

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR-INGÉNIEUR

Spécialité : Chimie Organique Fondamentale et Appliquée

par

Clarisse RAHARIMANANA

**ÉTUDE EXPLORATOIRE D'UNE NOUVELLE APPROCHE
DE LA SYNTHÈSE DE TERPENOÏDES PAR CONVERSION
HÉTÉROCYCLIQUE DE SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM
FONCTIONNALISÉS**



Soutenue le 19 décembre 1979 devant la Commission d'Examen

MM. J. LHOMME	Président
H. SLIWA	Rapporteur
P. MAITTE	Examineur
Ch. LESPAGNOL	Examineur
A. TARTAR	Examineur
L. HO TAN TAÏ	Membre invité

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique II de l'Université des Sciences et Techniques de LILLE.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur SLIWA, Directeur de ce laboratoire, de l'aide précieuse qu'il m'a apportée tout au long de ce travail et qui m'a permis de le mener à bien.

Je suis reconnaissante à Monsieur le Professeur LHOMME de m'avoir fait l'honneur de présider le Jury chargé d'examiner ce travail.

Je suis reconnaissante également à Monsieur le Professeur MAITTE de l'Université Pierre et Marie Curie (PARIS VI) de m'avoir fait l'honneur de participer à ce Jury.

Monsieur le Professeur LESPAGNOL de l'Université du Droit et de la Santé de LILLE a bien voulu accepter de siéger dans ce Jury ; je l'en remercie vivement, ainsi que de l'aide matérielle qui m'a été accordée par l'Institut de Chimie Pharmaceutique de LILLE.

Je remercie également Monsieur TARTAR, Maître-Assistant à l'U.E.R. de Pharmacie qui a accepté de faire partie de ce Jury et dont les conseils m'ont été précieux pour la réalisation de ce travail.

Malgré ses nombreuses obligations, Monsieur HO TAN TAI, Directeur du Service Développement de la Société LEVER, a accepté de participer à ce Jury ; je lui en suis très reconnaissante.

J'adresse aussi mes remerciements à Madame RICART qui a participé à la réalisation matérielle de ce mémoire.

DOYENS HONORAIRES De l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. R.DEFRETIN, H.LEFEBVRE, M.PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit
et Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres

MM. ARNOULT, Mme BEAUJEU, BONTE, BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DECUYPER, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P.GERMAIN, GLACET, GONTIER, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOUGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUELLE, SAVARO, SCHILTZ, WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI.

ANCIENS PRESIDENTS DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R.DEFRETIN, M.PARREAU, J.LOMBARD.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. M.MIGEON.

PROFESSEURS - 1ère Classe

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M. BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
M. BILLARD Jean	Physique du Solide
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BOUGHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. COEURE Gérard	Analyse
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des Entreprises
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique
M. DERCOURT Jean	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
M. ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale

M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique
M. LACOSTE Louis	Biologie Végétale
M. LANSRAUX Guy	Physique Atomique et Moléculaire
M. LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M. LEBRUN André	Electronique
M. LEHMANN Daniel	Géométrie
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
M. LHOMME Jean	Chimie
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. MAILLET Pierre	Sciences Economiques
M. MONTREUIL Jean	Biochimie
M. PARREAU Michel	Analyse
M. PAQUET Jacques	Géologie Générale
M. POUZET Pierre	Analyse Numérique
M. PROUVOST Jean	Minéralogie
M. SALMER Georges	Electronique
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
M. SEGUIER Guy	Electrotechnique
M. STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Appliquée
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Cellulaire
M. WERTHEIMER Raymond	Physique Atomique et Moléculaire
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS - 2ème Classe

M. AL FAKIR Sabah	Algèbre
M. ANTOINE Philippe	Analyse
M. BART André	Biologie Animale
Mme BATTIAU Yvonne	Géographie
M. BEGUIN Paul	Mécanique
M. BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M. BOBE Bernard	Sciences Economiques
M. BODARD Marcel	Biologie Végétale
M. BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M. BOIVIN Jean-Claude	Chimie Minérale
M. BONNELLE Jean-Pierre	Chimie
M. BOSCOQ Denis	Probabilités
M. BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M. BRIDOUX Michel	Chimie Physique
M. BRUYELLE Pierre	Géographie
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CARREZ Christian	Informatique
M. CHAMLEY Hervé	Géotechnique
M. CHAPOTON Alain	Electronique
M. COQUERY Jean-Marie	Psychophysiologie
Mme CORSIN Paule	Sciences de la Terre
M. CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M. COURBIS Bernard	Sciences Economiques
M. COUTURIER Daniel	Chimie Organique
M. CRAMPON Norbert	Sciences de la Terre
M. CROSNIER Yves	Electronique
Mme DACHARRY Monique	Géographie
M. DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M. DEGAUQUE Pierre	Electronique
M. DELORME Pierre	Physiologie Animale

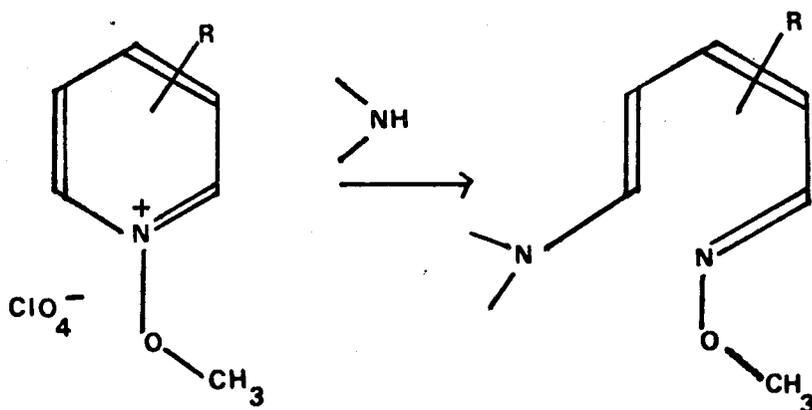
M.	DE PARIS Jean-Claude	Mathématiques
M.	DEPREZ Gilbert	Physique du Solide et Cristallographie
M.	DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
M.	DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M.	DHAINAUT André	Biologie Animale
M.	DOUKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
M.	DUBOIS Henri	Physique
M.	DUBRULLE Alain	Physique
M.	DUEE Gérard	Géologie
M.	DYMENT Arthur	Mécanique
Mme	EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
M.	FLAMME Jean-Marie	Techrologie de Construction
M.	FOCT Jacques	Génié Mécanique
M.	FONTAINE Hubert	Physique
M.	FONTAINE Jacques	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M.	FOURNET Bernard	Biochimie Structurale
M.	GOBLOT Rémi	Algèbre
M.	GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M.	GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M.	GREVET Patrick	Sciences Economiques
M.	GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M.	HERMAN Maurice	Physique Spatiale
M.	HOUDART René	Mathématiques
M.	JACOB Gérard	Informatique
M.	JOURNAL Gérard	Physique Atomique et Moléculaire
M.	KREMBEL Jean	Biochimie
M.	LAURENT François	Automatique
Mlle	LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle	LEGRAND Solange	Algèbre
M.	LEMAIRE Jean	Physique
M.	LENTACKER Firmin	Géographie
M.	LEROY Jean-Marie	Méthodologie
M.	LEROY Yves	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M.	LEVASSEUR Michel	Sciences Economiques
M.	LHENAFF René	Géographie
M.	LOCQUENEUX Robert	Physique Théorique
M.	LOSFELD Joseph	Informatique
M.	LOUAGE Francis	Electronique
M.	MACKE Bruno	Physique
M.	MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
M.	MAIZIERES Christian	Automatique
Mlle	MARQUET Simone	Probabilités
M.	MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M.	MIGEON Michel	Chimie Physique
M.	MIGNOT Fulbert	Analyse Numérique
M.	MONTEL Marc	Physique du Solide
M.	MONTUELLE Bernard	Biologie et Biochimie Appliquée
Mme	N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M.	NICOLE Jacques	Chimie Analytique
M.	NOTELET Francis	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M.	PARSY Fernand	Mécanique
Mlle	PAUPARDIN Colette	Biologie Physiologie Végétales
M.	PECQUE Marcel	Chimie Organique
M.	PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M.	PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M.	PETIT Francis	Chimie Organique, Minérale et Analytique
M.	PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M.	PORCHET Maurice	Biologie
M.	POVY Lucien	Automatique
M.	RACZY Ladislas	Electronique
M.	RICHARD Alain	Biologie

M. RIETSCH François	Chimie
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M. ROY Jean-Claude	Psychophysiologie
M. SALAMA Pierre	Sciences Economiques
Mme SCHWARZBACH Yvette	Mathématiques
M. SCHAMPS Joël	Physique
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SLIWA Henri	Chimie Organique
M. SOMME Jean	Géographie
Mle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STERBOUL François	Informatique
M. TAILLIEZ Roger	Biologie
M. THERY Pierre	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M. TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M. VANDORPE Bernard	Chimie Minérale
M. VILETTE Michel	Résistance des Matériaux
M. WALLART Francis	Chimie
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale
M. WERNER Georges	Informatique Fondamentale Appliquée
Mme ZINN-JUSTIN Nicole	Algèbre

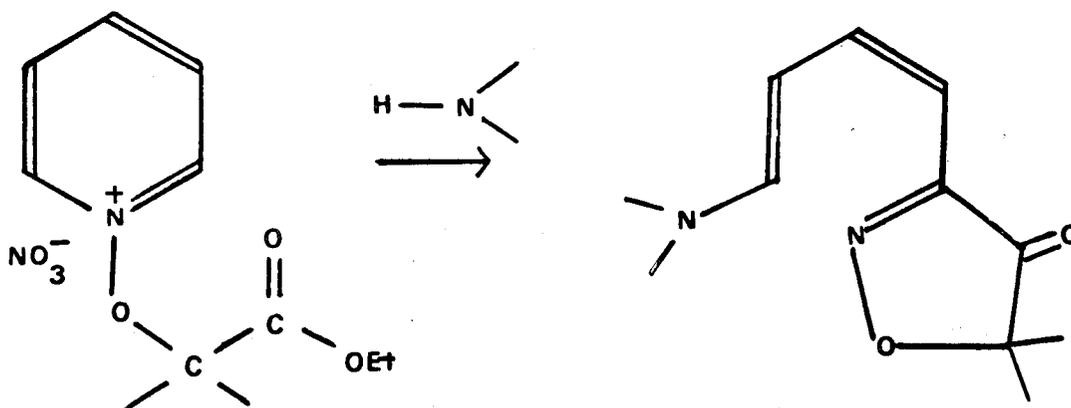
INTRODUCTION

Dans certaines conditions les sels de *N*-alcoypyridinium subissent une réaction d'ouverture de cycle qui conduit à des dérivés du dialdéhyde glutaconique.

C'est ainsi que l'action d'amines secondaires sur des sels de *N*-alcoypyridinium peut conduire à des alcoxy-iminopentadiénamines.



Si l'on fait précéder cette réaction d'ouverture d'une cyclisation mettant en jeu une chaîne alcoyle fonctionnalisée, on peut disposer alors d'une nouvelle méthode de conversion d'hétérocycle. Celle-ci a été mise en évidence par les travaux d' A. TARTAR dans le cas du sel de *N*-alcoypyridinium à fonction ester suivant :



Dans le domaine des sels de *N*-alcoxy pyridinium fonctionnalisés dans leur chaîne alcoyle, nous nous sommes proposés les buts suivants :

- Réaliser la synthèse de sels substitués sur le cycle pyridinique ou de sels différemment fonctionnalisés afin d'étudier ultérieurement l'influence de ces substituants ou de ces fonctions sur la réactivité des sels obtenus vis-à-vis des amines.
- Etudier le mécanisme de cette conversion hétérocyclique et envisager son application à une nouvelle approche de la synthèse de terpénoïdes.

Notre exposé comprendra donc les 3 parties suivantes :

CHAPITRE I -

Rappels bibliographiques concernant les réactions d'ouverture de cycle des sels de *N*-alcoxy pyridinium.

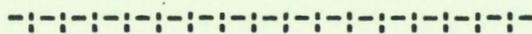
CHAPITRE II -

Synthèse de sels de *N*-alcoxy pyridinium alkylés ou non sur l'hétérocycle et porteurs d'une fonction ester ou cétone dans leur chaîne alcoyle.

CHAPITRE III -

Réactivité de ces structures vis-à-vis d'amines secondaires.

