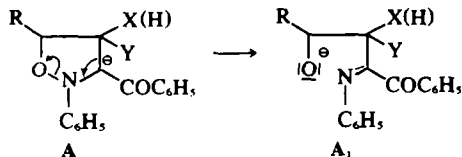




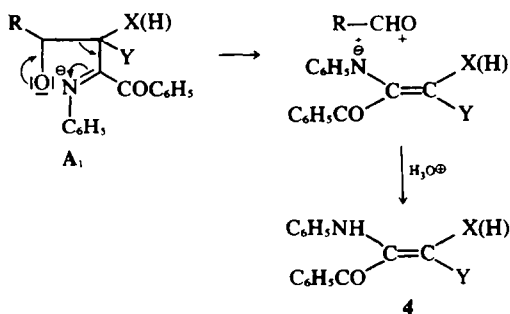
Nous décrivons successivement les réactions des benzoyl-3 et phényl-3 isoxazolidines qui ont des comportements différents.

#### Isoxazolidines 3 ( $R_1 = \text{COC}_6\text{H}_5$ )

Dans cette série, tous les composés étudiés conduisent au carbanion A, ( $R_1 = \text{COC}_6\text{H}_5$ ) sous l'action du méthylate de sodium 2N. A subit ensuite une coupure de la liaison N-O conduisant ainsi à l'oxyanion A<sub>1</sub>. Suivant la nature des substituants R, X et Y, A<sub>1</sub> évolue selon trois voies différentes.



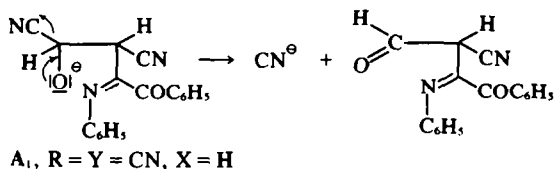
Avec  $R = \text{CH}_3$ , se ou  $\text{C}_6\text{H}_5$ , l'anion A<sub>1</sub> subit une fragmentation et le reste énamino est éliminé selon le schéma:



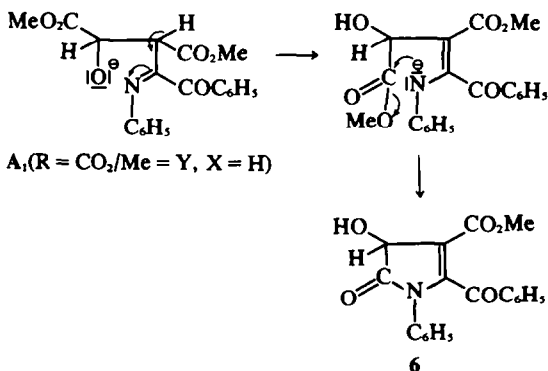
L'établissement de la structure des composés 4 est fondée sur les résultats de l'analyse élémentaire et les données spectroscopiques qui figurent au Tableau 1. Dans les énamines 4 les groupements X et  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$  sont en position *cis*. Cette attribution sera justifiée dans la dernière partie du mémoire.

L'isoxazolidine résultant de l'addition de la nitroène 1b au fumaronitrile<sup>1</sup> conduit sous l'influence

du méthylate de sodium à l'énamine 5. L'ion A, ( $R = Y = \text{CN}$ ,  $X = \text{H}$ ) transitoirement formé élimine un ion cyanure préférentiellement au reste énamino.



Le traitement au méthylate de sodium de l'isoxazolidine obtenue par addition de 1b au fumarate ou au maléate de méthyle<sup>1</sup> conduit à un troisième type d'évolution de A<sub>1</sub>. On observe le départ d'un ion méthylate et la formation du lactame alcool 6 selon le schéma.

