

CYCLOADDITION DIPOLAIRE 1,3 SUR DES COMPOSES A LIAISON ETHYLENIQUE ACTIVEE - XVII

ADDITION DES NITRONES AUX OLEFINES α,β -DISUBSTITUEES; STEREOCHIMIE DES ISOXAZOLIDINES OBTENUES

M. JOUCLA

Laboratoire de recherches du S.E.A.R.A., rue Fonteneau, 49-ANGERS

D. GRÉE et J. HAMELIN

Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, U.E.R. Structure et Propriétés de la Matière. Université de Rennes, B.P. 25 A, 35031 RENNES-FRANCE

(Received in the UK 8 March 1973; Accepted for publication 16 March 1973)

Résumé— Afin d'étudier les différents facteurs qui gouvernent l'orientation de la cycloaddition dipolaire 1,3 et le mode d'approche du dipolarophile par le dipôle, l'addition de deux nitrones à diverses oléfines α,β -disubstituées a été réalisée. La C,N-diphényl nitronne conduit à deux isoxazolidines épimères alors que la C-benzoyl N-phényl nitronne donne un seul hétérocycle. La détermination de la stéréochimie des isoxazolidines obtenues permet de préciser le mode d'approche des deux entités réactionnelles.

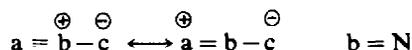
Abstract— The addition of nitrones to various disubstituted olefine has been achieved, in order to discuss the different factors which determine the orientation of the 1,3 dipolar cycloaddition, and the way in which the two partners approach one another. The C,N-diphenyl nitronne leads to two epimeric isoxazolidines, but the C-benzoyl N-phenyl nitronne gives only one heterocycle. The determination of the stereochemistry of the resulting isoxazolidines allows the way in which the dipole is approaching the dipolarophile to be discerned.

La cycloaddition dipolaire 1,3 présente un certain nombre de caractéristiques; il s'agit d'une cis addition^{1,2} concertée qui suit les règles de Woodward et Hoffmann³ (réaction $4\pi_s + 2\pi_s$ permise thermiquement). Si ces caractéristiques sont bien établies, l'étude de la réaction soulève encore actuellement divers problèmes, en particulier du point de vue de l'orientation de l'addition⁴ et de la stéréochimie de l'approche du dipolarophile par le dipôle. L'étude de ce dernier point, déjà abordée dans notre laboratoire^{5,6} semble constituer une méthode susceptible d'apporter des précisions intéressantes pour le mécanisme de la réaction.

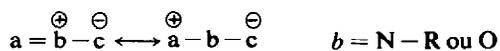
Il est admis que le dipôle (4 électrons π) et le dipolarophile (2 électrons π) s'approchent dans deux plans parallèles. Pour un dipôle donné I, dont le carbone terminal sp^2 est diastéréogène et une oléfine de configuration donnée (par exemple Z), il existe deux modes d'approche, *endo* et *exo*, conduisant à deux hétérocycles épimères A et B. Avec le dipôle isomère II on peut également observer deux modes d'approche différents. L'hétérocycle A peut donc résulter soit d'une approche *endo* par le dipôle I, soit d'une approche *exo* par le dipôle isomère II.

Ce problème a été peu étudié jusqu'à présent. En effet, il est généralement difficile de connaître la

stéréochimie du dipôle au moment de l'approche. Les dipôles de la classe I (comme les diazoalcanes) qui possèdent une double liaison dans la forme