PARTIE THEORIQUE



1. - La première étude de l'action des amines sur un sel de N-alcoypyridinium remonte à 1957, elle a été effectuée par BOEKELHEIDE et Coll. (1, 2) sur le sel particulier 1 préparé selon le schéma A suivant :

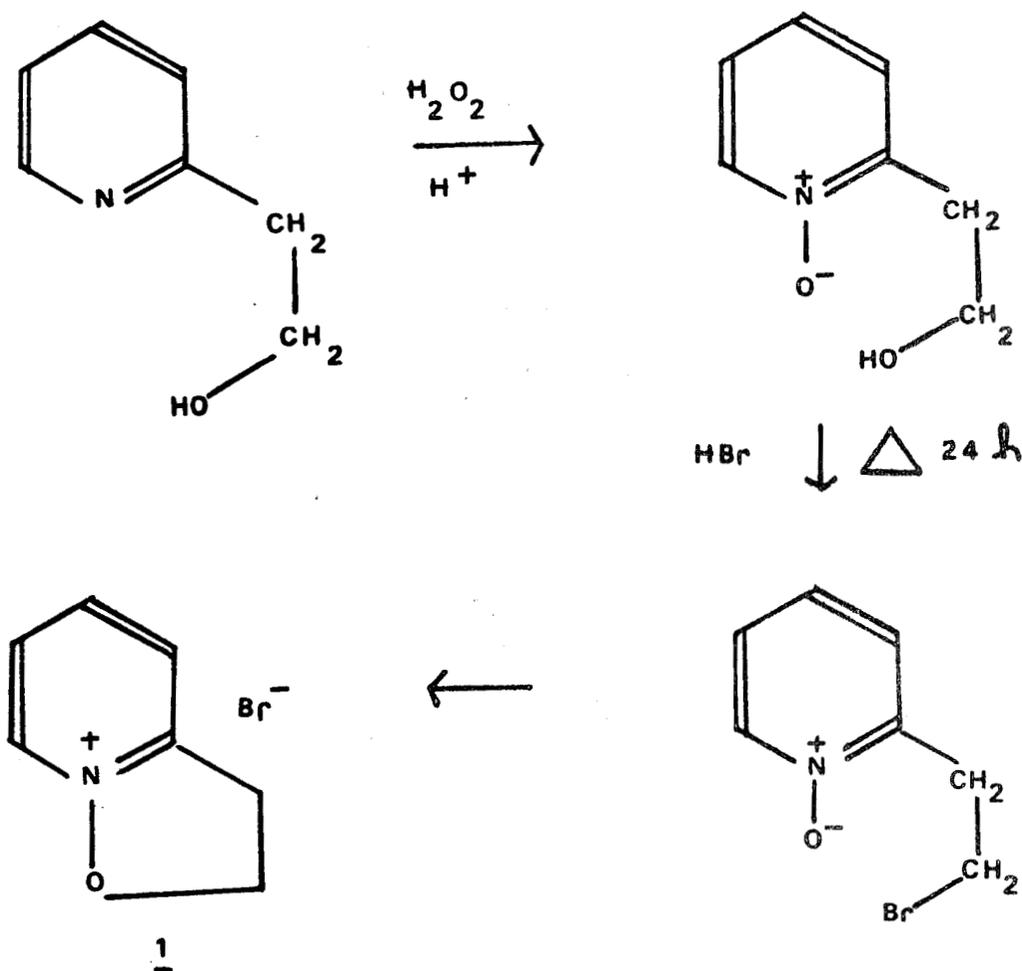
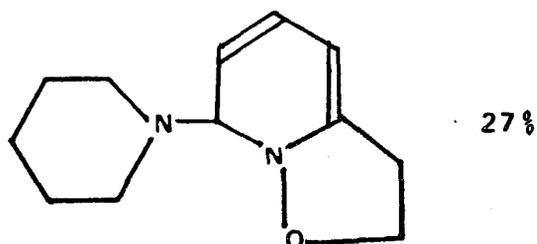
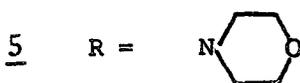
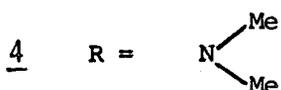
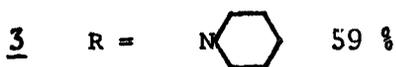
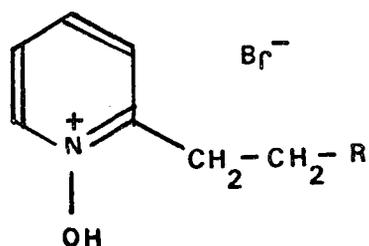


Schéma A

L'action de la pipéridine sur le bromure d'isoxazolino-pyridinium en solution aqueuse conduisait à un dérivé cristallisé instable auquel avait été attribué la structure de l'adduit 2 et au produit 3 obtenu par évaporation de la phase aqueuse.

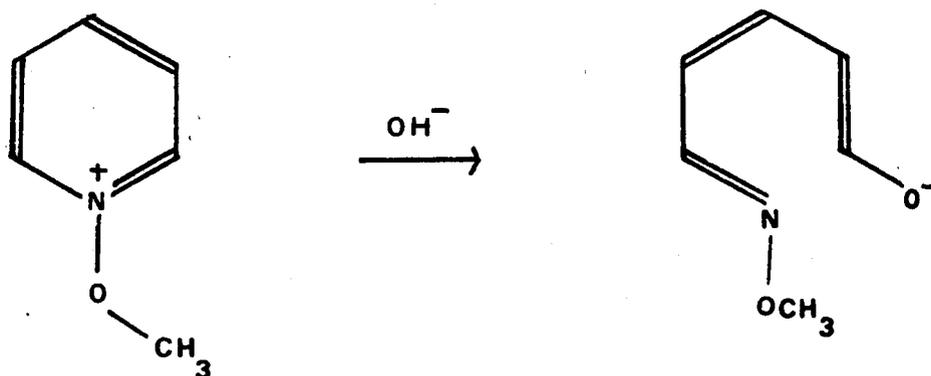


2



Par contre l'action de la diméthylamine et de la morpholine ne permettait d'isoler que les sels 4 et 5 avec un rendement plus élevé (respectivement 72 % et 79 %).

2. - En 1965, KATRITZKY et Coll. (3) montraient que les sels de N-alcoypyridinium subissent sous l'action des ions hydroxydes une réaction d'ouverture réversible, qui conduit à un dérivé du dialdéhyde glutaconique non isolable, mais caractérisé par son absorption UV.



Précisément l'étude cinétique réalisée en UV permit à KATRITZKY de proposer un mécanisme pour cette réaction d'ouverture : il s'agit du mode D de la classification qu'il proposa alors pour les réactions des nucléophiles sur les sels de N-alcoxypyridinium (3)(5) (Schéma B).

En 1967, KATRITZKY et Coll. (4) reprirent les travaux de BOEKELHEIDE concernant l'action des amines sur le sel 1. Ils montrèrent qu'il s'agissait également d'une réaction d'ouverture d'ion pyridinium, et que le dérivé auquel BOEKELHEIDE avait attribué la structure de l'adduit 2, était en réalité le produit ouvert 6. Ils améliorèrent le rendement de cette réaction dans le cas de la pipéridine et montraient qu'elle avait lieu également avec la diméthylamine.



6

R_2N	Rendement
Pipéridine	60 %
Diméthylamine	8 %

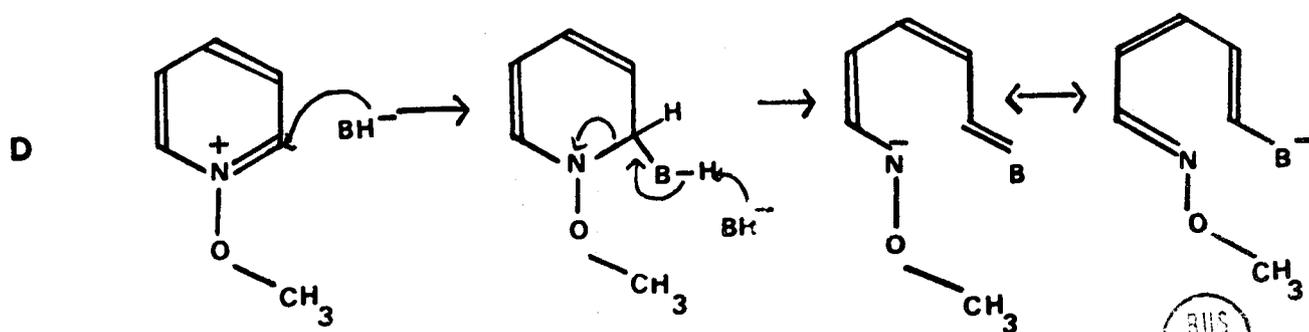
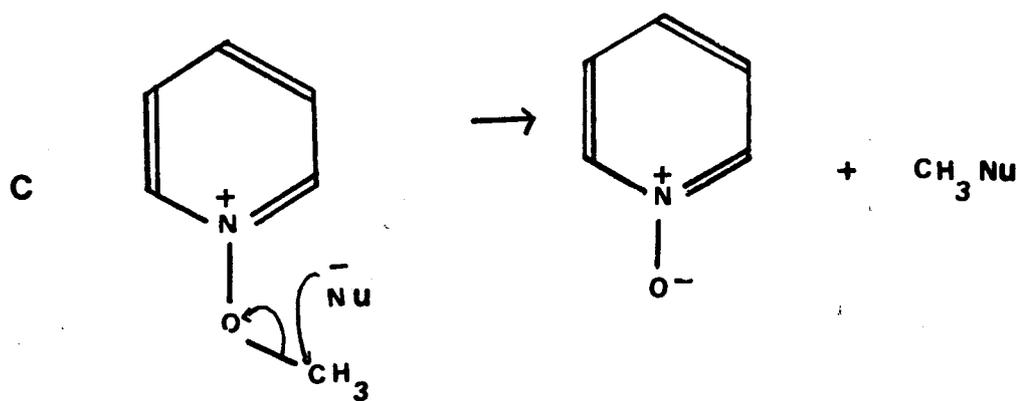
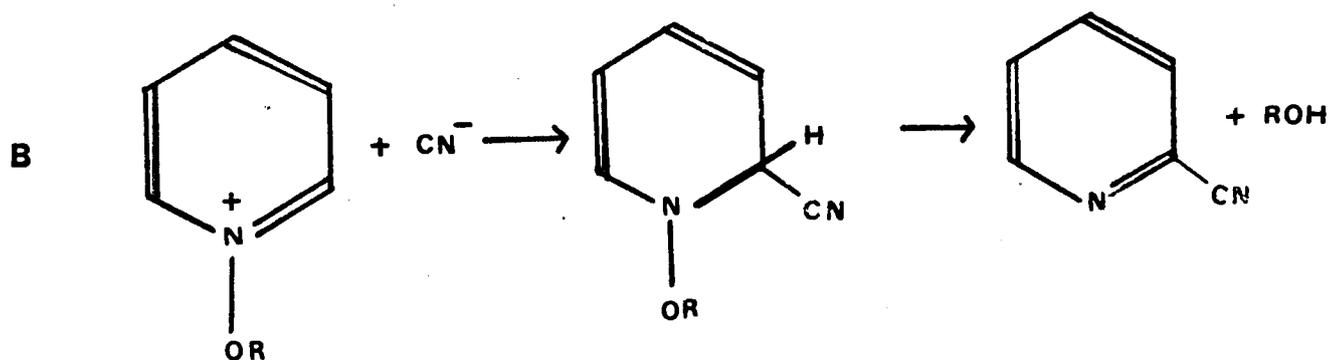
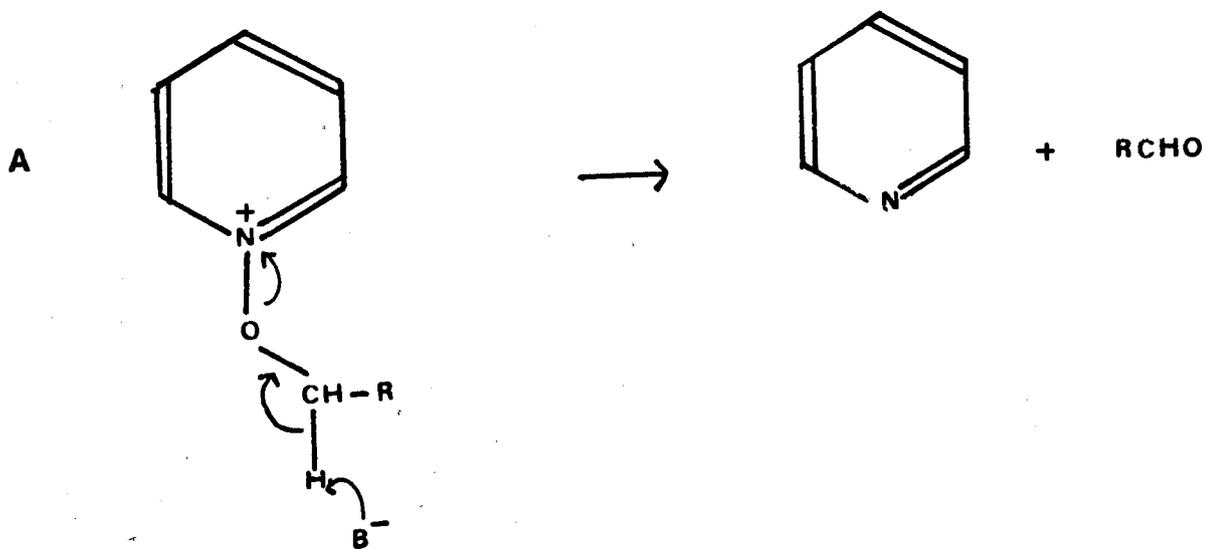


Schéma B

Les auteurs ont, en outre, signalé l'instabilité de ces dérivés, plus particulièrement en milieu acide, où s'observent différentes espèces protonées qui permettent de rendre compte de la réversibilité de la réaction d'ouverture (Schéma C).