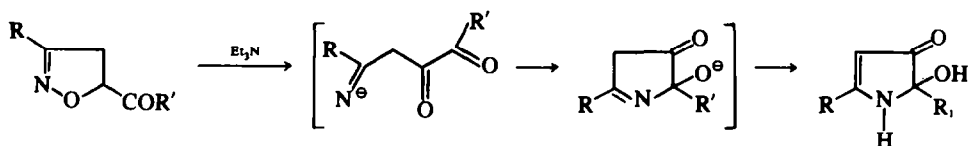


La nature des produits obtenus lors de la réaction que nous venons de décrire est indépendante de la stéréochimie des isoxazolidines étudiées. Cette réaction peut être rapprochée de la cyclisation observée par Grunanger<sup>3</sup> dans la série des isoxazolidines-2 selon le schéma.

Tableau 1

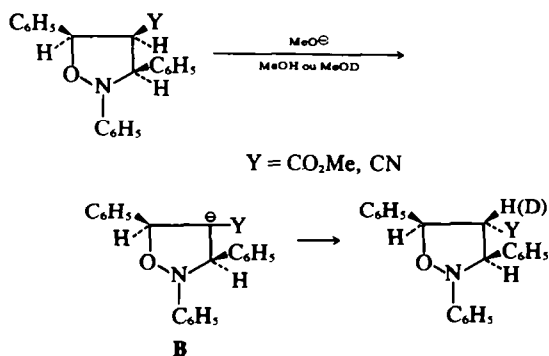
Isoxazolidines 3				Enamines 4							
R	X	Y	N°	$\delta\text{NH}$	$\delta\text{CO}_2\text{Me}$	$\delta = \text{CH}$	$\nu_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\lambda_{\text{max}}^{(\text{nm})}$	$\epsilon$
$\text{CH}_3$	$\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{CO}_2\text{Me}$	4a	10.5	{3.88 3.50}	—	3200	{1768 1756 1668}	—	282	18300
$\text{CH}_3$	CN	$\text{CO}_2\text{Me}$	4b	*	3.51	—	3215	{1744 1728}	2218	284	11700
$\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{CO}_2\text{Me}$	{4c 4d}	*	3.40	5.32	3300	1720	—	255	6500
$\text{CH}_3$	H	$\text{CO}_2\text{Me}$									
$\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{NO}_2$									

\*+\* Voir Tableau 2.


**Isoxazolidines 3 (R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)**

Selon la nature des substituants, on observe la formation du carbanion B ou C.

La formation du carbanion B est observée lorsque R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Y = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ou CN, X = H. Les isoxazolidines 3 ayant la configuration *cis* pour les hydrogènes en C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub>' sont épimérisées sous l'action du méthylate de sodium en composé de configuration *trans* pour les mêmes hydrogènes selon le schéma:

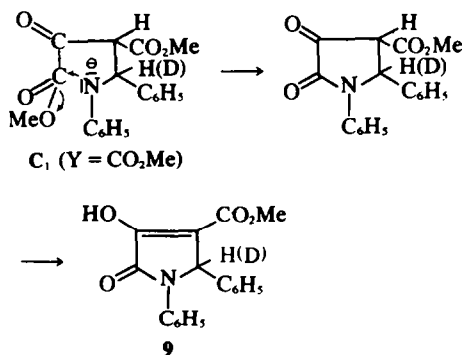


Nous avons montré en utilisant le sodium dans le méthanol deutérié que cette épimérisation s'effectuait bien uniquement en position 4. Dans ces conditions en effet, seul, l'hydrogène en 4 est remplacé par un deutérium. Rappelons que cette réaction nous a permis d'établir la stéréochimie des isoxazolidines diastéréoisomères obtenues avec la nitronne 1a et les cinnamates de méthyle et cinnamitriles Z et E.<sup>1</sup>

Lorsque R = Y = CO<sub>2</sub>Me ou CN, X = H, c'est l'hydrogène en 5 qui est le plus susceptible d'être arraché par le méthylate de sodium. Le carbanion C stabilisé par le groupement ester et destabilisé par l'oxygène du cycle, conduit à l'anion C<sub>1</sub> après rupture de la liaison O-N.

