

HETEROCYCLISATION DES α -ACYLAMINOAMIDES—IV

MECANISMES D'OUVERTURE ET DE FORMATION DU CYCLE AMINO-5 OXAZOLE^a

D. CLERIN, G. KILLE et J.-P. FLEURY*

Laboratoire de Chimie Organique Générale, Ecole Supérieure de Chimie, 68093 Mulhouse Cedex, France

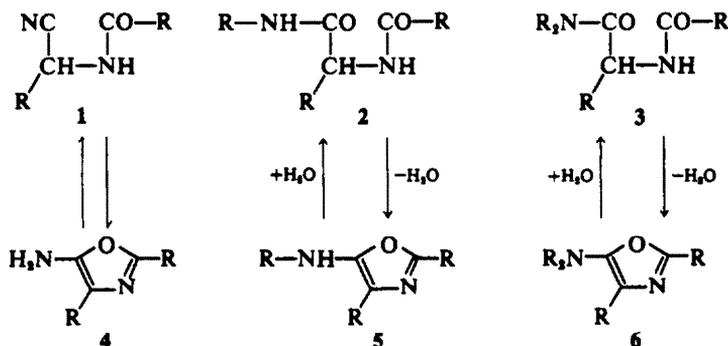
(Received in France 9 July 1973; Received in the UK for publication 25 September 1973)

Résumé—L'utilisation d'eau enrichie en ¹⁸O permet de montrer que c'est une attaque nucléophile de l'eau sur la position 5 qui conduit à l'ouverture du cycle amino-5 oxazole. Le mécanisme de l'hétérocyclisation d' α -acylaminoamides **8**, enrichis en ¹⁸O, par l'anhydride trifluoroacétique a été étudié. Deux réactions de cyclisation, faisant intervenir des attaques de l'anhydride par les atomes d'oxygène amidiques sont mises en évidence.

Abstract—It was established by using ¹⁸O enriched water that the 5-amino-oxazole cycle is opened via a nucleophilic attack of water on the 5 position. The mechanism of the heterocyclisation of ¹⁸O enriched α -acylaminoamides by trifluoroacetic anhydride has been studied. Two cyclisation reactions occur, involving the attack of the anhydride by the amidic O atoms.

Les synthèses d'amino-5 oxazoles primaires **4**, secondaires **5** et tertiaires **6** ont été décrites dans des mémoires précédents.¹⁻⁴

mécanistique, le retour à l'amide de départ **2** étant accompagné d'une oxydation de la molécule.³ Par contre, les amino-5 oxazoles tertiaires **6** sont sta-



La cyclisation en oxazole est obtenue soit par les acides forts et anhydres (HCl gazeux, acide TFA,* etc) dans le cas des nitriles **1**, soit par l'anhydride TFA dans le cas des amides secondaires **2** et tertiaires **3**. Les amino-5 oxazoles primaires **4** sont instables et s'isomérisent facilement en milieu acide dilué en nitrile **1**; le mécanisme de cette isomérisation a déjà été précisé antérieurement.⁵ Les amino-5 oxazoles secondaires **5** sont également peu stables et se prêtent mal à une étude

bles en milieu neutre ou basique et leur ouverture en amide **3** en milieu acide dilué est quantitative.⁶

C'est pour ces raisons que nous avons choisi ces dérivés tertiaires (amide **3** et oxazole **6**) pour l'étude des mécanismes de cyclisation et d'ouverture.

A priori, l'ouverture est possible par une attaque nucléophile sur les carbones 2 ou 5 du cycle oxazole. L'utilisation d'un milieu d'hydrolyse aqueux, enrichi en ¹⁸O et l'examen du marquage des amides **3** devait nous permettre de préciser ce point. Dans le cas des oxazolones, des études similaires ont montré que des attaques sur les positions 2 et 5 avaient lieu.⁷⁻⁹ Dans une deuxième étape, nous comptons utiliser ces amides **3** enrichis en ¹⁸O

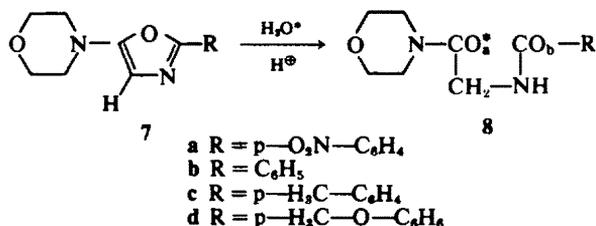
^aCe travail constitue une partie de la thèse de doctorat ès-sciences physiques de D. Clerin No A07807.

