

Bunkuoy Ly, Henri J. M. Dou, Mme Parina Hassanaly et Jean Verducci

Laboratoire de Chimie Hétérocyclique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34000 Montpellier, France. Laboratoire de Chimie Organique A, Centre de St.-Jérôme, 13397 Marseille Cédex 4, France

Reçu le 3 Novembre 1976

L'alkylation en catalyse par transfert de phase d'anions ambidents du type N-C-O⁻ conduit à un mélange de composés O et N substitués. Les pourcentages de O substitution sont de l'ordre de 20% avec des halogénures primaires, et de 35% avec des halogénures secondaires. Le rendement total de la réaction est de 60% en moyenne.

J. Heterocyclic Chem., 14, 1275 (1977)

L'alkylation d'anions ambidents en catalyse par transfert de phase, en série hétérocyclique n'a été que peu étudiée. Cependant, l'alkylation des dérivés hydroxylés de la pyridine (1) par cette méthode conduit à un pourcentage de O alkylation de l'ordre de 20 et un pourcentage de N alkylation de l'ordre de 80. Nous avons montré, en outre, que l'alkylation en série hétérocyclique de composés conduisant à des anions ambidents du type N-C-S⁻ permettait d'obtenir 100% de S-substitution pour des hétérocycles hexagonaux ou pentagonaux (2,3).

Dans le travail présenté ici, nous avons voulu vérifier le comportement des anions ambidents du type N-C-O⁻ dérivés d'un hétérocycle pentagonal, afin de compléter le travail réalisé avec les dérivés hydroxylés de la pyridine. La méthode choisie est classique en ce qui concerne le mode opératoire (4,5) et le mécanisme réactionnel fait intervenir un transfert de phase réel et non une catalyse interfaciale (6) puisque l'anion est solubilisé dans la phase basique et doit de ce fait être transporté en phase organique pour que la réaction ait lieu. Nous avons vérifié, en effet, qu'avec le mode opératoire utilisé, la quasi totalité de la diméthyl-5,5' isoxazolidinone-3 était solubilisée dans la solution de soude aqueuse à 50% en poids.

Résultats obtenus: L'alkylation a été réalisée par divers halogénures d'alkyle, et les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau I.

On constate ainsi que la réactivité du substrat est plus forte pour les halogénures primaires que pour les halo-

gènes secondaires. En outre, avec le bromure de *t*-butyle le rendement de la réaction est nul. D'autre part, une des caractéristiques rencontrée lors de l'alkylation des hydroxypyridines par la méthode classique (7) ou par transfert de phase (1) est conservée: le pourcentage de O substitution est plus élevé avec les halogénures secondaires. D'autre part, l'utilisation d'un solvant moins polaire (le cyclohexane) ne conduit pas à une répartition différente des isomères, mais diminue le rendement global de la réaction. Un solvant plus polaire (l'orthodichlorobenzène) quoique peu utilisable expérimentalement (difficultés d'élimination) permet comme attendu (8,9) d'augmenter le rendement de la substitution (8% en moyenne pour les cas considérés).

PARTIE EXPERIMENTALE

Mode opératoire général.

A 10 cm³ de solution de soude à 50% sont ajoutées 0,01 mole de diméthyl-5,5' isoxazolidinone-3 (10,11) et 4.10⁻⁴ mole de bromure de tétrabutylammonium (4% en moles) ainsi qu'une solution de 0,01 mole d'halogénure d'alkyle dans 50 cm³ de benzène. Le mélange est agité en général à la température de 55° pendant 5 heures (agitateur magnétique). La couche organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. Les dérivés N et O substitués sont séparés par chromatographie liquide préparative sur un appareil Prep LC/500 Watters (2 colonnes en série, éluant le chloroforme), puis distillés. Conditions particulières: Avec le bromure d'éthyle, le mélange est agité pendant 50 heures à 25°. Avec le bromure d'isopropyle, on ajoute 6.10⁻⁴ mole tétrabutylammonium. Avec le bromacétate