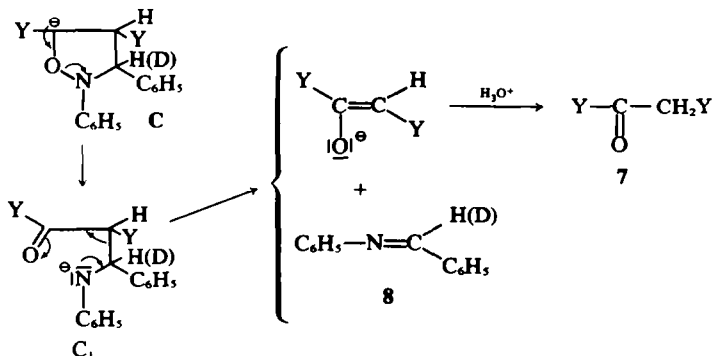
L'anion C<sub>1</sub> peut alors évoluer suivant deux voies compétitives. La première donne le composé 7 et l'anile 8. Lorsque Y = CN, la formation d'anile est nettement prépondérante (73%). Le composé 8 est identifié par comparaison avec un échantillon authentique. Le composé 7 (Y = CN) n'a pas été identifié.

Lorsque Y = CO<sub>2</sub>Me, on isole outre la benzylidène aniline 8 et le composé 7, l'hétérocycle 9 résultant de l'attaque nucléophile du carbonyle de l'ester par l'azote chargé négativement de C<sub>1</sub> selon le schéma.



L'étude du comportement de l'isoxazolidine deutériée en 3 confirme le mécanisme proposé. En effet, traitée par le méthylate de sodium en solution dans le méthanol, elle conduit à la benzylidène aniline 8 deutériée sur le carbone éthylénique et au lactame énol 9 dont le proton cyclique est substitué par un deutérium.

On peut rapprocher cette cyclisation de celle observée par Huisgen<sup>4</sup> lors de l'hydrogénolyse de l'isoxazolidine obtenue par addition de 1a au maléate de méthyle (hydrogénolyse de la liaison N-O et cyclisation conduisant dans ce cas à un

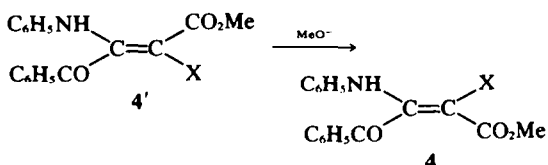


lactame alcool saturé après élimination de méthanol).

En conclusion, sous l'influence du méthylate de sodium, les isoxazolidines conduisent à un carbanion, dont l'évolution diffère suivant le site carbanionique et la nature des substituants. Si le carbanion se forme en 3 (benzoyl-3 isoxazolidines) on obtient soit une énamine (phényle ou méthyle ou nitrile en 5), soit un lactame alcool (ester en 5). Si la formation du carbanion se fait en 5 (phényl-3 isoxazolidines) on obtient soit un lactame enol (ester en 5) ou une fragmentation du cycle (nitrile en 5) avec formation de benzylidène aniline. Enfin lorsque le carbanion en 4 se forme, seule l'épimérisation de l'isoxazolidine est observée (phényl-3 isoxazolidines ne portant pas de groupement nitrile ou ester en 5).

*Mécanisme de formation des énamines lors de la synthèse des benzoyl-3 isoxazolidines.*

Les énamines 4' formées dans le milieu réactionnel au cours de l'addition de la nitrone 1b au cinnamate de méthyle, aux éthylidène et benzylidène cyanacétate de méthyle<sup>2</sup> sont isomères géométriques des énamines 4 correspondantes obtenues par action du méthylate de sodium. En effet, dans ce milieu on réalise l'isomérisation 4' → 4.



Le mécanisme de cette transformation n'a pas été étudié, mais l'addition réversible du nucléophile MeO<sup>-</sup> à la double liaison est susceptible de rendre compte de ce résultat.

