

STEREOCHIMIE ET MECANISME DE L'OUVERTURE PAR LES AMINES D'IONS N-ALCOXYPYRIDINIUM. FORMATION COMPETITIVE D'UN YLURE ENDOCYCLIQUE; APPLICATION A UNE NOUVELLE CONVERSION HETEROCYCLIQUE*

H. SLIWA*

Laboratoire de Chimie Organique II, Université des Sciences et Techniques de Lille B.P. 36-59650 Villeneuve
d'Ascq, France

et

A. TARTAR

Laboratoire de Chimie Générale, Faculté de Pharmacie, Rue du Professeur Lagasse, 59045 Lille Cedex, France

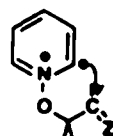
(Received in France 28 December 1977)

Abstract—The *N*-alkoxypyridinium salt 1, with pyrrolidine, piperidine and diethylamine, undergoes reversible ring opening in acetonitrile. This competes with irreversible cyclization of an ylide to the bicyclic intermediate 3 which suffers subsequent ring opening to 3-*o*-aminobutadienyloxazol-4 ones in methanol. The different courses of the reaction is tentatively explained by means of HSAB theory. Stereochemistry of the primary open products is consistent with a disrotatory ring opening of *cis*-dihydropyridine adducts resulting from amine addition to the salt 1 or to the bicyclic ion 3. These primary products are further isomerized and *all-trans* structures have been isolated in the case of isoxazoline derivatives. Conversion of an *N*-alkoxypyridinium salt to substituted butadienyloxazolones exemplifies a new type of heterocyclic ring transformation that can be described by the PARC-ANRO sequence: Proton Abstraction, Ring Closure—Addition of a Nucleophile, and Ring Opening.

Les réactions d'ouverture de cycle que subissent les ions pyridinium sous l'action de certains nucléophiles² ont été décrites comme faisant intervenir un intermédiaire dihydropyridinique qui résulte de l'addition du nucléophile

au niveau de la liaison C=N de l'hétérocycle. De tels intermédiaires dihydro ou adduits σ se retrouvent dans d'autres réactions d'ouverture de cycle notamment au cours de transformations hétérocycliques s'effectuant selon un processus ANRORC.³ En général la tautomérisation de type anneau-chaîne entre adduits σ et forme ouverte est envisagée sans qu'en soit précisé le mécanisme.³ Toutefois, dans le cas des sels de *N*-alcoxy pyridinium, Katritzky a proposé un mécanisme ionique pour rendre compte de la cinétique d'ordre 2 observée lors de leur ouverture par les ions hydroxydes⁴ (Schéma 1). Plus récemment van Bergen et Kellogg ont émis l'hypothèse selon laquelle l'ouverture du *N*-oxyde de pyridine par action du bromure de phénylmagnésium résulterait d'une réaction électrocyclique affectant l'intermédiaire dihydropyridinique.⁵

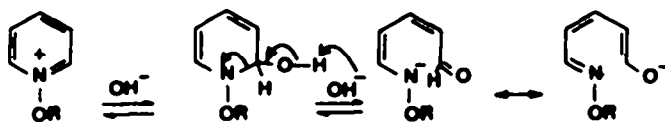
Dans le cadre de l'étude de sels de *N*-alcoxy pyridinium fonctionnalisés dans leur chaîne alcoxyle,⁶ nous nous sommes intéressés à l'action des amines sur ces substrats dans le double but de préciser le mécanisme de la réaction d'ouverture des ions *N*-alcoxy pyridinium, grâce à l'analyse de la stéréochimie des produits formés, et d'étudier la réactivité de l'ylure endocyclique qui se forme concurremment à la réaction d'ouverture (Schéma 2). Il est en effet connu que les sels de *N*-alcoxy pyridinium donnent facilement un ylure par arrachement de leur proton en 2 sous l'action des bases;⁷⁻⁹ il nous a donc paru intéressant de chercher à mettre en évidence la réactivité intramoléculaire d'un tel ylure vis à vis d'une fonction de la chaîne alcoxyle susceptible de jouer le rôle d'électrophile (Schéma 3).



*Ce mémoire constitue une partie de la Thèse de Doctorat des Sciences soutenue par A. Tartar le 19 Juin 1976 à l'Université des Sciences et Techniques de Lille.¹

²Addition of a Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure.

Pour cette dernière raison et pour éviter d'autres modes possibles de décomposition,^{4,10} nous avons étudié



l'action des amines sur le sel particulier 1, obtenu par condensation du bromoisobutyrate d'éthyle sur le *N*-oxyde de pyridine en présence de nitrate d'argent.¹⁰ Ce sel devait nous permettre d'étudier la compétition entre les deux réactions suivantes, l'ouverture de cycle conduisant à des oximinopentadiénamines 2 (Schéma 4), ou la cyclisation de l'yture formé par déprotonation de 1, fournissant un ion isoxazolinopyridinium 3 dont l'ouverture subéquente fournirait alors des ω -amino-butadiényl-3 isoxazolones-4 4 (Schéma 5).

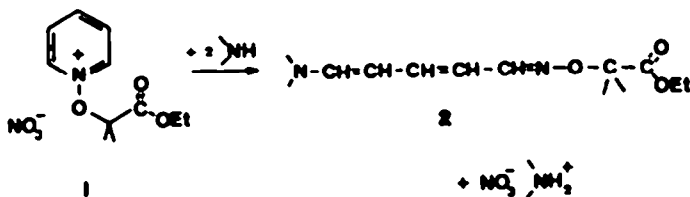


Schéma 4.

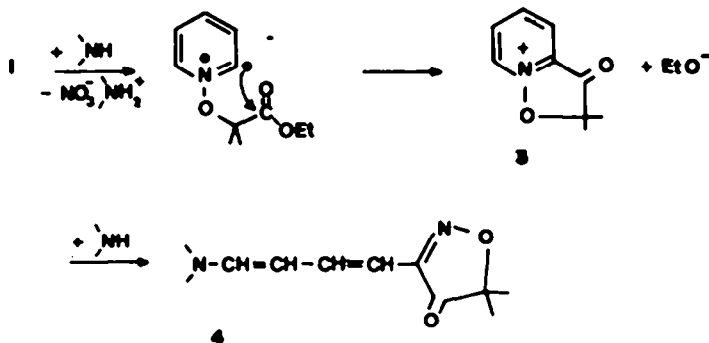


Schéma 5.

Rappelons que les produits d'ouverture des sels de *N*-alcoxy-pyridinium ont été relativement peu étudiés. Alors que l'action des ions hydroxydes sur ces sels ne permet pas d'isoler de produits définis du fait de la polymérisation aisée des dérivés du dialdéhyde glutarique formés, l'action de la pipéridine sur le perchlorate d'isoxazolinopyridinium conduit à un produit cristallisé, et avait permis à Katritzky de mettre en évidence pour la première fois la réaction d'ouverture de cycle de ces composés.¹¹ Le produit ouvert isolé 5 présente une structure totalement trans pour sa partie butadiényle comme le montre son étude RMN;¹¹ il en est de même des dérivés obtenus par Schnekenburger par action d'amines sur des sels de *N*-méthoxy-pyridinium substitués dans leur cycle par des groupes attracteurs.¹² Cet auteur a pu également isoler sous forme d'esters d'énoles les produits d'ouverture de ces mêmes sels par action des ions hydroxydes.¹²

Par ailleurs, signalons que si la réactivité nucléophile de l'yture dérivé du *N*-oxyde de pyridine a été décrite,¹³ une telle réactivité n'a jamais été signalée dans le cas d'ytures issus de sels de *N*-alcoxy-pyridinium dont seul le comportement basique semble avoir été mis en évidence.^{7a,13}

¹ Abramovitch a toutefois proposé l'intervention nucléophile d'un tel yture au cours de la transposition de sels de *N*-aryloxy-pyridinium.¹⁴

RESULTATS

L'étude détaillée de l'action de la pyrrolidine sur le sel 1 a été réalisée en solution dans deux solvants différents: l'acétonitrile et le méthanol; les résultats obtenus ont pu être étendus à l'action d'autres amines secondaires comme la pipéridine ou la diéthylamine. Des études succinctes dans d'autres solvants ont été effectuées afin de préciser l'influence de ceux-ci sur le cours des réactions observées. L'action d'une amine primaire faiblement basique, la benzylamine, a été également étudiée.