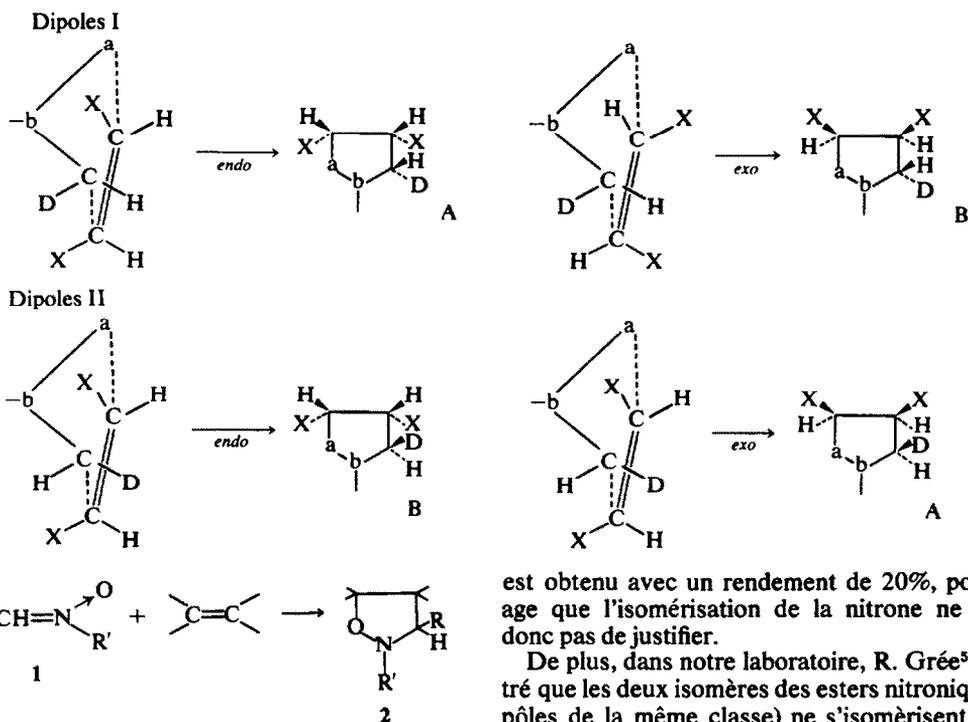
limite à sextet⁷ sont linéaires à l'état fondamental et se coudent seulement lors de l'addition. Il est donc impossible dans ce cas de connaître la configuration du dipôle au moment de l'approche. Par contre les dipôles de la classe II, qui présentent une simple liaison dans la forme limite à sextet, ont



une structure coude. Il n'est cependant pas toujours possible de connaître leur configuration et de plus une isomérisation du dipôle est susceptible d'intervenir dans les conditions de la réaction.

Les nitrones, dipôles de la classe II, de formule générale 1 se sont révélés intéressants pour l'étude de ces problèmes d'approche. Leur addition aux oléfines conduit aux isoxazolidines 2.

Ces dipôles présentent une configuration E dans l'état fondamental.¹ Boyle *et al*⁷ ont évalué à l'aide de la RMN ΔG^\ddagger relatif à la rotation autour de la liaison C = N de la N-éthylcyclohexylnitronne (23.2

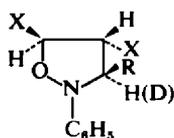


kcal/mole à 180°). Cette dernière évaluation conduit les auteurs⁷ à estimer que l'isomérisation (E) → (Z) de la C-phényl N-méthyl nitronne est possible dans les conditions de la cycloaddition au norbornène (85°, durant 6 jours) puisque ΔG^* pour cette réaction est de 29.6 kcal/mole à 85°. Ils concluent que l'isomérisation du dipôle est responsable de la formation des deux isoxazolidines épimères. Cet argument nous paraît discutable. En effet, les conclusions tirées de la comparaison des valeurs de ΔG^* relatives, d'une part à l'isomérisation de la nitronne, et, d'autre part, à la cycloaddition semblent aléatoires étant donné que les énergies libres d'activation sont déterminées à des températures très différentes (180° et 85°). Lors des additions que nous avons étudiées, une isomérisation de la nitronne paraît exclue, en particulier lorsque les additions sont effectuées à la température ambiante, compte tenu de la valeur $\Delta G^*_{120^\circ} = 27.5$ kcal/mole calculée pour la barrière d'isomérisation de la C,N-diphényl nitronne.⁸ En effet, à la température ambiante, cette barrière ne peut être que plus élevée et la valeur 27.5 kcal/mole est certainement minimale. Dans ces conditions, en supposant que l'isomère Z réagisse suffisamment vite (de sorte que sa concentration instantanée soit nulle) et qu'il conduise à une isoxazolidine, l'isomère E donnant l'isoxazolidine épimère, le calcul montre qu'après quatre jours de réaction avec le fumarate de méthyle à 20° le rendement en isoxazolidine résultant de l'addition de la nitronne Z ne devrait pas dépasser 0.8%. L'expérience montre que cet hétérocycle

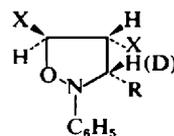
est obtenu avec un rendement de 20%, pourcentage que l'isomérisation de la nitronne ne permet donc pas de justifier.

