

CYCLOADDITION DIPOLAIRE 1,3 SUR DES COMPOSÉS À LIAISON ETHYLENIQUE ACTIVEE—XVII

ADDITION DES NITRONES AUX OLEFINES α, β -DISUBSTITUÉES; 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 nitrone à diverses oléfines α, β -disubstituées a été réalisée. La C,N-diphényl nitrone conduit à deux isoxazolidines épimères alors que la C-benzoyl N-phényl nitrone donne un seul hétérocycle. La détermination de la stéréochimie des isoxazolidines obtenues permet de préciser le mode d'approche des deux entités réactionnelles.

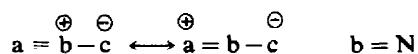
Abstract—The addition of nitrones to various disubstituted olefins has been achieved, in order to discuss the different factors which determine the orientation of the 1,3 dipolar cycloaddition, and the way in which the two partners approach one another. The C,N-diphenyl nitrone leads to two epimeric isoxazolidines, but the C-benzoyl N-phenyl nitrone 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.

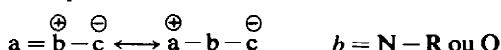
Il est admis que le dipôle (4 électrons π) et le dipolarophile (2 électrons π) s'approchent dans deux plans parallèles. Pour un dipôle donné I, dont le carbone terminal sp^2 est diastéréogène et une oléfine de configuration donnée (par exemple Z), il existe deux modes d'approche, *endo* et *exo*, conduisant 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



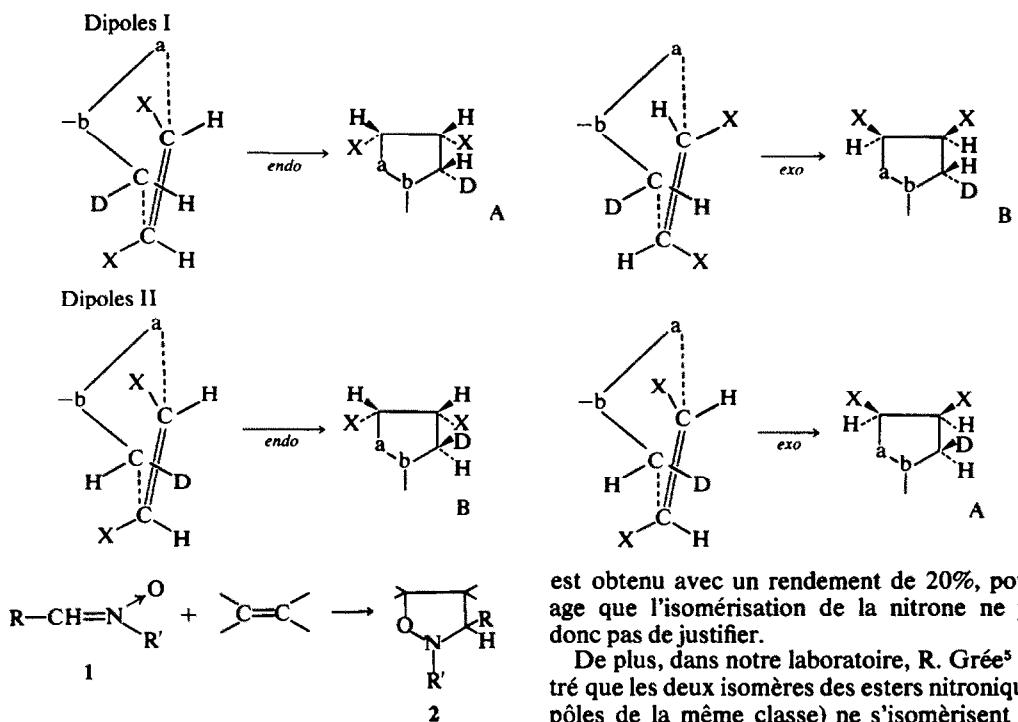
limite à sextet⁷ sont linéaires à l'état fondamental et se coudent seulement lors de l'addition. Il est donc impossible dans ce cas de connaître la configuration du dipôle au moment de l'approche. Par contre les dipôles de la classe II, qui présentent une simple liaison dans la forme limite à sextet,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



une structure coudée. 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 nitrone, dipôles de la classe II, de formule générale¹ 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^* relatif à la rotation autour de la liaison C=N de la N-éthylcyclohexylnitrone (23.2

