

Short Communication

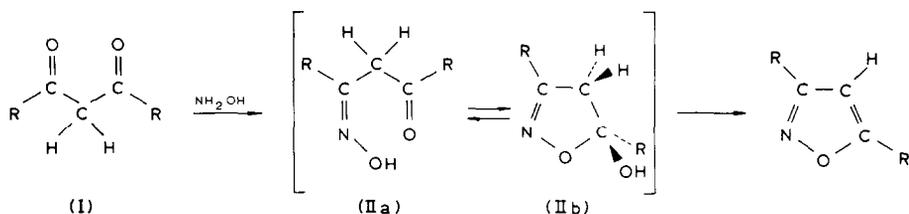
Mise en évidence d'hydroxy 5, Δ 2-isoxazoles intermédiaires dans la synthèse d'isoxazoles perfluoroalkylés

COLETTE MASSYN et AIME CAMBON

Laboratoire de Chimie Structurale, Institut de Mathématiques et Sciences Physiques,
Parc Valrose, 06-Nice (France)

(Reçu le 15 novembre 1973)

La synthèse des isoxazoles par action de l'hydroxylamine sur des composés β -dicarbonylés est bien connue [1 - 4]. Le processus réactionnel invoqué admet la formation intermédiaire de la mono-oxime du dérivé dicarbonylé de départ:



Généralement, la réaction ne s'arrête pas au stade intermédiaire, mais donne directement l'isoxazole. Cependant dans certains cas en utilisant des β -dicétones très encombrées substituées en particulier sur le groupement méthylénique en α des deux carbonyles [5], on a pu isoler la mono-oxime.

Un problème se pose en ce qui concerne la structure exacte de cet intermédiaire: il est généralement admis que l'intermédiaire de synthèse est la mono-oxime (II)(a) [5]. Mais il est possible que ces mono-oximes présumées présentent la structure d'une hydroxy 5-isoxazoline (II)(b).

Dans un travail mené simultanément et indépendamment du nôtre, Petrus *et al.* [11] viennent de mettre en évidence l'hydroxy 5, Δ 2-isoxazoline qui se trouverait en équilibre avec la mono-oxime [(II)(a) \rightleftharpoons (II)(b)].

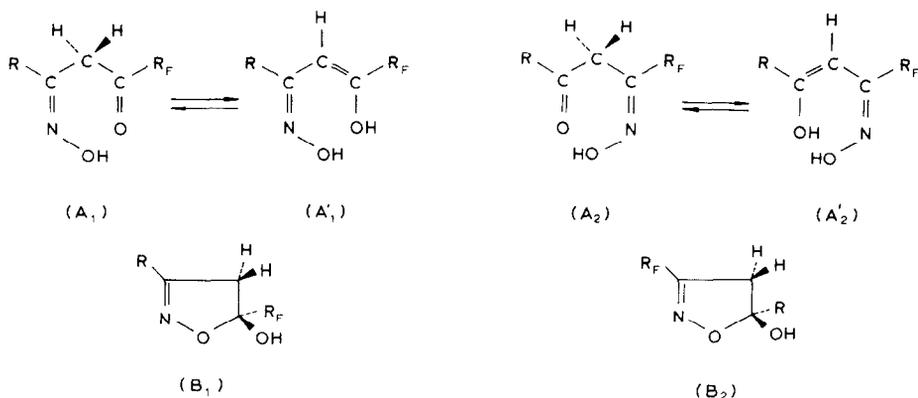
Lors de la synthèse d'isoxazoles perfluoroalkylés en position 5, nous avons pu montrer sans ambiguïté la formation intermédiaire exclusive d'hydroxy 5, Δ 2-isoxazoline.

Contrairement aux travaux de Petrus en série hydrocarbonée, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour isoler quantitativement ce composé.

Nous rapportons ici l'isolement et la caractérisation de cet intermédiaire par action de l'hydroxylamine sur des β -dicétones du type $R_F C(O)CH_2C(O)R$ avec $R_F = C_3F_7, C_5F_{11}, C_7F_{15}$ et $R = C_6H_5, (CH_3)_3C, C_7F_{15}$ en milieu acide chlorhydrique $0,5 \text{ mol l}^{-1}$ (un équivalent de β -dicétone et deux équivalents d'hydroxylamine). On isole au bout de 12 h un produit qui cristallise sous forme de longues aiguilles blanches: il se caractérise par un point de fusion particulièrement élevé, une mauvaise solubilité dans la plupart des solvants organiques classiques, et une certaine facilité de sublimation.

