

ETUDE DES REACTIONS DU DI(BROMOMAGNESIO)-1,4 BUTANE ET DU
 DI(BROMOMAGNESIO)-1,5 PENTANE SUR LES ISOXAZOLONES-5 ENCOMBRES

P. CANONNE, D. THIBEAULT et G. FYTAS

Département de chimie, Université Laval, Québec Canada G1K 7P4

(Received in France 16 May 1986)

Abstract. Oximes of 1-methyl and 1-phenyl-3(hydroxycyclopentyl)-2-alkanones were prepared in one step with high yield, from 1,4-bis(bromomagnésio)butane and 5-isoxazolones in tetrahydrofuran. This reaction was found to be general and applicable to any hindered 5-isoxazolones providing a facile route for the synthesis of the corresponding spiroisoxazolines. The much larger yields of reduction product obtained with 1,5-bis(bromomagnésio)-pentane showed an important difference between five- and six-membered annelation process.

Nous avons récemment développé une nouvelle méthodologie de spiroannélation basée sur l'action des di(bromomagnésio)alcane bisprimaires avec les lactones¹ et les anhydrides des acides dicarboxyliques² en utilisant comme solvant le THF. Nous avons observé que, pour les anhydrides, les rendements en produits cycliques sont élevés et que les carbocycles de cinq et six chaînons sont formés même en cas d'encombrement stérique au niveau du carbonyle.³ La réaction d'addition intramoléculaire étant favorisée quelle que soit la structure du substrat, nous avons alors obtenu les spiro-lactones monocycliques, bicycliques et tricycliques pontées. Les réactions secondaires intramoléculaires telles que celles de la réduction et de l'énolisation semblent être peu favorisées ainsi que les réactions intermoléculaires. Ces dernières ne sont importantes que dans le cas de la formation des dérivés du cycloheptane.⁴ Cependant les réactions du di(bromomagnésio)-1,4 butane et du di(bromomagnésio)-1,5 pentane, ont montré une différence fort importante en produits d'annélation lorsqu'elles sont effectuées avec des esters encombrés.⁵ Nous attribuons ces résultats aux interactions entre les atomes non liés qui sont plus importantes lors de la fermeture du cyclohexane que du cyclopentane. Aussi nous avons noté que la réaction d'énolisation et les réactions intermoléculaires ne se sont pas manifestés. En effet, par spectroscopie, nous n'avons pas observé la présence de composés cétoniques.

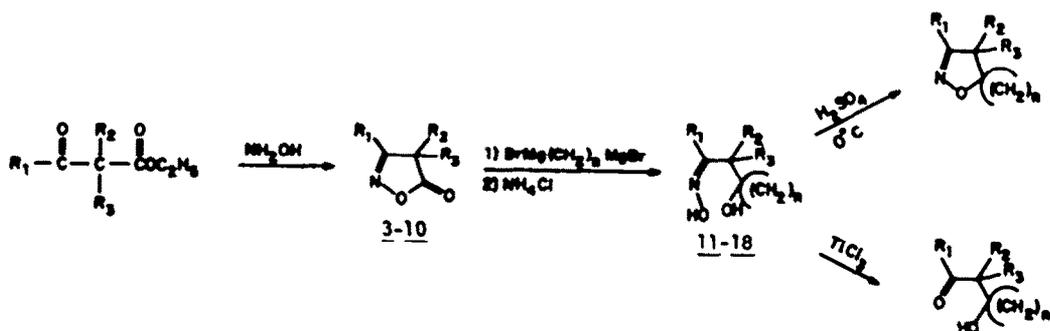
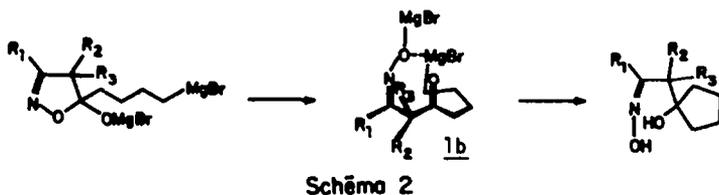


Schéma 1



Il nous a donc semblé intéressant d'entreprendre cette étude systématique qui porte sur l'action du di(bromomagnésio)-1,4 butane et du (dibromomagnésio)-1,5 pentane avec des isoxazolones-5 disubstituées en α du carbonyle (Schéma 1). Il s'agit de mettre en évidence l'influence de l'encombrement stérique au niveau du carbonyle sur la formation des carbocycles de cinq et six chaînons. Les β -hydroxycétoïmes disubstituées ainsi formées conduiraient aux spiroisoxazolines et β -hydrocétones difficilement accessibles par d'autres méthodes.

