

Voie d'accès aux amino-5 isoxazoles substitués en 4 par un groupement SR

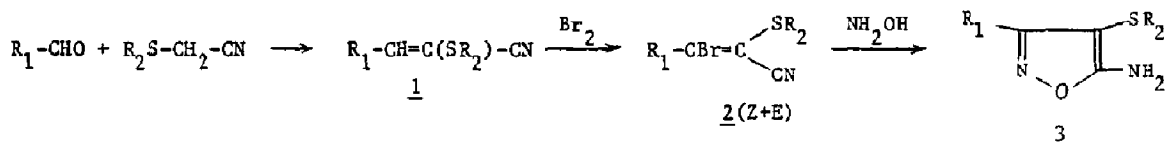
Francis POCHAT

(Laboratoire de Synthèse Organique) Université de Rennes I, Avenue du Général Leclerc  
 35042 RENNES, France

The reaction with hydroxylamine of bromoderivatives 2, obtained from aldehydes, provides, in most cases with good yields, 5-isoxazolamines 3. <sup>13</sup>C NMR data are given.

On ne connaît qu'un nombre restreint de voies générales d'accès aux amino-5 isoxazoles <sup>(1) (2)</sup> : à partir d'un nitrile β-cétonique ou α-acétylénique, ou des oxydes de nitriles.

Nous voulons décrire une méthode d'accès intéressante, à partir des aldéhydes, aux amino-5 isoxazoles également substitués en 4 par un groupement SR 3 (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = alkyle ou aryle), composés encore pratiquement inconnus : seuls l' amino-5 cyano (ou carbométhoxy)-4 thiométhyl-3 isoxazoles ont été décrits <sup>(3)</sup>.



Les dérivés 2 sont préparés facilement avec des rendements de 80 à 95 % comme nous l'avons récemment montré <sup>(4)</sup>. Leur cyclisation, par simple action de NH<sub>2</sub>OH, se fait en général avec d'excellents rendements (78 à 95 %), sauf lorsque R<sub>1</sub> = o-C1-Ph ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> = Ar (avec corrélativement formation d'une proportion importante d'amidoxime R<sub>1</sub>-CBr=C(SR<sub>2</sub>)-C(NH<sub>2</sub>)=NOH) probablement pour des raisons d'encombrement. Le meilleur solvant de réaction s'est révélé être le HMPT.

Du point de vue pratique il suffit d'ajouter au mélange, agité à température ordinaire, du dérivé bromé 2 et d'un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine (5,5 moles/mole de 2) dans le HMPT (35 cm<sup>3</sup>/0,015 mole de 2), de la triéthylamine (5 moles/mole de 2) et d'agiter 1 heure vers 60°. L'isoxazole est isolé après dilution à l'eau, par relargage (NaCl), extraction à l'éther et lavage par une solution de HCl à 10 %, contenant 10 % de NaCl, pour éliminer l'amidoxime susceptible de se former. Dans le cas des dérivés 3g à 3k les produits ont été purifiés par chromatographie sur alumine d'activité IV en éluant par un mélange éther/pentane (35/65).

TABLEAU I

3

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rdt % <sup>(a)</sup>	F° C	Solvant de recristallisation
<u>3a</u> Me	Et	88	40 -41	Ether + pentane
<u>3b</u> Et	Et	88	39,5-40,5	Ether + pentane
<u>3c</u> iso-Pr	Et	85	42 -43	Ether + pentane
<u>3d</u> iso-Pr	Me	85	75,5-76	Ether de pétrole
<u>3e</u> n-Bu	Et	95	36,5-37,5	Pentane
<u>3f</u> Me	p-Br-Ph	90	132 <sup>(d)</sup>	Chloroforme + éther de pétrole
<u>3g</u> Ph	Et	81	84,5-85	Ether + éther de pétrole
<u>3h</u> o-Cl-Ph	Et	13 <sup>(b)</sup>	95 -96	Ether + éther de pétrole
<u>3i</u> p-MeO-Ph	Et	78	96,5-97,5	Ether + éther de pétrole
<u>3j</u> Ph	Ph	17 <sup>(c)</sup>	126 <sup>(d)</sup>	Ether + éther de pétrole
<u>3k</u> p-Cl-Ph	Ph	35 <sup>(c)</sup>	119-121	Ether + éther de pétrole

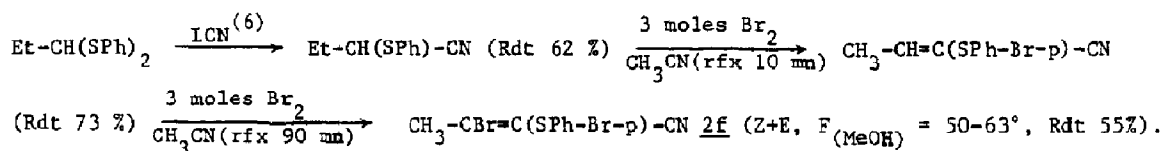
a) Rdt par rapport à 2 (sauf pour 3j et 3k par rapport à 1<sup>(5)</sup>) en produit chromatographiquement pur.

b) On récupère dans ce cas 30 % du produit de départ, de l'amide o-Cl-Ph-CBr=C(S Et)CONH<sub>2</sub> 25 % (Z + E) et de l'amidoxime o-Cl-Ph-CBr=C(S Et)-C(NH<sub>2</sub>)=N-OH 20 % (Z/E, M<sup>+</sup>=334) dont un isomère F = 140-141°.

c) Dans ces deux cas la réaction fournit beaucoup d'amidoxime.

