

CONDENSATION DU CYANOACÉTATE D'ÉTHYLE SODÉ SUR LES SELS D'IMINOETHERS CYCLIQUES SYNTHESE DIRECTE DE DÉRIVÉS D'OXAZEPINE-1,4 ONE-7†

M. DREME, S. BRUNEL, M. F. LLAURO et P. LE PERCHEC*
CNRS—Laboratoire des Matériaux Organiques, BP 24-69390 Vernaison, France

J. GARAPON et B. SILLION
Institut Francais du Pétrole (C.E.D.I.), BP 3-69390 Vernaison, France

(Received in France 24 November 1982)

Résumé—Le cyanoacétate d'éthyle sodé réagit exclusivement en position 2 des alkyl (aryl)-2 oxazolium-1,3 trifluorométhanesulfonates 2. Une voie de synthèse spécifique d'une série d'alkyl(aryl)-5 cyano-6 dihydro-2,3 oxazepine-1,4 ones-7 3 est décrite. L'agrandissement de cycle a lieu au niveau de l'oxazolidine intermédiaire. Les facteurs structuraux favorables à cette synthèse sont examinés.

Abstract—Sodium ethylcyanoacetate was found to react exclusively at the 2-position of trifluoromethanesulfonate 2-alkyl(aryl) 1,3-oxazolium salts 2. In most cases, the reaction leads specifically to a new series of 5-alkyl(aryl) 6-cyano 2,3-dihydro 1,4-oxazepine 7-ones 3. This efficient one-step ring-enlargement process occurs at the oxazolidine stage. Structural parameters affecting the scope and limitations of this condensation are discussed.

La condensation des sels d'iminoéthers cycliques sur les hétéronucléophiles a été abondamment illustrée dans la littérature,¹⁻⁶ cependant que celle des carbanions est peu développée.⁷ Nous avons récemment décrit les types de produits susceptibles de se former au cours de la condensation du sel de trifluorométhane sulfonate de N-méthyl phényl-2 oxazolium avec divers carbanions fonctionnels. Ces produits correspondent à deux réactions dirigées respectivement sur les sites carbonés C₂ et C₃ des sels d'iminoéthers⁸ (Schéma 1).

Le présent mémoire décrit les résultats obtenus dans la condensation du cyanoacétate d'éthyle sodé avec divers sels d'iminoéthers.^{2a-h} Il en découle une

voie de synthèse originale des dihydro-2,3 alkyl(aryl)-5 cyano-6 oxazepine-1,4-ones-7 dont quelques rares analogues sont connus dans la littérature.^{9a-c}

Condensation des sels d'iminoéthers 2 et du cyanoacétate d'éthyle sodé

Les iminoéthers cycliques 1 différemment substitués en positions 2, 4 et 5 ont été préparés selon des méthodes connues qui mettent en réaction des nitriles ou des acides carboxyliques avec respectivement l'éthanolamine (oxazolines) et la propanolamine (dihydro-oxazines)¹⁰ ou l'isomérisation acido-catalysée d'acylaziridine.¹¹ L'action du trifluorométhane sulfonate de méthyle donne accès quantitativement aux sels 2, stables sous forme cyclique dans une large gamme de température du fait de l'inertie nucléophile de l'anion triflate.

† Cette publication constitue une partie de la thèse de Doctorat d'Etat de M. Dreme.

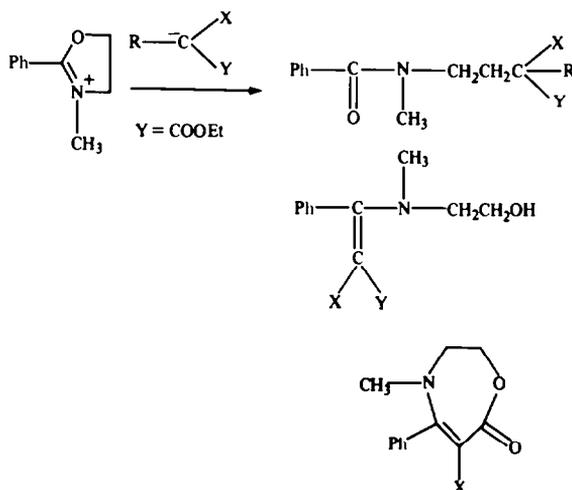


Schéma 1.

La condensation du cyanoacétate d'éthyle sodé sur les sels **2** est immédiate à température ambiante en opérant par addition directe d'un équivalent de sel **2** dissous dans le THF à une suspension du carbanion (1.2 équivalent), lui-même engendré à l'aide d'hydrure de sodium. Les sels d'aryl-2 oxazolinium (**a**, **b**, **c**) illustrent la spécificité de la condensation avec formation d'un produit unique dont les caractéristiques spectrales IR, RMN, MS et l'examen radio-cristallographique¹² établissent clairement les structures d'aryl-5 cyano-6 dihydro-2,3 oxazepine-1,4 ones-7 (**3a**, **b**, **c**) (Schéma 2).

Les sels d'alkyl-2 oxazolinium **2f** ($R_1 = C_9H_{19}$) et **2e** ($R_1 = CH_3$) conduisent également aux hétérocycles **3** avec cependant des rendements plus modestes (**3f**, 57%; **3e**, 20%). La condensation du cyanoacétate d'éthyle sodé sur le sel de nonyl-2 oxazolinium **2f** conduit à isoler de plus, 3% du composé issu de l'attaque en C_5 ¹⁴ et 30% de N-méthyl N-(hydroxy-2)éthyl décylamide **4f**. **4f** n'a pas pour origine l'hydrolyse du sel de départ susceptible d'être encore présent dans le milieu après condensation du carbanion. En effet, le spectre RMN (H^1) du produit brut de la réaction, avant hydrolyse, montre la disparition complète des protons méthyléniques caractéristiques du cycle dans le sel **2f** (deux multiplets situés à 4.3–4.8 et 5.1–5.5 ppm) et l'on note, par contre, l'apparition d'un massif équivalent de quatre

protons à $\delta = 3.6$ – 3.9 ppm, caractéristique des composés d'ouverture du cycle.