En outre, il nous a semblé important de vérifier si la coordination de l'atome de magnésium avec le groupe oxime faciliterait la réaction intramoléculaire ou donnerait des résultats similaires à ceux obtenus dans le cas de l'action des RMgX .⁶

Enfin, dans une communication préliminaire⁷ nous avons rapporté que l'action du di(bromomagnésio)-1,4 butane sur les isoxazolones-5 a montré une différence marquée entre les réactions intermoléculaires et intramoléculaires des réactifs de Grignard. Il est à noter que seules les isoxazolones comme les coumarines ont montré certaines différences.⁸ Nous l'attribuons à la possibilité que des cétoïmes intermédiaires forment plus rapidement le composé hétérocyclique à cinq membres du type Ia alors que l'organodimagnésien donnerait rapidement lieu à la réaction d'addition intramoléculaire via l'intermédiaire Ib avant-même qu'une telle tautomérie se produise (Schéma 2).

Ces premiers résultats ainsi que d'autres études que nous désirons entreprendre dans ce domaine⁹ nous ont incité à faire cette étude comparative de la formation des carbocycles en utilisant les deux organodimagnésiens avec les isoxazolones-5 encombrées (3-10). Ainsi nous avons synthétisé les composés précédemment décrits¹⁰ en utilisant les cétoesters. La synthèse de ces derniers a été aussi améliorée¹¹ et nous avons obtenu les β -cétoesters 1 et 2 avec des meilleurs rendements (tableau 1).

Les réactions du di(bromomagnésio)-1,4 butane avec les isoxazolones-5 (3-10) ont donné les β -hydroxycétoïmes α -disubstituées (11-18) avec des bons rendements. L'encombrement stérique ne semble pas avoir une influence marquée dans les réactions compétitives intra- et intermoléculaires et aussi ne semble aucunement empêcher la formation du cyclopentanol. Nous rappelons que les rendements n'ont pas été optimisés et ont été calculés à partir des composés déjà purifiés. Ces oximes sont des mélanges d'isomères *syn* et *anti* et les proportions de chacun dépendent de leurs structures et les moyens de purification.¹² Les résultats obtenus par les présents travaux montrent l'efficacité de cet organomagnésien bifonctionnel pour la formation des composés cycliques à cinq membres et généralisent son utilisation en synthèse organique.

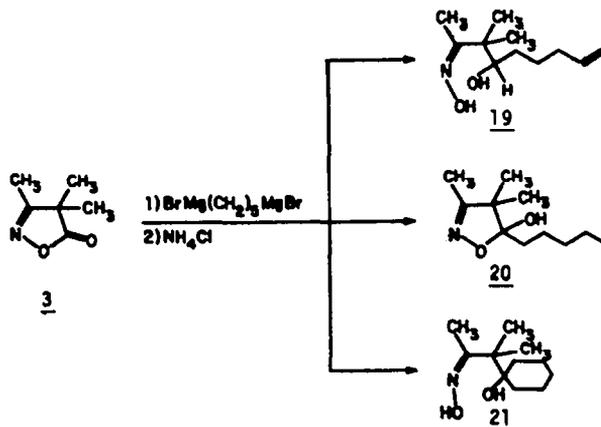


Tableau 1: Action de bis(bromomagnésio)-1,4 butane sur les isoxazolones-5 (3-10)
Préparation des β -hydroxycétoximes α,α -bisubstitués (11-18)

Isoxazolones-5	β -hydroxy cétoximes	R_1	R_2	R_3	Rdt %	$^1\text{H-NMR } \delta \text{ de } \text{CH}_3\text{-C}$	
						syn	anti
<u>3</u>	<u>11</u>	CH_3	CH_3	CH_3	85	1,91	1,84
<u>4</u>	<u>12</u>	CH_3	CH_3	C_2H_5	85	1,98	1,87
<u>5</u>	<u>13</u>	CH_3	CH_3	$n\text{C}_3\text{H}_7$	90	1,88	
<u>6</u>	<u>14</u>	CH_3	CH_3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	89	1,68	1,52
<u>7</u>	<u>15</u>	CH_3	C_2H_5	C_2H_5	85	1,94	1,88
<u>8</u>	<u>16</u>	CH_3	C_2H_5	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	85	2,00	1,94
<u>9</u>	<u>17</u>	CH_3	C_2H_5	$n\text{C}_4\text{H}_9$	80	1,92	1,92
<u>10</u>	<u>18</u>	C_6H_5	CH_3	CH_3	77	--	--

Au contraire, la réaction du di(bromomagnésio)-1,5 pentane réalisée dans les mêmes conditions ou encore en faisant varier la température, le rapport réactif-substrat, et le mode d'addition pour ces mêmes isoxazolones-5, n'a pu fournir le composé cyclique à six membres. Un examen approfondi de ces expériences a montré que les réactions intramoléculaires compétitives - réduction et énolisation - ont été favorisées. Ainsi dans le cas de l'isoxazolone-5 (3) cette réaction a fourni l'oxime de la diméthyl-3,3 hydroxy-4 nonène-8 one-2 *syn* (19) (52%) et l'hydroxy-5 pentyl-5 triméthyl-3,4,4 isoxazolone-2 (20) (15%). Le composé désiré 21 n'a pu être isolé (Schéma 3).