Les résultats obtenus permettent de proposer un mécanisme pour la réaction d'ouverture de cycle des ions *N*-alcoxy-pyridinium par les amines et d'interpréter l'influence des différents facteurs orientant la réaction selon les deux voies précédemment indiquées aux schémas 4 et 5.

Action de la pyrrolidine sur le sel 1

L'addition de pyrrolidine à une solution du sel 1 provoque l'apparition très rapide d'une coloration intense rouge ou jaune selon le solvant. Le milieu réactionnel, débarrassé par lavage à l'eau du nitrate de pyrrolidinium donne après évaporation des extraits étherés une huile de faible stabilité dont l'étude a été effectuée par RMN et UV. Les proportions de produits formés varient selon le solvant dans lequel la réaction est réalisée.

Dans l'acétonitrile. On observe, dans ce solvant, la formation du dérivé ouvert classique 2 avec un rendement quantitatif. Lorsque l'action de l'amine est réalisée à température ambiante, ou même à 0°C, mais pendant un temps assez long (30 minutes) le spectre RMN obtenu s'avère être celui d'un mélange complexe de plusieurs isomères. L'intervention de la température et de la durée de la réaction est particulièrement évidente au niveau des signaux des formes *syn* et *anti* de l'oxime. Le Schéma 6 représente plusieurs de ces signaux correspondant à différentes conditions opératoires (il convient de noter que ce type d'isomérisation n'est pas le seul à intervenir).

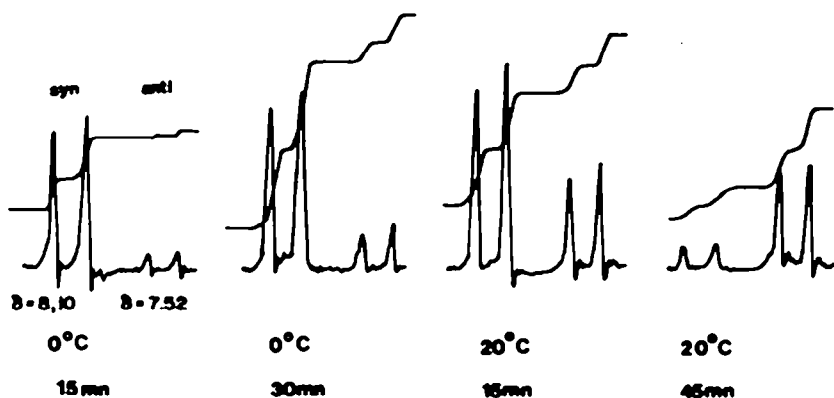
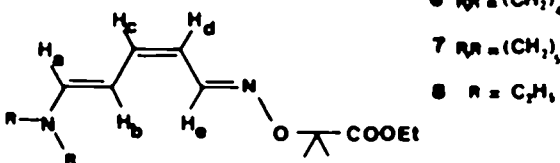
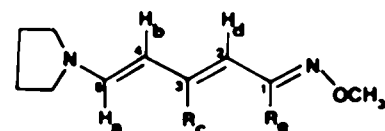


Schéma 6.

En choisissant correctement les conditions expérimentales (0°C et temps de contact de l'ordre de 10 min), il est cependant possible d'éviter presque totalement l'isomérisation (en effet, celle-ci ne se fait presque plus dès que le produit ouvert est séparé du milieu réactionnel et placé en solution dans CDCl_3 même pendant plusieurs heures à température ambiante). Le spectre RMN (Tableau 1) correspond à la structure 6.



ment *trans*'' d'une part, et d'autre part le dérivé ouvert 11 que Van Bergen et Kellogg⁷ ont synthétisé par action du bromure de phénylmagnésium sur le *N*-oxyde de pyridine et qui lui présente une liaison *cis*.

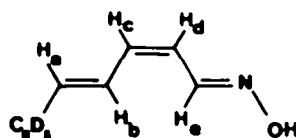


- 9 $R_c = \text{CONH}_2$ $R_e = \text{H}$
 10 $R_c = \text{H}$ $R_e = \text{CONH}_2$

Les attributions concernant la chaîne éthyénique ont été confirmées au moyen du découplage des protons *D* et *E* par irradiation de ce dernier.

Les valeurs des constantes de couplage ont également été vérifiées par la préparation de dérivés ouverts au moyen d'autres amines: la pipéridine conduisant à 7 et la diéthylamine conduisant à 8 avec des rendements respectifs en huile de 89% et 78%. Les résultats, sont très voisins de ceux obtenus dans le cas de la pyrrolidine (Tableau 1).

L'attribution de la stéréochimie *trans-cis-syn* au dérivé 6 a été faite sur la base des constatations suivantes. L'oxime possède une structure *syn*: en effet, lors de l'isomérisation de la molécule (Schéma 6), le signal à 8,10 ppm correspondant au proton E diminue progressivement au profit d'un signal à 7,52 ppm que nous avons attribué à la forme *anti* de l'oxime (dans laquelle l'effet débilitant de l'oxygène ne se fait plus sentir).¹⁰ L'attribution des structures *cis* ou *trans* aux doubles liaisons carbone-carbone a été faite sur la base des constantes de couplage observées. Elle a été confirmée par la comparaison de ces valeurs avec celles correspondant à des structures voisines: les produits d'ouverture par les amines 9 et 10 obtenus par Schnekenburger¹² à partir de cycle activés, et qui possèdent une structure "entière-




11

La constante de couplage J_{AB} de 13 Hz dans notre cas est très voisine de celles obtenues par Schnekenburger (13,5 et 12,5 Hz). La valeur un peu supérieure observée pour le dérivé 11 peut être attribuée à la présence d'un substituant phényle à la place du groupe pyrrolidinyle.⁴ Par contre, la valeur de la constante de couplage J_{CD} de 11,25 Hz dans le composé 6 est très éloignée de celle obtenue dans le cas du dérivé 10 où de la liaison C_2C_3 est de stéréochimie *trans*; par contre, elle est voisine de la constante $J_{CD} = 11$ Hz que Van Bergen et Kellogg obtiennent pour le dérivé 11 où la liaison C_2C_3 est de stéréochimie *cis* comme le prouve par ailleurs l'effet Overhauser nucléaire observé par ces auteurs, entre les protons B et E. Les constantes de couplage $J_{BC} = 11$ Hz et $J_{DE} = 10,5$ Hz permettent d'attribuer une structure *trans* aux liaisons $\text{C}_1\text{-C}_2$ et $\text{C}_3\text{-C}_4$.¹⁸ Le spectre UV du mélange réactionnel comporte essentiellement un pic important à 345 nm. Cette longueur d'onde est caractéristique des dérivés d'ouverture classique des sels de *N*-alcoxy-pyridinium.¹¹ On note également une très faible absorption pour des longueurs d'onde plus élevées (aux alentours de 425 nm) qui correspond à la formation en très faible quantité de dérivés possédant une structure de type 4 (voir ci-après).

