

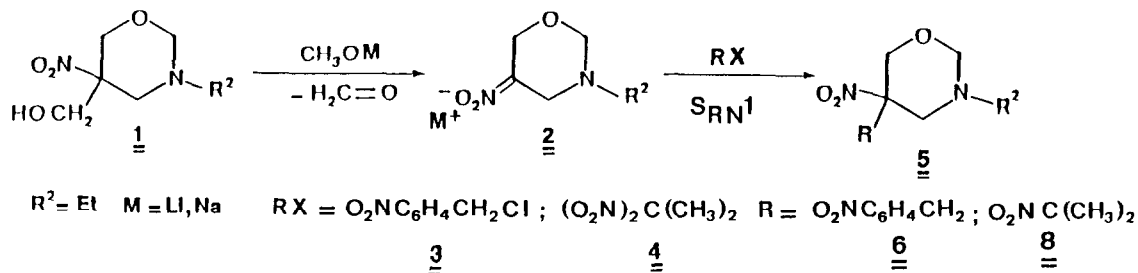
REACTIONS $S_{RN}1$ EN SERIE HETEROCYCLIQUE :
 I - REACTIVITE DE SELS DE NITRO-5 TETRAHYDROOXAZINES-1,3¹

Michel P. CROZET* et Patrice VANELLE

Université de Droit, d'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille
 Laboratoire des Intermédiaires à Courte Durée de Vie en Synthèse organique
 CNRS LA 109. Faculté des Sciences et Techniques de St Jérôme, rue H. Poincaré
 13397 Marseille Cedex 13, France.

SUMMARY : Heterocyclic nitronate anions prepared from 3-ethyl-5-hydroxymethyl-5-nitrotetrahydro-1,3-oxazine are found to be suitable nucleophiles for $S_{RN}1$ reactions. Base-promoted nitrous acid elimination from C-alkylation product gives rise to new tetrahydro-1,3 oxazines with a trisubstituted ethylenic double bond in the 5 position.

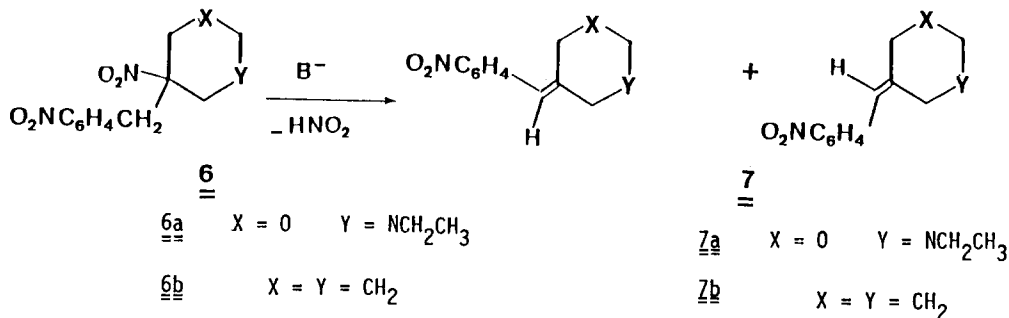
T. Urbański et ses collaborateurs depuis 1936 ont apporté une importante contribution à la préparation et l'utilisation de nitroalcanes en synthèse organique². Les nitro-5 tétrahydrooxazines-1,3 sont devenues grâce à ces travaux des composés aisément accessibles² et certains dérivés 5 ($R=Br$)³ possédant de fortes activités biologiques sont préparés à partir d'anions nitronates formés par réaction rétroaldolique à partir de 1. Toutefois, la réactivité de ces anions 2 dans des réactions d'alkylation n'a pas été étudiée.



Nous montrons ici sur des réactions modèles en utilisant comme électrophiles le chlorure de p-nitrobenzyle 3 et le dinitro-2,2 propane 4 et comme nucléophile l'anion nitronate 2 ($R^2=Et$) formé à partir de l'éthyl-3 hydroxyméthyl-5 nitro-5 tétrahydrooxazine-1,3 1 que ce type d'anion peut réagir par $S_{RN}1$ pour conduire aux produits de C-alkylation avec de bons rendements (60-87%).

