

SYNTHESES D'ISOXAZOLIDINES PAR ADDITION DIPOLAIRE 1-3 D'OXIMES

A. LABLACHE-COMBIER* et M. L. VILLAUME

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 54 Nancy

(Received in France 21 June 1968; Received in the UK for publication 10 July 1968)

Résumé—L'oxime de la benzophénone s'additionne sur la butène-1-one-3 donnant les isoxazolidines I et II. La diphenyl N-méthyl-nitronne réagissant sur cette cétone α,β -insaturée conduit à l'isoxazolidine VI. La structure de ces produits est prouvée par dégradation.

Il semble que les oximes lorsqu'elles agissent en tant que dipôles 1,3-réagissent sous leur forme nitronique tautomère.

Abstract—Benzophenone oxime adds on but-1-ene-3-one and gives the isoxazolidines I and II. Diphenyl N-methyl-nitronne reacts with this α,β -unsaturated ketone and yields the isoxazolidine VI. The structure of these compounds has been proved by degradation.

It appears that the oximes, as 1,3-dipoles, react through their nitronic tautomeric form.

LES réactions d'addition dipolaire 1-3 ont été très étudiées ces dernières années, particulièrement par Huisgen *et al.*^{1,2} Elles permettent la synthèse de nombreux composés hétérocycliques à cinq chaînons.

Ces réactions ont lieu par action d'un composé dipolaire, ou dipole 1-3, sur un dipolarophile suivant le schéma de la Fig. 1 proposé par Huisgen :



FIG. 1

Au début de notre étude, seules étaient connues les réactions dans lesquelles les oximes agissent en tant que dipolarophile.³

Depuis lors, nos travaux,⁴ ainsi que ceux de Ochiai, Obayashi et Morita⁵ et de Winterfeldt et Krohn⁶ ont montré que les oximes, tant d'aldéhyde que de cétone peuvent réagir en tant que dipôles 1-3.

Dans une communication préliminaire,⁴ nous avons décrit la réaction d'addition de l'oxime de la benzophénone sur la butène-1 one-3 et établi les structures des isoxazolidines formées, d'une part, au moyen des méthodes physiques d'analyse et d'autre part par comparaison avec le produit formé dans l'addition dipolaire 1-3 de la diphenyl N-méthyl-nitronne sur la butène-1 one-3. Les nitrones sont des dipôles 1-3 couramment employées⁷ et leurs réactions avec les oléfines non substituées,⁸⁻¹² les diènes^{8,11} avec les oléfines substituées en α par une fonction ester,^{11,13} par une

* Adresse actuelle: Laboratoire de Chimie Organique Physique, Faculté des Sciences de Lille, B.P. 56, 59-Lille-Gare.

fonction alcool,¹¹ par une fonction (nitrile),¹¹ par une fonction cétone,¹¹ avec les énamines¹⁴ sont connues.

Dans cette publication, nous apportons des preuves chimiques des structures proposées et discutons le mécanisme de la réaction.

Synthèse et structure des isoxazolidines

Nous rappelons dans la Fig. 2 les résultats obtenus :

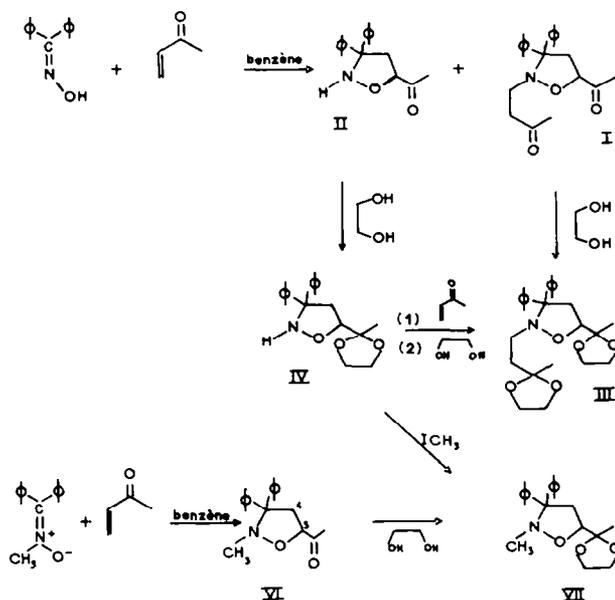


FIG 2

Le passage IV \rightarrow III montre que la dicétone I est obtenue à partir de l'isoxazolidine II par addition de Michael sur la butène-1 one-3. Des composés analogues à I et II sont formés dans l'addition du formaldoxime sur l'acrylonitrile et sur l'acrylate de méthyle.⁵

Le passage IV \rightarrow VII prouve l'identité du squelette de base des isoxazolidines formées par addition dipolaire 1-3 d'oxime et de nitronne sur la cétone $\alpha\beta$ éthylénique. La dégradation chimique des isoxazolidines obtenues, nous permet de définir de façon certaine leurs structures.