⁴La valeur de 13 Hz peut a priori paraître faible pour un couplage *trans*. Toutefois il convient de remarquer que la valeur de ce couplage dépend de l'électronégativité des substituants des carbones doublement liés.¹⁷ C'est ainsi que l'on peut calculer pour les dérivés du type $\text{R}_2\text{NCH=CHR}$ les valeurs $J_{trans} = 13,9$ Hz et $J_{cis} = 6,9$ Hz.¹⁷

Tableau 1. Déplacements chimiques en ppm; couplages en Hz

	Protons éthyléniques						Ester			Amine			Protons éthyléniques			Isométhylol	
	H _A	H _B	H _C	H _D	H _E		CH ₃	CH ₂	H _β	H _α	J _{AB}	J _{BC}	J _{CD}	J _{DE}	H	OE	
6	6,25 _d	5,20 _{dd}	6,18 _{dd}	5,29 _{dd}	8,10 _d	1,50	1,15	4,12	1,87	3,15	13	11	11,25	10,5	-	-	
7	6,24 _d	5,42 _{dd}	6,21 _{dd}	5,38 _{dd}	8,12 _d						13	11	10,5	10,5	-	-	
8	6,29 _d	5,30 _{dd}	6,19 _{dd}	5,31 _{dd}	8,12 _d						13	10,5	10,5	10,5	-	-	
9*	7,01 _d	5,10 _d	-	5,57 _d	8,17 _d						13,5	-	-	10,5	-	-	
10	6,85 _d	5,06 _{dd}	7,55 _{dd}	6,11 _d	-						12,5	11,5	15,5	-	-	-	
11	6,72 _d	7,48 _{dd}	6,48 _{dd}	6,09 _{dd}	8,47 _d						15	10,5	11	10	-	-	
12	6,76 _d	5,01 _{dd}	7,45 _{dd}	5,77 _d	-	1,34	-	-	1,88	3,20	13	11	15	-	-	-	
13	6,51 _d	5,09 _{dd}	7,45 _{dd}	5,89 _d	-	1,33	-	-	1,11	3,13	13,5	10,5	15,75	-	-	-	
14	6,50 _d	5,25 _{dd}	7,52 _{dd}	6,01 _d	-	1,38	-	-	1,68	3,12	13,5	11	15,5	-	-	-	
5*	6,61 _d	5,28 _{dd}	6,57 _{dd}	5,96 _d	-				1,52	3,08	13,3	10,5	15,5	-	-	-	
15*	6,69 _d	5,08 _{dd}	6,55 _{dd}	5,93 _d	-				2,78	-	13	10,4	15	-	-	-	
16	6,88 _d	5,12 _{dd}	6,91 _{dd}	6,02 _d	-	1,44(a) 1,24(b)			1,93	3,28	13	10,5	16	-	4,65	3,20	
17	6,40 _d	5,20 _{dd}	6,77 _{dd}	5,93 _d	-	1,40(a) 1,20(b)			1,57	3,07	13,5	10,5	16	-	4,55	3,30	
18	6,92 _d	6,10 _{dd}	6,55 _{dd}	5,20 _d	-						12,5	11	10,5	-	-	-	

* Solvant utilisé : DMSO D₆

Le dérivé ouvert 6 dont nous avons établi la stéréochimie n'a pu être isolé à l'état pur; il s'altère lors des essais de purification par chromatographie. Il en est de même du mélange complexe obtenu lors de réactions effectuées soit à température ambiante, soit à 0°C mais pendant un temps plus long. On peut considérer que ce mélange provient de l'évolution du produit 6 dont on voit diminuer l'importance relative notamment au niveau du signal du proton *syn* (cf. Schéma 6) lorsque la température ou la durée de la réaction s'accroît. Cette évolution résulterait d'isomérisations de l'oximinodiénamine 6 (de types *syn* ⇌ *anti* et *cis* ⇌ *trans*) à la faveur de réactions de protonation¹¹ et déprotonation réalisées par le nitrate de pyrrolidinium et la pyrrolidine. Effectivement cette isomérisation, qui ne se produit pratiquement plus dès que le dérivé 6 est séparé du milieu réactionnel, réapparaît lorsqu'on ajoute du nitrate de pyrrolidinium à sa solution dans l'acétonitrile; on retrouve alors en RMN la complexité observée au niveau des protons éthyléniques dans le cas des mélanges obtenus à température ambiante ou correspondant à des temps de réaction plus élevés.

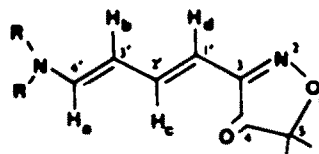
Dans le méthanol. Dans ce solvant, on observe de manière préférentielle la formation d'une aminobutadiényl-3 isoxazolone-4 4. Dans un premier temps, le milieu réactionnel a été étudié après 15 mn de réaction. Ensuite, nous avons laissé séjourner les produits formés dans le milieu réactionnel pendant 2 h (ce qui permet à l'isomérisation précédemment constatée d'être totale) et nous avons isolé alors un dérivé d'ouverture sous forme cristallisée. Enfin, dans un 3^{ème} temps nous avons cherché à mettre en évidence la structure primaire de ce produit d'ouverture avant que l'isomérisation ne se produise.

L'examen de l'huile obtenue avec un rendement de 66% après 15 mn de réaction à 20° permet d'établir que les structures du type 2 sous leurs différents isomères possibles ne se forment qu'en faible quantité. Le spectre RMN des structures de type 2 se différencie en effet facilement de celui des structures de type 4 au moyen de plusieurs signaux. Le proton de la fonction aldoxime donne un doublet fortement déblindé. Son déplacement chimique est fonction de la nature *syn* ou *anti* de l'oxime (7.52 ppm pour l'isomère *anti* et 8.10 ppm pour l'isomère *syn*, cf. Schéma 6). Les protons méthyléniques de la fonction ester (qui n'est présente que dans les structures de type 2) apparaissent sous forme d'un quadruplet à 4.12 ppm. Ces signaux sont bien résolus et s'observent dans la partie du spectre où les structures du type 4 ne possèdent pas d'absorption. D'autres protons de la forme 2 donnent des signaux particuliers, ce sont (a) les protons du groupe gem-diméthyle qui donnent deux singulets, l'un à 1.50 ppm correspondant à la forme *syn*, l'autre à 1.53 ppm correspondant à la forme *anti*; alors que le groupe gem-diméthyle des formes 4 apparaît à 1.38 ppm; (b) les signaux des groupes méthyléniques de la pyr-

rolidine qui apparaissent à 1.87 et 3.15 ppm sous forme de multiplets non résolus. Ces signaux étant confondus avec ceux provenant de structures de type 4, nous avons considéré leur intégration comme représentant l'ensemble des formes 2 et 4.¹² En se basant sur ces données, on peut établir que le mélange réactionnel est constitué d'environ 20% de formes de type 2 et 80% de formes de type 4. La complexité des signaux correspondants aux protons éthyléniques indique la présence de plusieurs isomères.

Le spectre UV du mélange réactionnel est totalement différent de celui obtenu quand la réaction est effectuée dans l'acétonitrile. Il présente deux maxima d'absorption à 417 nm et à 322 nm, caractéristiques des dérivés de structure 4. Il est à noter que ces valeurs diffèrent légèrement de celles obtenues dans le même solvant pour le dérivé de structure 4 totalement *trans* 12, qui a été isolé à l'état cristallisé: 413 nm et 313 nm. Ces différences nous semblent dues au fait qu'au spectre du dérivé 12 totalement *trans* se superposent: d'une part celui de structures 2 (λ_{max} : 343 nm pour l'isomère 6 *trans-cis-syn*) et d'autre part les spectres d'éventuels isomères de 12. Effectivement on observe une évolution au cours du temps du spectre UV du mélange réactionnel dans le méthanol, qui montre une modification très nette de λ_{max} et de ϵ .¹³

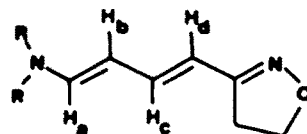
Etude du dérivé cristallisé obtenu après deux heures de réaction dans le méthanol: ce laps de temps étant écoulé, le milieu réactionnel est lavé à l'eau et extrait à l'éther. Les extraits étherés sont purifiés par chromatographie sur alumine basique. Les éluats à l'éther fournissent par évaporation le dérivé 12 à l'état de cristaux rouges vifs, avec un rendement de 39%.



Les déplacements chimiques des protons du dérivés 12 sont indiqués dans le Tableau 1. Afin de confirmer les attributions qui ont été faites, nous y avons également fait figurer ceux des isoxazolones 13 et 14 (obtenues dans les mêmes conditions, avec des rendements respectifs de 30% et 56%, par action de la diéthylamine et de la pipéridine) ainsi que les caractéristiques des dérivés 5 et 15 étudiés par Katritzky.¹¹

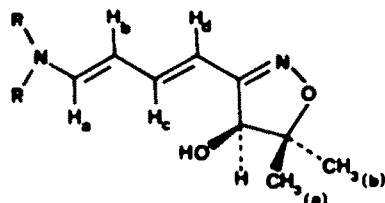
¹¹ On peut aussi utiliser à cet effet l'intégration des signaux gem-diméthyles obtenus en retranchant de l'intégration de tous les méthyles, le triplet du groupe éthyle de 2 qui peut être évalué à partir de son signal CH₂ à 4.12 ppm. Ceci permet en comparant ce résultat à celui obtenu en utilisant les signaux du groupe pyrrolidinylique de s'assurer que le milieu ne contient pas de pyrrolidine libre.