Le comportement de **2e** ($R_1 = CH_3$) est plus complexe, **3e** est difficilement extrait par chromatographies répétées sur colonne d'un mélange de plusieurs composés non identifiés.

La gem-disubstitution en 5 du sel de la phényl-2 oxazolone **2g** (Schéma 3) oriente régiosélectivement l'alkylation en C_2 malgré le net caractère de charge positive induit par les deux groupes gem-diméthyle en C_5 (voir Tableau des valeurs RMN C^{13}). Dans ce cas, le dérivé hétérocyclique **3g** n'est pas formé, et l'on isole avec 80% de rendement deux produits **4g** et **5g** dans une proportion 1:15 (Schémas 2, 3).

5g présente en IR des bandes d'absorption à 3465, 2195, 1678, 1528 cm^{-1} , caractéristiques des fonctions –OH, –CN, COOEt et de la double liaison conjuguée; en RMN, on observe auprès des signaux caractéristiques des divers protons présents (voir Partie Expérimentale) un seul signal pour le méthyle du groupe carboéthoxy ($\delta_{ppm} = 1.35$), ce qui suggère la présence d'un seul isomère au niveau de la double liaison dans **5g**. Cette hypothèse est confortée par l'analyse du spectre RMN de **5x** où deux fonctions carboéthoxy sont présentes au niveau de la double liaison et pour lesquelles les méthyles des fonctions esters apparaissent sous forme de deux triplets distincts à $\delta_{ppm} = 0.90$ et 1.30 ($J = 7$ Hz).

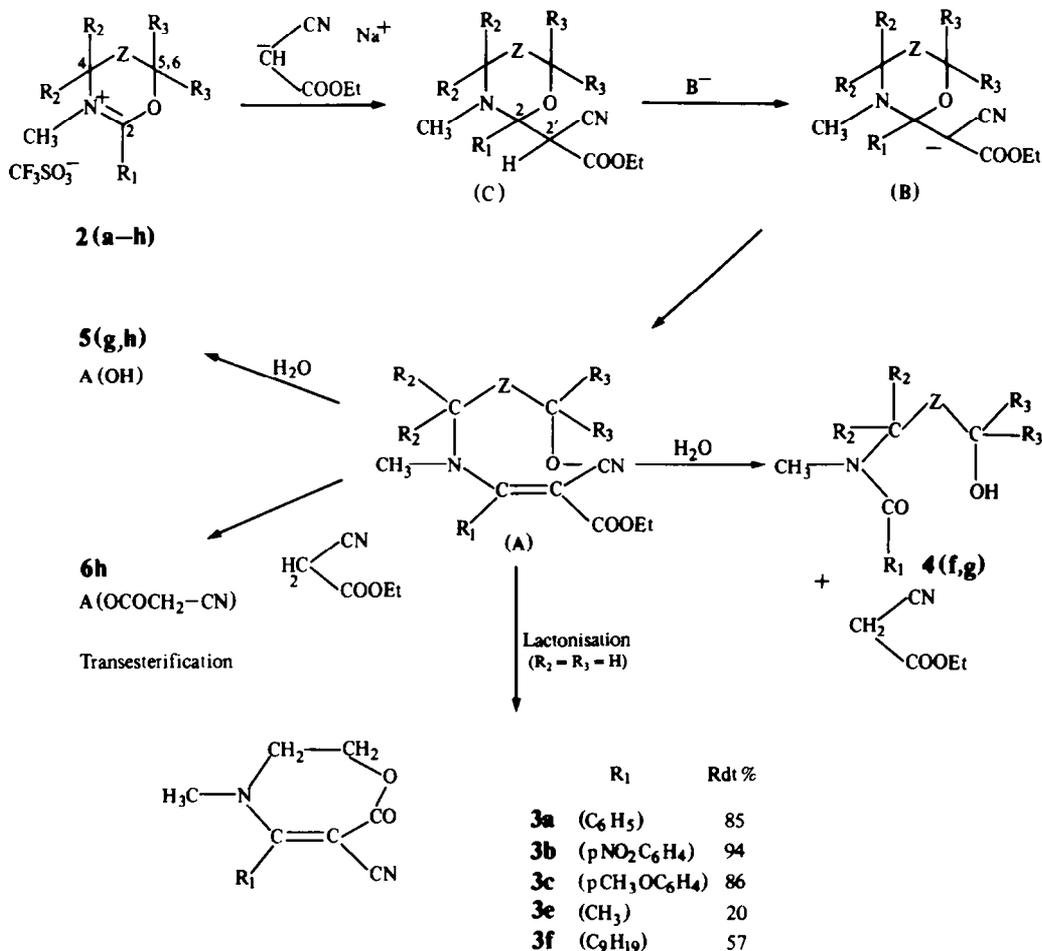


Schéma 2.