Nous attribuons ces résultats à l'encombrement stérique au niveau du carbonyle lors de l'addition intramoléculaire (étape de la cyclisation). En effet lors de cette cyclisation nous notons que les interactions entre les hydrogènes du cycle et ceux des substituants en α du carbonyle du squelette isoxazolique R_2 et R_3 sont importantes. La présence d'une structure chélatée Ib (Schéma 4) minimise ces interactions, mais elle favorise la réaction de la réduction intramoléculaire

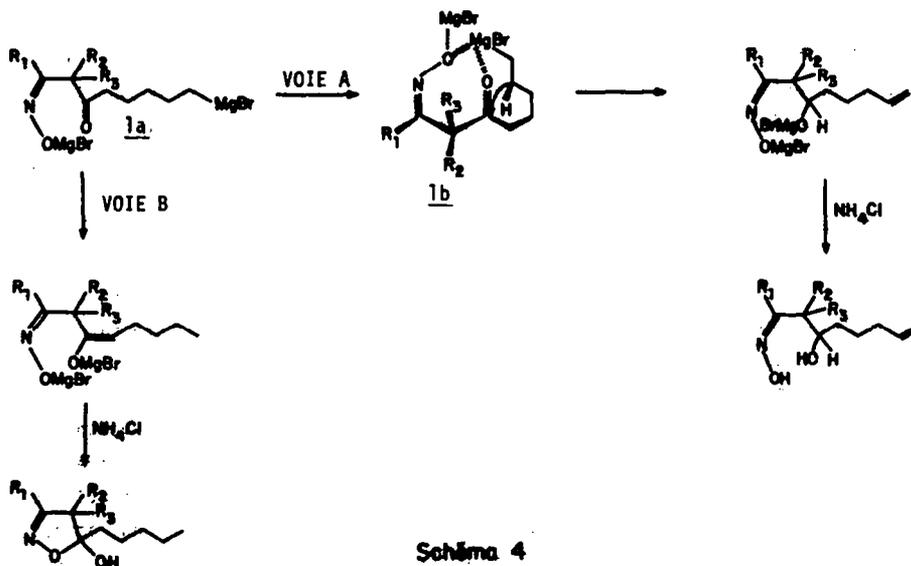


Tableau 2: Préparation des spiroisoxazolines-2 trisubstituées (22-28)

Spiroisoxazolines-2	R ₁	R ₂	R ₃	Rdt %	RMN ¹³ C		
					C-3	C-4	C-5
<u>22</u>	CH ₃	CH ₃	CH ₃	67	164,2	50,4	99,1
<u>23</u>	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	75	163,7	53,4	99,1
<u>24</u>	CH ₃	CH ₃	nC ₃ H ₇	68	163,5	53,3	99,1
<u>25</u>	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	62	164,5	54,2	100
<u>26</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	70	162,8	56,5	99,4
<u>27</u>	CH ₃	C ₂ H ₅	nC ₄ H ₉	63	162,8	56,4	99,3
<u>28</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	70	165,8	50,5	101,3

par un mécanisme à six centres conduisant à la formation du composé 19. En effet, la position des hydrogènes en β de la fonction organomagnésienne permettent aisément une telle transformation en ralentissant la réaction d'addition intramoléculaire et empêchent ainsi la création de la liaison carbone-carbone qui conduit à la formation du composé 21.

Enfin nous attribuons la formation du composé 20 soit en une non-réaction de l'intermédiaire I(a,b) (Schéma 4) fortement encombré, soit à la réaction d'énolisation intramoléculaire. Les deux voies après hydrolyse fourniraient l'hydroxyisoxazoline. Le composé cyclique est favorisé par rapport à l'oxime à chaîne ouverte.