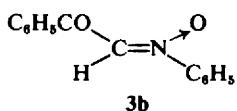
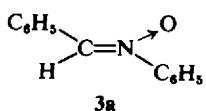


kcal/mole à 180°). Cette dernière évaluation conduit les auteurs⁷ à estimer que l'isomérisation (E) → (Z) de la C-phényl N-méthyl nitrone est possible dans les conditions de la cycloaddition au norbornène (85°, durant 6 jours) puisque ΔG^* pour cette réaction est de 29.6 kcal/mole à 85°. Ils concluent 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 nitrone, 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 nitrone 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 nitrone.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 nitrone 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 nitrone 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 nitrone 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 nitrone 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 méthyle en *cis* d'un phényle à 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 deutérialion. 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 nitrone 3a et 3b aux maléate et fumarate de méthyle, au fumaronitrile, à l'anhydride maléique, aux cinnamates de



méthyle et cinnamononitriles Z et E et au β -nitrostyrène. Les résultats obtenus lors de l'addition de ces mêmes nitrones aux oléfines gem diactivées feront l'objet du mémoire suivant.

Addition des nitrones 3a et 3b aux olefines symétriques de la série maleique

Le maléate de méthyle réagit avec 3a en proportions stoechiométriques et donne quantitativement après 48 h à l'ébullition du benzène, le mélange des deux isoxazolidines épimères 4a (10%) et 5a (90%) dosé à l'aide de la RMN. Les caractéristiques de ces composés figurent au Tableau. L'addition sur ces mêmes oléfines de la nitrone 3a deutériée conduit aux isoxazolidines deutériées en 3, ce qui permet une attribution sans ambiguïté des déplacements chimiques de H₃ et H₅ et des constantes de couplage J_{3,4} et J_{4,5}. L'examen des constantes de couplage ne permet pas l'attribution d'une stéréochimie aux composés 4a et 5a (7.1 < J_{3,4} < 8.7).

L'existence d'un méthyle d'ester à 3.06 ppm déplacé d'environ 0.5 ppm vers les champs forts pour 4a indique que le phényle substituant le carbone-3 est en *cis* de l'ester lié au C₄. La stéréospécificité de la cycloaddition implique donc que les trois protons H₃, H₄ et H₅ de 4a soient en *cis*. La stéréochimie de 5a en découle immédiatement.

L'addition de 3a à l'anhydride maléique à température ambiante conduit quantitativement au mélange des deux isoxazolidines 6a (55%) et 7a (45%) caractérisées et dosées à l'aide de la RMN (Tableau). Les constantes de couplage ont dans ce cas des valeurs classiques et la valeur 1.2 Hz n'est compatible qu'avec une structure 7a (H₃ et

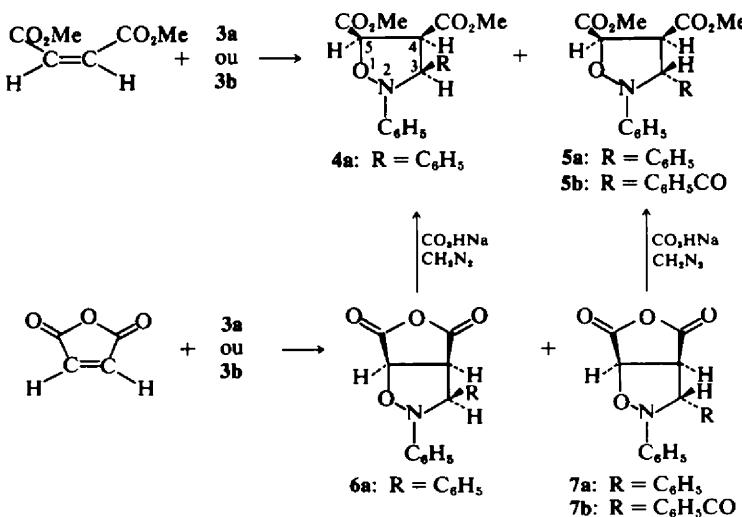
H₄ en *trans*). L'ouverture du cycle anhydride dans le bicarbonate de sodium normal, suivie d'une estéification par le diazométhane permet de passer d'une manière univoque de 6a à 4a et de 7a à 5a ce qui confirme la stéréochimie de 4a et 5a. Rappelons que l'addition à l'anhydride maléique a été étudiée précédemment par Huisgen *et al.*, qui isolaien un seul diastéréoisomère dont la stéréochimie n'était pas attribuée.¹³