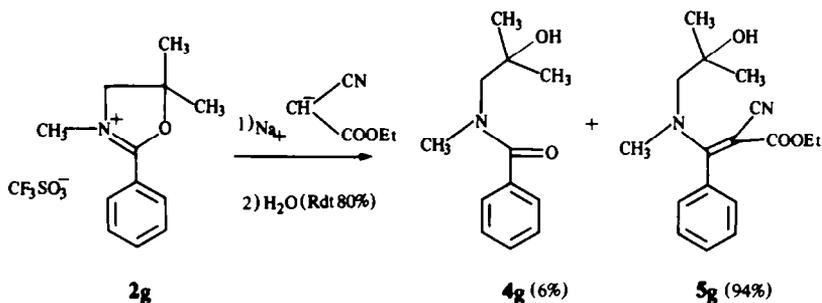
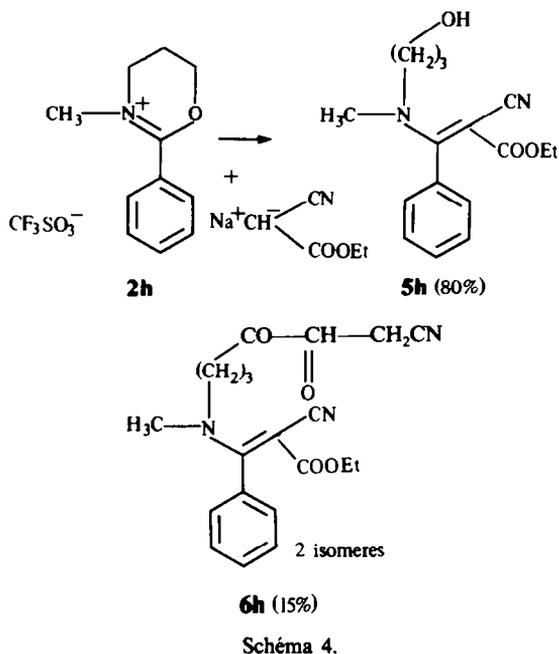
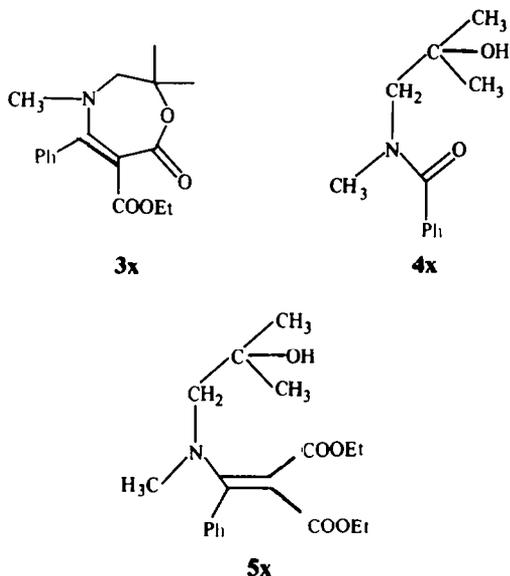


Schéma 3.

La condensation de **2g** et du malonate d'éthyle sodé fournit trois produits **3x**, **4x**, **5x** dans un rapport 20/45/35. La présence de deux fonctions carboéthoxy au niveau de la double liaison dans l'alcoolate intermédiaire (A) assure toujours une configuration favorable à la fonction ester pour une cyclisation en **3x** le rendement est néanmoins faible (20%). Les deux autres produits **4x** et **5x** sont issus des mêmes modes réactionnels que ceux décrits dans la condensation de **2g** avec le cyanoacétate d'éthyle sodé.

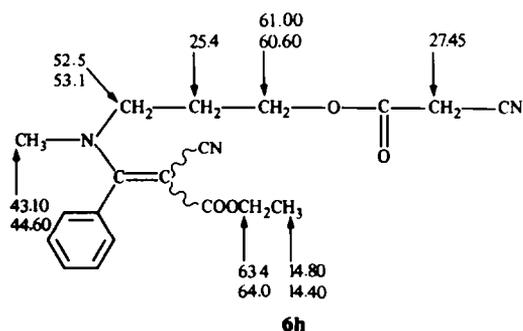


cette fois nettement la présence de deux isomères (Z, E) au niveau de la double liaison. Dans le cas de **6h** les groupes méthyles donnent 2 triplets distincts à $\delta = 1.07$ et 1.35 ppm ($J = 7$ Hz) dans un rapport 40 à 60.

Le spectre RMN C^{13} (Cameca 88 MHz) de **6h** confirme la présence de deux isomères Z/E au niveau de la double liaison avec un dédoublement quasi-général des signaux de résonance découplés.

DISCUSSION

L'ensemble des résultats montre clairement que l'attaque du cyanoacétate d'éthyle sodé est orientée en C_2 des sels d'iminoéthères cycliques. Comme il était



La structure de **5g** est établie sans ambiguïté par analyse spectrale IR, RMN, MS. Sa formation est issue de la condensation du cyanoacétate d'éthyle en C_2 sur **2g** suivie de l'ouverture régiospécifique de la liaison C-O.^{1,14}

Le sel **2d** porteur de substituants en position 4 ne donne pas lieu à condensation, confirmant en cela diverses observations connues⁷ et son produit d'hydrolyse, le N-méthyl, N-(diméthyl-1,1 hydroxy-2)éthyl benzamide est isolé.

Dans le cas du sel d'oxazinium **2h**, la condensation du cyanoacétate d'éthyle sodé a lieu comme attendu en C_2 et on isole deux composés non cycliques **5h** et **6h** (Schéma 4).