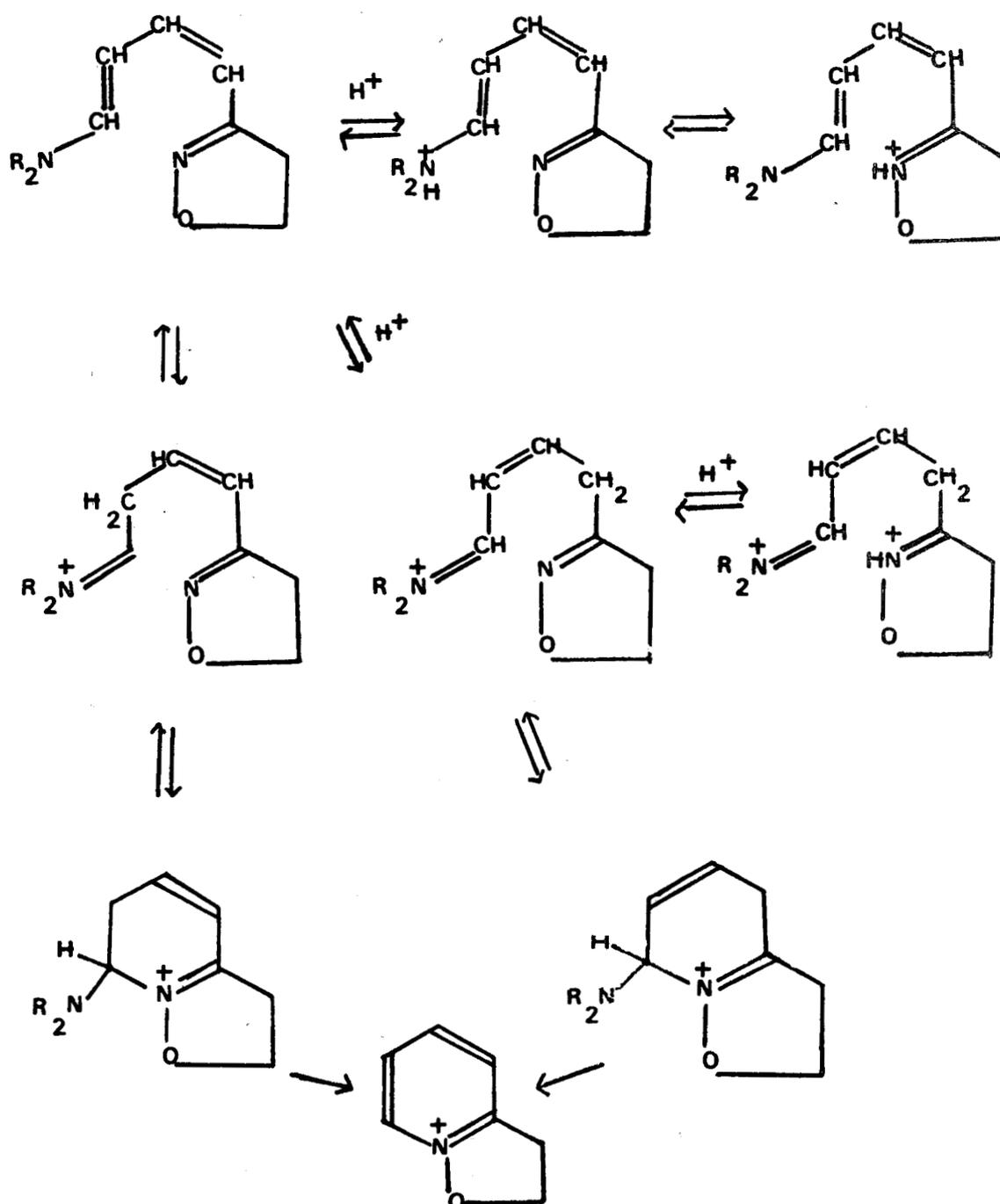


Schéma C

Toutefois aucune étude de la phase aqueuse qui aurait confirmé la présence du produit 3 n'a été réalisée par ces auteurs.

3. - Une équipe allemande, SCHNEKENBURGER et Coll. (6), (7), (8), (9) étudia à partir de 1974 l'ouverture des sels de N-méthoxy-pyridinium porteurs de substituants électro attracteurs sur l'hétérocycle. Ces derniers augmentant la réactivité du cycle vis-à-vis d'une attaque nucléophile favorisent la réaction d'ouverture.

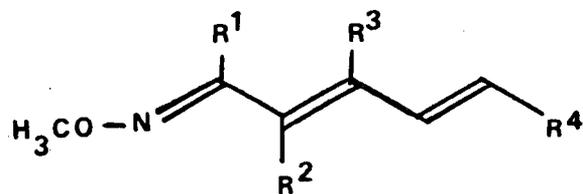
Celle-ci a été réalisée par diverses amines et par les ions hydroxydes en présence d'anhydride ou de chlorure d'acide (6). Les dérivés consignés dans le Tableau I ont été ainsi obtenus en milieu aqueux.

D'autres réactions d'ouverture de cycle ont été réalisées par ces auteurs en milieu aprotique (7), (8), (9) sous l'action de divers nucléophiles : amines aromatiques et sulfamides (9), phosphorane (7), énolates de dicétones et β -aminocrotonitrile (8).

Dans tous les cas l'ion pyridinium était activé par un substituant attracteur.

Une seule étude a été réalisée dans le cas de sels de N-méthoxy-pyridinium présentant un substituant méthyle en position -3 ou -4 sur le cycle (10).

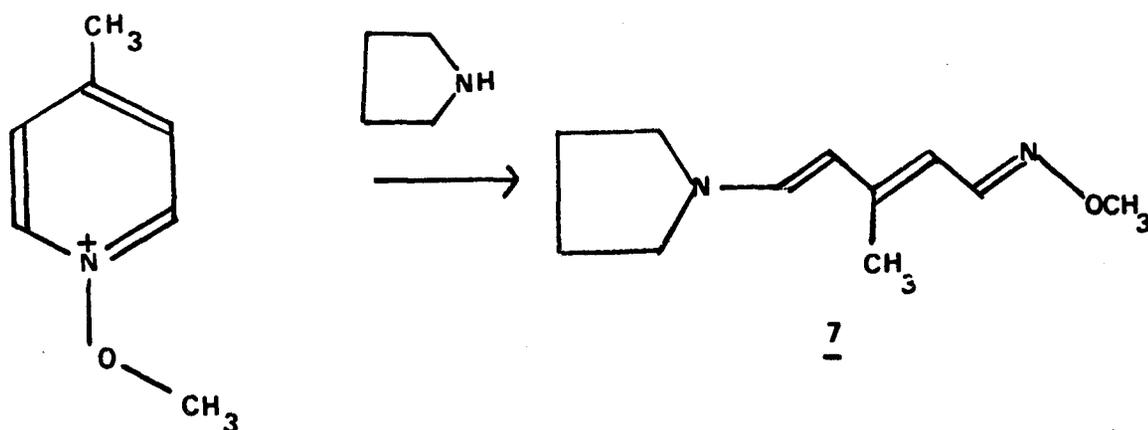
Un produit ouvert a été mis en évidence par UV, sans pouvoir être isolé du fait de son instabilité à température ambiante, dans le cas du dérivé de la β -picoline. L'action de la pyrrolidine



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rendement %
CN	H	H	CH ₃ CO ₂	54
CONH ₂	H	H	C ₄ H ₈ N	62
H	CN	H	C ₆ H ₅ CO ₂	47
H	CN	H	(CH ₃) ₂ N	73
H	CO ₂ CH ₃	H	C ₄ H ₈ N	85
H	CONH ₂	H	C ₅ H ₁₀ N	58
H	H	CN	CH ₃ CO ₂	62
H	H	CN	C ₆ H ₅ CO ₂	34
H	H	CN	(CH ₃) ₂ N	28
H	H	CN	C ₅ H ₁₀ N	82
H	H	CONH ₂	C ₄ H ₈ N	89

Tableau I

sur le sel issu du *N*-oxyde de γ -picoline permet par contre d'isoler à l'état cristallisé le dérivé ouvert correspondant 7 avec un rendement de 22 %.



4. - Enfin, signalons que tout récemment en 1978, une équipe japonaise, reprenant des résultats non publiés d'OCHIAI (12) a décrit l'ouverture de l'iodure du *N*-méthoxypyridinium sous l'action de nitroalcanes en présence d'éthylate de sodium (13).

5. - On remarquera que toutes ces études de réaction d'ouverture de sels de *N*-alcoxypyridinium ont été conduites essentiellement sur des sels de *N*-méthoxypyridinium qu'ils soient substitués ou non, dans le cycle.

Or les nucléophiles utilisés pour observer ces réactions d'ouverture (amines, ions hydroxydes, carbanions) sont également des agents basiques qui provoquent simultanément la décomposition de l'ion *N*-méthoxypyridinium en formaldéhyde et pyridine, selon le mode A de KATRITZKY. Ce dernier du reste, a repris l'étude cinétique de la réaction d'ouverture par les ions OH^- sur le perchlorate de *N*-terbutoxypyridinium pour s'affranchir de cette réaction concurrente (5).

Dans le but d'élucider les mécanismes des divers modes d'action des nucléophiles sur les sels de *N*-alcoypyridinium, et de découvrir éventuellement de nouvelles possibilités réactionnelles, A. TARTAR avait entrepris dans notre laboratoire, l'étude de sels fonctionnalisés dans leur chaîne alcoyle. A cette fin, le sel particulier 8 à fonction ester avait été préparé : l'absence d'hydrogène en α rend la réaction de décomposition selon le mode A impossible, et une substitution selon le mode C est rendue plus difficile du fait de l'encombrement au niveau du carbone α .

Ce sel convient donc tout particulièrement à l'étude de la réaction d'ouverture, selon le mode D qui se produit effectivement par action des amines en solution dans l'acétonitrile (Schéma D).

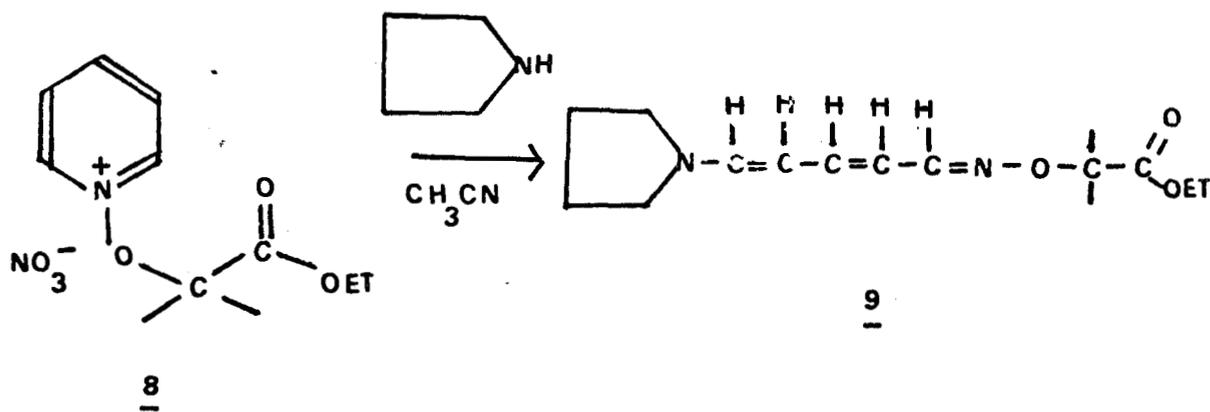
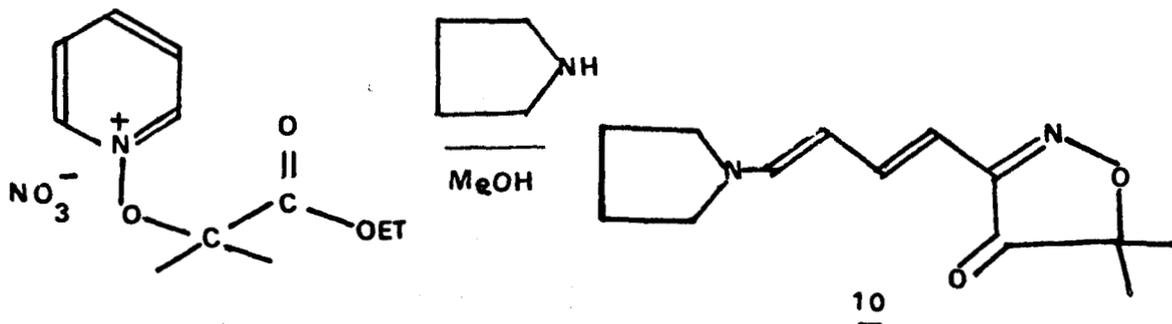
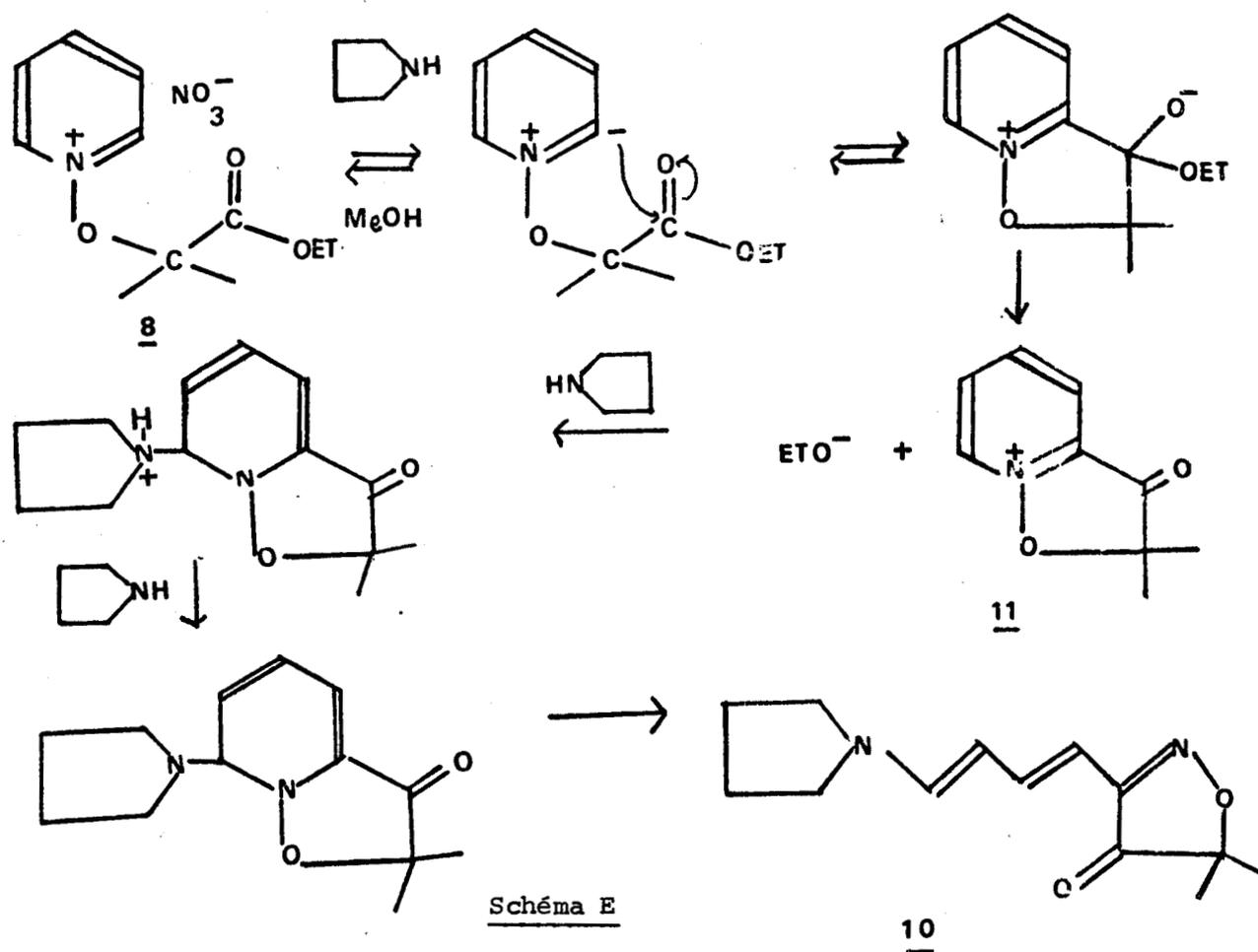