De plus, dans notre laboratoire, R. Grée⁵ a montré que les deux isomères des esters nitroniques (dipôles de la même classe) ne s'isomérisent pas au cours de la cycloaddition. Dans ces conditions, l'isomérisation de la nitronne étant exclue, la connaissance de la stéréochimie des isoxazolidines, permettra de connaître celle de l'approche. Jusqu'à présent, la stéréochimie des isoxazolidines résultant de l'addition de nitrones à diverses oléfines a été étudiée uniquement à l'aide de la RMN en utilisant la relation $J_{cis} > J_{trans}$ pour deux protons vicinaux. Un certain nombre de travaux a montré que ce critère est souvent mis en défaut dans les cycles à cinq chaînons.^{9,10} Pour les isoxazolidines que nous avons étudiées, nous nous sommes attachés dans la majorité des cas à la détermination de la configuration relative des trois atomes de carbone cycliques, d'une manière non ambiguë. Ces déterminations ont été réalisées (a) en utilisant une propriété caractéristique des cycles saturés à cinq chaînons^{11,12} à savoir; le groupement ester méthylique en *cis* d'un phényle a son signal CO_2CH_3 déplacé vers les champs forts en RMN ($\delta = 3.40$ à 3.00 ppm), (b) en attribuant des déplacements chimiques aux différents protons par deutériation. On obtient ainsi de façon certaine les différentes valeurs des constantes de couplage qui dans certains cas sont caractéristiques, et (c) en réalisant des expériences d'épimérisation qui permettent des corrélations de configuration entre différentes isoxazolidines.

Nous avons repris et complété certains travaux de la littérature relatifs aux oléfines α, β -disubstituées, en étudiant l'addition des nitrones 3a et 3b aux maléate et fumarate de méthyle, au fumaronitrile, à l'anhydride maléique, aux cinnamates de



- 8a: (R = C₆H₅, X = CO₂Me)
 8b: (R = C₆H₅CO, X = CO₂Me)
 8c: (R = C₆H₅, X = CN)
 8d: (R = C₆H₅CO, X = CN)



- 9a: R = C₆H₅, X = CO₂Me

Dans les mêmes conditions 3b conduit à une seule isoxazolidine 8b avec un rendement quantitatif.

Le déplacement chimique de H₅ reste sensiblement le même pour 8a, 9a et 8b et la constante 2-4 Hz peut ainsi être attribuée à J_{3,4}, cette faible valeur suggère que les protons H₃ et H₄ de 8b sont en *trans*. La nitroène 3a et le fumaronitrile en quantité équimoléculaire dans le benzène à l'ébullition donnent quantitativement l'isoxazolidine 8c. Dans les mêmes conditions 3b conduit à l'isoxazolidine 8d (Rdt = 100%). La comparaison des constantes de couplage des protons cycliques entre 8a et 8c permet d'attribuer à ce dernier une configuration *trans* pour H₃ et H₄. J_{3,4} = 1.4 Hz indique que H₃ et H₄ sont en *trans* pour 8d.

Addition des nitrones 3a et 3b aux oléfines de la série cinnamique

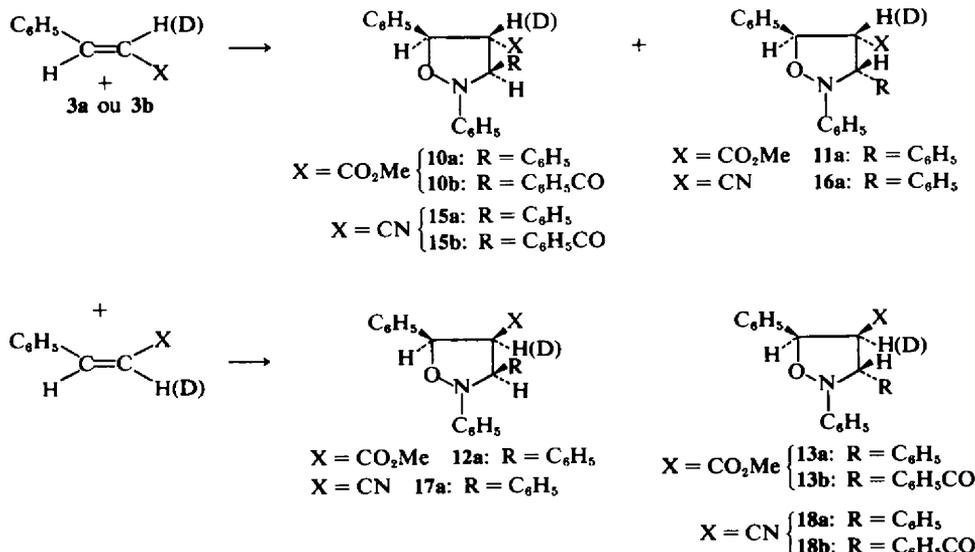
Texier¹⁴ a montré que les ylures d'azométhine s'additionnent aux cinnamates de méthyle et cinnamonitrile Z suivant les deux orientations possibles alors que l'addition aux isomères E est unidirectionnelle. Il convenait de voir si cette propriété était spécifique des ylures d'azométhine, ou si le même phénomène était observé avec les autres dipôles de la même classe et en particulier les nitrones. La synthèse de ces deux oléfines Z deutériées en α nous a permis de montrer que l'addition à l'un et à l'autre des isomères géométriques

était unidirectionnelle et donc d'éliminer l'éventualité d'un comportement caractéristique de la classe des dipôles du point de vue de l'orientation de l'addition.