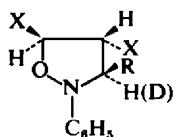
L'addition de C benzoyl N-phényl nitrone, 3b, au maléate de méthyle conduit quantitativement à l'isoxazolidine 5b, dont les caractéristiques de RMN figurent au Tableau. L'attribution directe de stéréochimie à l'aide des constantes de couplage conduit Huisgen *et al.*¹³ à proposer pour 5b J_{4,5} = 8.0 Hz (*cis*) et J_{3,4} = 6 Hz (*cis*). L'addition de 3b à l'anhydride maléique donne quantitativement l'isoxazolidine 7b dont les caractéristiques RMN (Tableau) peuvent être interprétées sans ambiguïté J_{4,5} = 8.1 Hz (*cis*) et J_{3,4} = 0.6 Hz (*trans*). Le passage de 7b à 5b s'effectue comme il a été décrit pour la transformation de 7a en 5a (Rdt 100%) ce qui établit la stéréochimie de 5b (H₃ et H₄ en *trans*, J_{3,4} = 6.0 Hz).

3a réagit avec la fumarate de méthyle (proportions stoechiométriques) et conduit au même mélange des deux isoxazolidines isomères 8a (80%) et 9a (20%) que la réaction soit réalisée dans le benzène à l'ébullition ou à la température ambiante. Les caractéristiques de RMN figurent au Tableau.

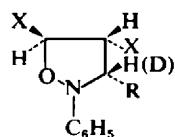
L'addition réalisée avec la nitrone 3a deutériée permet l'attribution des déplacements chimiques et des constantes de couplage des protons cycliques.

Contrairement au cas des isoxazolidines 4a et 5a la stéréochimie est difficile déterminer. Nous avons attribué le méthyle de l'ester le plus blindé (3.47 ppm) au composé 9a (CO₂Me lié au carbone-4 en *cis* du groupement phényle en 3) ce qui implique une configuration H₃H₄ *cis*.





- 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 nitrone 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 nitrone 3a et 3b aux olefines de la série cinnamique

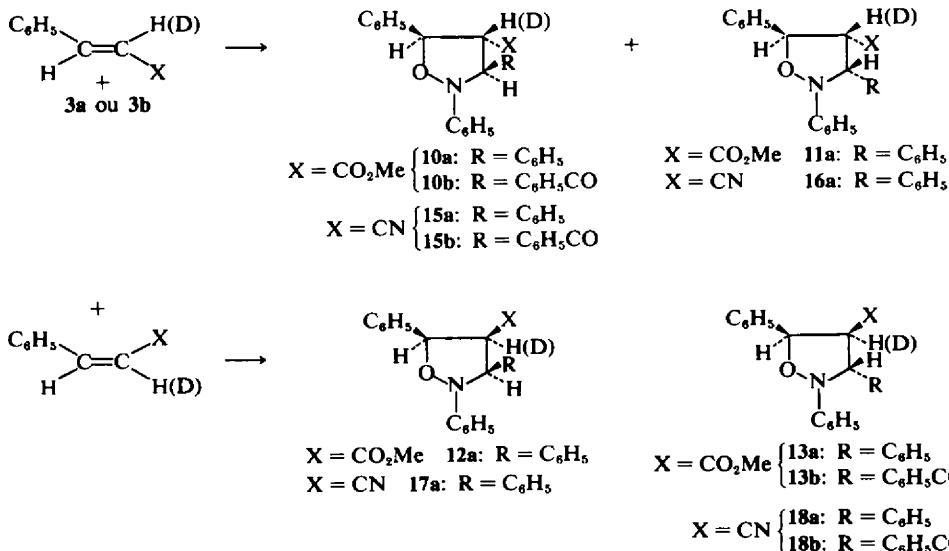
Texier¹⁴ a montré que les ylures d'azométhine s'additionnent aux cinnamates de méthyle et cinnamonnitrile Z suivant les deux orientations possibles alors que l'addition aux isomères E est unidirectionnelle. Il convenait de voir si cette propriété était spécifique des ylures d'azométhine, ou si le même phénomène était observé avec les autres dipôles de la même classe et en particulier les nitrone. 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 nitrone 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.