¹² On peut aussi rendre compte de cette modification par l'évolution du système vers le produit thermodynamique du fait que la réaction conduisant à 4 est irréversible alors que l'ouverture en 2 est réversible (cf. mécanisme de la réaction ci-après).



L'examen des constantes de couplages permet d'attribuer une structure entièrement *trans* aux isoxazolones 12, 13 et 14. En effet, Bothner-By et Harris¹⁹ qui ont étudié les systèmes butadiéniques *trans-trans*, indiquent les valeurs moyennes de constantes de couplage allant de 13.1 à 17.7 Hz pour les protons séparés par des doubles liaisons carbone-carbone *trans*,²⁰ et de 10.4 à 11.3 Hz pour les protons séparés par les simples liaisons de type transoïde.

L'étude des spectre RMN met en évidence un autre élément intéressant; alors que l'introduction d'une fonction cétone dans le cycle isoxazolinique ne modifie que très peu les déplacements chimiques des protons A, B et D, elle affecte considérablement le signal correspondant au proton C, qui subit une variation atteignant presque 1 ppm. Ceci s'explique par la conformation essentiellement *s-trans* de la molécule au niveau de la liaison exocyclique C₇-C₁ qui place H_C dans une zone où l'effet de déblindage du carbonyle est particulièrement intense.¹⁹ Cette interprétation se trouve confirmée par l'étude RMN des isoxazolins 16 et 17 obtenus par réduction au moyen de NaBH₄ des cétones 12 et 14 avec des rendements respectifs de 36% et 40% par rapport au sel 1 mis en jeu. Ces alcools possèdent également une structure totalement *trans* de leur chaîne butadiényle avec un conformation *s-trans* de la liaison C₇-C₁. La proximité spatiale du groupe OH et du proton H_C qui en résulte se traduit alors par un déblindage de ce dernier moins élevé que dans le cas précédent (0.5 ppm).⁸

16 R,R = (CH₃)₂17 R,R = (CH₃)₂

⁸ Voir la remarque précédente relative à l'influence de l'électronegativité des substituants.¹⁷

⁹ L'effet déblindant de la fonction alcool se manifeste également vis-à-vis du groupe gem-diméthyle, de sorte que le méthyle *cis* par rapport à OH est déblindé de 0.2 ppm par rapport au méthyle en *trans*.²⁰

L'isoxazolone 12 possède un spectre UV dans l'éther très voisin de ceux des dérivés 13 et 14 (qui diffèrent de 12 par la nature de l'amine). L'important effet bathochrome observé lorsque l'on passe du dérivé 5 obtenu par Katritzky¹¹ ($\lambda_{\text{max}} = 340 \text{ nm}$) à l'isoxazolone 12 ($\lambda_{\text{max}} = 413 \text{ nm}$) est en bon accord avec la présence dans cette dernière d'un chromophore carbonyle conjugué avec le système d'électrons π que constituent les 3 doubles liaisons elles-mêmes conjuguées. En effet, le dérivé 10 obtenu par Schoenenburger, qui possède également un chromophore carbonyle conjugué présente une absorption de $\lambda_{\text{max}} = 384 \text{ nm}$ ($\epsilon = 2.45 \cdot 10^4$) en solution chloroformique;²¹ on notera que dans ce cas l'effet bathochrome est moins marqué car la conjugaison a lieu avec une fonction amide et non avec une fonction cétone.

Les spectres obtenus à partir de pastilles de KBr présentent les absorptions caractéristiques des vibrations C=O, C=C et C=N (voir Partie Expérimentale).

Dans le cas des isoxazolones 12 et 13 on constate un dédoublement de la vibration C=O, ce qui s'observe également dans le spectre IR des cyclohexanones.²²

En accord avec leur structure à forte conjugaison, les dérivés 12, 13 et 14 donnent chacun un ion moléculaire abondant. Leur fragmentation se fait de manière assez spécifique puisqu'il n'apparaît en général que deux pics d'importance notable entre l'ion moléculaire et les ions de $m/e = 140$, dont on peut rendre compte par les deux modes de fragmentation représentés par le Schéma 7.

Afin de pouvoir étudier, avant son isomérisation, la structure du produit formé dans le méthanol par action de la pyrrolidine sur le sel 1, cette réaction a été effectuée à 0°C et durant un laps de temps court (10 min). Le milieu réactionnel, après addition d'eau est extrait à l'éther; les phases organiques séchées et évaporées fournissent avec un rendement de 37% une huile peu stable dont l'étude a été entreprise par RMN.

On remarque, que la partie correspondante aux protons éthyliques diffère totalement de celle observée dans le cas de l'isoxazolone 12 de structure totalement *trans*.

La comparaison avec les spectres précédemment obtenus permet d'attribuer les signaux minoritaires à la présence d'une forme ouverte de type 2 analogue à celle obtenue dans l'acétonitrile qui représente 27% du mélange, et l'existence d'une faible quantité d'isoxazolone 12 de structure entièrement *trans*.

Si l'on fait abstraction de ces signaux minoritaires, les signaux restants, dont les déplacements chimiques et les constantes de couplage sont donnés au Tableau 1, s'accordent avec une structure *trans-cis* de la partie éthy-

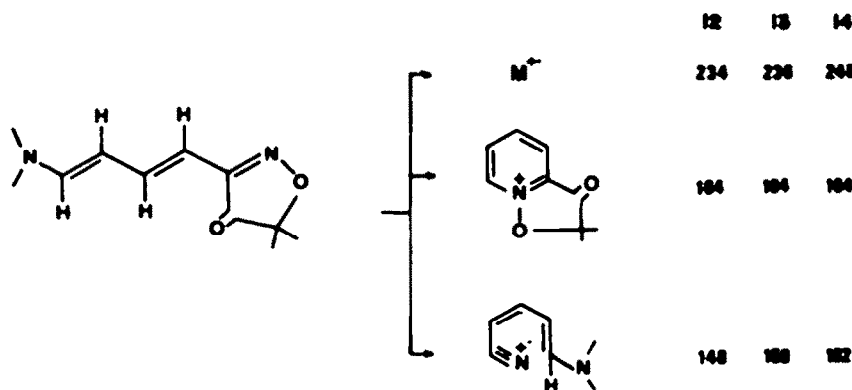
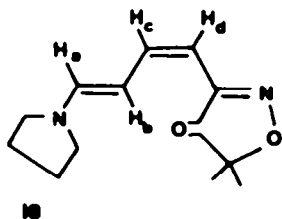


Schéma 7.

Mécanisme de l'isoxazolinone 18.



Il est en effet possible de rendre compte des différences constatées avec le spectre de la structure *trans-trans* 12 à l'aide des remarques suivantes: dans la conformation favorisée du dérivé 18, on constate que le proton B se trouve au voisinage immédiat du carbonyle alors que le proton C en est éloigné. Ceci permet d'expliquer le déblindage du proton B (0.87 ppm) et le blindage du proton C (0.88 ppm) que l'on constate par rapport au spectre du dérivé 12. La constante de couplage J_{CD} de 10.5 Hz (contre 15 Hz dans le cas de 12) est caractéristique d'une configuration *cis* au niveau de la double liaison.

¹Evaluation effectuée au moyen du signal $-CH_2-$ du groupe ester éthylique.

Des spectres enregistrés après un laps de temps plus long ou relatif à des réactions effectuées à température plus élevée, montrent que la formation de l'isoxazolinone totalement *trans*, thermodynamiquement plus stable, se fait au détriment de l'isomère *trans-cis* 18. C'est ainsi que ces deux isomères sont présents en quantité sensiblement égale après 15 min de réaction à 20° comme le montre le spectre du Schéma 8 représentant la région des protons éthyléniques. On y observe également la présence de signaux correspondant aux structures acycliques de type 2 (proton E en particulier) qui interviennent pour environ 20%.¹

Ceci indique que, dans ces conditions, l'isomérisation n'est pas totale et on comprend pourquoi, bien que la réaction qui forme 18 soit rapide, il faut attendre environ 2 heures avant de pouvoir isoler avec un bon rendement le dérivé cristallisé 12.