Schéma D

En outre, A TARTAR a montré que lorsque l'action des amines est réalisée en solution dans le méthanol ce sel donne lieu à une réaction d'un type nouveau, désigné mode E, qui conduit à une ω -aminobutadiényl-3 isoxazolone-4 (15), (16).



Pour rendre compte de la réaction le mécanisme suivant a été proposé (Schéma E).



L'isoxazolinone 10 proviendrait de l'ouverture d'un ion isoxazolinopyridinium 11 intermédiaire résultant de l'attaque de la fonction ester par un ylium formé dans une première étape par déprotonation en -2 (ou -6) du sel 8 par la pyrrolidine.

6. - Si la formation d'un ylure par action d'un agent basique sur un sel de *N*-alcoypyridinium semble être un fait bien établi notamment par des études de deutériation (17), (18), par contre le passage par l'ion isoxazolinopyridinium est plus difficile à prouver. En effet, cet ion n'a pu être isolé car il est beaucoup plus réactif que le sel de départ 8 vis-à-vis de la réaction d'ouverture, du fait de la présence de la fonction cétone qui active le cycle vis-à-vis de l'addition nucléophile de l'amine (première étape du mode D).

Une de nos préoccupations au cours de ce travail a donc été de rechercher des structures qui permettaient d'isoler l'ion bicyclique intermédiaire proposé dans le mécanisme de transformation.

Par ailleurs, dans la mesure où le cycle isoxazolinone diméthylé peut être considéré comme un motif isoprénique masqué (Schéma F),

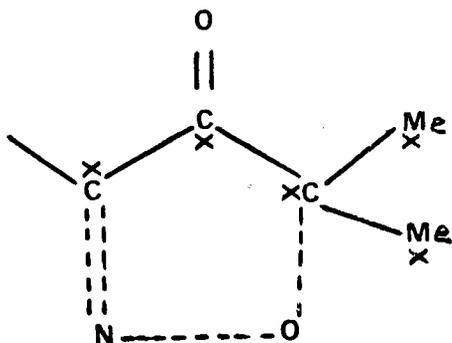


Schéma F

l'introduction d'un groupe méthyle dans la chaîne butadiényle conduirait à un composé en C_{10} qui présenterait une structure terpénique fonctionnalisée (schéma G).

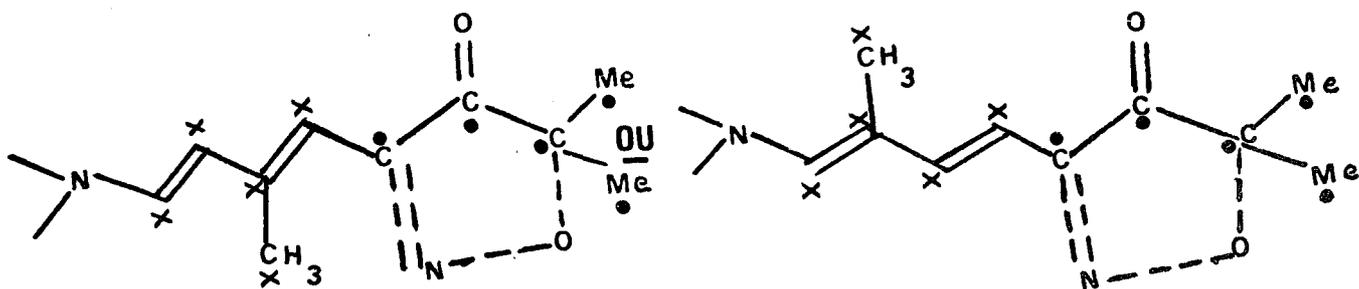


Schéma G

Ainsi la transformation précédente dont nous nous sommes proposés d'approfondir le mécanisme pouvait constituer une nouvelle approche à la synthèse de terpénoïdes. C'est ce double but que nous nous sommes fixés au cours du présent travail.

Pour le réaliser nous avons envisagé les deux voies suivantes :

- Préparer et soumettre à la réaction selon le mode *E*, des sels substitués par un groupe méthyle sur le cycle pyridinique ; ce substituant méthyle en apparaissant dans la chaîne latérale lui conférerait une nature isoprénique. De plus, par son effet donneur, ce groupe méthyle rendrait l'ion isoxazolinopyridinium, intermédiaire postulé, moins réactif vis-à-vis d'une attaque nucléophile, de sorte que son isolement pourrait alors être envisagé.
- Etudier également des sels porteurs dans leur chaîne alcoyle, d'une fonction autre que la fonction ester, de manière à ce que l'ion bicyclique intermédiaire ne soit plus activé vis-à-vis des attaques nucléophiles.

Nous nous sommes intéressés à des sels à chaîne alcoyle β -cétonique qui donnant naissance, dans l'hypothèse du mécanisme précédent, à un ion isoxazolinopyridinium porteur d'une fonction alcool (moins activante qu'une fonction cétone) pourraient permettre l'isolement de cet intermédiaire (Schéma H).

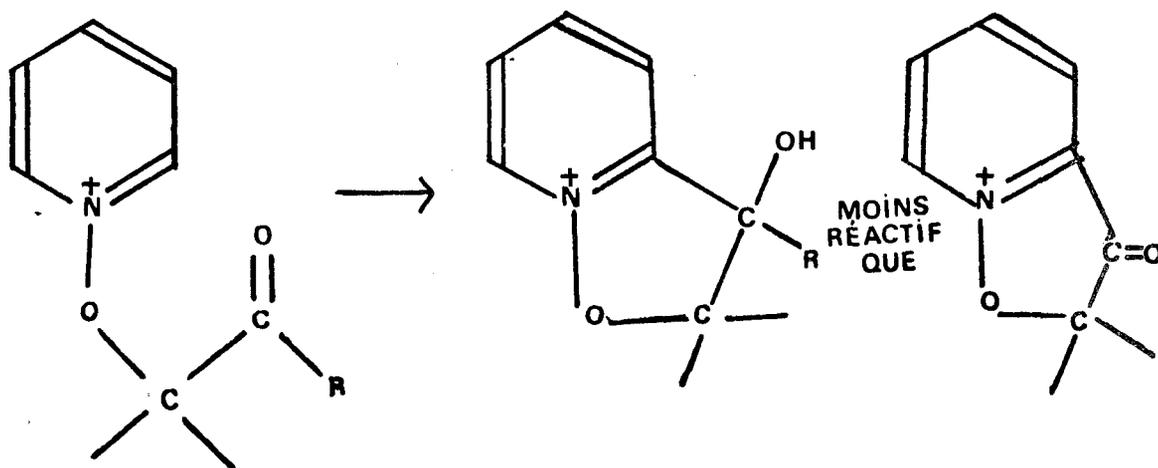


Schéma H.

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

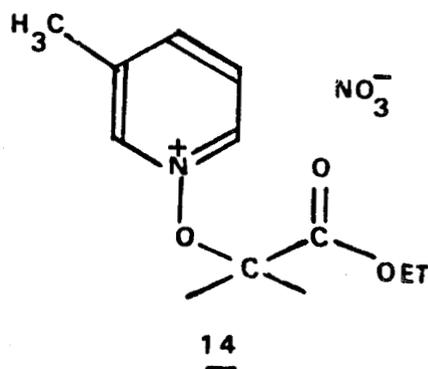
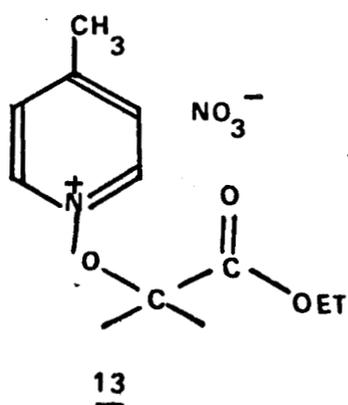
CHAPITRE II

SYNTHÈSE DE SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM
ALKYLÉS OU NON SUR L'HÉTÉROCYCLE ET PORTEURS
D'UNE FONCTION ESTER OU CÉTONE DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE

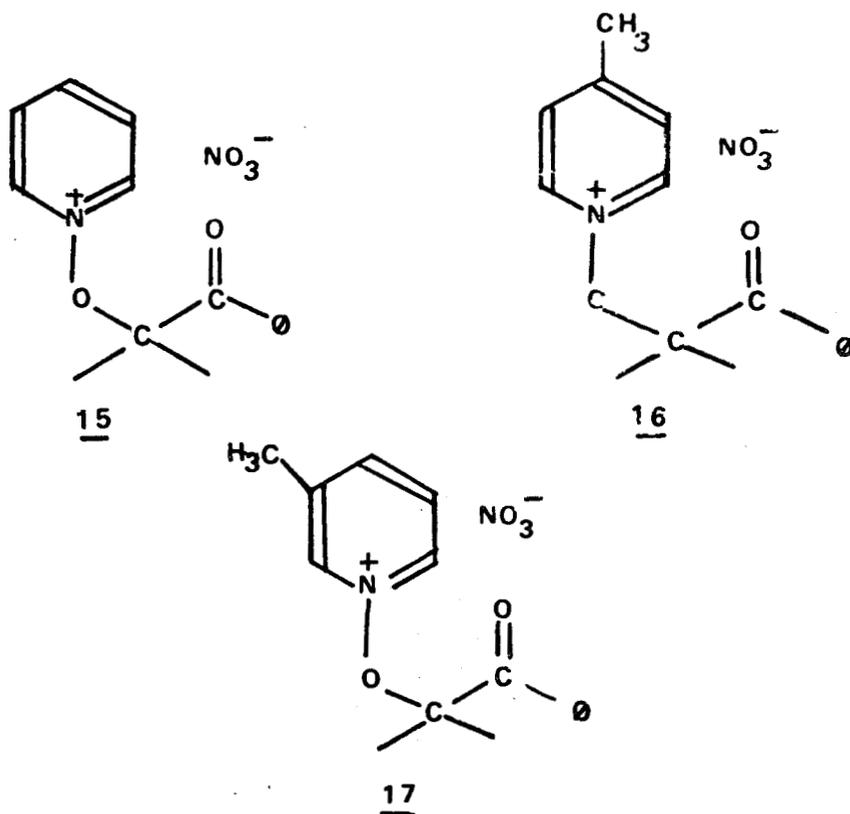
CHAPITRE II

SYNTHÈSE DE SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM
ALKYLÉS OU NON SUR L'HÉTÉROCYCLE ET PORTEURS
D'UNE FONCTION ESTER OU CÉTONE DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE

En vue de justifier le passage par le sel d'isoxazolino-pyridinium intermédiaire, de généraliser le mode de réaction E et d'étudier l'influence des substituants électrodonneurs sur le cycle pyridinique, nous avons préparé les sels 13 et 14 porteurs d'une fonction ester en α de leur chaîne alcoyle,



ainsi que les sels 15, 16 et 17 porteurs d'une fonction cétone en α dans leur chaîne alcoyle.



I. - METHODE DE SYNTHESE UTILISEE :

Nous avons utilisé pour la préparation des sels précédents la méthode que A. TARTAR avait mis au point pour la synthèse des sels de *N*-alcoypyridinium porteurs d'une fonction acide ou ester dans leur chaîne alcoyle (22). Elle consiste en une attaque du *N*-oxyde de pyridine sur le dérivé bromé correspondant, en présence de sels d'argent, dans l'acétonitrile (Schéma H).