*TFA = trifluoroacétique.

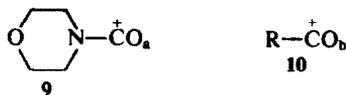
pour préciser le mécanisme de leur cyclisation en amino-5 oxazole 6.

RÉSULTATS

Hydrolyse des amino-5 oxazoles. Les aryl-2 morpholino-5 oxazoles 7 ont été utilisés dans cette hydrolyse. La réaction est effectuée dans le tétrahydrofurane en présence d'acide paratoluène sulfonique, d'eau enrichie à 13% en ^{18}O et à une température de 20°.



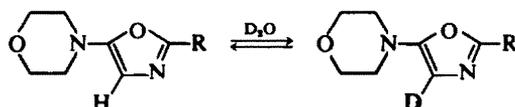
Les taux de marquage en O_a et en O_b ont été déterminés par spectrométrie de masse. En effet, les amides 8 donnent deux fragments de forte intensité correspondant aux ions 9 et 10 ce qui est en accord avec les données de la littérature concernant les fragmentations des α -acylaminoacides⁹ et des amides.¹⁰



Dans ces conditions, nous avons mesuré le taux de marquage en O_a (respectivement en O_b) en comparant les intensités des pics de l'ion 9 (respectivement 10), d'une part pour les amides 8 non marqués⁴ et d'autre part pour les amides 8 obtenus par hydrolyse dans l'eau enrichie.

Il est à noter toutefois, qu'il n'est pas possible de contrôler si le taux d'enrichissement en ^{18}O calculé à partir du pic parent des amides 8 correspond à la somme des taux de marquage en O_a et en O_b . En effet, l'eau enrichie à 13% en ^{18}O est également enrichie en deutérium (environ 5%). D'autre part, nous avons signalé dans un mémoire précédent⁴ qu'en présence d'eau lourde, le proton fixé en posi-

tion 4 dans les oxazoles 7 s'échange avec le deutérium.



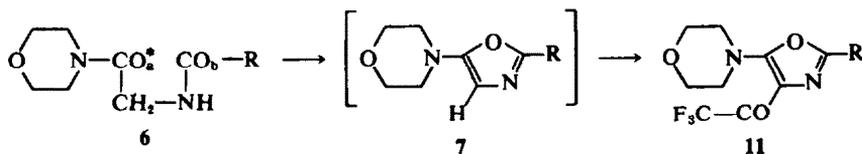
Les amides 8, obtenus par hydrolyse des oxazoles 7, sont donc enrichis en ^{18}O et en deutérium;

il n'est par conséquent pas possible de connaître exactement, à partir du pic parent, le taux en ^{18}O . Qualitativement, nous constatons que le pic moléculaire M^+ dans les amides 8 marqués est très affaibli par rapport aux pics isotopiques $[M+1]^+$, $[M+2]^+$, $[M+3]^+$ et $[M+4]^+$.

Les taux d'enrichissement en O_a et en O_b ont été reportés dans la partie gauche du Tableau 1. Nous constatons tout d'abord que la somme: enrichissement en O_a + enrichissement en O_b est toujours sensiblement égale à 13% comme le taux d'enrichissement de l'eau utilisée. D'autre part, le marquage a lieu presque exclusivement en O_a , quel que soit le reste R; c'est donc l'attaque sur le sommet 5 qui a lieu.