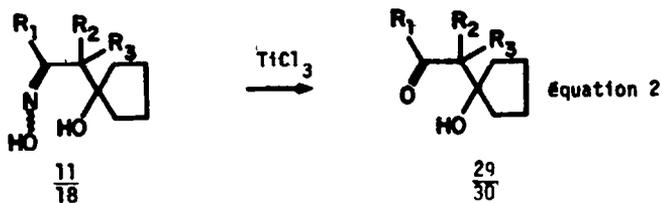
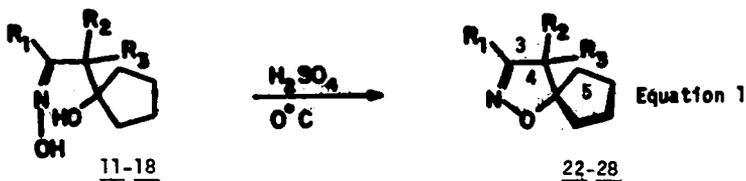
Ces résultats sont similaires de ceux obtenus précédemment avec les esters des acides carbocycliques⁵ et différents de ceux trouvés avec les anhydrides cycliques. On peut donc énoncer que la formation des cyclohexanols substitués en position 1 est fortement influencée par l'encombrement stérique et surtout par la position de l'hétéroatome, qui contribue à la coordination du magnésium, par rapport au carbonyle, site réactionnel.

Les deux critères conjugués dans le cas présent des isoxazolones-5 encombrées favorisent la réaction de réduction intramoléculaire avec le di(bromomagnésio)-1,5 pentane au détriment de la réaction d'addition intramoléculaire comme avec le di(bromomagnésio)-1,4 butane. Il est à noter que les réactions de deux organodimagnésiens donnent des résultats différents de ceux obtenus avec les RMgX, les réactions intramoléculaires étant incontestablement beaucoup plus favorisées.

L'importance du présent travail réside aussi dans l'utilisation de notre méthodologie de spiroannélation pour accéder rapidement aux composés cycliques spiranniques à cinq membres fortement encombrés et non encore synthétisés. En effet aucune méthode précédemment rapportée¹³ ne permet de synthétiser ces β -oxoalkylcyclopentanoles.

Pour la préparation des spiro-2 isoxazolines trisubstituées nous procédons à la cyclisation de β -hydroxycétooximes (11-18) fraîchement préparées sans les purifier préalablement pour éviter l'isomérisation¹⁴ *syn/anti*, en utilisant la méthode de l'acide sulfurique à 0°C¹⁵ (équation 1). Les rendements en spiro-2 isoxazolines (22-28) après purification, soit par chromatographie soit par distillation, varient de 63 à 75%. (Tableau 2).

Pour la préparation des β -oxoalkylcyclopentanoles, composés difficilement accessibles¹⁶ par d'autres méthodes (équation 2), nous avons procédé à la désoxyimination de β -hydroxycétooxime (mélange *syn* et *anti*). Plusieurs essais ont été réalisés afin d'obtenir les β -hydroxycétooximes α,α -bisubstituées, composés sensibles en milieu acide.¹⁷⁻¹⁹ La méthode basée sur l'utilisation du trichlorure de titane a donné les meilleurs résultats aussi bien pour la désoxyimination du composé 11 que du composé 18. Les β -hydroxycétones 29 et 30 ont été purifiées par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole.



Partie expérimentale

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Beckman IR-4250 (sous forme de film ou en solution dans CCl_4). Les spectres RMN ^1H sur un appareil Bruker (90 MHz) et les spectres RMN ^{13}C ont été déterminés sur un appareil Bruker WP-80 (20, MHz) en solution (0,75 mole/L) dans CDCl_3 en utilisant le TMS comme référence interne. Les spectres de masse ont été effectués avec un spectromètre Hewlett-Packard 5992 (GS/MS). Les séparations chromatographiques sur colonne sous pression "flash" ont été effectuées sur gel de silice.

Matériel de départ.

Le tétrahydrofurane et l'éther ont été distillés sur LiAlH_4 et ont été gardés sur sodium et sous atmosphère d'azote. Les β -cétoesters ont été préparés par dialkylation précédemment mise au point par Billon. Les éthyl-2 (propen-2 yl)-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (1) et le n-butyl-2 éthyl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (2) non encore préparés sont décrits ci-dessous.

Ethyl-2 (propen-2 yl)-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (1). En utilisant le mode opératoire ci-dessus on obtient 15,86 g d'éthyl-2 (propen-2 yl)-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (1) après distillation, à partir de 15,8 g d'éthyl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle, et 18,15 g de bromo-3 propène-1. Rdt=80%; E_b_{18} 118-120°C; IR ν_{max} 1740, 1714, 1640 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,79 (3H, t, $J=7$ Hz), 1,25 (3H, t, $J=7$ Hz), 1,70-2,30 (5H, m), 2,62 (2H, d, $J=7$ Hz), 4,24 (2H, q, $J=7$ Hz), 4,75-6,1 (3H, m).

n-Butyl-2 éthyl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (2). Le mode opératoire étant le même que ci-dessus en utilisant 15,8 g d'éthyl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle et 27,6 g d'iodure de n-butyle on obtient après distillation 16,5 g de n-butyl-2 éthyl-2 oxo-3 butanoate d'éthyle (2), Rdt=77%. E_b_{20} 110-112°C; IR ν_{max} 1740, 1714 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,61-1 (6H, m), 1,06-1,61 (7H, m), 1,70-2,09 (4H, m), 2,13 (3H s), 4,23 (2H, q, $J=7$ Hz).