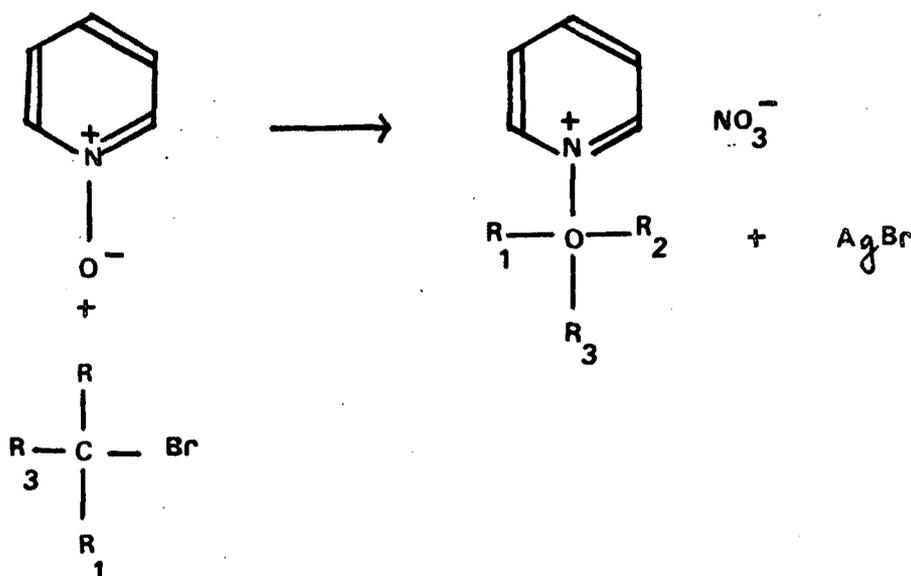


Schéma H

Cette méthode avait été retenue pour les raisons suivantes :

- Elle permet d'isoler le sel sous forme de nitrate et non pas sous forme de bromure ; l'ion nitrate étant moins basique et moins nucléophile que l'ion Br^- , on évite

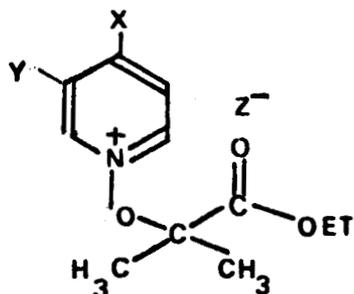
ainsi une décomposition selon le mode C (et éventuellement selon le mode A, si le sel obtenu présente un hydrogène en α).

- Elle conduit effectivement, avec de bons rendements, aux sels dérivés d'halogénures tertiaires, qui ne peuvent être obtenus directement par une réaction de type SN_2 du N-oxyde sur le dérivé halogéné par suite de l'encombrement stérique de ce dernier. En présence de sel d'argent le mécanisme devient de type SN_1 , l'ion Ag^+ acide mou selon la classification de Pearson assistant de façon efficace le départ du nucléophile mou, que constitue l'ion bromure.

- L'acétonitrile a été choisi comme solvant car, d'une part il permet d'opérer en milieu homogène en dissolvant les différents réactifs, et d'autre part, sa forte polarité favorise la formation d'espèces ioniques.

Les réactions ont été effectuées à température ambiante et ont conduit aux sels 13 à 17 avec de très bons rendements (Tableaux II et III).

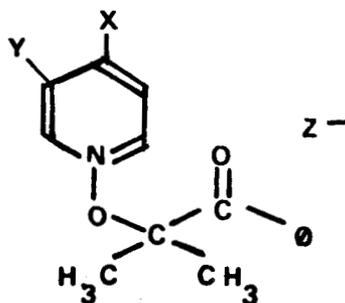
Sels portant une fonction ester dans leur chaîne alcoyle



X	Y	Z ⁻	Rdt	T°f	Produit	Durée
H	H	NO ₃ ⁻	87 %	100,5°C	<u>8</u>	24 h
CH ₃	H	NO ₃ ⁻	95 %	73°C	<u>9</u>	4 jours
H	CH ₃	NO ₃ ⁻	93 %	huile	<u>10</u>	7 jours

Tableau II

Sels portant une fonction cétone dans leur chaîne alcoyle



X	Y	Z ⁻	Rdt	T°f	Produit	Durée
H	H	NO ₃ ⁻	86 %	121°C	<u>15</u>	5 jours
CH ₃	H	NO ₃ ⁻	81 %	125°C	<u>16</u>	4 jours
H	CH ₃	NO ₃ ⁻	90 %	huile	<u>17</u>	7 jours
H-	CH ₃	pic ⁻		93,5°C		

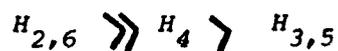
Tableau III

II. - ETUDE DES SPECTRES DE RMN :

L'analyse des spectres de RMN permet de caractériser les différents sels obtenus grâce aux données suivantes :

a) Les protons situés sur l'hétérocycle :

Ils résonnent entre 7,5 et 9,6 ppm. Leurs déplacements chimiques sont de manière classique dans l'ordre :



Le déblindage plus accusé des protons -2 et -6 par rapport aux autres protons de l'hétérocycle est dû au fait que l'azote est porteur d'une charge positive.

Pour les sels à fonction cétone il est difficile d'attribuer les déplacements chimiques observés étant donné que les signaux du groupement phényle (séparés en deux groupes) se superposent à ceux de l'hétérocycle.

b) Le groupement méthyle substituant le cycle présente un déplacement chimique de 2,7 à 2,8 ppm.

- c) Les deux groupements méthyles portés par le carbone en α de l'oxygène ont un déplacement chimique voisin de 1,8 ppm et sont équivalents.
- d) Les protons du groupement ester apparaissent sous la forme d'un signal dont la multiplicité est conforme à la structure envisagée. Le déplacement chimique du groupe CH_2 est de 4,3 ppm tandis que celui du méthyle est de 1,34 ppm.

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

CHAPITRE III

RÉACTIVITÉ DE CES STRUCTURES
VIS-À-VIS D'AMINES SECONDAIRES

I - INTRODUCTION.

Rappelons les résultats obtenus précédemment par A. TARTAR lors de l'étude de l'action de la pyrrolidine sur le sel 8.

1°/ REACTION EN SOLUTION DANS L'ACETONITRILE.

En solution dans l'acétonitrile la réaction s'effectue selon le mode D et conduit à un produit ouvert se présentant sous la forme d'une huile de faible stabilité qui s'avère être un mélange d'isomères, comme le montre l'étude en RMN : On observe une isomérisie syn-anti au niveau de la fonction oxime et également une isomérisie cis-trans au niveau des doubles liaisons. En effectuant la réaction à 0° et durant un court laps de temps on peut alors mettre en évidence la structure du produit primaire de cette ouverture, qui présente une stéréochimie trans-cis-syn (Schéma I).

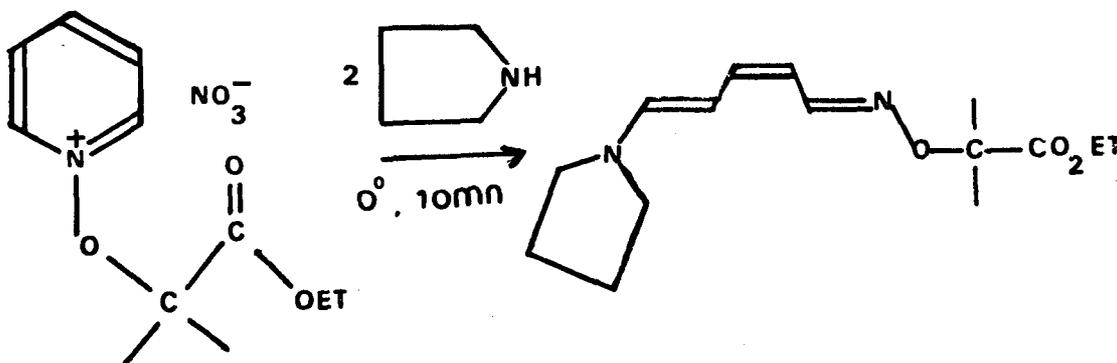


Schéma I

Ce résultat a été interprété en proposant le mécanisme décrit par le schéma J :

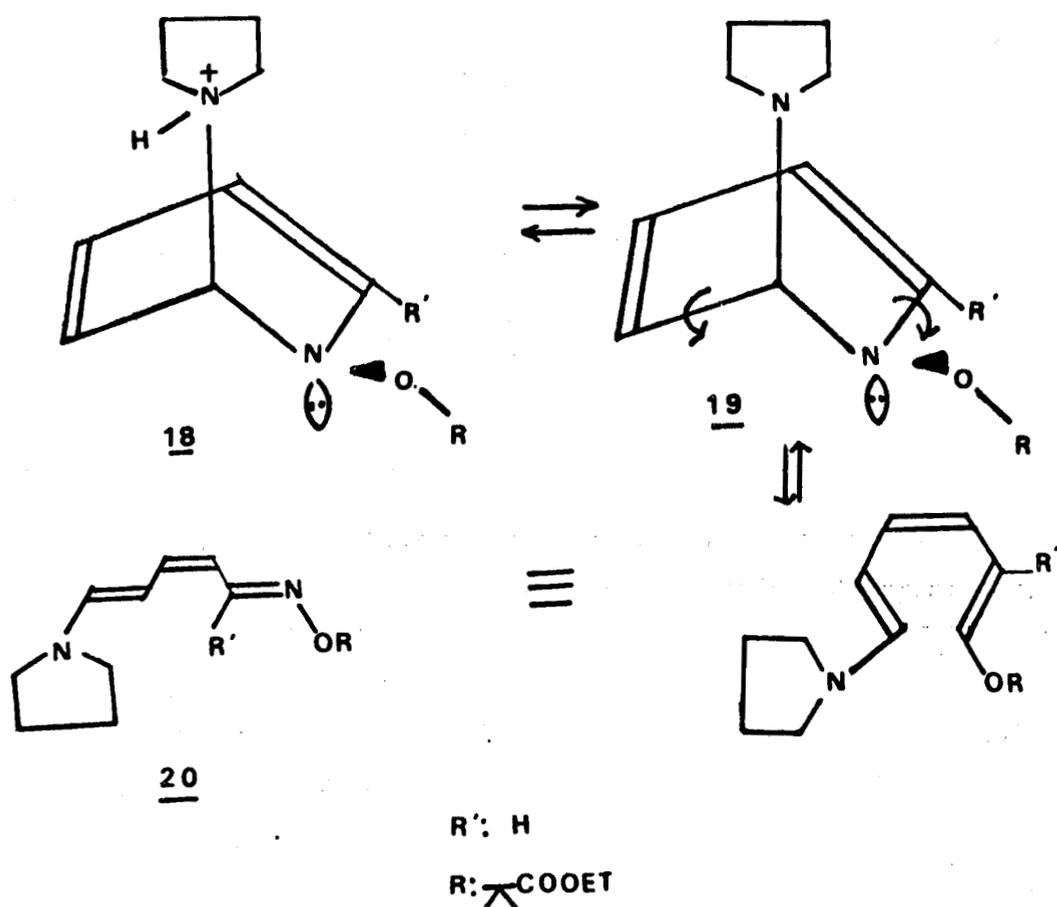


Schéma J

Dans un premier temps, l'attaque par l'amine s'effectue autant pour des raisons stériques que stéréoélectroniques, perpendiculairement au plan de l'hétérocycle. Il se forme alors l'intermédiaire 18 qui possède une structure de dihydropyridine. Un équilibre acido basique rapide, mettant en jeu une seconde molécule d'amine, forme alors le dérivé neutre 19.

C'est cet intermédiaire dihydropyridinique qui subit la réaction d'ouverture. Il s'agit d'une interconversion de type électrocyclique mettant en jeu 6 électrons. Dans la mesure où l'on peut étendre le domaine d'application des règles de Woodward-Hoffmann (20) aux composés hétérocycliques, on peut s'attendre à ce que l'ouverture se fasse selon un processus disrotatoire. Celle-ci, effectuée selon le sens stériquement favorable (voir schéma J) conduit bien au dérivé 20 de structure trans-cis-syn obtenu. A priori, le processus disrotatoire pourrait également se réaliser dans le sens inverse ; mais dans ce cas, il mettrait en jeu une forte augmentation des contraintes stériques au cours de la transformation, de sorte que ce sens est fortement défavorisé par rapport au précédent.

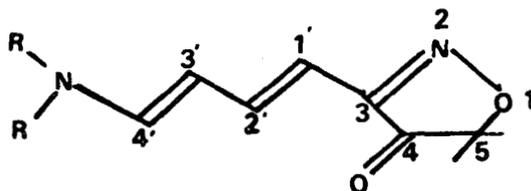
2°/ REACTION EN SOLUTION DANS LE METHANOL.

Lorsque l'action de la pyrrolidine est effectuée en solution dans le méthanol la réaction suit un autre cours ; elle conduit alors à des ω -aminobutadiényle isoxazolones que l'on peut isoler, sous forme cristallisée et qui présentent une structure totalement trans de leur chaîne butadiényle comme le montre l'étude réalisée en RMN sur les trois dérivés suivants (Tableau IV).

Tableau IV

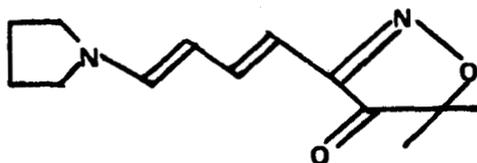
AMINE

Rdt



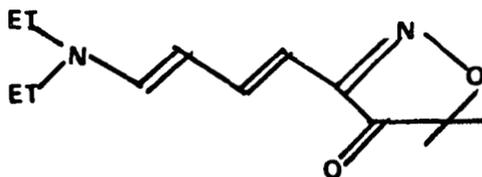
PYRROLIDINE

36 %



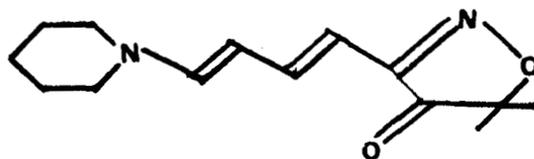
DIETHYLAMINE

39 %



PIPERIDINE

56 %



Là encore l'étude du produit primaire, de structure *trans-cis-syn*, montre que sa stéréochimie s'accorde avec une ouverture électrocyclique, d'un intermédiaire dihydropyridinique formé par addition de l'amine sur l'ion bicyclique 11 (Schéma K).