5h et **6h** ont été identifiés par analyses spectrales. En IR, on observe notamment des bandes caractéristiques ν cm^{-1} à 2200, 1680 et 1535-1540 des groupes -CN, -COOEt et de la double liaison conjugués auxquels s'ajoutent pour **6h** les fonctions cyanoesters à 2268 et 1750 cm^{-1} . Par RMN H^1 on observe

prévisible, la nature des substituants en C₂ ne modifie pratiquement pas le mode de condensation, toujours orientée sur le même site. Le Tableau 1 décrit les écarts des déplacements chimiques en RMN C¹³ pour les carbonés des iminoéthères (1a-h) et leurs sels (2a-h) et confirment ainsi qu'une bonne corrélation existe entre la forte localisation de charge positive en C₂ des sels et leurs réactivité vis-à-vis des carbanions dont on sait que l'addition sera irréversible, contrairement aux hétéronucléophiles.¹

Pour les iminoéthères 1 et les sels correspondants 2, on note une déficience électronique nettement plus prononcée sur le carbone C₂ que sur le carbone C₅, avec des valeurs des écarts de déplacement chimique Δδ de 7 à 12 ppm en C₂ et de 0.3 à 8.2 ppm en C₅. Ces écarts significatifs sont liés en particulier à la nature et au degré de la substitution. La méthyl-2 oxazoline 1e, comparée à son sel 2e fournit des valeurs Δδ de +12 ppm (C₂) et +4 ppm (C₅); écart ramené à +8.3 ppm en C₂ et maintenu +3.8 ppm en C₅, dans le cas de la phényl-2 oxazoline 1a et son sel 2a. L'introduction de substituants électro-attracteur (p-NO₂; 2b) et électro-donneur (p-OCH₃; 2c) ne modifie que légèrement la densité des charge de la position C₅ (Δδ_{C₅} = 0.3 ppm pour 2b et +3.0 ppm pour 2c) et n'affecte pratiquement pas la position C₂ qui conserve des écarts élevés Δδ_{C₂} = 7 à 8 ppm.

La gem-disubstitution du cycle lui-même modifie plus nettement les valeurs, et l'on note une exaltation de la déficience électronique en position 5 (2g; Δδ_{C₅} = +8.3 ppm) cette fois comparable en valeur absolue à l'écart observé pour le carbone C₂ (2g; Δδ_{C₂} = +8.2 ppm); mais parallèlement, s'accroît l'encombrement stérique de la position considérée. L'effet de la gem-disubstitution en C₄ ne conduit pas au même résultat, puisque la charge se trouve essentiellement en C₂ 2d. De même, le sel d'oxazonium 2h montre une nette localisation de charge positive en position 2.

Les valeurs trouvées contrastent quelque peu avec celles rapportées par Tomalia¹³ pour les carbonés

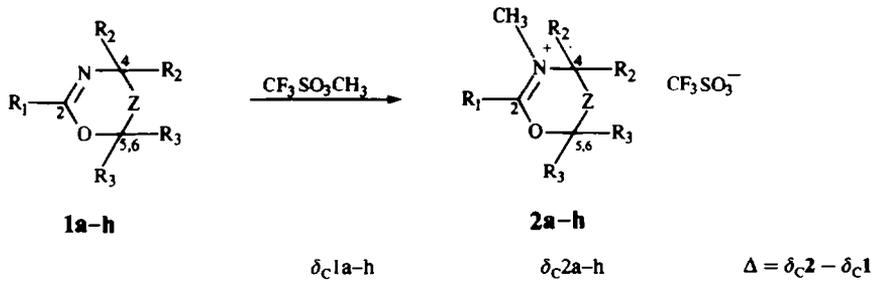
du perchlorate d'isopropényl-2 N-hydrogéné oxazolinium-1,3 où la charge positive apparaît plus également répartie: Δδ_{C₂} = 9 ppm et Δδ_{C₅} = +6.6 ppm.

Cette analyse confirme que l'addition des carbanions est conforme à la distribution de charge positive observée par RMN C¹³; elle indique toutefois qu'un caractère de déficience électronique existe en position C₅, qui peut être mis à profit pour orienter la condensation sur ce site, comme nous l'avons déjà décrit⁵ et comme nous le développerons dans un prochain mémoire ayant trait à l'alkylamidation spécifique des carbanions.¹⁴

L'addition régiospécifique en C₂ conduit à la formation d'une oxazolidine intermédiaire (Schéma 2) et la présence de base dans le milieu induit une rapide déprotonation sur le site acide C₂ conduisant à la structure ouverte (A) stabilisée par la conjugaison. L'évolution de la réaction paraît liée à la stabilité de cet intermédiaire (A) qui dépend du substituant en C₂ des sels (2a-h). Dans le cas où le substituant R₁ est aromatique, la structure (A) est favorisée et la lactonisation pourra se produire, sauf si les facteurs structuraux tels que la substitution en α de l'alcoolate (cas de Ag) ou l'éloignement (cas de Ah) s'y opposent. Dans le cas où R₁ est aryl et où l'on a une disubstitution en 5, malgré le caractère de déficience électronique de la position C₅, l'encombrement stérique créé par les 2 méthyles entraîne la fixation en position 2. Pour les mêmes raisons d'encombrement stérique, la forme (A) ne se cyclise pas et après l'hydrolyse, on isole la forme énamine 5g qui n'est que partiellement hydrolysée en 4g avec perte de cyanoacétate d'éthyle.

Dans le cas où R₁ est un alkyle, la fonction ester de la forme (A) est moins électrophile car moins conjuguée, et la cyclisation en oxazépine est légèrement défavorisée. Une deuxième cause du faible rendement obtenu dans la condensation du sel 2e avec le cyanoacétate d'éthyle sodé pourrait être une déprotonation par le nucléophile carbanionique au niveau des substituants alkyles en C₂ analogue à celle

Tableau 1. Déplacements chimiques C¹³ en ppm des iminoéthères 1a-h et de leurs sels 2a-h