Préparation des isoxazolones-5 disubstituées en 4,4.

A une solution de 0,11 mole de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans un minimum d'eau, à 0-10°C, on ajoute 0,2 mole de soude dissoute dans 25 mL d'eau et 0,1 mole du β -cétoester α -disubstitué. On agite, de 2 à 5 h et ajoute de l'acide chlorhydrique concentré (pH 4 à 6). On extrait à l'éther, lave la solution étherée, sèche sur sulfate de magnésium anhydre, filtre et chasse le solvant. L'isoxazolone-5 disubstituée en 4,4 est alors purifiée par distillation sous pression réduite.

Triméthyl-3,4,4 isoxazolone-5 (3).

Rdt=45%; E_b_{11} 96-97°C (Litt. 10,20 103°C/15 mm) IR ν_{max} 1790, 1615 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,35 (6H, s), 2,06 (3H).

Diméthyl-3,4 éthyl-4 isoxazolone-5 (4).

Rdt=66%; E_b_{21} 120-122°C; IR ν_{max} 1790, 1614 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,8 (3H, t, $J=7$ Hz), 1,35 (3H, s), 1,55-1,99 (2H, m), 2,05 (3H, s).

Diméthyl-3,4 n-propyl-4 isoxazolone-5 (5).

Rdt=70%; Eb₁₇=120-122°C; IR ν 1792, 1615 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,92 (3H, m), 1,02-1,99 (7H, m) 2,01 (3H, s).

Diméthyl-3,4 (phényl-1 méthyl)-4 isoxazolone-5 (6).

Rdt=38%; Eb_{0,025}=90-92°C; IR ν 1780, 1610, 1600 et 1580, 735 et 696 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,46^{max} (3H, s), 2,09^{max} (3H, s), 2,91-3,20 (2H, q, J_{AB}=12,5 Hz), 6,9-7,6 (5H, m); m/e 203 (M⁺, 9%), 204(1%), 91(100%).

Diéthyl-4,4 méthyl-3 isoxazolone-5 (7).

Rdt=85%; Eb₀=104°C (Litt.¹⁰ 118-119°C/20 mm); IR ν 1790, 1620 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,83 (6H, t, J=7 Hz), 1,45-1,99 (m, 4H), 2,83 (s, 3H).

Ethyl-4 méthyl-3 (propène-2 yl)-4 isoxazolone-5 (8).

Rdt=76%; Eb₁₈=120-122°C; IR ν 1785, 1642, 1614 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,83 (3H, t, J=7 Hz), 1,46-2,00 (2H, m), 2,04-2,78 (2H, m), 5,04-5,84 (3H, m); m/e 167 (M⁺ 57%), 168 (6%) 152 (100%).

n-Butyl-4 éthyl-4 méthyl-3 isoxazolone-5 (9).

Rdt=40%; Eb₂₂=136-138°C; IR ν 1791, 1618 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,52-1,92 (14H, m), 2,0 (3H, s); m/e 183 (M⁺, 1%) 55 (100%).

Diméthyl-4,4 phényl-3 isoxazolone-5 (10).

Rdt=63%; F=70°C (Ether-heptane) (Litt.²⁰ 70-71°C); IR (CCl₄) ν max 1800, 1553 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,62 (6H, s), 7,3-8,3 (5H, m).

Préparation des organodimagnésiens.

Dans un triocol de 500 ml sous atmosphère inerte muni d'une agitation magnétique, d'une ampoule à additionner et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à CaCl₂, on introduit 1,07 g de Mg et on chauffe à l'aide d'un brûleur à gaz pour dresser l'humidifié et activer le Mg. Après refroidissement de l'appareillage on couvre le Mg d'une quantité de 3 ml de solution de dibromure dilué dans le THF. La réaction démarre rapidement et on poursuit l'addition de 0,0253 mole de dibromure dans 50 ml de THF. Après la fin de l'addition on laisse agiter durant 4 heures à la température ambiante puis on y ajoute à la même température et goutte à goutte une solution (0,02 mole) isoxazolone. Après hydrolyse, à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, on obtient l'hydroxycétoxime *syn* par l'extraction à l'éther et évaporation du solvant sous vide.

Oxime de la méthyl-3 (hydroxy-1 cyclopentyl)-3 butanone-2 (11).