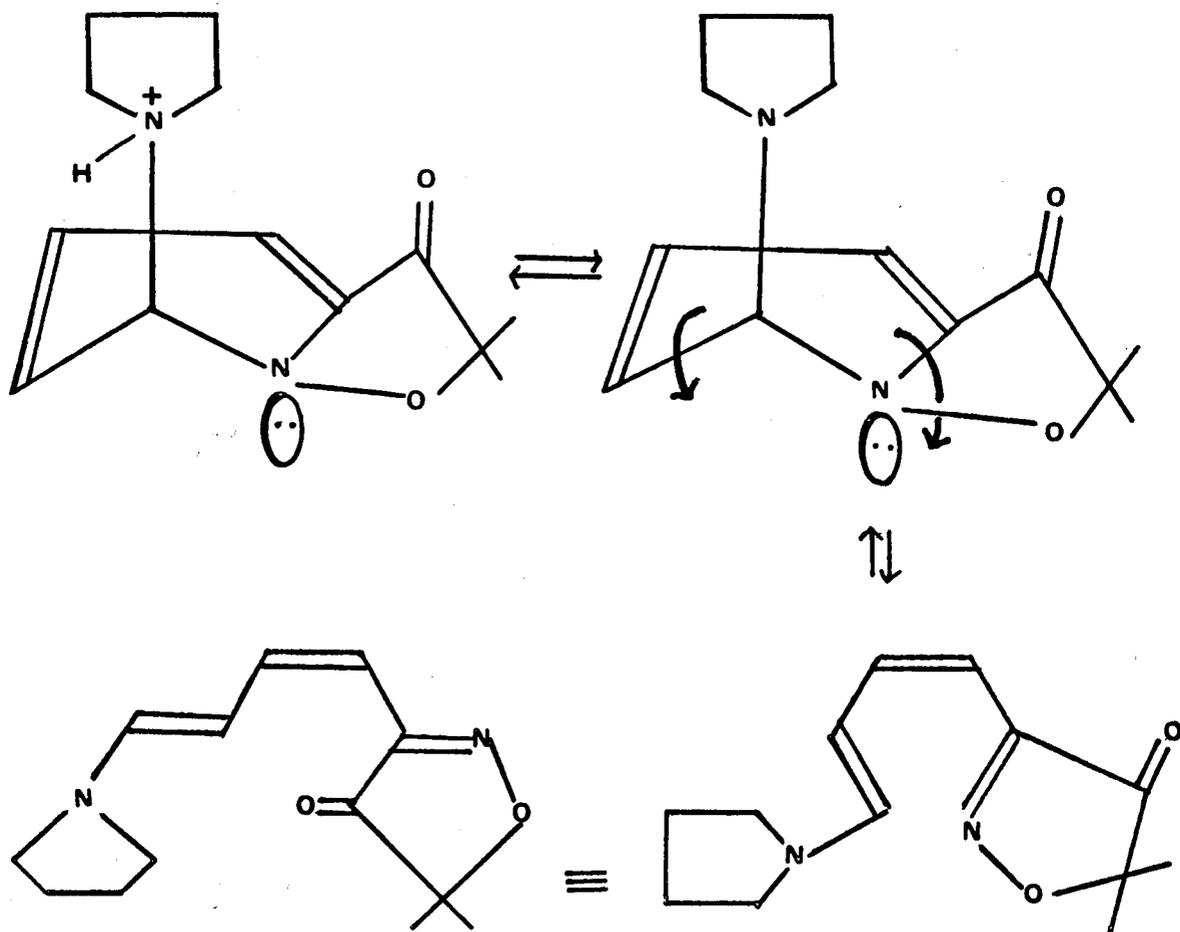


Schéma K

3°/ INTERPRETATION DE L'INFLUENCE DU SOLVANT.

La différence de réactivité observée en fonction de la nature du solvant avait été interprétée au moyen de la théorie H.S.A.B. de PEARSON. Le méthanol se comportant en acide "dur" solvate mieux la base dure que constitue l'anion $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}^-}{\text{C}}}$ que l'ylure qui possède un caractère de base molle (25) (Schéma E). Dès lors l'énergie de l'état de transition conduisant à l'isoxazolone se trouve abaissée par cette solvation spécifique dans le cas des solvants protiques, et ceci d'autant plus que la solvation est plus efficace.

Cette interprétation avait été étayée par une étude de l'action de la pyrrolidine sur le sel 8 dans différents solvants et dont nous reproduisons ci-après les résultats (Tableau V).

Pourcentage relatif

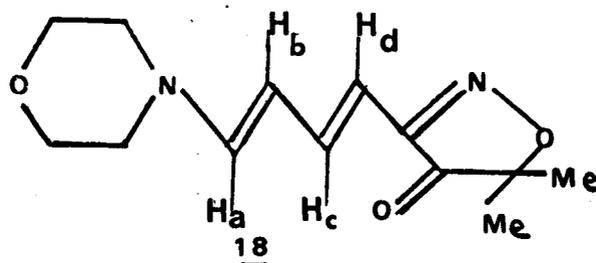
Solvant	de formes ouvertes <u>9</u>	d'isoxazolone <u>10</u>	Rendement %
Acétone	100	0	~ 100
Acétonitrile	100	traces	99
Chlorure de méthylène	96	4	97
n-Propanol	40	60	92
Ethanol	28	72	89
Méthanol	20	80	66

II - RÉACTIVITÉ DES SELS PORTEURS D'UNE FONCTION ESTER DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE.

1°/ UTILISATION DE LA MORPHOLINE.

a) La méthode employée par A. TARTAR pour la préparation des différentes ω -aminobutadiényl-3 isoxazolones-4 nécessitait une chromatographie sur colonne d'alumine basique pour purifier les huiles initialement obtenues et conduire à des produits cristallisés.

b) Nous avons pu éviter la phase de purification par chromatographie en utilisant la morpholine : le produit ouvert 18 précipite alors dans le milieu réactionnel ce qui permet d'obtenir un meilleur rendement en produit effectivement isolé (75 %).

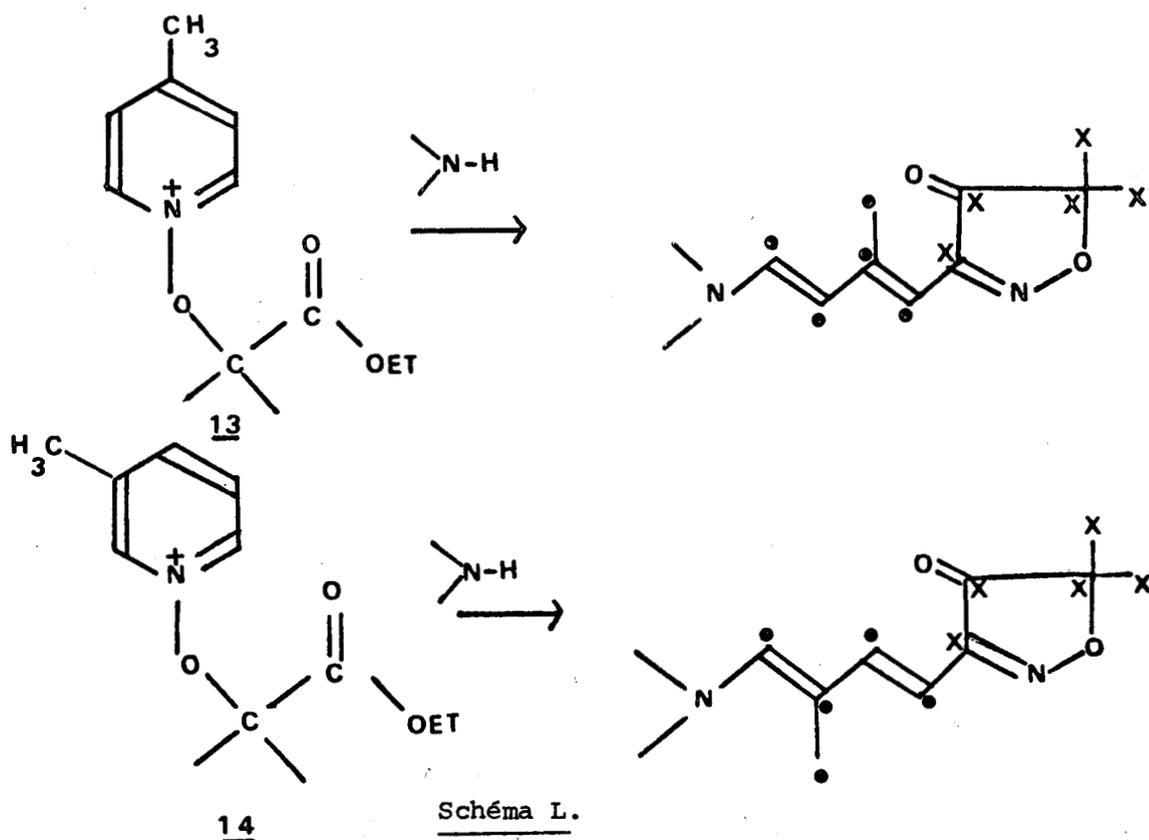


Ce dérivé présente lui aussi une structure totalement trans de sa partie butadiényle comme le montre la valeur élevée des couplages observés entre les protons portés par les carbones doublement liés ($J_{ab} = 14$ Hertz et $J_{cd} = 15,5$ Hertz). De plus le déblindage particulièrement accusé de H_c ($\delta = 7,58$ ppm) indique une disposition s trans par rapport à la liaison simple C_3-C_1 : H_c est alors placé dans une zone où l'effet de déblindage dû à l'anisotropie du carbonyle est intense (21). Enfin la valeur du couplage $J_{bc} = 11,5$ Hertz s'accorde également avec une structure transoïde de la liaison C_2-C_3 .

c) Nous avons alors entrepris l'étude des sels 13 et 14 dérivés des N-oxydes de γ et β -picoline dans le but de généraliser le mode E et d'isoler éventuellement l'intermédiaire isoxazolinopyridinium postulé. En effet la présence du groupe méthyle sur le cycle pyridinique défavoriserait l'ouverture du cycle, d'une part par son caractère électrodonneur, d'autre part par son encombrement stérique.

Par ailleurs, si une réaction selon le mode E intervenait, nous obtiendrions dans les 2 cas, 5 atomes de carbone dans

la chaîne polyènique ; dès lors cette réaction pourrait constituer une nouvelle approche de la synthèse de terpénoïdes présentant un enchaînement soit tête-queue, soit tête-tête de deux motifs isopréniques (Schéma L).



. Espérant, comme dans le cas précédent (sel 8) avoir un meilleur rendement en isoxazolone en utilisant la morpholine, nous l'avons fait réagir sur les sels 13 et 14 en solution dans le méthanol. Mais l'étude en RMN ne montre aucun produit ouvert après 20 heures de réaction.

. La différence de réactivité des sels 13 et 14 par rapport au sel 8 non méthylé vis-à-vis de la morpholine doit avoir son origine dans l'effet désactivant des groupes méthyles ; la morpholine ne serait plus assez nucléophile pour provoquer l'ouverture, aussi avons-nous eu recours à la pyrrolidine plus basique.

2°/ ACTION DE LA PYRROLIDINE SUR LE SEL 13 ISSU DE LA γ -PICOLINE

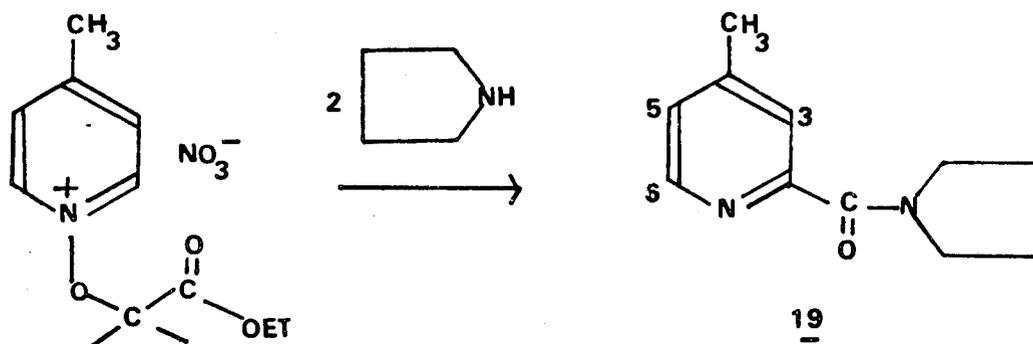
a) STRUCTURE DU DERIVE ISOLE :

L'étude chromatographique sur couche mince de l'action de la pyrrolidine sur le sel 13 au sein du méthanol nous montre un mélange complexe de produits de Rf voisins. On observe en outre la formation de polymères. L'analyse en RMN nous montre que les produits ouverts ne se forment qu'en très faible quantité même après 3 jours de réaction dans le méthanol en présence d'un excès de pyrrolidine. Par chromatographie sur colonne d' Al_2O_3 basique nous avons pu isoler en faible quantité un des constituants du mélange. L'étude en RMN et en IR (voir partie expérimentale) nous conduit à lui attribuer la formule 19.

En effet, on observe en IR la bande de vibration $\nu_{C=O}$ caractéristique des amides à 1650 cm^{-1} : corrélativement on note dans le spectre RMN un déblindage plus accusé des 2 groupes CH_2 lié à l'azote ($\delta = 3,7\text{ ppm}$).