A notre connaissance depuis les travaux de N. Kornblum⁵ avec $\text{LiCMe}_2\text{NO}_2$ il s'agit de la première étude consacrée à l'étude de la réactivité d'anions nitronates hétérocycliques dans des réactions de substitution $S_{RN}1$ ^{6,7,8,9}.

A côté de cette extension de la $S_{RN}1$ à des anions nitronates hétérocycliques, nous montrons aussi qu'en milieu basique, la réaction d'élimination de HNO_2 devient facile sur les produits de C-alkylation d'anions nitronates cycliques.



Lorsque X=0 et Y=NR, on accède à une série nouvelle de tétrahydrooxazine-1,3 portant en position 5 une double liaison éthylénique trisubstituée. L'étude des activités biologiques de molécules plus complexes préparées par cette voie est en cours¹⁰. L'éthyl-3 hydroxyméthyl-5 nitro-5 tétrahydrooxazine-1,3 1 a été préparée¹¹ avec un rendement de 87% par réaction de l'hydroxyméthyl-2 nitro-2 propanediol-1,3 et de la triéthyl-1,3,5 hexahydro-s-triazine par élimination azéotropique de l'eau^{2b}. En milieu basique CH₃OM (M=Li, Na) dans le méthanol à 40-45°C par réaction rétroaldolique (rétro-Henry) avec élimination de formaldéhyde¹² on accède au sel de l'éthyl-3 nitro-5 tétrahydrooxazine-1,3 désiré 2. Ce sel peut être utilisé in situ en solution dans le méthanol ou après évaporation sous vide du méthanol en solution dans un solvant dipolaire aprotique (DMF, DMSO, HMPT).

Les réactions de 2 avec 3 et 4 conduisent aux produits 6, 7 et 8 dont les rendements en fonction des conditions expérimentales sont précisés dans le tableau 1.

Tableau 1

Ethyl-3 tétrahydrooxazines-1,3 formées dans les réactions de 2 avec 3 et 4^{13,14}

Nb d'équivalent de <u>2</u>	Solvant	Electrophile	<u>6</u> (%)	<u>7</u> ^c (%)	<u>8</u> (%)	% C-alkylation ^d
1	MeOH ^a	<u>3</u>	63	6		69
1	MeOH ^b	<u>3</u>	54	6		60
2	MeOH ^a	<u>3</u>	15	69		84
2	MeOH ^{a,e}	<u>3</u>	37	50		87
3	MeOH ^a	<u>3</u>	5	78		83
1	DMF ^a	<u>3</u>	56	6		62
1	DMSO ^a	<u>3</u>	56	6		62
2	DMSO ^{a,e}	<u>4</u>			64	64 ^f

(a) Lumière naturelle. (b) En présence de 2 lampes au tungstène de 60W. (c) Les 2 isomères sont dans le rapport 1/1. (d) Les rendements sont calculés sur les produits isolés par chromatographie sur colonne par rapport à 3. (e) Li est le contre-ion. (f) 48h de réaction à température ambiante et 24h dans les essais précédents.

Les rendements en produits de C-alkylation (60-87%) sont légèrement inférieurs à ceux obtenus avec Li C(CH₃)₂NO₂ (92%)³. La lumière accélère la réaction de substitution¹³ mais a un effet défavorable sur le rendement global en augmentant la formation de produits lourds. Le changement de solvant n'apporte pas de variation significative sur les rendements, le traitement étant plus facile pour MeOH. Enfin, la formation de 7 par élimination de HNO₂ varie en fonction de l'excès de 2.

L'élimination de HNO_2 est aisée lorsqu'un groupement électron-attracteur¹⁵⁻¹⁹ se trouve en β de la fonction nitro, mais n'a été rapportée que dans un seul cas avec un rendement de 35% dans la réaction de 3 avec $\text{NaC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OTHP}$ ¹⁹.

Le tableau 2 indique quelques résultats d'élimination de HNO_2 sur les produits de C-alkylation 6.