Nous avons réalisé l'addition des nitrones 3a et 3b aux oléfines de la série cinnamique et nous nous sommes attachés comme dans la série précédente à la détermination rigoureuse de la stéréochimie des isoxazolidines obtenues.

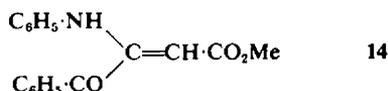
L'addition du nitroène 3a aux cinnamates de méthyle Z et E est réalisée dans le benzène à l'ébullition, sous azote, les réactifs étant en proportions équimoléculaires. L'addition à l'oléfine E conduit au mélange des isoxazolidines 10a et 11a avec un rendement quantitatif après 48 h de réaction. Avec l'isomère Z l'addition est plus lente et le rendement global de 12a et 13a est de 70% après le même temps. Les caractéristiques de RMN de ces isoxazolidines sont rassemblées dans le tableau. L'utilisation d'oléfines deutériées permet de montrer que l'orientation est unique (disparition des signaux de H₄, singulets élargis pour H₃ et H₅).

L'addition de la nitroène 3a deutériée permet la détermination du déplacement chimique de H₃. Pour les composés 10a et 11a les protons H₄ et H₅ sont nécessairement en *trans*. Le déplacement chimique 3-13 ppm du méthyle de l'ester de 11a est significatif de sa position *cis* par rapport au phényle en 3, ces mêmes groupements sont donc en *trans* pour 10a.



La stéréochimie de **12a** et **13a** est établie de la manière suivante; **12a** traitée par le méthylate de sodium 2N, donne uniquement **10a**; si la réaction est effectuée dans CH_3OD seul le proton H_4 de **12a** est remplacé par un deutérium, la réaction s'accompagne donc d'une épimérisation du carbone 4. Traitées dans les mêmes conditions les isoxazolidines **10a**, **11a** et **13a** ne sont pas transformées.

Dans les mêmes conditions qu'avec **3a**, **3b** donne avec chaque isomère une seule isoxazolidine; **10b** à partir du cinnamate E et **13b** à partir de l'isomère Z. Les caractéristiques RMN de ces composés figurent au Tableau. Les faibles valeurs 3.2 et 3.5 Hz sont attribuées à $J_{3,4}$ *trans*. La stéréochimie de **10b** et **13b** en découle. Il faut remarquer que les rendements en isoxazolidines **10b** et **13b** sont au maximum de 70% par suite de l'évolution de ces composés dans le milieu réactionnel, évolution qui conduit à l'énamine **14** accompagnée d'aldéhyde benzoïque. Cette fragmentation des isoxazolidines fera l'objet d'une étude particulière dans un prochain mémoire.



L'addition du nitrone **3a** aux cinnamonnitriles α -deutériés permet de démontrer l'unicité du sens de l'addition. Les caractéristiques de RMN des isoxazolidines obtenues figurent au Tableau. Les déplacements chimiques des protons H_3 et H_4 sont attribués après addition de nitrone deutériée. La stéréochimie des isoxazolidines est déterminée d'une part en comparant leurs constantes de couplage et celles des isoxazolidines dérivées des cinnamates de méthyle (Tableau) et d'autre part en effectuant des expériences d'épimérisation. **17a** donne bien **15a** comme attendu et **18a** reste inchangée. L'orientation de l'addition est déterminée comme dans le cas du cinnamate.

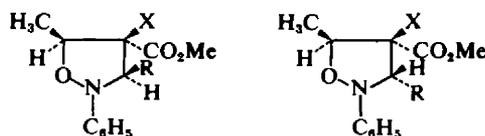
Chaque isomère du cinnamonnitrile, avec la nitrone **3b**, conduit à une seule isoxazolidine dont la stéréochimie est attribuée à l'aide des constantes de couplage; **15b** pour l'isomère E et **18b** pour le Z. Les résultats figurent au Tableau. L'addition est plus rapide avec le cinnamonnitrile E mais en aucun cas elle n'est quantitative; on observe un rendement maximum de 40% après 48 h de réaction, après 8 jours les signaux correspondants à l'isoxazolidine ont disparu. Avec l'isomère Z le maximum de 10% est atteint après 9 h de réaction,

les faibles rendements résultent d'une fragmentation des isoxazolidines analogue à celle observée pour **10b** et **13b**.