Hétérocyclisation des amides 8 marqués. Les amides 8 marqués en O_a sont traités par l'anhydride TFA à température ordinaire. Dans ces conditions, ils conduisent aux amino-5 oxazoles trifluoracétylés 11 par l'intermédiaire des oxazoles 7.⁴

Pour déterminer lequel des atomes d'oxygène amidiques O_a ou O_b est éliminé au cours de la cyclisation, nous mesurons par spectrométrie de masse, le taux d'enrichissement en ^{18}O des oxazoles 11. Cette mesure est effectuée sur le pic parent des dérivés 11 et les résultats obtenus figurent dans le Tableau 1. Il apparaît de façon très nette que le taux



8, 11

- a R = p-O₂N-C₆H₄
b R = C₆H₅
c R = p-H₃C-C₆H₄
d R = p-H₃C-O-C₆H₄

Tableau 1. Taux d'enrichissement en ^{18}O des amides **8** et oxazoles **11**

R	% de molécules marquées*		Mécanisme de cyclisation		
	dans les amides 8		dans les oxazoles 11	% de voie A	% de voie B
	en O_2	en O_1			
$p\text{-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$	12.4	0.8	0.6	100	0
C_6H_5	12.4	0.1	2.6	80	20
$p\text{-H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4$	12.5	0.1	3.5	70	30
$p\text{-H}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$	12.4	0.1	4.5	65	35

*Déduction faite du % provenant de l'abondance naturelle en ^{18}O .

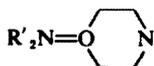
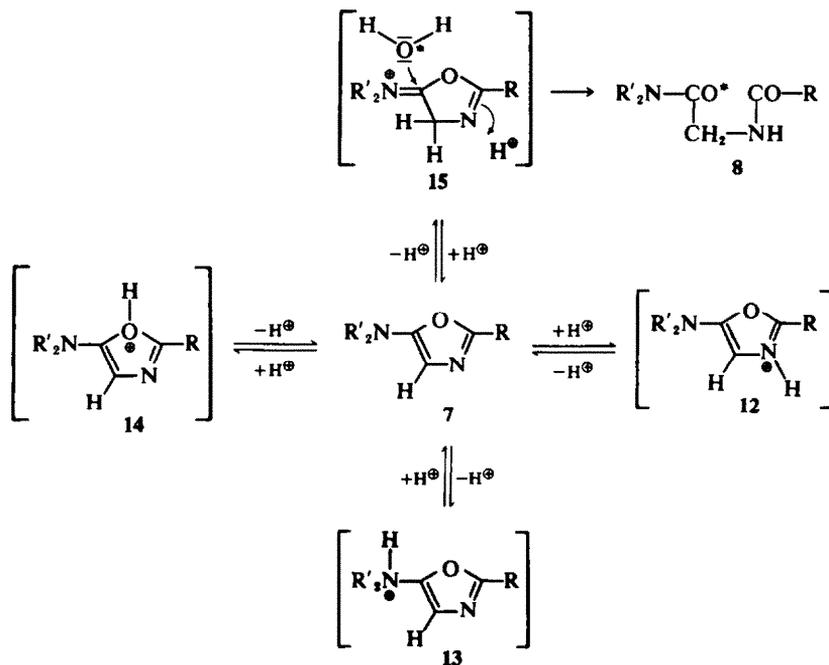
d'enrichissement augmente en même temps que le caractère électrodonneur du substituant R.

DISCUSSION

Mécanisme d'ouverture du cycle amino-5 oxazole. Les résultats expérimentaux concernant l'hydrolyse des amino-5 oxazoles **7** en amides **8** montrent que l'attaque nucléophile de l'eau a lieu sur la position 5 de l'hétérocycle (obtention de dérivés **8** marqués en O_2). D'autre part, nous avons montré dans une publication antérieure⁶ que les oxazoles **7** sont stables en milieu aqueux neutre ou basique et que la position 4 de l'hétérocycle est un centre nucléophile. Dans ces conditions, il est probable que la première étape de l'hydrolyse soit une

protonation des dérivés **7**. A priori, les centres susceptibles de se protoner dans de telles molécules sont les azotes cyclique et exocyclique, l'oxygène cyclique et le carbone 4, ce qui conduit respectivement aux sels **12**, **13**, **14** et **15** (Tableau 2). Il est vraisemblable que c'est le sel **15**, protoné sur le carbone 4, qui favorise le plus l'attaque nucléophile de l'eau sur le sommet 5 et l'ouverture en amide **8**.