On obtient un mélange d'isomères *syn* et *anti*; Rdt=85%. isomère *syn*: F=95-96°C. (éther-pentane); IR ν 3290, 1623 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,33 (6H, s), 1,38-1,85 (8H, m), 1,91^{max} (3H, s), 6,65 (2H, s); m/e: 168³(M⁺-17, 2%), 101 (100%), *anti*: F 98-100°C (éther-pentane); IR ν 3360, 3170, 1638 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,15 (6H, s), 1,41-1,81 (8H, m), 1,84^{max} (3H, s), 4,9 (1H, s); m/e: 168 (M⁺ 77, 2%), 101 (100%).

Oxime de la méthyl-3 (hydroxy-1 cyclopentyl)-3 pentanone-2 (12).

Rdt=85%. *anti*: Eb_{0,02}=90°C; F=65-67°C (pentane); IR ν 3380, 3180, 1642 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,81 (3H, t), 1,13 (3H, d t), 1,22-2,05^{max} (13H, m), 3,36 (1H, s); 9.19 (1H, s); m/e: 182, 115 (M⁺ 17,2%) (100%).

Oxime de la méthyl-3 (hydroxy-1 cyclopentyl)-3 hexanone-2 (13).

syn: Rdt=90%; F=120-122°C (benzène-hexane); IR ν 3260, 1627 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,78-1,06 (3H, m), 1,08-1,29 (5H, m), 1,36-2,0 (13H, m), 4,89-6,28 (2H, s); m/e: 196 (M⁺ 77, 1%) 100 (100%).

Oxime de la méthyl-3 phényl-4 (hydroxy-1 cyclopentyl)-3 butanone-2 (14).

Rdt=90%; *Syn*: F=112-114°C (éther-pentane); IR ν 3190, 1602, 1581, 1631, 756, 705 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,04 (3H, s), 1,36-2,11 (11 H, m), 2,49 et 4,36 (1H), 6,39-6,94 (2H, s), 7,31 (5H, s); m/e: 243, 160 (100%).

Anti: F=128-130°C (éther-pentane); IR ν 3420 et 3208, 1600, 1580, 1632, 758 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,08 (3H, s), 1,27-2,17^{max} (11 H, m), 2,46-3,83 (2H q), 4,2-6,4 (1H, s); 7,29 (5H, s) 8-9,4 (1H); m/e: 261, 262, 243, 160 (100%).

Oxime de 1'éthyl-3 (hydroxy-1 cyclopentyl)-3 pentanone-2 (15).

Anti Rdt=85% F=84-86°C (éther-pentane); IR ν_{\max} 3395, 3200, 1646 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,92 (6H, t), 1,18-2,06 (15, m) 3,39 (1H, s), 8,57 (1H, s); m/e: 196, 114 (100%).

Oxime de 1'éthyl-3 (hydroxy-1 cyclopentyl)-3 hexène-5 one-2 (16).

Anti: Rdt=80%. F=75-77°C (éther-pentane); IR ν_{\max} 3398, 3198, 1636 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,72-1,09 (3H, t), 1,17-2,22 (13, m), 2,44-2,94 (2H, m), 3,22-3,89 (1H, s), 4,94-5,33 (2H, m), 5,67-6,28 (1H, m), 7,1-8,5 (1H, s); m/e: 208, 207, 126 (100%).

Oxime de 1'éthyl-3 (hydroxy-1 cyclopentyl)-3 heptanone-2 (17).

Rdt=80%. syn: liquide visqueux; IR ν_{\max} 3302, 1625 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,72-1,08 (6H, m); 1,13-2,11 (19H, m), 5,0-7,3 (2H, s); m/e: 224, 114³(100%).
anti: liquide visqueux; IR ν_{\max} 3320, 1632 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,7-1,07 (6H, m), 1,11-2,16 (19H, m), 3,0-4,35 (1H, s), 7,9-9,5 (1H, s); m/e: 241, 224, 114 (100%).

Oxime de la méthyl-2 phényl-1 (hydroxy-1 cyclopentyl)-2 propanone-1 (18).

Syn: Rdt=77%. F=117-119°C (benzène-pentane); IR ν_{\max} 3222, 1610, 1578, 772, 706 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,18 (6H, s) 1,44-2,16 (8H, m), 6,9-7,83 (7H, m); m/e: 230, 229, 163(100%).

Action du di(bromomagnésio)-1,5 pentane sur la triméthyl-3,4,4 isoxazolone-5 (3). Synthèse de la diméthyl-3,3 hydroxy-4 nonène-8 one-2 syn (19) et de l'hydroxy-5 pentyl-5 triméthyl-3,4,4 isoxazoline-2 (20).