Ref.	R ₁	R ₂	R ₃	Z	δ _C 1a-h			δ _C 2a-h			Δ = δ _C 2 - δ _C 1		
					C ₂	C ₄	C ₅ ou 6	C ₂	C ₄	C ₅ ou 6	Δ ₂	Δ ₄	Δ ₅ ou 6
a	C ₆ H ₅	H	H	—	164.7	55.8	68.5	173.0	54.8	72.3	+ 8.3	- 1	+ 3.8
b	C ₆ H ₄ p-NO ₂	H	H	—	163.3	56.0	72.7	171.8	54.9	73.0	+ 8.5	- 1.1	+ 0.3
c	C ₆ H ₄ p-MeO	H	H	—	164.9	55.5	68.5	172.2	54.9	71.5	+ 7.3	- 0.6	+ 3.0
d	C ₆ H ₅	CH ₃	H	—	162.7	68.7	80.1	172.2	70.2	83.1	+ 9.5	+ 1.5	+ 3
e	CH ₃	H	H	—	165.6	55.5	68.2	177.6	53.0	72.4	+ 12.0	- 2.5	+ 4.2
f	C ₆ H ₁₉	H	H	—	169.2	55.5	68.2	179.8	53.4	72.7	+ 10.6	- 2.1	+ 4.5
g	C ₆ H ₅	H	CH ₃	—	163.3	67.7	84.8	171.5	64.5	93.1	+ 8.2	- 3.2	+ 8.3
h	C ₆ H ₅	H	H	CH ₂	155.6	43.4	66.0	172.0	49.6	70.9	+ 16.4	+ 6.2	+ 4.9

décrite par Meyers lors de l'addition des alkylolithiens sur les sels d'oxazolinium.^{7b} Les ylures formés pourraient être stables dans les conditions du milieu. Cet équilibre reste hypothétique du fait de la faible basicité du cyanoacétate d'éthyle sodé ($pK_a = 9$). Après hydrolyse, la forme (A) protonée est une alkyl-énamine plus sensible à l'hydrolyse que son équivalent aromatique, et l'on voit se former partiellement le produit d'hydrolyse **4f** auprès de **3f**. Cette tendance à l'élimination du groupe cyanoacétate est aussi constatée dans le cas de **2g** où l'alcoolate issu de **5g** conduit à l'élimination du cyanoacétate d'éthyle et à la formation de **4g**.

En série oxazine, l'attaque se situe sur la position 2, la présence du phényl stabilise la forme (A) mais aucune cyclisation n'est observée, ce qui peut s'expliquer par simple effet d'entropie défavorable à la cyclisation.

En conclusion, nous observons une bonne corrélation entre la distribution de charge sur les carbones des sels, appréciée par RMN C¹³, et le comportement expérimental vis-à-vis d'un même nucléophile carbanionique. D'une manière plus générale, la réactivité électrophile des sels d'oxazoline devrait être pondérée par les facteurs de contrôle orbitaux (dureté et mollesse des nucléophiles) et les effets stériques liés à la nature des nucléophiles impliqués.

Une synthèse simple et directe des structures oxazépinones est ainsi réalisée.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Tous les composés ont été isolés par chromatographie sur colonne de silice, leurs puretés vérifiées par HPLC. Leurs structures déterminées par infra-rouge sur un appareil Perkin-Elmer 297; par RMN H¹ sur un appareil Hitachi-Perkin Elmer R24 et par RMN C¹³ Bruker 80WP sauf spécifications particulières; les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

Les pourcentages en produits ont été obtenus par pesée des fractions de chromatographie sur colonne et le bilan réactionnel mesuré uniquement sur la fraction des produits présents en phase organique.

Les spectres de masse ont été réalisés au Service Central d'Analyse du CNRS sur un appareil VG Micromass 70-70. Les points de fusion ont été pris au banc Koeffler étalonné et les analyses élémentaires sur les produits nouveaux ont donné des résultats en accord avec les formules moléculaires décrites.

Oxazolines substituées en 2 (**1a-1g**) et oxazine **1h**

Elles sont préparées selon Ref. 15 par condensation des nitriles avec les alkanolamines.

On chauffe à reflux (CH₃CN) ou à 125° (X-C₆H₄-CN, C₆H₅CN) pendant 20 à 40 h 1 mole de nitrile dissoute dans 1.5 mole d'éthanolamine ou d'amino-2-méthyl-2-propanol en présence de **7g** (0.026 mole) d'acétate de cadmium jusqu'à dégagement complet de l'ammoniac mesuré par volumétrie. Les produits sont distillés sous azote et sous vide et obtenus avec 70-80% de rendements. (**1a**, R = C₆H₅)Eb₀₂ = 60° (**1b**, R = p-NO₂C₆H₄)F = 182°; (**1c**, R = p-CH₃O-C₆H₄)F = 50°; (**1d**, R = C₆H₅, CH₃-4.4)Eb₁₄ = 114; (**1e**, R = CH₃)Eb₄₀ = 45°; (**1f**, R = C₆H₅)Eb₃₅ = 77°; Phényl-2 dihydro-5,6 oxazine, (**1h**, R = C₆H₅)Eb₀₃ = 85°.

La diméthyl-5,5 phényl-2 oxazoline (**1g**) est préparée par isomérisation de la diméthyl-2,2 benzoyl aziridine selon Ref. 11. A une solution de 7.1 g (0.1 mole) de diméthyl aziridine et 16.6 ml (12.1 g; 0.11 mole) de triéthylamine dans 130 ml de toluène on ajoute une solution de 11.6 ml (14g; 0.1 mole) de

chlorure de benzoyle dans 20 ml de toluène en maintenant la température entre 0 et 10°. On maintient à 5° pendant une heure puis à température ambiante 4 hr. On filtre le précipité et le filtrat est concentré, on isole 22.5 g (64%) de produit liquide. La diméthyl-2,2 benzoyl aziridine (22.5 g) est placée dans 200 ml d'éther anhydre, on additionne cinq gouttes d'acide sulfurique concentré et laisse réagir 70 h à température ambiante. On neutralise par K₂CO₃ en solution aqueuse saturée, sèche la phase organique et distille 20 g de diméthyl-5,5 phényl-2 oxazoline **1g** Eb₁₄ = 121°, rendement 88%.