Mécanisme de formation du cycle amino-5 oxazole. Les données expérimentales montrent que c'est essentiellement l'atome O_2 qui est éliminé au cours de la cyclisation des α -acylaminoamides **8**. Ce résultat est particulièrement net dans le cas d'un substituant électroattracteur ($\text{R} = p\text{-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$) mais a tendance à s'estomper lorsque le caractère

Tableau 2. Mécanisme d'hydrolyse des amino-5 oxazoles **7**

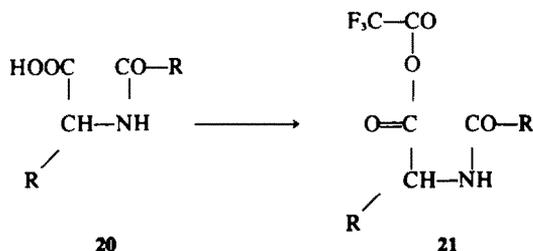
électrodonneur du reste R s'accroît ($R = p\text{-H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4$, $p\text{-CH}_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$). Ces renseignements sont suffisants pour nous permettre de proposer un mécanisme de cyclisation faisant intervenir deux voies réactionnelles A et B (Tableau 3). Dans un premier temps, nous supposons une réaction des atomes d'oxygène amidiques O_a ou O_b sur l'anhydride TFA avec formation des sels 16 et 17.

C'est l'oxygène O_a de la fonction amide tertiaire qui est le plus réactif, mais le caractère donneur ou accepteur du noyau aromatique R joue un certain rôle. Ainsi, un reste $R = p\text{-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$, qui appauvrit considérablement la caractéristique nucléophile de l'oxygène O_b , défavorise l'attaque sur ce dernier. Un reste $R = p\text{-H}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$, par contre, favorise l'attaque sur O_b .

A partir des sels 16 et 17, la cyclisation intervient par attaque nucléophile du carbone porteur du groupe CF_3COO par le deuxième oxygène amidique. C'est à ce moment que s'élimine l'oxygène marqué O_a dans le cas de la voie A. Les substituants R, électro-attracteurs, conduisent à des oxazoles 11 non enrichis, alors que pour les restes R donneurs, une partie des amides réagissent par la voie B en conduisant à des oxazoles marqués 11*.

Le Tableau 1 (partie droite), indique les contributions respectives des voies A et B dans la cyclisation des amides 8 en fonction de la nature du substituant R.

Les sels hypothétiques 16 et 17 sont fonctionnellement semblables aux anhydrides mixtes 21 formés par action de l'anhydride TFA sur les α -acylaminoacides 20.^{11,12}



Conclusion—Cette étude a permis de montrer que c'est une attaque univoque de l'eau sur la position 5 qui conduit à l'ouverture du cycle amino-5 oxazole. En effet, l'hydrolyse des aryl-2 morpholino-5 oxazoles 7 par l'eau enrichie en ^{18}O