Action de la benzylamine sur le sel 1

Cette étude a été entreprise en vue d'examiner d'une part, le comportement d'une amine primaire vis-à-vis d'un sel de *N*-alcoypyridinium (la littérature ne signale en effet aucune réaction d'ouverture effectuée par des amines primaires), d'autre part, l'effet d'une diminution de la basicité de l'amine sur le cours de la réaction.

L'addition de benzylamine à une solution du sel 1

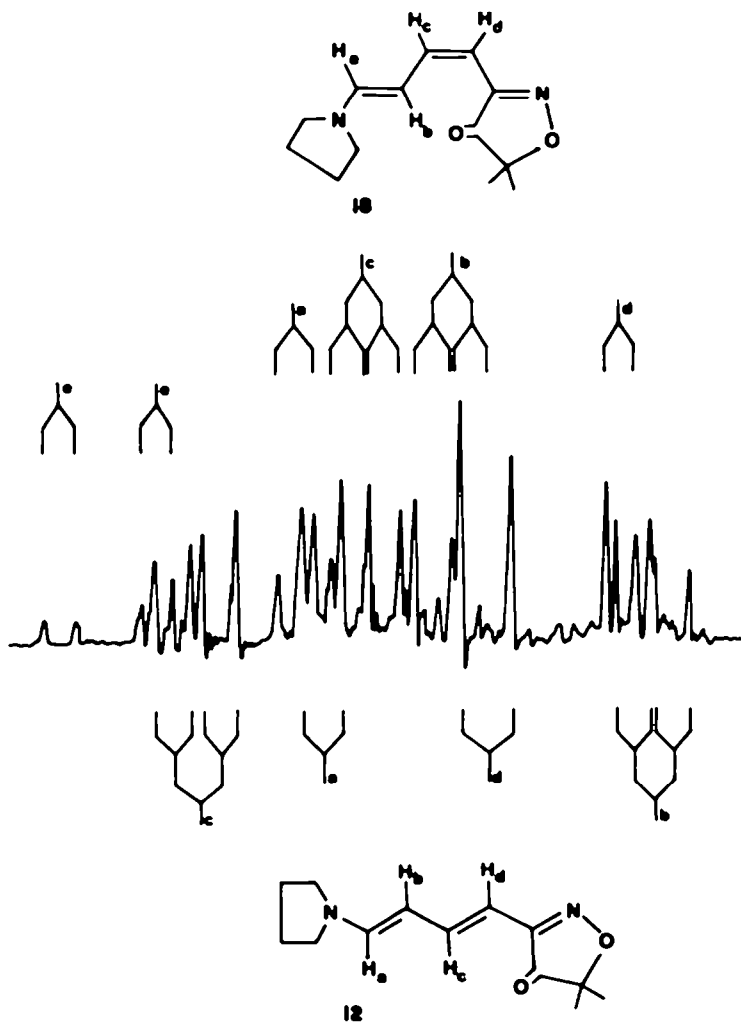
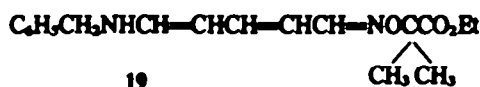


Schéma 8.

provoque l'apparition d'une coloration jaune. L'étude a porté dans un premier temps sur le milieu réactionnel puis sur le dérivé 19 qui a pu être isolé à l'état cristallisé avec un rendement de 59%, et dont la microanalyse est en accord avec la structure suivante de type 2.



L'étude du milieu réactionnel a été entreprise après 15 min de réaction à température ambiante dans le chlorure de méthylène et dans le méthanol: seule l'étude des spectres UV a été possible (la présence de quantités importantes de benzylamine n'ayant pas réagi rendant inexploitable les spectres de RMN). Dans le chlorure de méthylène; Le spectre UV (réalisé dans l'éther) ne montre pas d'absorption aux environs de 410 nm qui caractérise les isoxazolones de type 4 formées selon le Schéma 5. Seul apparaît à 328 nm un pic correspondant à la forme ouverte de type 2. Le calcul (basé sur le coefficient d'absorption molaire du dérivé 19 obtenu à l'état cristallisé) permet d'évaluer le rendement à 34% après 15 min de réaction. Dans le méthanol: comme précédemment, le spectre ne montre pas d'absorption à 410 nm; le seul maximum observé dans l'éther est situé à 328 nm et correspond à la forme ouverte de type 2. Le rendement ne s'élève qu'à 6% après 15 min de contact.

On peut rendre compte de la réactivité plus faible de la benzylamine au sein du méthanol par une diminution de son caractère nucléophile du fait de l'établissement d'une liaison hydrogène avec le solvant.

Après 1 heure de réaction dans le chlorure de méthylène, le milieu réactionnel est lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 et évaporé. On obtient de cette manière, avec un rendement de 59%, le dérivé 19 dont les données spectroscopiques figurent à la Partie Expérimentale.

En particulier le spectre RMN est caractéristique d'un mélange d'isomères. On remarque notamment que le signal du groupe gem-diméthyle est constitué en réalité de deux singulets de déplacements très voisins, correspondants aux isomères *syn* et *anti*. Quels que soient, les solvants utilisés pour la réaction (CH_2Cl_2 ou CH_3CN), la température à laquelle se déroule celle-ci (0° ou 20°C), ou le nombre de recristallisations effectuées, le spectre RMN reste identique, ce qui semble traduire l'existence d'une équilibre s'établissant rapidement en solution. Il est vraisemblable que la tautomérie énamine-imine, qui est ici possible, joue un rôle dans ce processus d'isomérisation.

¹A titre de comparaison les pK_a (en solution aqueuse) de la benzylamine et de la pyrrolidine sont respectivement de 4,6 et 2,9.²³

La réaction selon le Schéma 5 que fournissaient en solution dans le méthanol les amines secondaires précédemment étudiées, ne se produit pas avec la benzylamine. Ceci peut s'interpréter par le fait que la benzylamine, nettement moins basique,¹ ne permettrait pas la formation de l'yure.

DISCUSSION: ETUDE DU MECANISME DES DEUX VOIES DE REACTION

En résumé les résultats de cette étude semblent indiquer que l'ouverture classique directe selon le Schéma 4 se produit de façon préférentielle quelle que soit la nature du solvant quand l'amine utilisée est faiblement basique et seulement en solvant aprotique quand l'amine est fortement basique. Quant à la réaction selon le Schéma 5 conduisant à une ω -aminobutadiénylisoxazolone, elle s'observe uniquement lors de l'action d'une amine fortement basique et devient la réaction prépondérante en milieu protique.

Pour étayer ces observations nous avons analysé successivement par RMN le comportement du sel 1 vis-à-vis de la pyrrolidine dans différents solvants (Tableau 2). Les résultats obtenus confirment bien le fait qu'un solvant protique s'avère nécessaire pour observer la formation prépondérante de l'isoxazolone.

On peut rendre compte de ce phénomène en analysant de façon plus complète le mécanisme proposé par le Schéma 5.

Tout d'abord il convient de justifier le passage par le sel isoxazolinopyridinium intermédiaire 3; à l'appui de cette hypothèse on remarquera que la formation de l'isoxazolone par cyclisation directe du dérivé ouvert 2 paraît difficilement envisageable: en effet une telle cyclisation impliquerait soit la formation d'un carbanion par déprotonation de la fonction aldoxime O-substituée, par l'amine présente, soit l'attaque de la fonction ester par les électrons de la double liaison C=N, processus qui semblent peu vraisemblables. De plus nous avons pu récemment, au cours d'un travail voisin sur des sels de *N*-alcoxyypyridinium à fonction cétone, isoler le pyrido-isoxazolololol intermédiaire.²⁴ On conçoit que l'on ne puisse isoler ici l'ion isoxazolinopyridinium 3, car celui-ci est beaucoup plus réactif que l'ion 1 vis-à-vis de la réaction d'ouverture du fait de la présence de la fonction cétone qui active le cycle envers l'addition nucléophile de l'amine conduisant au dérivé dihydropyridinique.

Ce point étant établi, la formation de l'ion isoxazolinopyridinium peut être envisagée au moyen de la succession des étapes suivantes (Schéma 9).