Nous avons effectué ces dégradations chimiques dans 2 buts :

(1) Confirmer l'hypothèse de l'identité du squelette de base des isoxazolidines provenant de la nitronne et de celles provenant de l'oxime.

(2) Fixer la position du groupe acétyle sur les isoxazolidines I, II et VI.

A. *Dégradation des dioxolannes.* Les dioxolannes III, IV et VII hydrogénés à température et pression ordinaires en présence de palladium sur charbon conduisent à des aminoalcools, ou à des alcools par ouverture du cycle isoxazolidinique (Fig. 3).

La réduction de IV conduit à l'amino-alcool XIV qui a été caractérisé ainsi que son dérivé diacétyle: XV. Une ouverture analogue a été décrite par Lebel *et al.*¹⁰ Ce résultat est en accord avec un squelette isoxazolidinique.

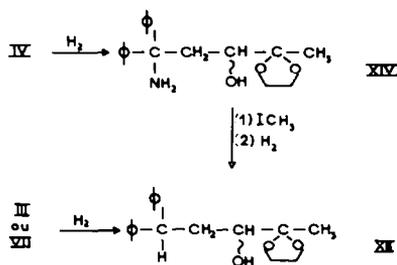


FIG. 3

La réduction de III et de VII conduit à l'alcool XII, qui a été caractérisé par son benzoate XIII. Une coupure analogue a été observée par Grashey, *et al.*¹¹

Le traitement de XIV par l'iodure de méthyle suivi d'une hydrogénation donne l'alcool XII.

Ces résultats montrent bien l'identité du squelette de base des isoxazolidines provenant de l'oxime et de celles provenant de la nitroène et montrent d'autre part que le groupe acétyle occupe la même position, sur ce squelette, dans tous les composés obtenus. Ceci confirme la conclusion que nous avons tiré du passage de IV à VII.

B. *Dégradation de l'isoxazolidine VI (Fig. 4).* La cétone VI réduite par l'hydrure de lithium et d'aluminium fournit l'alcool VIII, qui a été caractérisé ainsi que son acétate

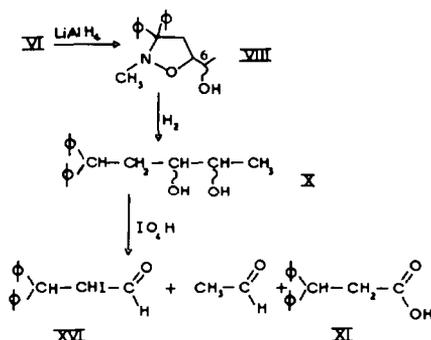


FIG. 4

IX (on isole en fait un mélange inséparable d'alcools épimères à la position 6). L'hydrogénation de VIII donne le diol X qui peut être coupé par l'acide périodique; cette dernière réaction, caractéristique des diols 1-2, fixe la position du groupe acétyle sur le carbone 5 du cycle isoxazolidinique.

Les résultats de la dégradation confirment les structures proposées précédemment.⁴

CONCLUSION

Les réactions d'addition dans lesquelles les oximes fonctionnent comme dipoles 1-3 ne semblent être qu'un cas particulier des réactions très générales d'addition dipolaires 1-3 des nitrones.⁷

PARTIE EXPERIMENTALE*

Addition de l'oxime de la benzophénone et de la butène-1 one-3

Diphényl-3,3 acétyl-5 (cétio-3' butyl)-2 isoxazolidine (I) et Diphényl-3,3 acétyl-5 isoxazolidine (II). A une solution d'oxime de la benzophénone (5 g) dans du benzène (30 ml), on ajoute la butène-1 one-3 (6 ml) et chauffe à reflux pendant 12 heures. On évapore le benzène et la cétone en excès. On sépare le brut de la réaction sur CCM (chromatographie sur couche mince) préparative. L'élution de la bande la plus polaire fournit le mélange des isoxazolidines I et II (3 g).