Tableau 3. Mécanisme de cyclisation des α -acylaminoamides tertiaires 8

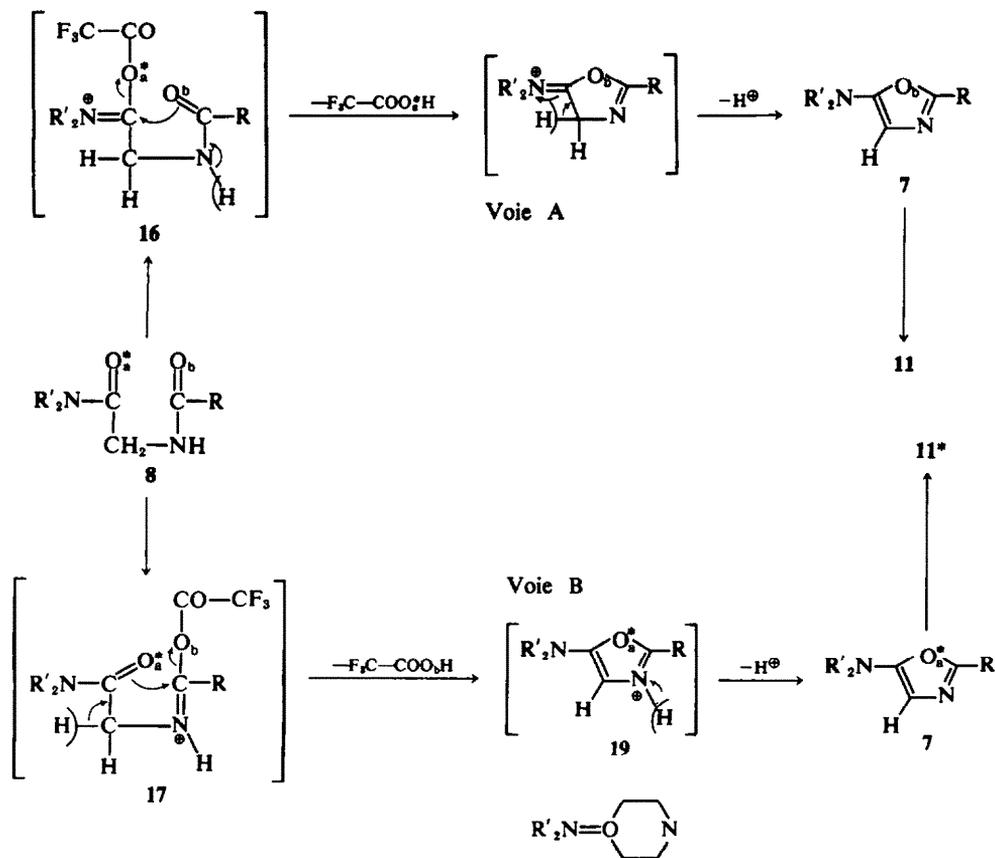


Tableau 4. Conditions d'hydrolyse des oxazoles 7

Dérivés	Conditions opérat. ^a	Recristallisation ^b	Rdt(%) ^c
7a	1.262-40-28-0.25	benzène	82
7b	1.191-10-35-0.25	benzène	77
7c	1.173-10-28-0.25	benzène/ligroïne	84
7d	1.296-10-28-0.25	benzène/cyclohexane	84

^a g de 3—cm³ de THF—mg d'acide paratoluène sulfonique—cm³ d'eau enrichie à 13% en ¹⁸O.

^b L'utilisation d'eau comme solvant de recristallisation des amides 8 a été évitée.

^c En amides marqués 8.

Tableau 5. Spectres de masse des amides 8

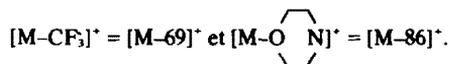
Dérivés	m/e (%)
8a	293 (2.9), 179 (6.8), 150* (56), 134 (7.8), 127 (4.7), 120 (30), 114* (63), 104 (25), 99 (6.1), 92 (6.9), 87 (100), 76 (17), 70 (64).
8b	248 (2.4), 163 (5.2), 134 (12), 114* (15), 105* (100) 87 (80), 86 (15), 77 (31), 70 (19)
8c	262 (3.5), 176 (6.1), 148 (5.6), 119* (100), 114* (6.1), 91 (18), 87 (56), 86 (11.3), 70 (9.1)
8d	278 (7.4), 192 (11), 135* (100), 114* (2.2), 92 (4.4), 87 (38), 86 (6.3), 77 (7), 70 (5.2).

*Ont permis de calculer respectivement les taux d'enrichissement en O₂ et en O₁.

Tableau 6. Spectres de masse des oxazoles 11

Dérivés	m/e (%)
11a	<u>371</u> (100), 341 (13.5), <u>302</u> (20), <u>285</u> (45), 272 (4.4), 258 (9.2), 244 (5.1), <u>239</u> (8.3) 235 (5.1), 221 (8.1), 217 (21.5), 211 (5.4), 189 (5.8), 183 (4.2), 171 (4.2), 161 (4), 150 (19), 133 (4.4), 120 (5.5), 114 (5), 104 (12), 86 (64), 76 (13), 72 (11), 70 (17)
11b	<u>326</u> (91), 296 (5.3), 268 (6), <u>257</u> (10), <u>240</u> (40), 227 (4.8), 213 (21), 190 (5.9), 184 (6.5), 172 (15.5), 148 (4), 144 (5.4), 134 (7.4), 116 (6.5), 105 (36), 89 (7.8), 86 (100), 77 (21), 72 (5.3), 70 (7.8)
11c	<u>340</u> (71), 282 (4.6), <u>271</u> (5.3), <u>254</u> (28), 227 (20), 198 (5.2), 186 (8.1), 148 (4.1), 130 (4.7), 119 (36), 103 (5.3), 91 (11), 86 (100), 77 (5.8), 72 (4.2), 70 (5.6)
11d	<u>356</u> (69), 298 (4), <u>287</u> (3.8), <u>270</u> (23.5), 243 (17), 214 (4.1), 202 (5.3), 178 (4.7), 135 (53), 119 (8.8), 86 (100), 77 (4.5), 72 (3.9), 70 (4.3)