Trifluorométhanesulfonate de N-méthyl alkyl-2 oxazolinium et oxazinium

Les sels **2a-h** sont préparés par addition d'une solution de 5 ml (7.5 g; 0.047 mole) de triflate de méthyle dans 10 ml de CH₂Cl₂ à 0.05 mole des iminoéthères **1a-h** dissoute dans 30 ml de CH₂Cl₂ sec. La réaction est légèrement exothermique et après quelques heures à température ambiante on concentre le produit sous vide. Les sels sont séchés, conservés dans un dessiccateur et le plus souvent recristallisés dans l'acétate d'éthyle (Rdts, 90%); (**2a**) F = 81°; IR (KBr) 1670, 1600-1580, 1270, 1028; RMN (H¹) (CDCl₃) 3.45 (s, 3H) 4.2-4.7 (m, 2H); 4.8-5.3 (m, 2H); 7.5-8 (m, 5H). Calc. (%tr) C, 42.45 (42.63); H, 3.89 (3.75); N, 4.5 (4.42); S, 10.30 (10.24).

2b F = 118°; IR (KBr) 1683, 1605, 1265, 1170-1150, 1030; RMN (H¹) (AC₂O d6) 3.70 (s, 3H), 4.6-4.5 (m, 4H); 8.67-8.2 (m, 4H). Calc (%tr) C, 37.08 (36.95); H, 3.11 (3.05); N, 7.86 (7.68); S, 9.00 (8.95); **2c** F = 74°; IR (KBr) 1650, 1600, 1575, 1280, 1148, 1028, 640; -RMN (H¹) (CDCl₃) 3.67 (s, 3H); 4.07 (s, 3H), 4.43-5.47 (m, 4H), 7.28-8.30 (m, 4H); Calc (% tr) C, 42.23 (42.39); H, 4.10 (4.13); N, 4.10 (4.06); S, 9.38 (9.45). **2d** F = 85°; IR (KBr) 1640, 1600-1580; 1270, 1025 -RMN (H¹) (CDCl₃) 1.67 (s, 6H); 3.41 (s, 3H), 4.87 (s, 2H); 7.53-8 (m, 5H). Calc (% tr) C, 46.02 (46.25); H, 4.75 (4.79); N, 4.13 (4.10), S, 9.45 (9.47). **2e** F (déliquescent) IR (KBr) 1685, 1270, 1030; -RMN (H¹) (CDCl₃) 2.42 (s, 3H); 3.35 (s, 3H), 4.1-5.2 (m, 4H). Calc (% tr) C, 28.92 (28.64); H, 4.04 (4.03); N, 5.62 (5.60); S, 12.87 (12.60). **2f** F (déliquescent) IR (KBr) 1675, 1265, 1030, RMN (H¹) (CDCl₃) 0.95 (t, 3H); 1.4 (m, 14H) 2.87 (t, 2H), 3.57 (s, 3H) 4.33-5.5 (m, 4H). Calc. (% tr) C, 46.53 (46.45); H, 7.25 (7.36); N, 3.88 (3.94); S, 8.87 (8.67); F, 15.77 (15.79). **2g** F = 92° IR (KBr) 1665, 1605-1585, 1270, 1030; RMN (H¹) (CDCl₃) 1.75 (s, 6H) 3.57 (s, 3H), 4.27 (s, 2H); 7.5-8 (m, 5H). Calc (% tr) C, 46.02 (46.23); H, 4.75 (4.74); N, 4.13 (4.11); S, 9.45 (9.27); F, 16.80 (16.89). **2h** F = 66°; IR (KBr) 1665, 1605-1580; 1270-1030 RMN (H¹) (CDCl₃) 2.4 (t, J = 5 Hz, 2H); 3.4 (s, 3H), 3.9 (t, J = 5 Hz, 2H); 4.75 (t, J = 5 Hz, 2H); 7.3-7.8 (m, 5H). Calc. (% tr) C, 44.31 (44.13); H, 4.34 (4.29); N, 4.31 (4.40); S, 9.86 (9.36).

Condensation des sels d'oxazolinium **2a-h** sur le cyanoacétate d'éthyle sodé. Synthèses des cyano-6 dihydro-2,3 méthyl-4 (aryl/alkyl)-5 oxazépine-1,4 ones-7 (3)

A 0.6 g de NaH (80% dans l'huile) dans 30 ml de THF anhydre on ajoute une solution de 2.75 ml (2.9 g, 0.025 mole) de cyanoacétate d'éthyle dissout dans 20 ml de THF anhydre, goutte à goutte, sous azote à une température maintenue à 10°. On laisse réagir une heure à température ambiante puis une heure à 50°. On mesure le volume d'hydrogène dégagé (300 ml, 0.0135 mole) puis on ajoute 0.0135 mole de trifluoro méthane sulfonate d'N-méthyl oxazolinium (ou dihydro 5,6-oxazinium) substitué dissout dans 20 à 40 ml de THF. On agit à température ordinaire pendant plusieurs heures et on porte à 50°. L'hydrolyse est réalisée avec 20 à 40 ml d'eau et agitation une heure à température ambiante; le THF est chassé, la phase aqueuse extraite au chlorure de méthylène, séchée, concentrée et chromatographiée sur colonne silice Woelm TSC. **2a** se condense au cyanoacétate d'éthyle sodé et conduit à un produit unique de réaction (**3a**) F = 250°; IR (KBr) 2200, 1665, 1600, 1590; RMN (H¹, 350 MHz, 40° DMSO d6,