L'yure formé de façon réversible par déprotonation du sel 1 au moyen d'une molécule d'amine, serait en équilibre avec l'intermédiaire 20 résultant de l'attaque nucléophile intramoléculaire de la fonction ester. Cet intermédiaire peut se stabiliser par perte de l'ion éthyl-

Tableau 2. Action de la pyrrolidine sur le sel 1 pendant 15 min à 20°C dans divers solvants

Solvant	Pourcentage relatif		
	de formes ouvertes 2	d'isoxazolones 4	Rendement 1
Acétone	100	0	~ 100
Acétonitrile	~ 100	traces	99
Chlorure de méthylène	96	4	97
n-Propanol	40	60	92
Ethanol	28	72	89
Méthanol	20	80	66

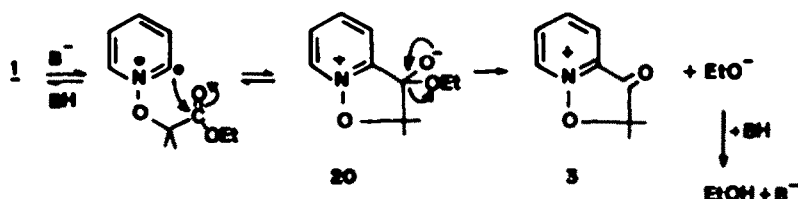


Schéma 9.

ate, cette réaction devenant irréversible du fait de la neutralisation de cet anion par le sel d'ammine formé au cours de la première étape.

Pour observer l'évolution décrite par le Schéma 9 il est donc nécessaire que l'ammine utilisée, ait une basicité suffisante pour produire l'ylure. Ceci n'est probablement pas le cas de la benzylamine de sorte que cette ammine ne donne lieu qu'à l'ouverture directe du sel 1 selon le Schéma 4.

Toutefois la possibilité de formation de l'ylure n'est pas le seul phénomène qui entre en compte pour expliquer l'évolution différente selon les deux voies des Schémas 4 et 5. En effet dans le cas d'une ammine secondaire suffisamment basique on doit s'attendre à une basicité plus forte dans l'acétonitrile, solvant aprotique, que dans le méthanol, solvant protique, où la basicité décroît du fait de l'engagement du doublet libre de l'ammine dans une liaison hydrogène avec le solvant. L'obtention de l'isoxazolone devrait alors être favorisée dans l'acétonitrile et non dans le méthanol, si la facilité de formation de l'ylure était l'élément déterminant de cette compétition.

En réalité, nous pensons que l'élément déterminant est la facilité de formation de l'intermédiaire 20 qui précède l'étape irréversible du mécanisme au cours de laquelle se produit le départ de l'ion éthylate. Ces deux étapes seront en effet plus faciles dans le méthanol (ou en général dans les solvants protiques) qui solvate bien les anions par formation de liaisons hydrogène que dans l'acétonitrile (ou en général dans les solvants aprotiques) qui les solvate mal.²³ Le gain de stabilité dû à une solvation spécifique des charges négatives par établissement de liaisons hydrogène sera beaucoup plus marqué pour l'intermédiaire 20 comme pour l'ion éthylate apparaissant en fin de réaction car, dans ces deux cas, c'est un atome d'oxygène qui porte la charge anionique, alors que dans l'ylure cette charge, portée par le carbone, est partiellement neutralisée par la charge positive de l'azote. On peut rendre compte également de cette différence en faisant remarquer que le méthanol se comportant en acide "dur" solvatera mieux la base dure que constitue

l'anion $-\text{C}-\text{O}^-$ que l'ylure qui possède un caractère de base molle.²⁴ Dès lors l'énergie de l'état de transition conduisant à l'isoxazolone se trouve abaissée par cette solvation spécifique dans le cas des solvants protiques, et ceci d'autant plus que la solvation est plus efficace.

Effectivement on constate que la formation de l'isoxazolone qui s'observe essentiellement en solvant protique, est de plus en plus favorisée lorsqu'on passe du propanol à l'éthanol puis au méthanol.

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction

d'ouverture de cycle, que celle-ci se produise sur l'ion *N*-alcoxyppyridinium 1 de départ ou sur l'ion isoxazolinopyridinium 3 provenant de son évolution, la stéréochimie des produits primaires obtenus nous permet d'établir sa nature électrocyclique.

Rappelons que les produits isolés par Katritzky¹¹ et par Schneckenburger¹² lors de l'action d'ammines sur des sels de *N*-alcoxyppyridinium possèdent une structure *trans-trans* de leur partie diénique. C'est également la stéréochimie que nous avons observée pour les α -aminobutadiényl isoxazolones 12-14 que nous avons isolées à l'état cristallisé au cours de cette étude. Mais comme nous l'avons signalé ces produits totalement *trans* proviennent de l'isomérisation d'un produit primaire résultant de l'ouverture de cycle qui lui présente une stéréochimie différente. Cette isomérisation résulte vraisemblablement de réactions de protonation et déprotonation que l'on ne peut éviter du fait de la présence d'une ammine protonée dans le milieu. La structure *trans* de systèmes polyéniques étant généralement la plus stable, le système évolue donc vers l'isomère thermodynamique qui se sépare éventuellement par cristallisation.

Les produits primaires que nous avons mis en évidence au sein du milieu réactionnel avant que cette isomérisation ne se produise, possèdent une structure *trans-cis-syn* pour le dérivé acyclique 6 obtenu dans l'acétonitrile et une structure *trans-cis* pour le dérivé isoxazolinique 18 obtenu dans le méthanol.⁴

On peut rendre compte de ces résultats en proposant le mécanisme décrit par le Schéma 10.

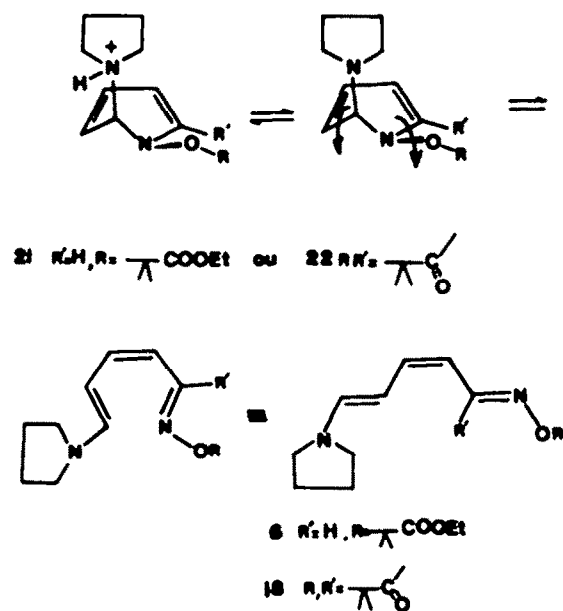


Schéma 10.

⁴ Dans ce dernier cas l'isomérisation *anti* au niveau de l'oxime s'est plus possible du fait de l'existence du cycle isoxazolinique.

Dans un premier temps, l'attaque par l'amine s'effectue autant pour des raisons stériques que stéréoelectroniques, perpendiculairement au plan de l'hétérocycle. Il se forme alors l'intermédiaire 21 qui possède une structure de dihydropyridine. Un équilibre acido basique rapide, mettant en jeu une seconde molécule d'amine forme alors le dérivé neutre 22.

C'est cet intermédiaire dihydropyridinique qui subit la réaction d'ouverture. Il s'agit d'une interconversion de type électrocyclique mettant en jeu 6 électrons. Dans la mesure où l'on peut étendre le domaine d'application des règles de Woodward-Hoffmann²⁷ aux composés hétérocycliques, on peut s'attendre à ce que l'ouverture se fasse selon un processus disrotatoire. Celle-ci, effectuée selon le sens stériquement favorable (voir Schéma 10) conduit bien aux dérivés 6 et 18 de structure *trans-cis-syn* que nous avons obtenus. A priori, le processus disrotatoire pourrait également se réaliser dans le sens inverse; mais, dans ce cas, il mettrait en jeu une forte augmentation des contraintes stériques au cours de la transformation, de sorte que ce sens est fortement défavorisé par rapport au précédent.