*Les taux d'enrichissement ont été calculés sur le pic moléculaire m/e (M⁺); des résultats comparables sont obtenus avec m/e et m/e qui correspondent respectivement à



conduit à des α -acylaminoamides **8** marqués en O. Par contre, la cyclisation de ces amides **8** en amino-5 oxazoles sous l'action de l'anhydride TFA, est possible par deux voies différentes qui font toutes deux intervenir une attaque de l'anhydride TFA par l'oxygène de l'une ou l'autre des fonctions amides.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Thomson-Houston THN 208 sous une énergie d'ionisation de 70 eV. Les spectres des dérivés non marqués et marqués à ^{18}O correspondants ont été pris dans des conditions sensiblement identiques afin d'éviter toute erreur qui serait liée à des conditions d'enregistrement différentes. Le calcul des taux d'enrichissement en ^{18}O a été fait à partir des pics m/e et des pics isotopiques $m + 1/e$ et $m + 2/e$.

*Préparation des α -acylaminoamides tertiaires **8** marqués.* Les réactions d'hydrolyse ont été effectuées en agitant à 20° pendant 45 h les aryl-2 morpholino-5 oxazoles **7** en solution dans du tétrahydrofurane (THF) préalablement séché, en présence d'eau enrichie à 13% en ^{18}O et d'acide paratoluène sulfonique. Les conditions opératoires sont détaillées dans le Tableau 4.

Le Tableau 5 donne les spectres de masse des amides **8**.

*Préparation des aryl-2 trifluoracétyl-4 morpholino-5 oxazoles **11** marqués.* 10^{-3} mole d'amide **8** marqué en solution dans 20 cm³ de chloroforme sec, est additionnée de 0,7 g (environ 3×10^{-3} mole) d'anhydride TFA. Le mélange est agité pendant 1 h à température ordinaire puis

élevé à 50° pendant 1 h et évaporé. Le résidu est lavé à l'eau, filtré, séché et recristallisé. **11a**: Rdt = 95%, (acétone), F = 249–250°;⁴ **11b**: Rdt = 97%, (alcool), F = 164–165°;⁴ **11c**: Rdt = 92%, (alcool), F = 188–189°;⁴ **11d**: Rdt = 89%, (alcool), F = 187–188°.⁴

Les spectres de masse des oxazoles **11** sont reportés dans le Tableau 6.

Remerciements—Nous remercions le CNRS dont le soutien matériel a permis la réalisation de ce travail ainsi que Messieurs G. Teller et R. Hueber du service de spectrométrie de masse de l'Institut de Chimie de Strasbourg.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Kille et J.-P. Fleury, *Bull. Soc. chim.* 4619 (1967)
- ²J.-P. Fleury, A. Baysang et D. Clerin, *Ibid.* 4108 (1969)
- ³D. Clerin et J.-P. Fleury, *Ibid.* sous presse
- ⁴D. Clerin et J.-P. Fleury, *Ibid.* sous presse
- ⁵G. Kille et J.-P. Fleury, *Ibid.* 4631 (1968)
- ⁶D. Clerin et J.-P. Fleury, *Ibid.* sous presse
- ⁷W. Steglich, V. Austel et A. Prox, *Angew. Chem.* **80**, 701 (1968); *Ibid., internat. Edit.* 7, 726 (1968)
- ⁸R. Knorr, *Chem. Ber.* **104**, 3633 (1971)
- ⁹G. Hofle, A. Prox et W. Steglich, *Chem. Ber.* **105**, 1718 (1972)
- ¹⁰H. Budzikiewicz, C. Djerassi et D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Holden-Day, p. 336 (1967)
- ¹¹F. Weygand et E. Leising, *Chem. Ber.* **87**, 248 (1954)
- ¹²F. Weygand et M. Reiher, *Ibid.* **88**, 26 (1955)