(TMS) 2.77 (s, 3H); 3.87–3.89 (m, 2H); 4.51–4.53 (m, 2H); 7.38–7.41 (m, 2H meta); 7.52–7.54 (m, 2H, ortho et 1H para); $-C^{13}$ (20.1 MHz DMSO d6) δ 43.9 (CH₃); 56.2 (N–CH₂); 64.6 (O–CH₂); 76.6 (C–C); 120.2 (CN); 127.7, 129.2; 130.1 (CH aromatiques) 136.4 (C aromatique) 164.5 (C = C) 166.8 (O–C = O). Calc (% tr); C, 68.41 (68.14); H, 5.30 (5.40); N, 12.27 (12.23); 14.02 (13.99). **2b** même résultat que pour **2a**; fournit **3b**; F = 260° (CH₃CN); IR (KBr) 2200, 1668, 1606, 1580, 1523, 1352; $-RMN(H^1)(CD_3CN)$ 2.97 (s, 3H); 4.17 (m, 2H); 4.90 (m, 2H); 9.10–8.17 (m, 4H). Calc (% tr) C, 57.14 (57.26); H, 4.06 (4.01); N, 15.38 (15.33); O, 23.42 (23.24). **2c** même résultat que pour **2a**; fournit **3c** (86%). F = 210° (DMSO); IR (KBr) 2200, 1665, 1608, 1570, 1355; $RMN H^1$ (DMSO d6); 2.9 (s, 3H), 3.82 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.55 (m, 2H) 6.93–7.4 (m, 4H). Calc (% tr) C, 65.12 (64.94); H, 5.43 (5.42); N, 10.85 (10.82); O, 18.60 (18.52). **2d** ne se condense pas au cyanacétate d'éthyle sodé. **2e** Réagit avec le cyanacétate d'éthyle sodé (12 H, 60°) et fournit un mélange complexe de plusieurs composés difficilement séparable sur colonne de chromatographie (AcOEt, cyclohexane). Une double séparation fournit **3e** (20%) recristallisé (AcOEt, CHCl₃); F = 153; IR (KBr) 2200, 1660, 1585, $-RMN H^1$ (350 MHz, 85°, DMSO d6, Tms), 2.35 (s, 3H); 3.17 (s, 3H); 3.74–3.76 (m, 2H); 4.28–4.31 (m, 2H). Calc (% tr) C, 57.14 (57.26); H, 4.06 (4.01); N, 15.38 (15.33); O, 19.26 (19.54) MS M⁺ 166 (25), 56 (100). **2f** Réagit avec le cyanacétate d'éthyle sodé (12H, 60°) et fournit un mélange de quatre produits (97%) isolés en chromatographie liquide sur colonne: **3f** (57%); F = 82 (AcOEt); IR (KBr) 2200, 1658, 1583; $-RMN H^1$ (350 MHz DMSO d6, 50°, TMS) 0.86 (t; J = 6.8; 3H), 1.27 (m, 10H); 1.40 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); 2.64 (m, 2H), 3.19 (s, 3H) 3.73 (m, 2H); 4.28 (m, 2H). Calc (% tr) C, 69.03 (69.28); H, 9.41 (9.42); N, 10.06 (9.98); O, 11.49 (11.35); MS M⁺ 278 (15), 166 (100). **4f** (31%) liquide, IR (film)_{cm⁻¹} 3400 (OH), 1630 {N–C(R)=O}; $RMN(H^1)$ 0.82 (t, 3H, J = 5 Hz), 1–1.8 (m, 14H); 2.15–2.6 (m, 2H) et 2.4–2.7 (m, 3H), 3.4–3.9 (m, 4H), 4.5 (s, 1H); $-MS M^+$ 384 (5), 212 (100). N-(éthoxycarbonyl-3 cyano-3) propyl, N-méthyl, décylamide issu de l'attaque du cyanacétate d'éthyle en position 5 du sel **2f** (3%); IR (film) 2200 et 2240; 1742; 1645; $-RMN(H^1)$ 0.87 (t, J = 5.3 Hz, 3H); 1.2–1.5 (m, 14H), 1.31 (t, J = 7.4 Hz, 3H); 2.0–2.42 (m, 4H); 3.02 (s, 3H); 3.35–3.75 (m, 3H); 4.27 (q, J = 7.4 Hz); MS: M⁺ 324; 44.1 (100%); N-(cyanacétate-2) éthyl, N-méthyl-décylamide (6%) liquide; IR (film) 2190, 2260, 1753, 1640; $-RMN(H^1)$ 0.87 (t; J = 5.3 Hz, 3H); 1.1–1.5 (m, 14H); 2.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H); 3.07 (s, 3H); 3.47 (s, 2H); 3.62 (t, 2H, J = 5.3 Hz); 4.32 (t, J = 5.3 Hz, 2H); MS M⁺ 296; 44.1 (100%).

Le traitement de **2f** par le cyanacétate d'éthyle sodé pendant un temps prolongé (24 h, 60°) fournit les quatre produits attendus (ci-dessus) dans un rapport cependant différent; 20, 46, 8; 3.5; et avec un rendement inférieur (78%); résultat qui suggère que **3f** est également sensible à la basicité du milieu. **2g** réagit avec le cyanacétate d'éthyle sodé et fournit deux produits isolés par chromatographie sur colonne: **5g** (75%), F = 124 (AcOEt), IR (KBr) 3465 2195, 1678, 1528; $-RMN(H^1)$ 1.05 (s, 6H); 1.35 (t, 3H, J = 7 Hz); 2.75 (s, 1H); 3.27 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), (m, 3H); 4.52 (q, 2H, J = 7 Hz), 7.46 (s, 5H). Calc (% tr) C, 67.53 (67.37); H, 7.33 (7.36); N, 9.26 (9.25); O, 15.87 (15.89); **4g** (5%), F = 112 (AcOEt) IR (KBr) 3380; 1610; 1600–1575; $-RMN(H^1)$ 1.3 (s, 6H); 3.2 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 4.4 (s, 1H); 7.7 (s, 5H) MS M⁺ 208 (0.5); 105 (100). **2h** réagit avec le cyanacétate d'éthyle sodé et fournit deux produits isolés par chromatographie sur colonne AcOEt-hexane. **5h** (80%) liquide IR film 3460, 2200, 1680, 1535; R.M.N. H¹ (Bruker CW80WP) (CDCl₃) 1.2 (m, 3H); 1.8 (quint., J = 6 Hz, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.25–3.6 (m, 4H); 3.7 (s, 1H); 3.75–4.3 (m, 2H); 7.45 (s, 5H), MS M⁺ 288 (13); 118 (100); **6h** (15%) F = 105; IR (KBr) 2268, 2200, 1750, 1680, 1540; R.M.N. H¹ (Bruker CW80WP) (CDCl₃) 1.07 (t, J = 7 Hz, 1.2H); 1.35 (t,