Tableau I

Alkylation de la diméthyl-5 5' isoxazolidinone-3

halogénure utilisé	pourcentages en		rendements
	N-alkylation	O-alkylation	
bromure de <i>n</i> -butyle (a)	75-80 (b)	20-25 (b)	65%
bromure de phénéthyle (a)	85	15	60-70%
bromure d' <i>i</i> -propyle	62	38	57%
bromo-2 butane	70	30	39%
bromure de cyclopentane	60	40	70%
bromure d'éthyle	75-80 (b)	20-25 (b)	78%
bromacétate de méthyle	80	20	75%

(a) Résultats identiques obtenus avec le chlorure. (b) Variations maximales sur trois essais.

Tableau II

Spectres rmn (solvant deutériochloroforme, δ exprimés en ppm)

R	Isomère	H de R	a	b
Ethyle	I	4,18 (t., J = 7 Hz)	1,42	2,75
	II	3,60 (t., J = 7 Hz)	1,42	2,58
Butyle	I	4,13 (t., J = 7 Hz)	1,41	2,75
	II	3,50 (t., J = 7 Hz)	1,40	2,55
Benzyle	I	5,16	1,41	2,76
	II	4,65	1,32	2,58
i-propyle	I	4,83 (sept. J = 7 Hz)	1,38	2,68
	II	4,40 (sept. J = 7 Hz)	1,43	2,61
sec-butyle	I	4,66 (sext. J = 7 Hz)	1,40	2,70
	II	4,27 (sext. J = 7 Hz)	1,43	2,60
Cyclopentyle	I	4,65 (m)	1,40	2,56
	II	3,33 (m)	1,41	2,68
Carbométhoxyméthyle	I	4,70	1,43	2,82
	II	4,23	1,43	2,63

de méthyle, on utilise seulement 0,01 mole de soude dans 10 cm³ d'eau afin d'éviter l'hydrolyse de l'ester.

Caractérisation des composés.

La structure des produits obtenus a été déterminée par rmn (tableau II): les proton en α de l'hétéroatome sont toujours plus déblindés pour le dérivé O substitué que pour l'isomère N substitué. Le rendement global de la réaction a été déterminé sur le mélange brut avant la chromatographie; les pourcentages relatifs des dérivés N et O substitués ont été obtenus par intégration des signaux des proton en α de l'hétéroatome dans le spectre de rmn du mélange brut.

Ethoxy-3 diméthyl-5,5' isoxazoline-2.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 70°.

Anal. Calculé pour C₇H₁₃NO₂: C, 58,7; H, 9,0. Trouvé: C, 58,9; H, 9,0.

Butoxy-3 diméthyl-5,5' isoxazoline-2.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 82°.

Anal. Calculé pour C₉H₁₇NO₂: C, 63,2; H, 9,9. Trouvé: C, 63,3; H, 9,9.

i-Propoxy-3 diméthyl-5,5' isoxazoline-2.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 71°.

Anal. Calculé pour C₈H₁₅NO₂: C, 61,1; H, 9,6. Trouvé: C, 61,2; H, 9,4.

sec-Butoxy-3 diméthyl-5,5' isoxazoline-2.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 70°.

Anal. Calculé pour C₉H₁₇NO₂: C, 63,2; H, 9,9. Trouvé: C, 63,3; H, 9,8.

Cyclopentanoxy-3 diméthyl-5,5' isoxazoline-2.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 11°.

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₇NO₂: C, 65,6; H, 9,3. Trouvé: C, 65,3; H, 9,0.

Phénétaxy-3 diméthyl-5,5' isoxazoline-2.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 125°.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₅NO₂: C, 70,2; H, 7,3. Trouvé: C, 69,9; H, 7,6.

Carbométhoxy méthoxy-3 diméthyl-5,5' isoxazoline-2.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 135°.

Anal. Calculé pour C₉H₁₃NO₂: C, 51,3; H, 7,0. Trouvé: C, 51,5; H, 7,0.