En outre on ne décèle que 3 protons pyridiniques : l'un sous forme de singulet à 7,66 (H_3), les deux autres sous forme de doublet présentent un couplage de 5,5 Hertz et de déplacement respectif 7,14 ppm (H_5) et 8,45 ppm (H_6). Le groupe méthyle en -4 se présente sous forme d'un singulet à 2,36 ppm (à comparer à 2,37 ppm dans la γ -picoline).

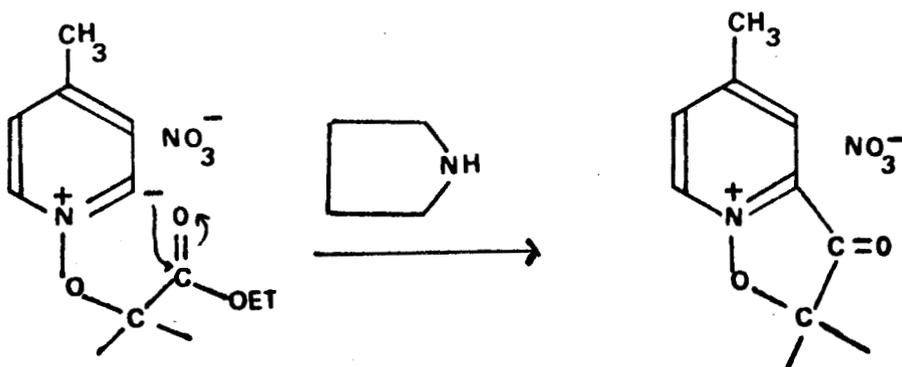
Le spectre de masse nous confirme également cette structure ($M^{+} = 190$).



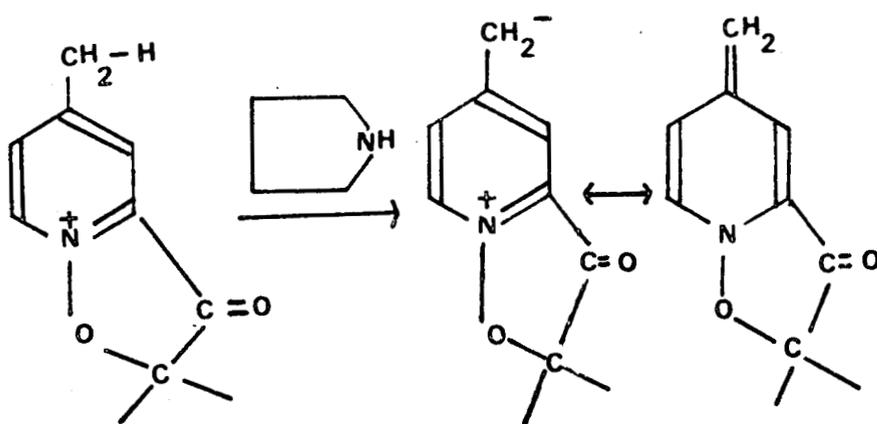
b) INTERPRETATION :

La formation de cet amide peut s'interpréter au moyen des réactions suivantes :

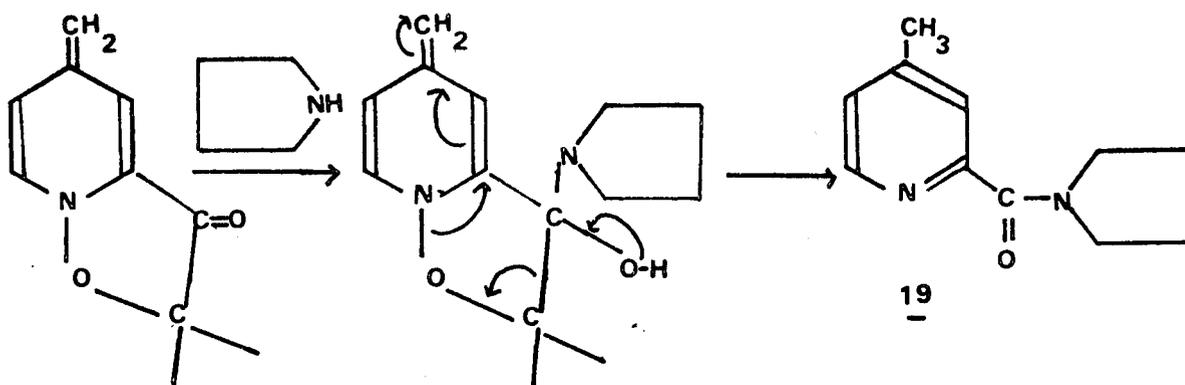
1/ Formation d'un ylure et cyclisation en isoxazolinopyridinium :



2/ Stabilisation de l'ion précédent par perte d'un proton arraché au méthyle ; la structure neutre résultante, qui est celle d'une anhydrobase, n'est alors plus sensible à l'ouverture du cycle :



3/ Addition de la pyrrolidine au niveau du carbonyle
et fragmentation de l'adduit résultant :



On notera qu'en compétition avec la formation de l'ylure, une anhydrobase peut également se former par déprotonation au niveau du groupe méthyle du sel 13. Celle-ci pourrait être à l'origine de réactions diverses conduisant aux nombreux produits décelés en CCM ainsi qu'à des polymères qui apparaissent également au cours de cette réaction. Ceci rend la purification de l'amide 19 malaisée malgré sa présence en quantité notable dans le produit brut de la réaction (environ 45 % d'après l'intégration des signaux pyridiniques en RMN).

3°/ ACTION DE LA PYRROLIDINE SUR LE SEL 14 ISSU DE LA β -PICOLINE.

Pour éviter cette compétition entre intermédiaire ylure et anhydrobase due à la présence du groupe méthyle en 4, nous avons entrepris l'étude de l'action de la pyrrolidine sur le sel 14 dérivé la β -picoline.

a) STRUCTURE DU PRODUIT ISOLE :

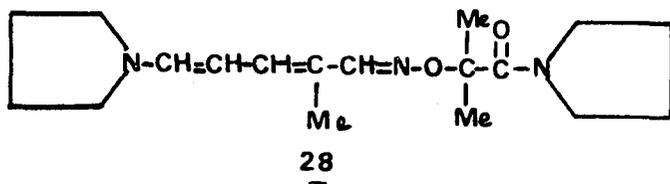
Pour observer une réaction d'ouverture on est amené à utiliser un excès de pyrrolidine.

L'analyse du spectre RMN du produit brut de la réaction montre alors la présence de produits ouverts mais ceux-ci donnent lieu à des signaux complexes au niveau des protons éthyléniques du fait de l'isomérisation *cis-trans* qui se superpose de plus à une isomérisation *syn-anti*.

L'étude du mélange réactionnel par chromatographie sur couche mince nous montre effectivement un mélange complexe de produits que nous n'avons pu séparer ni par chromatographie sur colonne d'alumine basique, ni par distillation.

Nous avons cependant pu séparer un des constituants du mélange en faible quantité par précipitation dans l'acétonitrile.

L'étude spectrographique RMN conduit à lui attribuer la formule 28, ce que confirme l'étude en spectrographie de masse ($M^{+} = 319$).



En infra-rouge, on observe une large bande à 1630 cm^{-1} qui recouvre l'absorption du groupe amide avec celle de l'ensemble $C=C$ et $C=N$ conjugué.

Corrélativement les signaux du groupe éthyle disparaissent en RMN. Par contre, on peut mettre en évidence 2 groupes pyrrolidiniques dont les protons en β de l'azote sont confondus en un seul massif à 1,9 ppm tandis que les protons en α se différencient en 2 signaux : l'un à 3,21 correspondant à l'énamine et l'autre à 3,58 correspondant à l'amide.

Les signaux des protons éthyléniques se présentent sous forme d'un singulet, de deux doublets et d'un triplet ; ceci montre que l'un des protons éthyléniques est isolé alors que les trois autres sont vicinaux.

Le singulet présentant le déplacement le plus élevé, il correspond à la fonction aldoxime. Nous avons pu, du reste, isoler soit l'oxime syn ($\delta = 8,16$ ppm), soit l'oxime anti ($\delta = 7,63$ ppm).

L'attribution des autres protons éthyléniques a été faite sur la base des considérations suivantes :

- Le proton le moins déblindé se présentant sous forme d'un triplet ($J = 12,5$ Hertz) est nécessairement le proton médian b ($\delta = 5,28$).
- Des deux doublets restants ($J = 12,5$ Hertz), le plus déblindé ($\delta = 6,61$ ppm) est attribué au proton c et le plus blindé ($\delta = 6,22$ ppm) au proton a, par comparaison avec les spectres de produits ouverts pour lesquels, les attributions ont pu être effectuées sans ambiguïté (cf. produits 21 et 23).

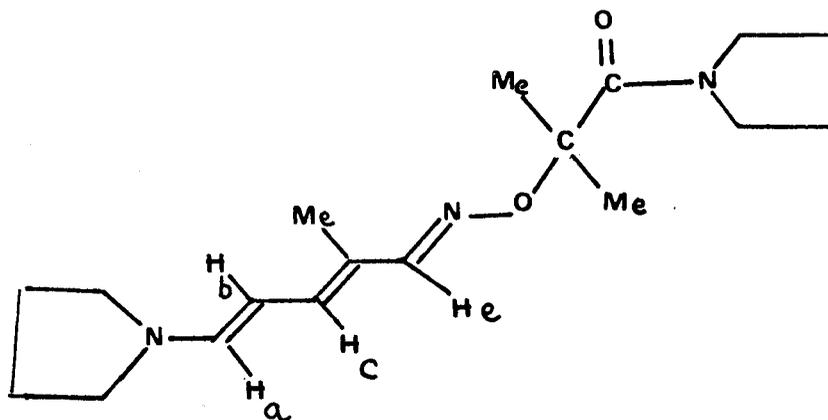
La constante de couplage observée entre les protons a et b (12,5 Hertz) montre que la double liaison correspondante est trans. On peut calculer en effet pour les dérivés $R_2NCH = CHR'$ les valeurs $J_{trans} = 13,9$ et $J_{cis} = 6,9$ Hertz (11), la constante de couplage dépendant non seulement de la stéréochimie cis ou trans mais aussi de l'électronégativité des substituants.

Les données de la RMN permettent d'établir la stéréochimie des deux doubles liaisons terminales qui correspondent à une configuration trans au niveau de la fonction énamine et une configuration syn ou anti au niveau de l'oxime.

La stéréochimie au niveau de la double liaison centrale est beaucoup plus malaisée à établir : du fait de la présence du groupe méthyle on ne peut plus faire appel à la constante de couplage entre protons éthyléniques. En l'absence d'éléments qu'aurait pu fournir la comparaison des spectres de chacun des isomères Z ou E, on ne peut faire qu'une hypothèse quant à la structure de cette double liaison médiane. On peut légitimement admettre une stabilité plus grande

pour la configuration *E* relativement à la configuration *Z* qui dans une conformation plane rapprocherait H_b et H_e à 1,8 Å. Dès lors on peut avancer les structures suivantes pour les deux isomères isolés :

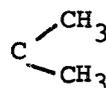
- La structure trans-trans-syn



dont le spectre RMN est le suivant (tableau VI).

Tableau VI

RMN dans CDCl_3 - Référence interne TMS

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,55	6	s	
1,8	3	s	CH_3
1,9	8	m	CH_2 pyrrolidine en β de N
3,21	4	m	CH_2 pyrrolidine en α de N
3,58	4	m	CH_2 pyrrolidine en α de C-N
5,28	1	t	H_b $J_{ab} = 13$ Hertz $J_{bc} = 12,5$ Hertz
6,22	1	d élargi	H_a
6,61	1	d	H_c
8,25	1	s	H_e

- et la structure trans-trans anti dont le spectre RMN apparait au Tableau VII.

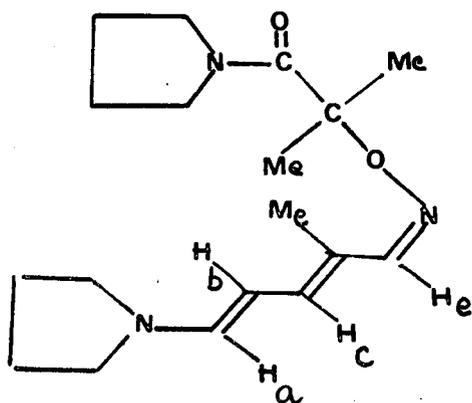


Tableau VII

RMN dans CDCl_3 - Référence interne TMS

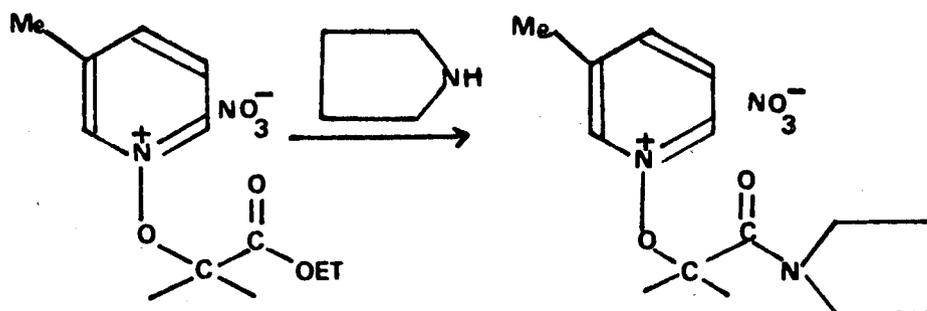
Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,53	6	s	$\begin{array}{c} \text{C} - \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$
1,8	3	s	CH_3
1,9	8	m	CH_2 pyrrolidine en β de N
3,23	4	m	CH_2 pyrrolidine en α de N
3,56	4	m	CH_2 pyrrolidine en α de $\text{C}-\text{N}$ $\quad \quad \quad \parallel$ $\quad \quad \quad \text{O}$
5,06	1	t	H_b
6,16	1	d élargi	H_a
6,70	1	d	H_c
7,63	1	s	H_e



b) INTERPRETATION :

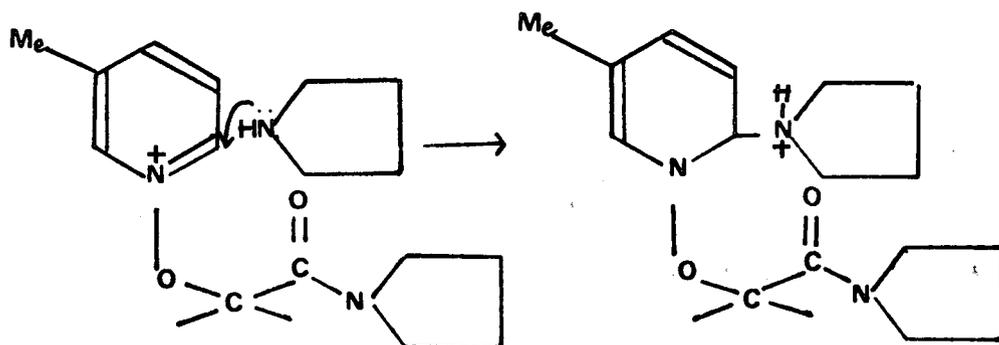
La formation de ce produit peut s'interpréter au moyen des réactions suivantes :

1/ Réaction d'aminolyse de la fonction ester par action de la pyrrolidine.