J = 7 Hz, 1.8H); 2.0 (quint, J = 6 Hz, 2H); 3–3.5 (m, 7H); 3.8–4.4 (m, 4H); 7.5 (s, 5H). Calc (% tr) C, 64.21 (63.90); H, 5.96 (5.94); N, 11.82 (11.68); O, 18.01 (17.95); MS M⁺ 355 (16); 118 (100%).

Essais de cyclisation des alcools **5g** et **5h**

0.005 mole d'alcool **5g** ou **5h** dissoute dans 10 ml de THF est ajoutée à 0.24 g (0.005 mole) de NaH dans 5 ml de THF. On chauffe le mélange pendant une heure et hydrolyse le mélange à température ambiante en abandonnant pendant une nuit. On chasse le THF au rotavapor et reprend au chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium et concentre la solution.

5g fournit le N-méthyl N-(méthyl-2 hydroxy-2)-propyl benzamide **4g** issu de l'hydrolyse de l'intermédiaire ouvert (A) identifié par ses spectres IR et RMN, (voir analyse spectrale du cas de condensation **2g** + cyanoacétate d'éthyle sodé). **5h** est retrouvé inchangé après analyse chromatographique en couche mince et par analyse spectrale (IR, RMN) précédemment décrit.

Condensation du malonate d'éthyle sodé

Dans les conditions standard décrites on condense le malonate d'éthyle sodé sur **2g**. Après hydrolyse du mélange on isole trois produits **3x**, **4x**, **5x** dans un rapport 20/45/35.

4x se révèle identique à **4g**; **3x** F = 144 (AcOEt) (15%); IR (KBr) 1720, 1628, 1566; $-RMN H^1$ (CDCl₃) 0.81 (t, 3H, J = 7 Hz); 1.49 (s, 6H); 2.85 (s, 3H); 3.63 (s, 2H); 3.72 (q, 2H, J = 7 Hz); 7.37 (s, 5H). Calc (% tr) C, 67.31 (67.35); H, 6.98 (6.94); N, 4.62 (4.62); O, 21.10 (21.27) MS M⁺ 303 (15); 172 (100).

5x (27.5%), huile, IR (film) 3450, 1680, 1520; R.M.N. H¹ (CDCl₃); 0.9 (t, J = 7 Hz, 3H); 1.15 (s, 6H); 1.3 (t, J = 7 Hz, 3H); 2.62 (s, 3H); 3.5 (s, 2H); 4.25–4.65 (m, 5H); 8.2 (s, 5H) MS M⁺ 350 (14); 290 (100).

REFERENCES et NOTES

- S. Hunig, *Angew. Chem. Int. Ed.* 3, 548 (1964).
- T. Kagiya, T. Matsuda, M. Nakamoto et R. Hirata, *J. Macromol. Sci. (Chem.)* A6, 1631 (1972); T. Saegusa, Ikeda et H. Fujii, *Polymer. J.* 3, 176 (1972).
- A. Forestiere et B. Sillion, *J. Heterocyclic Chem.* 17, 1381 (1980).
- J. A. Frump, *Chem. Rev.* 71(5), 483 (1971). W. I. Awad et M. S. Hafez, *J. Org. Chem.* 25, 1180 (1960).
- M. K. Kaloustian, M. I. Aguilar-Laurents de Gutierrez et R. B. Nader, *J. Org. Chem.* 44, 666 (1979).
- T. Kagiya et T. Matsuda, *J. Macromol. Sci. (Chem.)* A5(8), 1265 (1971).
- R. S. Brinkmeyer, E. W. Collington et A. I. Meyers, *Org. Syntheses* 54, 42 (1974); A. I. Meyers et E. W. Collington, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 6676 (1970).
- M. Dreime, P. Le Perchec, J. Garapon et B. Sillion, *Tetrahedron Letters* 23(1), 73 (1982).
- H. W. Whitlock Jr. et G. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3600 (1969); M. J. Haddadin et A. Hassner, *J. Org. Chem.* 38, 3466 (1973); Jankowski, Krysztof, Berse et Casimir, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. FSci. Chim.* 18, 183 (1970) et CA 73, 66522 (1970).
- W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier et H. Hellmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 5(10), 875 (1966).
- A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych et E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 39(18), 2787 (1974).
- M. Dreime, P. Le Perchec, H. Loiseleur et R. Faure, *Acta Cryst.* C39, 1127–1129 (1983).
- D. A. Tomalia, B. P. Thill et M. J. Fazio, *Polymer J.* 12(9), 661 (1975).
- M. Dreime, S. Brunel, P. Le Perchec et B. Sillion, (soumis à publication).
- H. Witte et W. Seeliger, *Angew. Chem. Int. Ed.* 11, 287 (1972).