Diphényl-3,3 (éthylènedioxy-1' éthane) 5 (éthylène dioxy-3' butane)-2 isoxazolidine (III)—Diphényl-3,3 (éthylène dioxy-1' éthane) isoxazolidine (IV). On ajoute, au mélange de condensation (3 g), une solution d'orthoformiate d'éthyle (20 ml), d'éthylène-glycol (12 ml) et d'acide paratoluènesulfonique (100 mg). On chauffe à reflux pendant 2 heures puis on ajoute de l'eau et extrait à l'éther. On sépare les deux dioxolannes par chromatographie sur gel de silice; le mélange éther de pétrole, éther 4-1 élue successivement les dioxolannes IV (600 mg) et III (2-1 mg) que l'on recristallise dans le mélange méthanol-eau.

Dioxolanne III: F 83-84°. (Analyse C₂₅H₃₁O₃N. Calculée: C, 70.56; H, 7.34; N, 3.29. Trouvée: C, 70.21; H, 7.22; N, 3.82%).

Dioxolanne IV: F 106-107°. (Analyse C₁₉H₂₁O₃N. Calculée: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50. Trouvée: C, 73.38; H, 6.79; N, 4.97%).

Passage du dioxolanne IV au dioxolanne III

On chauffe à reflux une solution du dioxolanne IV dans du benzène et de la butène-1 one-3. On obtient la cétone V que l'on traite par l'éthylèneglycol dans les conditions précédentes. Après isolement de la manière habituelle, on identifie le dioxolanne III par son spectre IR son spectre de RMN et par son point de fusion.

Méthylation de l'oxime de la benzophénone

La méthylation est faite selon la méthode décrite par Semper et Lichtenstadt.¹⁷ La séparation des produits de la réaction a été modifiée; le brut de l'extraction est chromatographié sur gel de silice: le mélange éther de pétrole éther 9-1 élue l'éther d'oxime que l'on recristallise dans l'éthanol, l'éther élue la nitrone que l'on recristallise dans le cyclohexane.

Essai d'addition de l'éther d'oxime et de la butène-1 one-3

Le chauffage à reflux d'une solution benzénique (60 ml) d'éther d'oxime (2 g) et de butène-1 one-3 (3 ml) pendant huit jours ne conduit à aucun produit de condensation du type isoxazolidinique.

Addition de la nitrone et de la butène-1 one-3

Diphényl-3,3 acétyl-5 méthyl-2 isoxazolidine (VI). On ajoute la butène-1 one-3 (8 ml) à une solution de diphényl N-méthyl nitrone (10 g) dans du benzène (80 ml), et on chauffe à reflux pendant 20 heures. On chromatographie le brut de la réaction sur gel de silice, le mélange éther de pétrole-éther 4-1 élue l'isoxazolidine VI (8 g) que l'on recristallise dans le méthanol, F 98°. (Analyse C₁₈H₁₉O₂N. Calculée: C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98. Trouvée: C, 76.88; H, 6.87; N, 5.12%).

Diphényl-3,3 (éthylènedioxy-1' éthane) N-méthyl isoxazolidine VII. L'isoxazolidine VI (2 g) est ajoutée à une solution d'orthoformiate d'éthyle (10 ml), d'éthylèneglycol (4 ml) et d'acide paratoluènesulfonique (40 mg). On chauffe à reflux pendant 2 heures; après isolement de la manière habituelle, on recristallise le dioxolanne VII dans le méthanol (2.2 g), F 143-144°. (Analyse C₂₀H₂₃O₃N. Calculée: C, 73.82; H, 7.12; N, 4.30. Trouvée: C, 73.59; H, 6.98; N, 4.44%).

Passage du dioxolanne IV au dioxolanne VII

Une solution de dioxolanne IV dans l'iodure de méthyle est chauffée à reflux pendant 6 heures, on purifie

* Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

le brut de la réaction sur CCM préparative, l'élution de la bande principale fournit du dioxolanne VII, identifié par son spectre IR son spectre de RMN et son point de fusion.

Hydrogénation du dioxolanne VII

Une solution du dioxolanne VII (1 g) dans du méthanol (25 ml) est hydrogéné à température et pression ordinaires en présence de palladium (catalyseur: palladium sur charbon à 5% (600 mg)).