Les caractéristiques des énamines 4' sont résumées dans le Tableau 2. La comparaison des

propriétés spectroscopiques des composés 4'b et 4b d'une part, 4'c et 4c d'autre part montre l'existence d'une liaison hydrogène entre les groupements NH et CO<sub>2</sub>Me. En effet, les protons liés à l'azote des composés 4'b et 4'c sont plus déblindés alors que simultanément (pour 4'b) les fréquences de vibration ν<sub>C=O</sub> se trouvent abaissées par rapport à celles de 4b. Notons également la valeur plus élevée de ε pour le composé chélaté (4'b) que pour l'isomère non chélaté (4b).

Les observations suivantes<sup>1,2</sup> montrent que l'énamine résulte d'une évolution de l'isoxazolidine dans les conditions de la réaction; (a) la formation de l'énamine 4'c est observée au cours de la réaction d'addition de la nitrone 1b au cinnamate de méthyle Z ou E (réactifs en quantité équimoléculaires). Après 24 h le rendement en isoxazolidine passe par un maximum de 70%, puis au bout de 9 jours cette isoxazolidine est complètement transformée en énamine. La RMN montre la formation simultanée de benzaldéhyde (proportions relatives benzaldéhyde/énamine: 50/50); (b) 1b et l'éthylidène cyanacétate de méthyle conduit au mélange d'isoxazolidines épimères avec un rendement pratiquement quantitatif après 4 jours de réaction à température ambiante. Après 10 jours de réaction la RMN révèle l'existence de l'énamine 4'b; (c) Avec l'α-cyano cinnamate de méthyle, le rendement en isoxazolidines est maximum après 19 h de réaction (45%). Après 10 jours, les isoxazolidines ont totalement disparu et on observe la formation en proportions identiques d'aldéhyde benzoïque et d'énamine 4'b.

Ces résultats suggèrent que la formation d'énamine résulte de la transformation des isoxazolidines sous l'influence de la C-benzoyl N-phényl nitrone 1b jouant le rôle d'accepteur de proton. Le mécanisme de cette réaction serait donc identique à celui que nous venons de décrire lors de l'utilisation du méthylate de sodium comme agent

Tableau 2

Isoxazolidines 3			Enamines 4'				IR (Nujol)†		UV (Ethanol)		
R	X	Y	N°	δNH	δCO <sub>2</sub> Me	δ = CH	ν <sub>NH</sub>	ν <sub>C=O</sub>	ν <sub>C=N</sub>	λ <sub>max</sub> <sup>(nm)</sup>	ε
CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	4'a = 4a	10.50	{ 3.88 3.50	—	3200	{ 1768 1756 1668	—	282	18300
CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN CN	CO <sub>2</sub> Me CO <sub>2</sub> Me	{ 4'b	11.35	3.84	—	3245	{ 1688 1672	2210	289	18900
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CO <sub>2</sub> Me	4'c	10.18	3.63	4.99		b			

\*Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS, les échantillons sont examinés en solution dans CDCl<sub>3</sub>.

†Les fréquences sont exprimées en cm<sup>-1</sup>.

\*L'échange à l'eau lourde permet de localiser ce signal dans les signaux des protons aromatiques.

<sup>b</sup>Composé isolé en faible quantité et identifié uniquement à l'aide de la RMN.

basique. La formation du carbanion A s'effectuant cette fois sous l'influence de la nitrone 1b.