Ces deux composés ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Le composé 20 est élué en premier.

Diméthyl-3,3 hydroxy-4 nonène-8 one-2 syn (19).

Rdt=52%; F=107-110°C (éther-hexane); IR ν_{\max} 3210, 1647 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,21 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,20-2,22 (9H, m) 4 (1H, m), 4,9-5,2 (2H, m) 5,4-6,2 (3H, m); m/e: 112, 101 (100%).

Hydroxy-5 pentyl-5 triméthyl-3,4,4 isoxazoline-2 (20).

Rdt=15%. IR ν_{\max} 3360, 1645 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,8-1,85 (17H, m), 11,95 (3H, s), 3,8 (1H, s); m/e: 182, 128, 101 (100%).

Préparation de spiroisoxazoline-2 trisubstituées en 3,4,4.

A 25 mL d'acide sulfurique concentré, on ajoute à 0°C 0,03 mole d'oxime syn par petites portions. Après 1 heure, on neutralise et traite de la façon habituelle. Le produit brut est purifié soit par distillation soit par chromatographie.

Triméthyl-3,4,4 oxa-1 aza-2 spiro[4.4]nonène-2 (22).

Rdt=67%; Eb_{0,02} =52-55°C; IR ν_{\max} 1610 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,04 (6H, s), 1,44-1,80 (8H, m), 1,87 (3H, s); RMN ^{13}C (CDCl_3): 164, 164, 299, 150, 4, 32, 1, 23, 3, 20, 6 10; m/e: 167, (M⁺, 18%) 58 (100%).

Diméthyl-3,4 éthyl-4 oxa-1 aza-2 spiro [4.4] nonène-2 (23).

Rdt=75%; Eb_{0,02} =2=58-59°C ν_{\max} 1622 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,86 (3H, t), 1,01 (3H, s) 1,22-1,91 (13H, m) RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 163,7, 99,1, 53,4, 33,4, 31,3, 10,8, 8,8; 27,4, 23,1, 17,8 m/e: 181, 182, 152 (100%).

Diméthyl-3,4 n-propyl-4 oxa-1 aza-2 spiro[4.4]nonène-2 (24).

Rdt=68%; t_{0,02} 61-62°C; IR ν_{\max} 1620 cm^{-1} RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,72-0,98 (3H, m), 1,03 (3H, s), 1,1-1,46 (4H, m), 1,48-1,94 (11H, m); RMN ^{13}C : δ 163,5, 99,1, 53,3, 37,4, 32,2, 31,5, 10,7, 23,4, 23,1, 18,1, 17,6, 14,8, 190,7; m/e 195, 82(100%).

Diméthyl-3,4 (phényl-1 méthyl)-4 oxa-1 aza-2 spiro [4.4]nonène-2 (25).

Rdt=62%; Eb_{0,02} =89-91°C; IR ν_{\max} 1601, 1580, 755, 701; cm^{-1} RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,10 (3H, s), 1,38 (3H, s), 1,46-2,22 (8H, m), 2,54-3,07 (2H, q, J_{AB} =13 Hz) 7,1-7,51 (5H, m) RMN ^{13}C : δ 164,5, 137,1, 130,5, 128,0, 126,6, 100,2, 54,2 33,1, 29,8, 23, 12,3, 15,8. m/e: 243, (M⁺, 24%), 91 (100%).

Diéthyl-4,4 méthyl-3 oxa-1 aza-2 spiro[4,4]nonène-2 (26).

Rdt-70%; Eb_{0,07} = -61-67°C; IR ν_{\max} 1622 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,85 (6H, t), J=7 Hz, 1,11-1,95 (15H, m); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 162,8, 99,3, 56,5, 33,0, 25, 23,3, 11,6, 8,6; m/e: 195, (M⁺, 2%) 55 (100%).

n-Butyl-4 éthyl-4 méthyl-3 oxa-1 aza-2 spiro [4,4]nonène-2 (27).

Rdt-63%; Eb_{0,07} = -64-66°C; IR ν_{\max} 1620 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,72-1,06 (6H, m), 1,11-2,06 (19H, m); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 162,8, 99,4, 56,4, 33,1, 32,4, 26,2, 25,5, 23,6, 17,0, m/e: 223, 55 (100%).

Diméthyl-4,4 phényl-3 oxa-1 aza-2 spiro[4,4]nonène-2 (28).

Rdt-70%; F=70-72°C (pentane); IR ν_{\max} 1584, 1548, 1600 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,33 (6H, s), 1,55-2,13 (8H, m), 7,28-7,84 (5H, m); RMN ¹³C (CDCl₃): δ 163,8, 130,5, 129,5, 128,6, 127,5, 101,3, 50,5, 21,5 m/e: 229, 145 (100%).