Après 2 heures d'agitation, on filtre la solution et évapore le méthanol. On chromatographie le brut de la réaction sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 4-1 élue l'alcool XII (600 mg) qui est recristallisé dans le méthanol, F 103.5-104°. (Analyse $C_{19}H_{22}O_3$. Calculée: C, 76.48; H, 7.43. Trouvée: C, 76.60; H, 7.42%).

Benzoate XIII

On l'obtient par traitement de l'alcool XII par le chlorure de benzoyle dans la pyridine à température ordinaire, et recristallisation dans l'éther de pétrole, F 67.5-69°. (Analyse $C_{26}H_{26}O_4$. Calculée: C, 77.59; H, 6.51. Trouvée: C, 77.34; H, 6.57%).

Hydrogénation du dioxolanne III

Une solution du dioxolanne III (800 mg) dans le méthanol (20 ml) est hydrogéné à température et pression ordinaires, en présence de palladium (palladium sur charbon à 5%: 400 mg). Après 2 heures d'agitation, on filtre la solution et évapore le méthanol. On chromatographie le brut de la réaction sur gel de silice, le mélange éther de pétrole-éther 7-3 élue en même temps l'alcool XII et le dioxolanne III non hydrogéné (750 mg). On traite une fraction de ce mélange par le chlorure de benzoyle dans la pyridine à température ordinaire. On extrait de la manière habituelle et purifie sur CCM préparative. L'élution de la bande la moins polaire fournit le benzoate XIII que l'on recristallise dans l'éther de pétrole et que l'on identifie par son spectre IR de RMN et son point de fusion.

L'hydrolyse alcaline (soude méthanolique) de ce benzoate fournit l'alcool XII; recristallisé dans le méthanol, il est identique à l'échantillon obtenu par hydrogénation du dioxolanne VII.

Hydrogénation du dioxolanne IV

(a) Une solution du dioxolanne IV (250 mg) dans du méthanol (15 ml) est hydrogéné à température et pression ordinaires en présence de palladium (palladium sur charbon à 5% (200 mg)). Après 2 heures d'agitation, on filtre la solution et évapore le méthanol. On purifie le brut de la réaction sur CCM préparative, l'élution de la bande principale (la plus polaire) fournit l'aminoalcool XIV (120 mg) que l'on recristallise dans le mélange éther-méthanol, F 96.5-97.5°. (Analyse $C_{19}H_{13}O_3N$. Calculée: C, 72.82; H, 7.40; N, 4.47. Trouvée: C, 72.78; H, 7.52; N, 4.53%).

(b) *Acétate-Acétamide*. On l'obtient par traitement du β amino-alcool XIV par l'anhydride acétique dans la pyridine à température ordinaire et recristallisation du produit de la réaction dans le mélange éther-méthanol, F 139-140.5°. (Analyse $C_{23}H_{27}O_5N$. Calculée: C, 69.50; H, 6.85; N, 3.52. Trouvée: C, 69.37; H, 6.61; N, 3.52%).

(c) Une solution de l'amino-alcool XIV dans l'iodure de méthyle est chauffée à reflux. Après purification sur CCM, le produit méthylé est hydrogéné dans les conditions précédentes, après filtration et évaporation du solvant, on obtient l'alcool XII identifié par son IR et son R_f en CCM analytique, son point de fusion.

Réduction de l'isoxazolidine VI: obtention de l'alcool VIII

A une suspension d'aluminohydrure de lithium (1 g) dans l'éther anhydre (100 ml), on ajoute une solution de l'isoxazolidine VI (3 g) dans l'éther anhydre et on agite pendant 20 minutes à température ordinaire. Après isolement de la façon habituelle, on obtient l'alcool VIII. Il est recristallisé dans l'éther de pétrole (2.88 g), F 97-98°. (Analyse $C_{18}H_{21}O_2N$. Calculée: C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94. Trouvée: C, 76.50; H, 7.55; N, 4.97%).

Acétate IX

On l'obtient par traitement de l'alcool VIII par l'anhydride acétique dans la pyridine et recristallisation dans le méthanol, F 165-165.5°. (Analyse $C_{20}H_{23}O_3N$. Calculée: C, 73.82; H, 7.12; N, 4.30. Trouvée: C, 74.01; H, 7.20; N, 4.31%).