L'addition de C,N-diphényl nitrone **3a** au β -nitrostyrène E conduit au mélange des isoxazolidines **19a** (85%) et **20a** (15%) lorsque la réaction est effectuée à l'ébullition du benzène. Contrairement à ce qui est observé avec le fumarate de méthyle, la réaction à température ambiante conduit au mélange de **19a** (70%) et **20a** (30%), ce mélange porté à l'ébullition du benzène donne à nouveau 85/15 ce qui met en évidence le contrôle thermodynamique de la réaction à température élevée et cinétique à température ambiante. Les caractéristiques de RMN de ces isoxazolidines figurent au Tableau. L'addition au β -nitrostyrène deutérié en α permet d'identifier les signaux attribuables au proton H_5 . Nous avons attribué la valeur la plus faible (4 Hz) à $J_{3,4}$ *trans* pour **19a** et $J_{3,4} = 9.6$ Hz à un couplage *cis* pour **20a**.

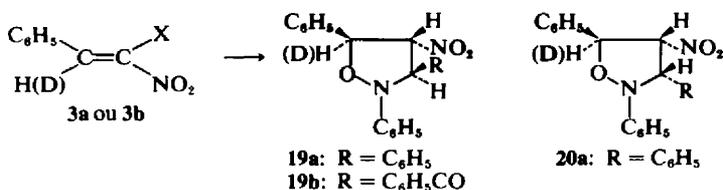
Comme dans les cas déjà étudiés la C-benzoyl N-phényl nitrone **3b** conduit quantitativement à la seule isoxazolidine **19b** ($J_{3,4} = 1.6$ Hz et $J_{4,5} = 6.2$ Hz).

L'addition des nitrones **3a** et **3b** au crotonate de méthyle, déjà réalisée par Huisgen *et al*¹³ conduit au mélange des deux épimères **21a** et **22a** dans lequel le composé majoritaire présente les signaux de RMN suivants; $\delta\text{H}_5 = 4.30$ (m); δH_4 (dd) = 3.02; $\delta\text{H}_3 = 5.06$ (d) $\delta\text{CO}_2\text{CH}_3 = 3.58$ avec $J_{4,5} = 8.7$ Hz et $J_{3,4} = 6.9$ Hz. Les auteurs précédents discutant les valeurs des constantes de couplage attribuent à ce composé prépondérant la formule **22a** (H_3 et H_4 en *cis*) ce qui implique que l'ester et le phényle soient en *cis*. Cet épimère doit donc présenter le CH_3 du groupement ester le plus blindé, or le déplacement chimique du méthyle de l'ester du deuxième épimère est 3.13 ppm, et de plus pour ce second composé $J_{3,4} = 9.0$ Hz. De ce fait, il nous semble plus logique d'attribuer au composé majoritaire la structure **21a** avec $J_{3,4} = 6.9$ Hz (*trans*). Avec la nitrone **3b** l'isoxazolidine **21b** est obtenue.¹⁵



21a: R = C_6H_5 (90%)
21b: R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$

22a: R = C_6H_5 (10%)



19a: R = C_6H_5
19b: R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$

20a: R = C_6H_5

Tableau*

	$\delta(\text{CO}_2\text{Me})_3$	$\delta(\text{CO}_2\text{Me})_4$	δH_3 (d)	δH_4 (dd)	δH_5 (d)	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$
4a	3.69	3.06	5.05	4.05	4.80	8.7 (cis)	7.1 (cis)
5a	3.63	3.60	4.99	3.79	5.04	8.1 (trans)	7.8 (cis)
6a	—	—	4.62	3.92	5.10	9.0 (cis)	7.8 (cis)
7a	—	—	5.38	3.92	5.10	1.2 (trans)	7.8 (cis)
5b	3.55	3.49	5.68	4.30	5.05	6.0 (trans)	8.0 (cis)
7b	—	—	6.08	4.70	5.10	0.6 (trans)	8.1 (cis)
8a	3.78	3.65	4.77	4.00	5.10	6.4 (trans)	4.8 (trans)
9a	3.71	3.47	5.07	4.05	5.25	8.6 (cis)	7.8 (trans)
8b	3.82	3.50	5.75	4.60	5.22	2.4 (trans)	5.2 (trans)
8c	—	—	4.78	4.38	5.95	6.4 (trans)	2.9 (trans)
8d	—	—	6.52	5.05	5.53	1.4 (trans)	5.1 (trans)