Ce résultat reste valable quelle que soit la conformation de l'intermédiaire dihydropyridinique 22 de configuration *cis*. Mais un changement de configuration est possible par inversion de l'atome d'azote de l'adduit 22; l'ouverture disrotatoire de l'isomère *trans* résultant de cette inversion conduirait à une structure ouverte *trans-cis-anti*¹ ou *cis-cis-syn* (Schéma 11). On peut vérifier toutefois que de telles ouvertures ne peuvent se faire qu'au prix d'une augmentation notable des contraintes stériques.

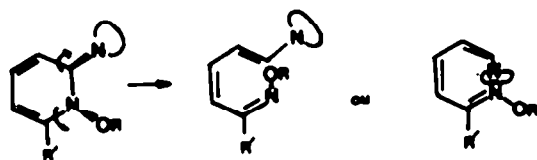


Schéma 11.

En définitive, de toutes les ouvertures disrotatoires possibles, seule celle qui affecte la configuration *cis* dans le sens indiqué (Schéma 10) peut se faire sans accroissement des interactions stériques dans l'état de transition. Ceci explique la stéréosélectivité effectivement observée au cours de la réaction d'ouverture si l'on admet implicitement la validité des règles de Woodward-Hoffmann en série hétérocyclique.

CONCLUSION

La présente étude nous a permis de mettre en évidence la nature électrocyclique de la réaction d'ouverture de cycle que subissent les ions *N*-alcoxy-pyridinium sous l'action des amines, grâce à l'étude de la stéréochimie des produits primaires formés dans ces réactions. Cette stéréochimie est en accord avec une ouverture disrotatoire de l'intermédiaire dihydropyridinique. Ces produits primaires sont ensuite affectés par des réactions d'isomérisation de type *cis-trans* et éventuellement *syn-anti*.

En compétition avec cette ouverture directe et réver-

sible,^{11,21} la formation d'un yliure endocyclique, suivie de sa cyclisation irréversible en ion isoxazolopyridinium subissant à son tour la réaction d'ouverture, constitue une transformation hétérocyclique d'un type nouveau qui devient prépondérante en solution dans les alcools. Elle diffère, en particulier, des transformations effectuées par des nucléophiles et au cours desquelles intervient, soit une cyclisation par attaque nucléophile avec ouverture simultanée²⁸ ou subéquente,²⁹ soit un processus du type ANRORC:²⁸ ici la cyclisation (en un dérivé bicyclique) précède la réaction d'ouverture et résulte d'une attaque électrophile de l'hétérocycle, préalablement transformé en yliure par le nucléophile. Une telle conversion, susceptible d'être généralisée à d'autres dérivés hétérocycliques, peut être décrite par le sigle PARCANRO.²⁸

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Jeol C 60HL, en solution dans le deutériochloroforme, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les spectres UV ont été réalisés au moyen d'un spectromètre Beckman DB G. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrographe Beckman IR 20A à partir de pastilles de bromure de potassium. Les spectres de masse ainsi que les microanalyses ont été réalisés par les Services Centraux du CNRS; les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments indiqués.

La préparation du nitrate d' α -(pyridinio-1 oxy) isobutyrate d'éthyle 1 a déjà été décrite.¹⁰

Réaction de la pyrrolidine sur l' α -(pyridinio-1 oxy) isobutyrate d'éthyle 1 dans l'acétonitrile. Etude du (méthyl-1' éthoxycarbonyl-1') éthyl oxymino-1 pyrrolidino-5 pentadiène-2,4

A une solution de 1 (1.360 g; 5 mmol) dans 10 ml d'acétonitrile, refroidie à 0°C au moyen d'un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 0.84 ml de pyrrolidine (10 mmol). Après 15 min de contact, le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau et extrait par 4 fois 15 ml d'éther. La phase organique est séchée puis évaporée. L'huile ainsi obtenue (1.382 g, RDT = 99%) est alors étudiée par RMN ou UV. Afin d'en étudier l'influence, nous avons fait varier les facteurs de température (0 ou 20°C) et de durée (15, 30 et 45 min); les résultats observés figurent au Schéma 6. Ces réactions ont également été étudiées dans le cas de la diéthylamine et de la pipéridine. La quantité d'huile obtenue au départ de 1.360 g du sel 1 après un temps de réaction de 15 min à 0°C s'élève respectivement à 1.078 g (78%) et 1.28 g (89%).

Réaction de la pyrrolidine sur l' α -(pyridinio-1 oxy) isobutyrate d'éthyle 1 dans le méthanol

A une solution de 1 (1.360 g, 5 mmol) dans 10 ml de méthanol, on ajoute goutte à goutte 0.84 ml de pyrrolidine (10 mmol). En fin de réaction, le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau et extrait au moyen de 4 fois 20 ml d'éther. La phase organique, séchée et évaporée fournit une huile rouge. Suivant le but recherché, ce mode opératoire est réalisé dans les conditions précisées ci-dessous:

(a) Etude du milieu réactionnel. La durée de la réaction est de 15 min, la température étant maintenue à 20°C; on obtient 0.925 g d'huile, ce qui, pour une composition de 80% en dérivés de type 4 et de 20% en dérivés de type 2, correspond à un rendement de 66%. L'huile séparée est étudiée en RMN (Schéma 8) et UV.

(b) Préparation de la diméthyl-5,5 (pyrrolidino-4 butadiényl-1',3')-3 isoxazolone-4 12, C₁₂H₁₆N₂O₂ (C, H, N, O). La durée de la réaction est portée à 2 h, la température étant maintenue à 20°C. L'huile obtenue est déposée sur une colonne d'alumine basique (10 g) et élue à l'éther. Les élués, par évaporation, conduisent à 0.45 g de cristaux rouges de 12 (39%) qui recristallisent d'un mélange pentane-éther. $F = 88^\circ\text{C}$. UV (éther): $\lambda_{\text{max}} = 313 \text{ nm}$, $\epsilon = 2.19 \times 10^4$; $\lambda_{\text{min}} = 413$, $\epsilon = 1.33 \times 10^4$. IR (KBr): 1735, 1725 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1620, 1595 ($\nu_{\text{C=C}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$). RMN: voir Tableau 1.

¹ A exclure pour le dérivé isoxazolinique.

²⁸ Proton Abstraction, Ring Closure—Addition of a Nucleophile, Ring Opening.

(c) *Etude en RMN de la stéréochimie de l'ouverture.* Dans ce cas, la durée de réaction est limitée à 10 min, à une température de 0°C. On isole 0.500 g d'huile (37%).

(d) *Remarques.* Ces trois procédés ont également été utilisés dans le cas de la diéthylamine et de la pipéridine. Le mode décrit pour le deuxième a permis d'isoler la diméthyl-5,5 (diéthylamino-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazolo-4 13, $C_{11}H_{20}N_2O_2$ (C, H, N, O) avec un rendement de 30%, $F = 61^\circ C$, UV (éther): $\lambda_{max} = 312 \text{ nm}$, $\epsilon = 2.37 \times 10^4$; $\lambda_{max} = 412.5$, $\epsilon = 1.42 \times 10^4$. IR (KBr): 1745, 1735 ($\nu_{C=O}$); 1620, 1600 ($\nu_{C=C}$ et ν_{C-N}). RMN: voir Tableau 1, et la diméthyl-5,5 (pipéridino-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazolo-4 14 $C_{14}H_{20}N_2O_2$ (C, H, N, O) avec un rendement de 56%, $F = 73^\circ C$, UV (éther): $\lambda_{max} = 310 \text{ nm}$, $\epsilon = 2.42 \times 10^4$; $\lambda_{max} = 410 \text{ nm}$, $\epsilon = 1.41 \times 10^4$. IR (KBr): 1730 ($\nu_{C=O}$); 1620, 1600 ($\nu_{C=C}$ et ν_{C-N}). RMN: voir Tableau 1.