Ethyl-2, diméthyl-5,5' isoxazolidinone-3.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 74°.

Anal. Calculé pour C₇H₁₃NO₂: C, 58,7; H, 9,0. Trouvé: C, 58,5; H, 9,2.

Butyl-2 diméthyl-5,5' isoxazolidinone-3.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 92-94°.

Anal. Calculé pour C₉H₁₇NO₂: C, 63,2; H, 9,9. Trouvé: C, 63,0; H, 9,9.

i-Propyl-2 diméthyl-5,5' isoxazolidinone-3.

Ce composé avait. Eb₁₈ = 82-83°.

Anal. Calculé pour C₈H₁₅NO₂: C, 61,1; H, 9,6. Trouvé: C, 61,1; H, 9,3.

sec-Butyl-2 diméthyl-5,5' isoxazolidinone-3.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 78-80°.

Anal. Calculé pour C₉H₁₇NO₂: C, 63,2; H, 9,9. Trouvé: C, 63,2; H, 9,9.

Cyclopentyl-2 diméthyl-5,5' isoxazolidinone-3.

Ce composé avait. Eb₂₀ = 118°; F = 44°.

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₇NO₂: C, 65,6; H, 9,3. Trouvé:

C, 65,4; H, 9,1.

Phénétyle-2 diméthyl-5,5' isoxazolidinone-3.

Ce composé avait. $E_{b_{0,2}} = 85-90^\circ$.

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{15}NO_2$: C, 70,2; H, 7,3. Trouvé: C, 70,0; H, 7,5.

Carbométhoxyméthyle-2 diméthyl-5,5' isoxazolidinone-3.

Ce composé avait. $E_{b_{20}} = 145^\circ$.

Anal. Calculé pour $C_9H_{13}NO_2$: C, 51,3; H, 7,0. Trouvé: C, 51,5; H, 7,0.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) H. J.-M. Dou, P. Hassanaly et J. Metzger, *J. Heterocyclic Chem.*, à paraître. Communication, Congrès de Chimie Hétérocyclique, Montpellier 1976.

(2) P. Hassanaly, H. J.-M. Dou, J. Metzger, J. Kister et G. Assef, *Synthesis*, sous presse B.364.

(3) P. Hassanaly, H. Komelei-Zadeh et J. Metzger, *Journ. Chim. Org., Orsay*, (1976).

(4) H. J.-M. Dou, *Chim. Actual*, 41, (1976).

(5) M. Makosza, *IUPAC*, Butterworth and Co., London, 439 (1975).

(6) M. Makosza, Conférence Marseille, Septembre 1976. Conférence EUCHEM, Pont à Niyssibm Septembre 1976.

La catalyse interfaciale réelle concerne les réactions intervenant au niveau d'atomes d'hydrogènes faiblement acides du type $C_6H_5-CH_2-CN$. L'anion $C_6H_5-CH^-CN$ étant formé à la surface

de la soude aqueuse et l'entité $N^+R_4 C_6H_5-CH^-CN$ étant formé directement dans la phase organique. Dans notre cas, l'anion (substrat) est solubilisé en phase basique puisque l'hydrogène mobile est plus acide, et l'entité (N^+R_4 substrat) est réellement transférée dans la phase organique.

(7) G. C. Hopkins, J. P. Jonak, H. J. Minnemeyer et H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.*, 32, 4040 (1967).

(8) E. V. Dehmlov, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 170 (1974).

(9) A. W. Herriott et D. Picker, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 2345 (1975).

(10) J.-L. Olive, C. Petrus et F. Petrus, *Bull. Soc. Chim. France*, 1589 (1976).

(11) J.-L. Olive, C. Petrus et F. Petrus, *ibid.*, 1138 (1973).
English Summary.

Alkylation by phase transfert catalysis of ambident anions of the N-C-O type, leads to a mixture of N and O substitution. Isomers per cent are 20% for O alkylation and 80% for N alkylation when primary halides are used. With secondary halides, these figures are 35% and 65%. In both cases the overall yield ranges around 60%.