Les expériences suivantes permettent de préciser le rôle de la nitrone 1b dans l'évolution des isoxazolidines: (a) l'addition de 1b à l' $\alpha$ -cyano cinnamate de méthyle en solution dans  $\text{CDCl}_3$  est suivie à l'aide de la RMN. Si 1b réagit avec un équivalent d'oléfine, le rendement en isoxazolidines passe par un maximum de 45%, après 19 h. Si on ajoute alors un équivalent de nitrone le rendement est porté à 60% après 19 h de réaction. Après addition d'un nouvel équivalent de nitrone et de nouveau 19 h de réaction le rendement atteint 74% par rapport à l'oléfine de départ. On observe à ce stade la formation de l'énamine 4b (6%). Si ce mélange réactionnel est abandonné durant 3 semaines, les isoxazolidines disparaissent totalement au profit de 4b (60%) et du benzaldéhyde (60%) (pourcentages évalués à l'aide de la RMN). La proportion d' $\alpha$ -cyano cinnamate restant est de 40% elle a donc augmenté puisqu'il n'en restait que 20%. De plus la RMN permet de constater la disparition totale de 1b (absence du signal caractéristique du proton). Si l' $\alpha$ -cyano cinnamate est traité directement avec 3 équivalents de 1b le rendement en isoxazolidine est maximum (50%) après 22 h de réaction. Les isoxazolidines se transforment en 4b et après 20 jours, on caractérise 4b, le benzaldéhyde et l'oléfine de départ. Outre la réversibilité de la cycloaddition ces expériences montrent que la nitrone évolue dans les conditions de la réaction en présence des isoxazolidines et de l'oléfine de départ. Notons que la nitrone seule, dissoute dans le solvant et à la même température reste inchangée; (b) le chauffage à l'ébullition du benzène pendant 15 h de l'isoxazolidine 3b ( $R = \text{Me}$ ,  $Y = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $X = \text{CN}$ ) donne 60% d'ester  $\alpha$ -cyano crotonique et s'accompagne de la formation de 3b. Si ce mélange est abandonné durant deux mois à température ambiante on observe la disparition complète de 3b et 3b au profit de 4b. 3b ( $R = \text{Me}$ ,  $Y = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $X = \text{CN}$ ) en solution dans  $\text{C}_6\text{H}_6$ , à la même température et durant le même temps reste inchangée; (c) 100 mg de 3b en présence d'un gros excès de 1b (1 g) en solution dans le benzène à température ambiante, disparaissent complètement en 30 jours au profit de 4b, simultanément 1b évolue. Dans les mêmes conditions 1b seule reste inchangée.

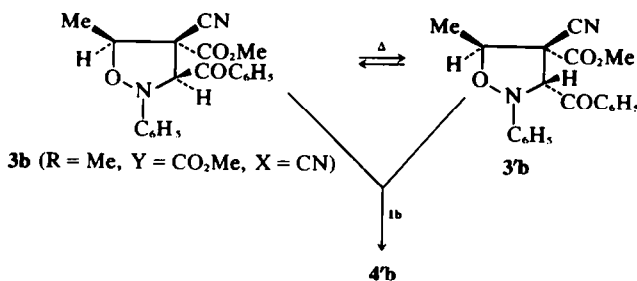
Les expériences (b) et (c) montrent que la nitrone 1b est responsable de la fragmentation des isoxazolidines, et dans le même temps la nitrone évolue. Nous avons effectué une étude sommaire de cette évolution. Il s'est avéré que d'assez nombreux produits sont obtenus dont quelques-uns seulement ont été identifiés. Ce problème semble complexe et nécessite à lui seul une étude particulière. Cependant, les résultats suivants méritent d'être signalés.

Traité pendant 12 h dans une solution benzénique saturée en HCl sec la nitrone 1b conduit à un mélange de produits. Le même mélange est obtenu lors des réactions de cycloaddition, c'est à dire en présence de benzoyl-3 isoxazolidines. La nitrone 1b présente donc un comportement identique vis à vis de deux composés très différents, mais tous les deux donneurs de protons. L'analyse des produits obtenus est réalisée à l'aide de la chromatographie gaz-liquide. Parmi les produits de transformation de la nitrone, on identifie par comparaison avec des échantillons authentiques, les composés suivants: nitrosobenzène, azoxybenzène, et cétoamide 10  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-CO-NH-C}_6\text{H}_5$ , 10 est préparé d'une manière univoque par action de  $\text{PCl}_5$  sur la  $\gamma$  monooxime du benzyle.<sup>5</sup> Cette transformation des nitrones en amide est déjà signalée dans la littérature,<sup>6</sup> elle est parfois comparée au réarrangement de Beckmann des oximes<sup>7</sup> mais son mécanisme est encore controversé.<sup>8</sup>