	$\delta\text{CO}_2\text{Me}$	δH_3 (d)	δH_4 (dd)	δH_5 (d)	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	% relatifs
10a	3.52	5.25	3.61	5.41	6.7 (trans)	8.7 (trans)	95
11a	3.13	4.94	a	5.75	b	b	≤ 5
12a	3.03	5.20	4.15	5.45	7.6 (cis)	5.0 (cis)	50
13a	3.11	4.98	3.79	5.67	6.8 (trans)	8.1 (cis)	50
10b	3.50	5.87	4.47	5.28	3.2 (trans)	7.7 (trans)	100
13b	3.02	5.60	3.85	5.66	3.5 (trans)	5.6 (cis)	100
15a	—	5.13	3.48	5.33	7.5 (trans)	8.8 (trans)	95
16a†	—	—	—	—	—	—	5
17a	—	5.06	3.99	5.27	7.4 (cis)	5.4 (cis)	63
18a	—	4.66	3.68	5.50	5.0 (trans)	6.8 (cis)	37
15b	—	5.82	4.56	5.20	2.8 (trans)	7.8 (trans)	
18b	—	5.41	4.09	5.56	4.5 (trans)	6.5 (cis)	
19a	—	5.57	5.23	5.72	4.0 (trans)	5.6 (trans)	
20a	—	4.92	5.35	6.05	9.6 (cis)	7.2 (trans)	
19b	—	6.22	6.33	5.57	1.6 (trans)	6.2 (trans)	

*Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne, les constantes de couplage sont exprimés en Hz, les échantillons sont en solution dans CDCl_3 .

(d) doublet (dd) double doublet.

a—Concentration trop faible pour une détermination précise compte tenu de la multiplicité du signal.

b—Mesure de J impossible pour la raison a.

†Le spectre révèle comme dans le cas du cinnamate (E), en plus de 15a l'existence d'un second composé qui pourrait être 16a mais la faible concentration ne permet pas son identification.

Conclusion

L'addition des nitrones 3a et 3b aux oléfines α, β -disubstituées est unidirectionnelle. La connaissance de la stéréochimie des isoxazolidines permet de connaître dans chaque cas le mode d'approche.

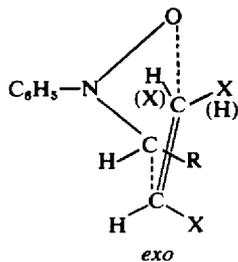
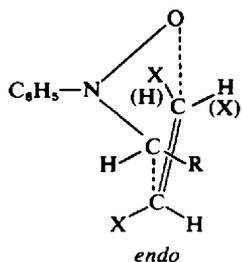
Avec la nitrone 3a, on observe la formation des deux isoxazolidines épimères suivant les deux modes d'approche *endo* et *exo* de l'oléfine par la

nitronne de configuration *trans*, le mode d'approche *endo* étant généralement majoritaire. Avec la nitrone 3b une seule isoxazolidine est obtenue selon un mode d'approche *endo* unique. Les calculs théoriques effectués sur ces dipôles et ces oléfines mettent en évidence l'importance des interactions secondaires d'orbitales frontières, ces résultats seront discutés dans un mémoire ultérieur.

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les composés pour lesquels le mot *Analyse* est suivi d'une formule moléculaire explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule $\pm 0.2\%$ au plus. Les spectres de RMN sont enregistrés à 100 MHz sur un appareil JEOL-JNM 4H100 ou à 60 MHz sur un appareil VARIAN T 60. Les points de fusion sont déterminés au banc Kofler.

Nitronne 3a préparée selon.¹⁶ 3a deutériée est préparée par la même méthode à partir d'aldéhyde benzoïque deutériée.¹⁷ Nitronne 3b préparée selon Krohnke et Bor-



ner.¹⁸ β -Nitrostyrène préparé par l'addition de l'aldéhyde benzoïque deutérié ou non sur le nitrométhane.¹⁹ Le cinnamate de méthyle Z et les cinnamitriles E et Z ont été préparés suivant une méthode décrite par Texier.¹⁴

Synthèse des isoxazolidines

Toutes les additions décrites sont effectuées avec des quantités équimoléculaires de nitrones et d'oléfines. *Isoxazolidines 4a* et *5a*. Une solution de 0.01 mole de maléate de méthyle et 0.01 mole de nitrone *3a* dans 50 cm³ de benzène anhydre est maintenue à 80° durant 48 h. On obtient quantitativement le mélange des isoxazolidines *4a* (10%) et *5a* (90%). Au réfrigérateur, *5a* précipite. F = 70° (Rdt 60% après recristallisation dans l'éthanol). Analyse C₁₀H₁₀NO₃. L'isoxazolidine *4a* n'a pas été purifiée. *Isoxazolidine 5b*, déjà préparée par Huisgen et al.¹³ F = 102° rendement quantitatif. *Isoxazolidines 6a*, *7a*; l'addition de la nitrone *3a* à l'anhydride maléique à déjà été réalisée par Huisgen et al.¹³ qui obtiennent après une réaction violente une seule isoxazolidine avec un rendement de 49%. Nous avons repris cette expérience de deux manières: la réaction est effectuée en solution dans CDCl₃ dans un tube à échantillon et suivie à l'aide de la RMN, elle est totale en 2 h à température ambiante et le spectre révèle l'existence de *6a* (55%) et *7a* (45%). L'expérience suivante est alors réalisée. On ajoute goutte à goutte, à l'abri de la lumière et sous azote une solution étherée de nitrone (3.94 g dans 100 cm³ de solvant) à une solution de 1.96 g d'anhydride maléique dans 300 cm³ d'éther anhydre refroidis à +5°. Le mélange est abandonné une heure à 5° puis le solide essoré. On obtient ainsi 2.10 g de *6a* qui après recristallisation dans le chloroforme fond à 202° avec décomposition (Rdt 35%) et noircit très rapidement à la lumière et à l'air. La solution étherée restante contient *7a* (73%) caractérisé à l'aide de la RMN et *6a* (27%). *Isoxazolidine 7b*: dans les mêmes conditions, l'addition de *3b* à l'anhydride maléique est quantitative en 30 min, seul *7b* est obtenu. Ce composé est uniquement caractérisé à l'aide de la RMN.