L'analyse élémentaire nous montre que la formule brute du composé ne correspond dans aucun cas à celle de l'isoxazole (nous donnons dans le Tableau 1 les analyses élémentaires, calculées et trouvées de nos produits et des isoxazoles correspondants). Il y aurait systématiquement dans nos produits un atome d'oxygène et deux atomes d'hydrogène supplémentaires, par rapport à la formule brute de l'isoxazole. La spectrométrie de masse nous montre un pic moléculaire correspondant à l'intermédiaire (II)(a) ou (II)(b).

Les spectres RMN (Fig. 1) ne présentent pas de signal correspondant à l'hydrogène aromatique de l'isoxazole ($\delta \cong 7 \text{ ppm}$); par contre, on remarque la présence de signaux dans la région des hydrogènes méthyléniques ($\delta = 3,5 - 4 \text{ ppm}$). Aussi pensons-nous avoir isolé le produit intermédiaire: la monooxime de la β -dicétone perfluoroalkylée. Mais elle peut se présenter a priori sous six formes* : quatre formes ouvertes (A_1, A'_1, A_2 et A'_2) et deux formes cyclisées ou hydroxy 5, Δ 2-isoxazolines (B_1 et B_2).



L'étude des spectres IR, RMN et de masse nous ont permis de choisir entre ces six formules.

Les spectres RMN (Fig. 1) nous permettent d'éliminer rapidement les formes A'_1 et A'_2 (aucun signal caractéristique d'une forme énolique). Par contre, les signaux à 3,5 - 4 ppm nous suggèrent la présence de deux protons méthyléniques compatibles avec les formes A_1, A_2, B_1 et B_2 . Cependant,

* Nous avons pu montrer par spectrométrie de masse que l'hydroxylamine réagit sur le carbonyle substitué par le groupement R.

TABLEAU 1

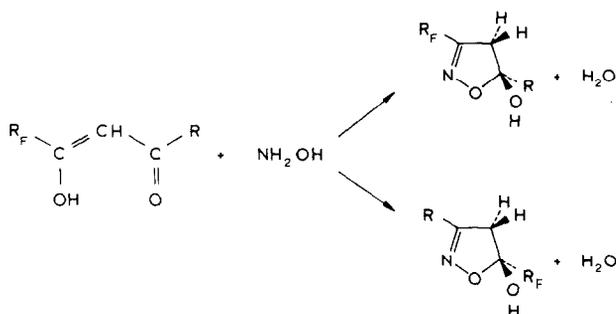
Analyse élémentaire de l'isoxazoles

RC(O)CHC(O)R _F	Calculé (%)				Trouvé (%)			
	C	H	F	N	C	H	F	N
R = φ, R _F = C ₂ F ₇	46,01	1,91	42,49	4,47	42,97	2,45	40,18	4,36
R = φ, R _F = C ₅ F ₁₁	40,67	1,45	50,60	3,39	38,75	1,86	48,54	3,19
R = φ, R _F = C ₇ F ₁₅	37,42	1,17	55,55	2,74	36,16	1,37	53,34	2,70
R = Bu ^t , R _F = C ₇ F ₁₅	34,08	2,03	57,81	2,84	22,68	2,23	55,69	2,78
R = C ₇ F ₁₅ , R _F = C ₇ F ₁₅	25,34	0,12	70,81	1,74	24,80	0,39	68,77	1,88

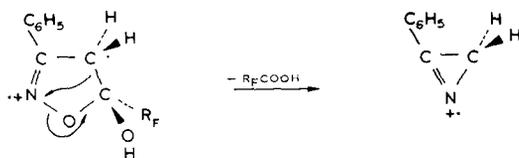
le signal à 8,9 ppm est localisé à champ trop faible pour être dû à l'hydrogène du groupement hydroxyle porté par l'azote des formes A₁ ou A₂ (Kleinspehn *et al.* [7] par exemple, localisent de tels signaux dans la région de 10 - 12 ppm). Par contre, les déplacements chimiques relevés dans la littérature pour les Δ2-isoxazolines [8], concordent tout à fait avec ceux que nous observons (*cf.* spectre). Dans les spectres IR, l'absence de vibrations ν(C=O) aux alentours de 1700 cm⁻¹ caractéristique des mono-oximes A₁ ou A₂ [9] nous permet d'éliminer définitivement ces deux formes.

Ces résultats nous amènent à conclure que les produits synthétisés sont des hydroxy 5,Δ2-isoxazolines (soit B₁ ou B₂).