Préparation de l'hydroxy-4 diméthyl-5,5 (pyrrolidino-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazoline-2 16, $C_{11}H_{20}N_2O_2$ (C, H, N, O)

(a) *Réduction de 12.* A une solution de 12 (0.248 g, 1 m mol) dans 10 ml de méthanol, on ajoute lentement et on refroidissant la quantité de borohydrure de sodium nécessaire pour obtenir la disparition de la coloration rouge du milieu réactionnel (environ 0.1 g). Après addition de 30 ml d'eau le milieu réactionnel est extrait deux fois par 10 ml d'éther. Les extraits éthers sont séchés puis évaporés. L'huile obtenue est évaporée et conduit de manière quantitative à l'alcool 16 obtenu sous forme de cristaux jaunes qui recristallisent du mélange éther-pentane. $F = 130^\circ C$. UV (méthanol): $\lambda_{max} = 354 \text{ nm}$, $\epsilon = 4.75 \times 10^4$, IR (KBr) 1620, 1605 ($\nu_{C=C}$ et ν_{C-N}); 3180 (ν_{OH} lié), RMN: voir Tableau 1.

(b) *Méthode directe.* A une solution de 1 (2.72 g, 10 m mol) dans 30 ml de méthanol on ajoute 1.42 g de pyrrolidine (20 m mol). Après 1 h de contact, on ajoute par petites portions et on refroidissant 0.756 g de borohydrure de sodium (20 m mol). Après addition de 50 ml d'eau le milieu réactionnel est extrait deux fois par 20 ml d'éther. Les extraits éthers séchés et évaporés conduisent à une huile qui est déposée sur une colonne d'alumine basique (20 g) et élue à l'éther. Les éluats, par évaporation conduisent à 16 avec un rendement de 36%. Des réactions identiques mettant en jeu la pipéridine conduisent à l'hydroxy-4 diméthyl-5,5 (pipéridino-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazoline-2 17 $C_{14}H_{22}N_2O_2$ (C, H, N, O) avec un rendement de 40%. $F = 129^\circ C$. UV (méthanol): $\lambda_{max} = 348 \text{ nm}$, $\epsilon = 3.85 \times 10^4$. IR (KBr): 1625, 1610 ($\nu_{C=C}$ et ν_{C-N}), 3190 (ν_{OH} lié). RMN: voir Tableau 1.

Préparation du (méthyl-1' éthoxycarbonyl-1') éthyl arylamino-1 benzylamino-5 pentadiène-2,4 19, $C_{16}H_{26}N_2O_2$ (C, H, N)

A une solution de 1 (2.72 g, 10 m mol) dans 20 ml de chlorure de méthylène, on ajoute lentement à température ambiante 2.14 g de benzylamine (20 m mol). Après 1 h de contact, on ajoute 50 ml d'eau et on extrait 2 fois par 20 ml d'éther. Les extraits éthers sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés. L'huile ainsi obtenue recristallise du mélange éther-pentane en fournissant 1.83 g de cristaux jaunes pâle de 19 (58%). $F = 81^\circ C$. UV (éther): $\lambda_{max} = 329 \text{ nm}$; $\epsilon = 6.33 \times 10^4$; (méthanol): $\lambda_{max} = 340 \text{ nm}$, $\epsilon = 4.36 \times 10^4$. IR (KBr): 3400 (ν_{N-H}), 1740 ($\nu_{C=O}$ ester), 1630, 1600, ($\nu_{C=C}$ et ν_{C-N}). RMN: C_6H_5 7.19; CH_2 4.12 (d \rightarrow s avec D_2O); $N-H$ 4.6; gemdiméthyle 1.46-1.48; CH_2-CH_3 4.09 (q) 1.22 (t). Cette réaction a également été étudiée en utilisant l'acétonitrile ou le méthanol comme solvant.

Etude de l'influence du solvant sur le mode de réaction (Tableau 2)

On dissout le sel 1 (0.544 g, 2 m mol) dans 8 ml du solvant étudié, à 20°C. Après addition de 0.34 ml de pyrrolidine, on abandonne 15 min à 20°C. La solution est reprise par 20 cm³ d'eau et extraite par 6 fois 8 cm³ d'éther. Les extraits séchés sur Na_2SO_4 fournissent par évaporation sous vide une huile, qui

après pesée est dissoute dans le deutériochloroforme. L'étude RMN permet de déterminer la composition et les rendements consignés au Tableau 2.

REFERENCES

- Communications préliminaires: H. Siwa et A. Tartar, *Tetrahedron Letters* 4717 (1976); 311 (1977).
- R. A. Barnes, *Pyridine and Its Derivatives* (Édité par E. Klingenberg), Vol. I, p. 57. Interscience, New York (1960); ²E. N. Shaw, *Ibid.*, Vol. II, p. 58 (1961); ³R. A. Abramovitch et G. M. Singer, *Ibid.*, Sup. Vol. I, p. 102 (1974).
- ⁴Voir pour la partie XIII; E. A. Oostveen, H. C. van der Plas et H. Joungejan, *Rec. Trav. Chim.* 95, 209 (1976); ⁵Voir également: A. R. Katritzky et J. M. Lagowski, *Chemistry of the Heterocyclic N-oxides*, p. 273. Academic Press, London (1971).
- ⁶R. Eisenthal et A. R. Katritzky, *Tetrahedron* 21, 2205 (1965); ⁷A. R. Katritzky et E. Lunt, *Ibid.*, 25, 4291 (1969).
- ⁸T. J. van Bergea et R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* 36, 1705 (1971).
- ⁹Voir pour les publications précédentes dans cette série: ¹⁰H. Siwa et A. Tartar, *J. Org. Chem.* 41, 160 (1976); ¹¹H. Siwa et A. Tartar, *Tetrahedron Letters* 1315 (1976); *Tetrahedron* 33, 3111 (1977).
- ¹²R. A. Abramovitch, G. M. Singer et A. R. Vinutha, *Chem. Commun.* 55, (1967).
- ¹³J. A. Zolzewicz et L. S. Helmick, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7547 (1970).
- ¹⁴Ref. 2b, p. 58.
- ¹⁵H. Siwa et A. Tartar, *J. Heterocyclic Chem.* 14, 631 (1977).
- ¹⁶R. Eisenthal, A. R. Katritzky et E. Lunt, *Tetrahedron* 23, 2775 (1967).
- ¹⁷J. Schneckenburger et D. Heber, *Chem. Ber.* 107, 3408 (1974).
- ¹⁸R. A. Abramovitch, E. M. Smith, E. E. Knass et M. Saha, *J. Org. Chem.* 37, 1690 (1972); ¹⁹R. A. Abramovitch, R. T. Coutts et E. M. Smith, *J. Org. Chem.* 37, 3584 (1972).
- ²⁰R. A. Abramovitch, S. Kato et G. M. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3074 (1971); ²¹R. A. Abramovitch et I. Shinkai, *Acc. Chem. Res.* 9, 192 (1976).
- ²²R. E. Manning et F. W. Schaefer, *Tetrahedron Letters* 213 (1975).
- ²³L. M. Jackman et S. Sternhell, *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2nd Edn, p. 226. Pergamon, Oxford (1969); ²⁴*Ibid.*, p. 89.
- ²⁵T. Schaeffer et H. M. Hutton, *Can. J. Chem.* 45, 3153 (1967).
- ²⁶A. L. Segre, L. Zetta et A. di Corato, *J. Mol. Spectrosc.* 32, 296 (1969).
- ²⁷A. A. Bothner-By et R. K. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 3445 (1965).
- ²⁸R. Jacquier, F. Petrus, J. Verducci et Y. Vidal, *Tetrahedron Letters* 387 (1974).
- ²⁹J. Schneckenburger et D. Heber, *Arch. Pharm.* 308, 225 (1975).
- ³⁰L. J. Bellamy, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, 3rd Edn, Vol. 1, p. 168. Chapman & Hall, London (1975).
- ³¹D. D. Perrin, *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*, pp. 116 et 184. I.U.P.A.C., Butterworths Scientific Publication, London (1965).
- ³²H. Siwa et C. Raharimanana, résultats non publiés, D.E.A. présenté à l'Université des Sciences et Techniques de Lille le 6 Juillet 1977.
- ³³C. Reichardt, *Effets de solvant en chimie organique*, p. 42. Flammarion, Paris (1969).
- ³⁴J. Seyden-Penne, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3871 (1968).
- ³⁵R. B. Woodward et R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81, 797 (1969).
- ³⁶H. C. van der Plas et M. C. Voltering, *Rec. Trav. Chim.* 93, 300 (1974); ³⁷A. S. Afridi, A. R. Katritzky et C. A. Ramadan, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 315 (1976).