Ouverture des isoxazolidines 6a, *7a* et *7b*—150 mg de *6a* sont agités avec 250 cm³ de bicarbonate de sodium N. Après dissolution totale on acidifie par HCl et on éproue à l'éther. Après séchage sur Na₂SO₄, on ajoute une solution étherée de diazométhane en léger excès. L'évaporation du solvant donne un résidu huileux dont le spectre RMN est superposable à celui de *4a*. Avec l'isoxazolidine *7a* on procède ainsi, la solution étherée contenant 73% de *7a* et 27% de *6a* est traitée de la même manière au bicarbonate, puis au diazométhane et après évaporation du solvant, le spectre de RMN révèle les signaux caractéristiques de *4a* et *5a* dans les proportions 27 et 73%. De la même manière *7b* conduit quantitativement à *5b*.

Isoxazolidines 8a et *9a*—la nitrone *3a* et le fumarate de méthyle en solution dans le benzène, soit à l'ébullition durant 6 h, soit à la température ambiante pendant 2 jours, donnent le mélange des isoxazolidines *8a* et *9a* dans les proportions 80:20, avec un rendement quantitatif. Après évaporation du solvant, *9a* cristallise, F = 118° (éthanol). Analyse, C₁₀H₁₀NO₃. Le composé *8a* est uniquement caractérisé à l'aide de la RMN.

Isoxazolidine 8b—0.01 mole de nitrone *3b* et 0.01 mole de fumarate de méthyle en solution dans le benzène, conduisent après 1 h d'ébullition à l'isoxazolidine *8b* avec un rendement quantitatif F = 96°.¹⁵

Isoxazolidines 8c et *8d*—elles sont préparées par addition de *3a* ou *3b* au fumaronitrile. Avec *3a* la réaction est

quantitative après 4 h à l'ébullition du benzène, on obtient *8c*. Avec *3b* la réaction est totale en 1 h. *8c*: F = 148° (éthanol) analyse C₁₁H₁₃N₃O; *8d* F = 160° (éthanol), analyse C₁₀H₁₃N₃O₂.

Isoxazolidines 10a et *11a*—*3a* et cinnamate de méthyle E (48 h à l'ébullition du benzène) conduisent avec un rendement quantitatif au mélange huileux de *10a* (95%) et *11a* (5%) qui n'a pas été purifié.

Isoxazolidines 12a et *13a*—dans les mêmes conditions que pour *10a* et *11a* après 48 h il reste 30% de cinnamate de méthyle Z n'ayant pas réagi. Si l'on augmente la durée de réaction, elle n'évolue plus et la quantité (ainsi que les proportions relatives) de *12a* et *13a* ne varie pas. *12a* moins soluble dans l'éther peut être obtenu pur (F = 150°, méthanol). Après séparation de *12a*, le résidu solide fond à 98° (éthanol), il est constitué du mélange *12a* (50%) *13a* (50%). Analyse C₂₂H₂₁NO₃.

Isoxazolidine 10b—*3b* et le cinnamate de méthyle E conduisent après 24 h à l'ébullition du benzène à 70% de *10b*. Au delà de 24 h de réaction le pourcentage de *10b* décroît et la RMN montre l'apparition des signaux correspondants à l'énamine *14*. Après 8 jours, *10b* a complètement disparu au profit de *14*. L'évaporation du solvant 24 h après le début de la réaction permet d'isoler *10b*, F = 114° (éthanol). Analyse C₂₄H₂₁NO₄.

Isoxazolidine 13b—dans les mêmes conditions que celles décrites pour *10b*, la réaction est plus lente et après 4 jours la RMN révèle l'existence de *13b* + *14* et du cinnamate de méthyle restant. *13b* est uniquement caractérisé en RMN et n'a pu être isolé.