En conclusion, la formation d'énamines lors des réactions de cycloadditions effectuées avec la C-benzoyl N-phényl nitrone est due à une fragmentation des benzoyl-3 isoxazolidines sous l'influence de la nitrone jouant le rôle de base, réaction qui est analogue à celle observée avec le méthylate de sodium. De plus il faut signaler que la C-phényl N-phényl nitrone ne donne pas lieu à ce type de réaction.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les composés pour lesquels le mot "Analyse" est suivi d'une formule explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à  $\pm 0.2\%$  au plus. Les spectres de RMN sont enregistrés à 100 MHz sur un appareil Jeol MH 100 ou à 60 MHz sur un appareil Varian T60. Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer, modèle 225 et les déterminations UV sont réalisées à l'aide d'un spectrographe Unicam, SP700A.



Les points de fusion sont pris au banc Kofler. La synthèse des isoxazolidines 3 a été exposée précédemment.<sup>1,2</sup>

### Enamines

**4a.** 500 mg d'isoxazolidine 3 (R = CH<sub>3</sub>, X = Y = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) sont ajoutés à une solution de méthylate de sodium 2N dans le méthanol. Le mélange qui devient rouge est abandonné 12 h puis versé dans l'eau acidifié par HCl 1:3 et épuisé à l'éther. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporation du solvant l'énamine **4a** est obtenu F = 147°C (éthanol). Rdt = 53%. Analyse: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>.

**4b.** L'addition de **1b** à l' $\alpha$ -cyano crotonate de méthyle réalisée à température ambiante durant 14 jours, permet d'isoler après évaporation du benzène un précipité d'énamine **4b**. F = 150°C (éthanol). Rdt = 57%. Analyse: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Le même composé est obtenu à partir de l' $\alpha$ -cyano cinnamate de méthyle et **1b**.

**4b.** L'isoxazolidine **3b** (R = Me, X = CN, Y = CO<sub>2</sub>Me) conduit après traitement au méthylate de sodium à l'énamine **4b**. F = 191°C (méthanol). Rdt = 57%. **4b** est également obtenu par isomérisation de **4b** sous l'effet du méthylate de sodium.

**4c.** Après 9 jours d'ébullition dans le benzène le cinnamate de méthyle (Z ou E) et **1b** conduisent à un mélange à partir duquel la chromatographie sur couche mince de gel de silice (élution avec le mélange 50% éther: 50% éther de pétrole) permet de séparer l'énamine **4c**. Ce composé présent en faible quantité est identifié par RMN puis isomérisé au méthylate de sodium et comparé à un échantillon de **4c** obtenu par action de MeONa dans le méthanol sur la benzoyl-3 carbométhoxy-4 méthyl-5 isoxazolidine. Cette dernière réaction conduit à **4c**. F = 118° (Ethanol). Rdt 63%. Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>.

**4d.** Par action du méthylate de sodium 2N dans le méthanol sur la phényl-2 benzoyl-3 nitro-4 phényl-5 isoxazolidine on isole l'énamine **4d**. F = 118° (méthanol), Rdt = 45%. Analyse: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et l'aldéhyde benzoïque.

**5.** Cette énamine est obtenue après traitement au méthylate de sodium 2N dans le méthanol durant 12 h de la phényl-2 benzoyl-3 dicyano 4,5 isoxazolidine. **5** F = 132° (éthanol). Rdt = 71%. Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. RMN

(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ NH = 12.87;  $\delta$ -C<sup>H</sup>=O = 9.49. IR (Nujol):

$\nu_{C-N}$  = 2200 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=O}$  1676 et 1642 cm<sup>-1</sup>. UV (éthanol):  $\lambda_{max}$  = 294 nm,  $\epsilon$  = 10,000.

