H.C. Van der Plas : *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **90**, 1239 (1971). **95**, 209 (1976).
15. Les rendements indiqués n'ont pas été optimisés.
16. Une telle configuration s'observe pour les produits ouverts précédemment décrits^{5,12}. Toutefois le produit primaire présente une liaison C₁'=C₂', *cis*, en accord avec une ouverture disrotatoire de l'adduit issu de 5 (H. Sliwa et A. Tartar, *Tetrahed. Lett.* accepté le 30/9/1976).