Isoxazolidines 15a et *16a*—après 48 h à l'ébullition du benzène, le cinnamitrile E et *3a* conduisent à la formation de 78% du mélange de *15a* et *16a*. Du mélange réactionnel *15a* cristallise F = 105° (méthanol). Analyse C₂₂H₁₈N₂O. Le spectre RMN du mélange restant après séparation de *15a* révèle outre le cinnamitrile de départ et la nitrone *3a*, l'existence d'un autre composé qui pourrait être l'isoxazolidine *16a* dans la proportion d'environ 5%.

Isoxazolidines 17a et *18a*—l'addition de *3a* à l'isomère Z du cinnamitrile est plus lente, et après 9 jours à l'ébullition du benzène, le mélange *17a* + *18a*, (63% + 37%) est obtenu avec un rendement de 70%. Par cristallisation fractionnée on isole *17a* (composé majoritaire) F = 167 (méthanol). Analyse C₂₂H₁₈N₂O.

Isoxazolidines 15b et *18b*—Les réactions entre les cinnamitriles et *3b* sont incomplètes. Avec l'isomère E le rendement passe par un maximum de 40% de *15b* formée après 48 h à l'ébullition du benzène. Avec l'isomère Z le maximum de *18b* formée est de 10% après 9 h. Dans les deux cas une augmentation de la durée de réaction conduit à une disparition des signaux de RMN caractéristiques des isoxazolidines *15b* et *18b* qui n'ont pas été isolées.

Isoxazolidines 19a, *20a* et *19b*—l'addition de *3a* au β -nitrostyrène est complète après 48 h à l'ébullition du benzène. Le mélange huileux de *19a* et *20a* est caractérisé par RMN. Avec *3b* l'addition est totale après 6 h et l'isoxazolidine *19b* huileuse est caractérisée à l'aide de la RMN.

Epimérisation des isoxazolidines par le méthylate de sodium 2N

Les isoxazolidines (10⁻² mole) sont ajoutées à une solution de méthylate de sodium 2N dans 20 cm³ de méthanol anhydre. Après 24 h à température ambiante le milieu réactionnel est étendu d'eau (environ 100 cm³), neutralisé par HCl 1:3 et extrait à l'éther. Après séchage sur Na₂SO₄,

et évaporation de l'éther, le résidu brut est analysé par RMN.

Dans le cas particulier de l'épimérisation de **12a** et **10a**, l'expérience suivante a également été réalisée: 1 g de sodium est ajouté à 20 cm³ de CH₃OD. Après réaction du sodium, on introduit 500 mg de **12a**. Au bout de 24 h cette solution est versée dans 40 cm³ d'eau lourde et on épuise à l'éther anhydre. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation de l'éther, le spectre RMN met en évidence la transformation de **12a** en **10a** pour laquelle H₄ est remplacé par D.

BIBLIOGRAPHIE

¹R. Huisgen, *Angew. Chem., Internat. Edit.*, **2**, 565 (1963).

²R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **35**, 2291 (1968).

³R. B. Woodward et R. Hoffmann, "The conservation of Orbital Symmetry", Verlag Chemie (1970).

⁴(a) J. Bastide, N. El Ghandour et O. Henri-Rousseau, *Tetrahedron Letters*, 4225, (1972); (b) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8953, (1972).

⁵R. Grée et R. Carrié, *Tetrahedron Letters*, 4117 (1971) et références citées.

⁶F. Texier, Thèse, Rennes (1970).

⁷L. W. Boyle, M. J. Peagram et G. H. Whitham, *J. Chem. Soc.*; (B), 1728 (1971).

⁸H. Herman, R. Huisgen et H. Mader, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1779 (1971).

⁹F. Texier, J. Jaz et R. Carrié, *C.R. Acad. Sci., Paris*, **269C**, 646 (1969).

¹⁰J. J. Pommeret et A. Robert, *Tetrahedron*, **27**, 2977 (1971).

¹¹F. Texier et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim. France*, 4119 (1971).

¹²J. Hamelin, Thèse, Rennes (1968).

¹³R. Huisgen, R. Grashey, H. Seidl et H. Hauck, *Chem. Ber.*, **101**, 2548 (1968).

¹⁴F. Texier et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim. France*, 2373 (1971).

¹⁵R. Huisgen, H. Hauck, H. Seidl et M. Burger, *Chem. Ber.*, **102**, 117 (1969).

¹⁶O. H. Wheeler et D. H. Gore, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3363 (1956).

¹⁷K. B. Wiberg, *Ibid*, **76**, 5371 (1954).

¹⁸F. Krohnke et E. Borner, *Chem. Ber.*, **69**, 2009 (1936).

¹⁹*Organic Syntheses*, Coll. Vol. I, John Wiley and Sons, New York, 413 (1956).