Hydrogénation de l'alcool VIII

Une solution de VIII (2.5 g) dans du méthanol (60 ml) est hydrogénée à température et pression ordinaires en présence de palladium (palladium sur charbon à 5%:1.8 g). Après 2 heures d'agitation, on filtre la solution, évapore le méthanol, et chromatographie le brut de la réaction sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 7-3 élue le diol X (1.2 g) que l'on recrystallise dans l'éther de pétrole, F 83-85°. (Analyse $C_{17}H_{20}O_2$. Calculée: C, 79.65; H, 7.86. Trouvée: C, 80.43; H, 7.83%).

Coupure du diol X

A une solution du diol X (500 mg) dans l'éthanol (10 ml), on ajoute une solution d'acide périodique (800 mg) dans l'eau (5 ml). Après 20 mn de contact, on chauffe légèrement la solution pour entraîner l'acétaldéhyde formé, que l'on piège sous forme de sa DNP, et ensuite on ajoute de l'eau et extrait de la manière habituelle. On purifie sur CCM préparative, l'élution fournit l'aldéhyde XVI (70 mg) et l'acide XI (80 mg) qui est recrystallisé dans le mélange éther-éther de pétrole. C'est la présence d'iode dans l'acide périodique utilisé qui explique les produits obtenus.

Aldéhyde XVI. F 127°. (Analyse $C_{15}H_{13}OI$. Calculée: C, 53.60; H, 3.89; I, 37.74. Trouvée: C, 53.58; H, 3.92; I, 36.89%).

Acide XI. F 154.5-155°. (Analyse $C_{15}H_{14}O_2$. Comparé à un échantillon préparé selon la méthode de Liebermann et Hartmann.¹⁵ Calculée: C, 79.62; H, 6.24. Trouvée: C, 79.65; H, 6.18%).

DNP de l'acétaldéhyde. F 160-162°. F mélange 158-160°. Comparé à un échantillon authentique F = 160-162°.

Remerciement—Les auteurs remercient le Professeur J. Levisalles pour l'intérêt qu'il a manifesté à ce travail.

REFERENCES

- ¹ a R. Huisgen, *Angew Chem* (International Edition in English) **2**, 565 (1963);
b R. Huisgen, *Ibid.* **2**, 633 (1963).
- ² R. Huisgen, *Bull. Soc. Chim.* 3431 (1965).
- ³ R. Huisgen, R. Grashey, E. Auferhaar et R. Kunz, *Chem. Ber.* **98**, 642 (1965).
- ⁴ A. Lablache-Combiér, M. L. Villaume et R. Jacquesy, *Tetrahedron Letters* 4959 (1967).
- ⁵ M. Ochiai, M. Obayashi et K. Morita, *Tetrahedron* **23**, 2641 (1967).
- ⁶ E. Winterfeldt, et W. Krohn, *Angew Chem.* (International Edition in English) **6**, 709 (1967).
- ⁷ a J. Hamer et A. Macaluso, *Chem. Revs* **64**, 473 (1964);
b G. R. Delpierre et M. Lamchem, *Quart. Revs* **19**, 329 (1965).
- ⁸ C. W. Brown, K. Marsden, M. A. Thorold Rogers, C. M. B. Tylor et R. Wright, *Proc. Chem. Soc.* 254 (1960).
- ⁹ N. A. Lebel et J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6334 (1959).
- ¹⁰ N. A. Lebel, M. E. Post et J. J. Whang, *Ibid.* **86**, 3759 (1964).
- ¹¹ R. Grashey, R. Huisgen et H. Leitermann, *Tetrahedron Letters* No. 12, 9 (1960).
- ¹² N. A. Lebel, G. M. J. Slusarczuk et L. A. Spurlock, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4360 (1962).
- ¹³ G. R. Delpierre et M. Lamchen, *Proc. Chem. Soc.* 386 (1960).
- ¹⁴ Y. Nomura, F. Furusaki et Y. Takeuchi, *Bull. Chem. Soc. Japan* **40**, 1740 (1967).
- ¹⁵ C. Liebermann et A. Hartmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **25**, 2124 (1892).
- ¹⁶ O. L. Brady et F. P. Dunn, *J. Chem. Soc.* **109**, 659 (1916);
K. V. Auwers et B. Ottens, *Chem. Ber.* **57**, 446 (1924).
- ¹⁷ L. Semper et L. Lichtenstadt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **51**, 928 (1918).