### Lactame alcool 6

1.5 g d'isoxazolidine sont ajoutés à une solution de méthylate de sodium 2N (préparée à partir de 2 g de sodium dans 40 cm<sup>3</sup> de méthanol distillé sur sodium). Après 12 h le mélange est versé dans l'eau, puis acidifié par HCl 1:3. Après extraction à l'éther séchage sur

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporation, on obtient le lactame alcool **6**. F = 196°C (éthanol). Rdt = 70%. Analyse: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>. RMN (pyridine d<sub>5</sub>):  $\delta$ OH = 7.44 (échange dans D<sub>2</sub>O);  $\delta$ CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> = 3.53;  $\delta$ CH = 6.92 IR (Nujol):  $\nu_{OH}$  = 3200 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1700, 1690 cm<sup>-1</sup>. UV (éthanol):  $\lambda_{max}$  = 313 nm,  $\epsilon$  = 11,400.

### Lactame enol 9

1.5 g d'isoxazolidine résultant de l'addition de la nitronne **1a** soit sur le maléate soit sur le fumarate de méthyle sont ajoutés à une solution de méthylate de sodium 2N dans le méthanol. Après 12 h on filtre le précipité correspondant au sel de sodium de **7**. Le mélange réactionnel est alors versé dans l'eau puis épuisé à l'éther. Après séchage et évaporation on obtient la benzylidène aniline **8**, F = 50°C (sans modification après mélange avec un échantillon authentique). L'acidification par HCl 1/3 de la couche aqueuse et l'extraction à l'éther, conduisent après séchage et évaporation au composé **9**. F = 208° (éthanol). Analyse: C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>4</sub>. Rdt, **9** (45%), **8** (15%) à partir de l'isoxazolidine issue de maléate de méthyle, **9** (50%), **8** (30%) dans le cas du fumarate de méthyle. **9**, RMN (pyridine d<sub>5</sub>):

$\delta$ CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> = 3.65;  $\delta$ -C<sup>H</sup>- = 6.23;  $\delta$ OH = 10.27

(échange D<sub>2</sub>O). IR (Nujol):  $\nu_{OH}$  = 3260-3210 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=O}$  1700 et 1680 cm<sup>-1</sup>. UV (éthanol):  $\lambda_{max}$  = 315 nm;  $\epsilon$  = 8640.

Le sel de sodium de **7** dans l'éther est acidifié par H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, N l'extraction à l'éther donne **7**. F = 74° caractérisé à l'état de phénylhydrazone. F = 116-118°.

Les analyses chromatographiques réalisées pour identifier les produits d'évolution de la nitronne **1b** ont été effectuées avec un appareil Aerograph 1520 dans les conditions suivantes: colonne 3 pieds 1/8 de pouce, phase stationnaire Dow 11 à 20% sur Chromosorb W 60/80 lavé à l'acide, débit de 20 cm<sup>3</sup>/mn.

### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>M. Joucla, D. Gree et J. Hamelin, *Tetrahedron* **29**, 2315 (1973)
- <sup>2</sup>M. Joucla, J. Hamelin et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim.*, 3316, (1973)
- <sup>3</sup>G. Bianchi, R. Gandolfi et P. Grunanger, *J. Heterocyclic Chem.* **5**, 49 (1968) et communication personnelle de P. Grunanger
- <sup>4</sup>R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey et H. Seidl, *Chem. Ber.* **102**, 736 (1969)
- <sup>5</sup>E. Bamberger, *Ann.* **273**, 9 (1891)
- <sup>6</sup>J. Hamer et A. Macaluso, *Chem. Rev.* **64**, 473 (1964)
- <sup>7</sup>F. Krohnke, *Ann.* **604**, 203 (1957)
- <sup>8</sup>S. Tamagaki, S. Kozuka et S. Oae, *Tetrahedron Letters* 1795 (1970)
- <sup>9</sup>W. Wislicenus et A. Grossmann, *Ann.* **277**, 375 (1893)