Préparation de β -hydroxycétones α -bisubstituées.

A solution de 0,002 mole de β -hydroxycétoïme α -bisubstituée dans 5 ml d'acetone, 2,0 g d'acétate d'ammonium et 0,8 ml d'acide acétique 50%, on ajoute goutte à goutte, sous atmosphère inerte, 4 mL d'une solution aqueuse 15% (P/V) de trichlorure de titane (0,004 mole). Après 1-3 heures, on traite la réaction au carbonate de sodium, on extrait l'excès à l'éther lave au carbonate de sodium et sèche sur sulfate de sodium. Les composés sont purifiés par chromatographie.

Méthyl-3 (hydroxy-1 cyclopentyl)-3 butanone-2 (29).

Rdt-65%; IR ν_{\max} 3480, 1689 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,20 (6H, s), 1,3-1,9 (8H, m), 2,14 (3H, s), 3,25 (1H, s); m/e: 86 (100%).

Méthyl-2 phényl-1 (hydroxy-1 cyclopentyl)-2 propanone-1 (30).

Rdt-71%; IR ν_{\max} 3500, 1679, 1600, 700 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,38 (6H, s), 1,49-1,9 (8H, m), 3,55 (1H, s), 7,1-7,71 (5H, m); m/e: 148, 149, 110, 105 (100%).

Remerciements: Nous remercions le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et le FCAR du ministère de l'éducation du Québec pour l'aide financière apportée sous forme de subventions.

Références et notes

- P. Canonne, G.B. Foscolos et D. Bélanger, *J. Org. Chem.*, **45**, 1828 (1980).
- P. Canonne, D. Bélanger, G. Lemay, G.B. Foscolos, *J. Org. Chem.*, **46**, 309, (1981).
- a) P. Canonne, G. Lemay et D. Bélanger, *Tetrahedron Letters* **4167** 21 (1980);
b) P. Canonne, D. Bélanger et G. Lemay, *J. Org. Chem.*, **47** 3953 (1982).
- a) P. Canonne, D. Bélanger et G. Lemay. *Heterocycles*, **15** 455 (1981);
b) Résultats avec les anhydrides. non publiés.
- P. Canonne, D. Bélanger et G. Lemay, *Tetrahedron Letters*, **22**, 4995 (1981).
- F. Petrus, J. Verducci et Y. Vidal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3079 (1973).
- P. Canonne, G. Faron et D. Thibeault, *Tetrahedron Letters*, **24**, 2991 (1983).
- P. Canonne, H. Cytos et G. Foscolos, *Tetrahedron*, **40**, 871 (1984).
- Etude de la réaction d'annélation et de spiroannélation à l'aide des organo-dimagnésiens primaires-secondaires. Communications présentées au Congrès de C.I.C. à Kingston (Ontario) 1985 et XIIth International Conference on Organometallic Chemistry, Vienne 1985.
- R. Jacquier, C. Petrus, F. Petrus et J. Verducci, *Bull. Soc. Chim., Fr.* 261 (1970).
- P. Billon. *Ann. Chim., Fr.* **7**, 357 (1927).
- a) G.J. Karabatsos, R.A. Tallor et F. M. Vane, *J. Am. Chem. Soc.*, **85** 2327 (1963)
b) D. Hadzi et L. Premru, *Spectrochim Acta*, **23A**, 35 (1967).
- a) M.B. Bellasoued, F. Daridoize, Y. Frangin et M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, **165**, 1 (1979); b) P. Gruenanger et M.R. Langella, *Gazz. Chim. Ital.*, **91**, 1112 (1961); c) R. Faragher et T.L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 258 (1979).
- Après évaporation du solvant étheré à basse température, on procède à la cyclisation.
- A. Park, F. Beam, E.M. Kaiser, R.J. Kaufman, F.E. Hemoch et R. Hauser, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 449 (1976).
- a) T. Harsda et T.M. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **4** 467 (1982); b) H.O. House et K.A.J. Snoble, *J. Org. Chem.*, **41**, 3076 (1976); c) F. Gaudemar-Barbone et M. Gaudemar, *J. Organomet.*, **104**, 281 (1976).
- a) E.J. Corey et J.E. Richman, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5276 (1970). b) W.G. Kofran et M.K. Yeh, *J. Org. Chem.*, **41**, 439 (1976).
- a) G.H. Tims et E. Wildsmith, *Tetrahedron Letters*, 195 (1971).
b) M. Bellasoued, F. Daridoize et M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, **177**, 35 (1979).
- D.H.R. Barton, D.J. Lester et S.V. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **445** (1977).
- A. Boulton et A. Katritzky, *Tetrahedron*, **12**, 41 (1961).