Tableau 2

Substrat	Base	Solvant	Temps	Rendement % en produit d'élimination ²⁰
<u>6a</u>	MeONa^a	MeOH	24h	69
<u>6a</u>	NBU_4OH^b	C_6H_6	16h	95
<u>6a</u>	$\text{EtN}(\text{CH}_2)_5$	MeOH	48h	0
<u>6b</u>	NBU_4OH^c	CH_2Cl_2	24h	58 ^d
<u>6c</u> ^e	NBU_4OH^f	CH_2Cl_2	36h	5 ^g

(a) 1,5 éq. (b) 1,5 éq. de NBU_4OH 40% dans H_2O . (c) 3 avec 3 éq. de NBU_4OH 40% dans H_2O et 3 éq. de nitrocyclohexane. (d) Le rendement global en C-alkylation est de 87%. (e) 6c est le p-nitrobenzyl-2 nitro-2 propane. (f) 3 avec 3 éq de NBU_4OH 40% dans H_2O et 3 éq. de nitro-2 propane²¹. (g) Le rendement global en C-alkylation est de 71%.

La formation des produits de C-alkylation 6 de 3 avec des anions nitronates cycliques n'avait pas été décrite précédemment. L'élimination plus facile de HNO_2 sur ces produits semble faire intervenir à la fois l'influence du contre-ion de la base, le changement de la structure de l'anion nitronate et la conformation des produits. Ces différents problèmes de réactivité sont actuellement en cours d'étude.

La réaction de 4 a été étudiée uniquement dans le DMSO, le méthanol pouvant favoriser d'autres processus de transfert d'électron ne conduisant pas au produit $\text{S}_{\text{RN}}1$ ²². De même que pour 3, la lumière a un effet défavorable sur le rendement global de la réaction.

En conclusion, les anions nitronates formés par réaction rétroaldolique à partir de l'éthyl-3 nitro-5 hydroxyméthyl-5 tétrahydroxazine-1,3 réagissent avec de bons rendements par $\text{S}_{\text{RN}}1$ avec les composés du type chlorure de p-nitrobenzyle et dinitro-2,2 propane. L'élimination de HNO_2 en milieu basique sur le composé de C-alkylation ouvre la voie à la préparation de tétrahydrooxazines-1,3 portant en position 5 une double liaison exocyclique trisubstituée.

REMERCIEMENTS : Le Directeur du PIRMED, H.P. HUSSON et la Société RHONE-POULENC SANTE pour leur soutien scientifique et financier ainsi que le Professeur T. URBAŃSKI qui nous a initié à la chimie des nitro-5 tétrahydrooxazines-1,3 et mis à notre disposition l'ensemble de ces travaux dans ce domaine, sont vivement remerciés par les auteurs.

REFERENCES ET NOTES

- 1) Cette recherche est soutenue par le Centre National de la Recherche Scientifique dans le cadre du Programme Interdisciplinaire sur les Bases Scientifiques des Médicaments PIRMED CNRS (ASP 325/83) et de l'Action Incitative Pays en Développement (AI/06943-8025).
- 2) a) Z. Eckstein et T. Urbański, Ad. Heterocycl. Chem., 1963, 2, 311 ; b) T. Urbański, Synthesis, 1974, 613 ; c) Z. Eckstein et T. Urbański, Ad. Heterocycl. Chem., 1978, 23, 1.
- 3) M. Mordarski, B. Chylinska et T. Urbański, Arch. Immunol. Ther. Exp., 1970, 18, 679 et références citées.