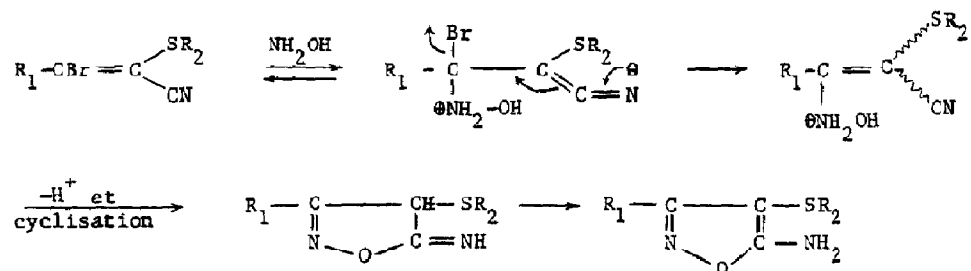
d) Point de fusion instantanée, avec légère décomposition.

Remarque sur la préparation du composé 3f : Le précurseur 2f non encore décrit a été préparé selon la séquence :



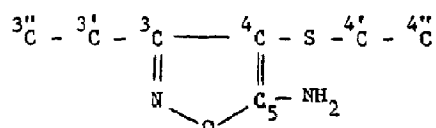
Pour l'hétérocyclisation, on a dans ce cas utilisé le mode opératoire suivant : on ajoute de la soude aqueuse 10 N (5,4 moles/mole 2) à NH<sub>2</sub>OH.HCl dans l'alcool (70 cm<sup>3</sup>/0,015 mole de 2), agite 5 mn à 45°, puis ajoute le dérivé bromé 2 et porte à reflux 15 mn. L'isoxazole 3f est isolée après dilution à l'eau et filtration. Cette méthode également utilisable pour la préparation de 3a et 3b (Rdt 83 % après chromatographie), ne donne que des rendements faibles ou nuls dans tous les autres cas.

Mécanisme de la réaction : L'obtention, avec de bons rendements, de l'isoxazole à partir du mélange des dérivés bromés Z + E (50/50 pour 2a, par exemple) peut s'interpréter en faisant appel à une substitution par un mécanisme d'addition conjuguée-élimination, analogue à celui proposé pour la préparation des pyrazoles (7).



Structure des produits obtenus : Elle a été vérifiée par spectrographie de masse, infrarouge ( $\bar{\nu}_{NH_2}$  à 3390 et 3490  $cm^{-1}$ ,  $\bar{\nu}_{C=N}$  forte à 1624-1628  $cm^{-1}$ , absence de bande nitrile), RMN  $^1H$  et RMN  $^{13}C$  (absence de structure imine). A notre connaissance, aucune donnée de RMN  $^{13}C$  d'amino-5 isoxazoles n'a été encore publiée. On ne trouve dans la littérature que des données relatives à l'amino-3 méthyl-5 isoxazole (8).

TABLEAU II

RMN  $^{13}C$  (\*)

	$C_3$	$C_4$	$C_5$	$C_{3'}$	$C_{3''}$	$C_{4'}$	$C_{4''}$
<u>3a</u>	163,8	81,4	171,1	10,5		29,8	15,0
<u>3d</u>	171,0	82,2	170,6	26,7	20,9	19,4	
<u>3g</u>	163,7	80,7	171,9	129,5		30,1	14,7
<u>3j</u>	164,2	77,8	172,1	128,8		137,0	
<u>3k</u>	163,2	77,7	172,2	127,2		136,8	

\* Spectres dans  $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm par rapport au TMS.

REFERENCES

- (1) A. QUILICO, *The chemistry of heterocyclic compounds*, Interscience Publishers, Wiley, vol. 17, p. 135 (1962)
- (2) S. RAPPOPORT, *The chemistry of the cyano group*, Interscience Publishers, Wiley, p. 405 et 835 (1970)
- (3) R. GOMPPER et W. TÖPFL, *Chem. Ber.*, 95, 2881 (1962)
- (4) F. POCHAT, *Tetrahedron Letters*, 19 (1979)
- (5) F. POCHAT, *Synthesis*, 379 (1980)
- (6) F. POCHAT, et E. LEVAS, *Tetrahedron Letters*, 1491 (1976)
- (7) F. POCHAT, *Tetrahedron Letters*, 2991 (1979)
- (8) R. FAURE, J.P. GALY, E.J.VINCENT et J. ELCUERO, *Can. J. chem.*, 56, 53 (1978).

(Received in France 12 June 1980)