La chromatographie sur plaque et les spectres RMN nous montrent que nous sommes en présence d'un seul isomère, alors qu'à priori, l'action de l'hydroxylamine sur les β-dicétones dissymétriques pourrait conduire à deux isomères:



La spectrométrie de masse nous a permis de localiser le substituant perfluoroalkylé en position 5. En effet, l'élimination dans tous les cas d'une molécule d'acide perfluoroalkyle conduisant à l'ion aziridine selon le schéma:



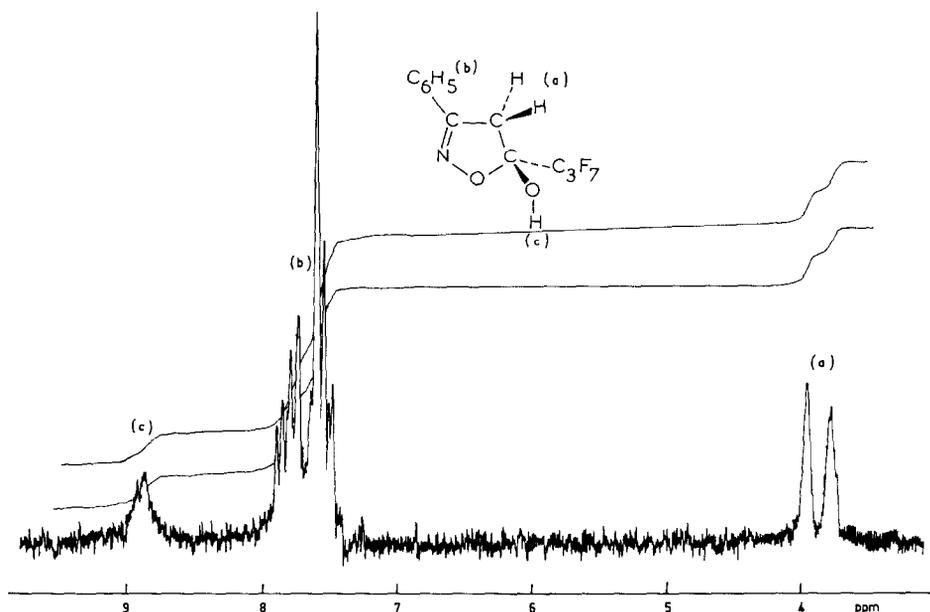


Fig. 1. Spectre RMN ^1H de la phényl hydroxy-5-n-perfluoropropyl 5, Δ 2-isoxazoline. Appareil Varian A60, solvant DMSO- d_6 .

est seule compatible avec une telle position de la chaîne perfluorée (forme B_1 exclusivement).

Cette hydroxy 5, Δ 2-isoxazoline a pu être transformée en isoxazole correspondant par chauffage à 180 °C, en présence d'acide polyphosphorique*.

Nous pensons de plus en plus qu'étant donné les rendements obtenus (de 83% à 94%) en produits intermédiaires, cette réaction constitue une excellente nouvelle synthèse des hydroxy 5, Δ 2-isoxazolines perfluoroalkylées.

- 1 L. Claisen, Ber., 24 (1891) 3900.
- 2 R. Justoni, Gazz. Chim. Ital., 70 (1940) 804.
- 3 R. Pessina, Gazz. Chim. Ital., 85 (1955) 34.
- 4 R. P. Barnes in R. C. Elderfield (Ed.), Heterocyclic Compounds, Vol. 5, Chapt. 7, Wiley, New York, 1952.
- 5 Bulow et Spengler, Ber., 58 (1925) 1375.
- 6 J. C. Reid, Contrat N° W7405, Eng. 48B (CN3343-S.B.1945).
- 7 G. G. Kleinspehn, J. A. Jung et S. A. Studniarz, J. Org. Chem., 32 (1967) 460.
- 8 M. C. Averia, G. Cum et M. Caisafulli, Gazz. Chim. Ital., 96 (1966) 1046.
- 9 P. N. Sadler, J. Chem. Soc., (1961) 2162.
- 10 E. M. Larsen et G. A. Terry, J. Amer. Chem. Soc., 73 (1951) 500.
- 11 (a) S. Petrus, Communication personnelle.
(b) R. Escalé, Thèse, Montpellier, 1973.

* Ces résultats sont en opposition avec ceux de Larsen et Terry [10] et Reid [6], qui par la même méthode que nous, ont tenté de synthétiser plusieurs isoxazoles substitués par les groupements trifluorométhylés. Les premiers prétendent obtenir directement l'isoxazole, alors que les seconds pensent s'être arrêtés au stade intermédiaire de la β -cétone sous forme ouverte.