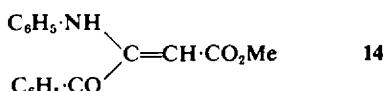
L'addition du nitrone 3a aux cinnamates de méthyle Z et E est réalisée dans le benzène à l'ébullition, sous azote, les réactifs étant en proportions équimoléculaires. L'addition à l'oléfine E conduit au mélange des isoxazolidines 10a et 11a avec un rendement quantitatif après 48 h de réaction. Avec l'isomère 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 nitrone 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 CH₃OD seul le proton H₄ 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 H₃ et H₅ 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.

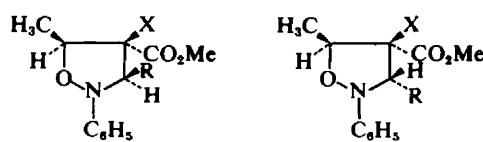
Chaque isomère du cinnamonnitrile, avec la nitrone 3b, conduit à une seule isoxazolidine dont la stéréochimie est attribuée à l'aide des constantes de couplage; 15b pour l'isomère E et 18b pour le Z. Les résultats figurent au Tableau. L'addition est plus rapide avec le cinnamonnitrile E mais en aucun 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 fumaret 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 attributables au proton H₅. 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.

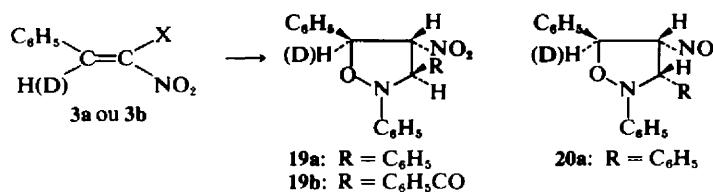
Comme dans les cas déjà étudiés la C-benzoyl N-phenyl nitrone 3b conduit quantitativement à la seule isoxazolidine 19b (J_{3,4} = 1.6 Hz et J_{4,5} = 6.2 Hz).

L'addition des nitrone 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; δH₃ = 4.30 (m); δH₄ (dd) = 3.02; δH₅ = 5.06 (d) δCO₂CH₃ = 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 (H₃ et H₄ en *cis*) ce qui implique que l'ester et le phényle soient en *cis*. Cet épimère doit donc présenter le CH₃ 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 = C₆H₅ (90%)
21b: R = C₆H₅CO

22a: R = C₆H₅ (10%)



Tableau*

	$\delta(\text{CO}_2\text{Me})_5$	$\delta(\text{CO}_2\text{Me})_4$	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)	6.4 (cis)	63
18a	4.66	3.68	5.50	5.0 (trans)	6.8 (cis)	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 exprimées 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 stéreochimie des isoxazolidines permet de connaître dans chaque cas le mode d'approche.

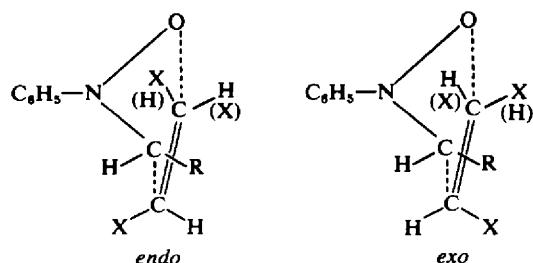
Avec la nitrone 3a, on observe la formation des deux isoxazolidines épimères suivant les deux modes d'approche *endo* et *exo* de l'oléfine par la

nitrone 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 $a \pm 0.2\%$ 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.

Nitrone 3a préparée selon¹⁶ 3a deutériée est préparée par la même méthode à partir d'aldéhyde benzoïque deutériée.¹⁷ Nitrone 3b préparée selon Krohnke et Bor-



ner.¹⁸ β -Nitrostyrene préparé par l'addition de l'aldéhyde benzoïque deutérié ou non sur le nitrométhane.¹⁹ Le cinnamate de méthyle Z et les cinnamoniitrides 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 nitrone 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 C₁₉H₁₉NO₅. 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 épouse 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, C₁₉H₁₉NO₅. 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 C₁₇H₁₃N₃O; 8d F = 160° (éthanol), analyse C₁₈H₁₅N₃O₂.

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 C₂₃H₂₁NO₅.

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 isolée.

Isoxazolidines 15a et 16a—après 48 h à l'ébullition du benzène, le cinnamoniitride 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 cinnamoniitride 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 cinnamoniitride 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 cinnamoniitrides 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 épouse 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. Börner, *Chem. Ber.*, **69**, 2009 (1936).
- ¹⁹*Organic Syntheses*, Coll. Vol. I, John Wiley and Sons, New York, 413 (1956).