- 4) Le dinitro-2,2 propane a été préparé (81%) selon la méthode de R.B. Kaplan et H. Shechter, J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 3535 et référence 6 de N. Kornblum, S.D. Boyd, H.W. Pinnick et R.G. Smith, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 4316.
- 5) R.C. Kerber, G.W. Urry et N. Kornblum, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 3904.
- 6) N. Kornblum, R.E. Michel et R.C. Kerber, J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 5662.
- 7) G.A. Russell et W.C. Danen, J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 5663.
- 8) J.K. Kim et J.F. Bunnett, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 7463.
- 9) a) N. Kornblum, Angew. Chem., 1975, 87, 823 et Angew. Int. Ed. Engl., 1975, 14, 734 ; b) G.A. Russell, Chem. Soc. Spec. Publ. 1970, 24, 271 ; c) M. Chanon et M.L. Tobe, Angew. Chem., 1982, 94, 27 et Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1982, 21, 1 ; d) N. Kornblum dans "The Chemistry of Functional Groups, Supplement F : The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives" ; Patai S., Ed.; Interscience, New-York, 1982, ch. 10, p. 361 ; e) M. Chanon, Bull. Soc. Chim. Fr., 1982, 197 ; f) R.K. Norris dans "The Chemistry of Functional Groups, Patai S. ; Rappoport Z., Eds. ; Wiley, Chichester, 1983 ; Supplement D, ch. 16, p. 681 ; g) M. Julliard et M. Chanon, Chemica Scripta, 1984, 24, 11.
- 10) M.P. Crozet, P. Vanelle et Rhône Poulenc Santé, J. Medicin. Chem., en préparation.
- 11) Les composés nouveaux décrits dans cette note ont des microanalyses satisfaisantes. 1 solide blanc. F=65°C (benzène). ^1H RMN(CDCl₃) δ 4,8-2,7(m,8H) 3,4(s,1H) 2,5(q,2H) 1,1(t,3H).
- 12) H. Piotrowska, T. Urbański et W. Sienicki, Roczn. Chem., 1973, 47, 193.
- 13) La RMN du mélange réactionnel après traitement indique la présence en faible quantité de p-O₂NC₆H₄CHO. Dans MeOH après 1h environ, un précipité abondant commence à apparaître. L'apparition de ce précipité constitué principalement par 6a est plus rapide avec 2 lampes.
- 14) 6a. Solide blanc F=114°C (EtOH). ^1H RMN(CDCl₃) δ 8,13 (d,2H) 7,2(d,2H) 4,16(s,2H) 4,03(m,2H) 3,3(s,2H) 3,17(m,2H) 2,52(q,2H) 1,07(t,3H) ; 7a₁. Solide jaune clair. F=99°C (EtOH(6)H₂O(4)). ^1H RMN δ 8,2(d,2H) 7,33(d,2H) 6,55(s,1H) 4,53(s,2H) 4,35(s,2H) 3,85(s, 2H) 2,65(q,2H) 0,9 (t,3H). 7a₂. Huile ^1H RMN (CDCl₃) δ 8,18 (d, 2H) 7,28 (d, 2H) 6,42 (s, 1H) 4,52 (s, 4H) 3,7 (s, 2H) 2,75 (q, 2H) 1,1 (t, 3H).
- 15) W.H. Saunders, Jr et A.F. Cokerill dans "Mechanisms of Elimination Reactions, Wiley-Interscience, New-York, 1973, ch. 1, p. 27 et références citées.
- 16) A. Łytko-Krasuska, H. Piotrowska et T. Urbański, Tetrahedron Letters, 1979, 1243.
- 17) a) G.A. Russell, B. Mudryk et M. Jawdosink, Synthesis, 1981, 62 ; b) G.A. Russell et B. Mudryk, J. Org. Chem., 1982, 47, 1879.
- 18) N. Ono, H. Miyake, R. Tanikaga et A. Kaji, J. Org. Chem., 1982, 47, 5017 et réf. citées.
- 19) R. Beugelmans, A. Lechevallier et H. Rousseau, Tetrahedron Letters, 1983, 24, 1787.
- 20) 6b (p-nitrobenzyl-1 nitro-1 cyclohexane) F=98°C (EtOH). ^1H RMN (CDCl₃) δ 8,18(d,2H) 7,1(d,2H) 3,2(s,2H) 2,4(m,2H) 1,1-1,8(m,8H). (cyclohexylidène-1' nitro-4 toluène)- Huile. ^1H RMN (CDCl₃) δ 8,12(d,2H) 7,28(d,2H) 6,22(s,1H), 2,65-2(m,4H) 2-1,35(m,6H). (isopropylidène-1' nitro-4 toluène) - Huile. ^1H RMN (CDCl₃) δ 8,12(d,2H) 7,3(d,2H) 6,28(s, 1H) 2,05(s,3H)2(s,3H). 8 Solide blanc. F=81° (EtOH). ^1H RMN (CDCl₃) 5-4,2(m,2H) 4,1-2,8(m, 4H) 2,5(q,2H) 1,7(s,6H) 1,05(t,3H).
- 21) B.L. Burt, D.J. Freeman et P.G. Gray, R.K. Norris et D. Randles, Tetrahedron Letters, 1977, 3063.
- 22) S.I. Al-Khalil et W.R. Bowman, Tetrahedron Letters, 1984, 25, 461.

(Received in France 9 October 1984)