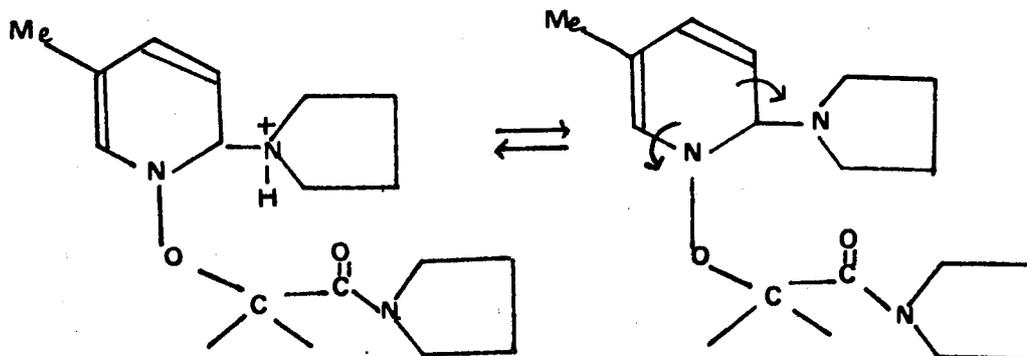


2/ Ouverture du sel formé par une autre molécule de pyrrolidine selon le mécanisme D.

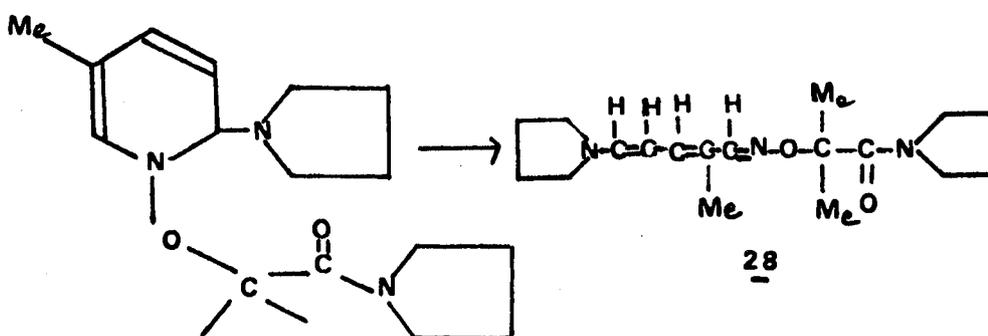
- Attaque de l'amine du côté le moins encombré.



- Equilibre acido-basique mettant en jeu une seconde molécule d'amine.



- Ouverture de l'intermédiaire dihydropyridinique.



Il eut été intéressant de rechercher la structure primaire du produit d'ouverture initialement formé.

Pour cela il convenait d'effectuer la réaction pendant un court laps de temps à température relativement basse (0°).

Toutefois, comme nous l'avons fait remarquer la réaction d'ouverture est relativement lente ce qui nous amène à utiliser un excès de pyrrolidine pour l'observer.

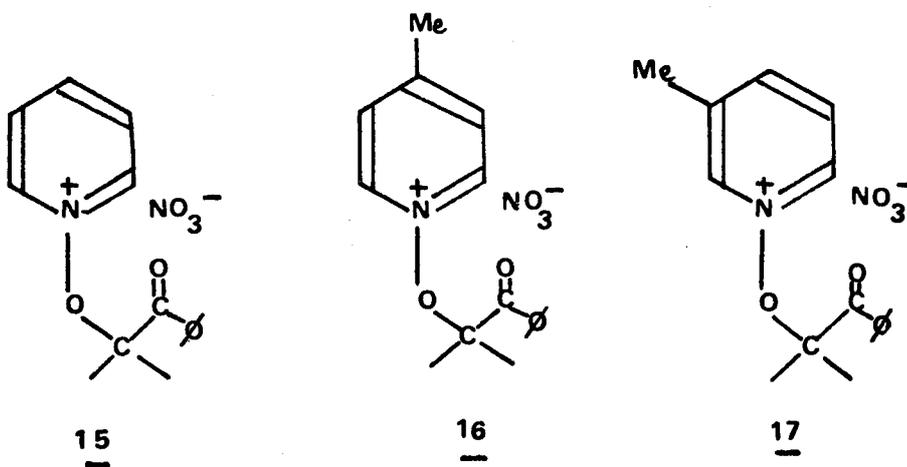
Dans ces conditions on observe non seulement la formation du produit ouvert à fonction amide mais aussi la formation

du produit ouvert à fonction ester, cette dernière subissant ultérieurement l'aminolyse. L'isomérisation sous l'action de l'ion pyrrolidinium se produit alors à une vitesse comparable à celle de la réaction d'ouverture de sorte que l'on ne peut exploiter les spectres RMN en vue de déterminer la stéréochimie du produit de départ. On ne peut donc dans ce cas vérifier si l'ouverture a bien lieu en accord avec une extension des règles de Woodward-Hoffmann en série hétérocyclique.

III - RÉACTIVITÉ DES SELS A FONCTION CÉTONE VIS-A-VIS D'AMINES.

1°/ INTRODUCTION.

L'introduction du groupe méthyle dans le cycle pyridinique d'un sel de N-alcoypyridinium à fonction ester n'a ainsi pas permis l'isolement de l'ion isoxazolinopyridinium intermédiaire. De même on n'a pas pu observer la formation d'une isoxazolone-4 substituée en -3 par une chaîne ω -amino méthylbutadiényle. Par ailleurs, la présence du groupe ester semble donner lieu à des réactions secondaires comme la réaction d'aminolyse. Aussi, avons-nous pensé prendre les sels à fonction cétone 15, 16 et 17 pour la suite de notre étude :

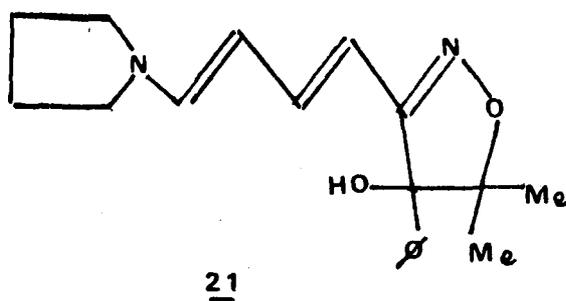


2°/ ETUDE DE L'ACTION DE LA PYRROLIDINE SUR LE NITRATE
D' α (PYRIDINIO-1 OXY) ISOBUTYROPHENONE 15.

a) CONDITIONS D'OBTENTION DES PRODUITS :

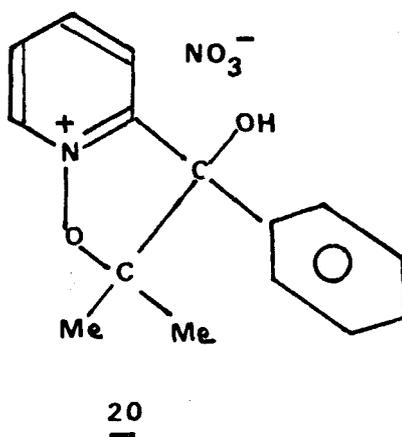
Dans un premier temps nous avons étudié l'action de deux équivalents de pyrrolidine sur le sel 15, au sein du méthanol pendant 4 heures.

Dans ces conditions la réaction nous a conduit à l'isoxazolinol 21 avec un rendement de 62 %.



- Si le temps de réaction est ramené à 1 heure nous obtenons, d'après l'étude du spectre RMN, un mélange de l'ion isoxazolinopyridinium intermédiaire 20 et de l'isoxazolinol 21.

- Nous avons alors essayé d'isoler l'ion isoxazolinopyridinium en utilisant une quantité catalytique de pyrrolidine et en opérant à froid. Nous obtenons ainsi l'intermédiaire 20 avec un rendement de 90 %.



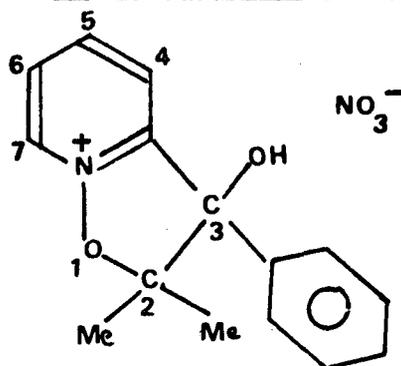
- Afin d'améliorer le rendement en produit ouvert 21 nous avons entrepris l'étude de l'action de la pyrrolidine sur cet intermédiaire 20 au sein de l'acétonitrile.

En traitant le sel 20 par un excès de pyrrolidine nous obtenons quantitativement le produit ouvert 21 après 1h30 de réaction.

Il est à noter que la basicité de la pyrrolidine est plus forte dans l'acétonitrile, solvant aprotique, que dans le méthanol, solvant protique, où la basicité de l'amine décroît du fait de l'engagement du doublet libre de l'azote avec une liaison hydrogène avec le solvant. On peut considérer qu'il en est de même pour la nucléophilie de la pyrrolidine qui est plus marquée au sein de l'acétonitrile de sorte qu'on observe une ouverture plus facile dans ce solvant.

b) ETUDE DES STRUCTURES :

- Produit 20 : Nitrate de diméthyl-2,2 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo [2,3-a] pyridinium.



RMN dans CDCl_3 - Référence interne TMS

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,12	3	s	CH_3
1,77	3	s	CH_3
7,3	1	s	OH
7,46	5	s	5H phényle
8 - 8,4	3	m	$\text{H}_4 - \text{H}_5 - \text{H}_6$
9,18	1	d élargi	H_7

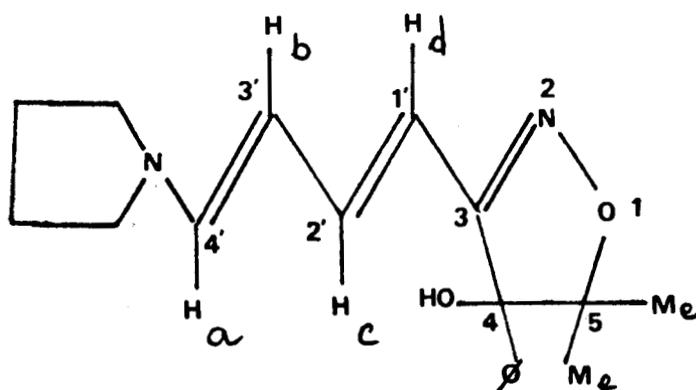
Les méthyles, équivalents dans le sel de départ 15 (1,87 ppm), possèdent maintenant des déplacements différents, respectivement à 1,12 et 1,77 ppm suivant qu'ils sont en cis par rapport au groupe phényle ou par rapport au groupe hydroxyle.

Le proton du groupe OH apparaît fortement déblindé ($\delta = 7,3$ ppm dans CDCl_3) ; il est mis en évidence par addition de D_2O .

Les 5 protons du groupe phényle se présentent sous forme d'un pic unique à 7,46 ppm.

Enfin les signaux des protons pyridiniques se présentent sous forme de multiplets complexes : un premier massif correspondant à 3 protons ($\delta = 8,84$ ppm) et un second plus déblindé ($\delta = 9,18$ ppm) attribué au proton H_7 .

- Produit 21 : Hydroxy-4 phényl-4 diméthyl-5,5 (pyrrolidino-4' butadiènyl-1',3')-3 isoxazoline-2.



RMN dans CDCl_3

Déplacement Chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
0,84	3	s	CH_3
1,44	3	s	CH_3
1,86	4	m	4H pyrrolidine
3,23	5	m	OH + 4H pyrrolidine
4,93	1	dd	H_b $J_{bc} = 11$ Hertz
5,76	1	d	H_d $J_{cd} = 15,5$ Hertz
6,48	1	d	H_a $J_{ab} = 13$ Hertz
6,64	1	d	H_c
7,40	5	s	5H phényle

La structure ouverte du produit se caractérise nettement en RMN par la présence de 4 protons éthyléniques. Les signaux correspondants ont été attribués sur la base des considérations suivantes :

- Des deux doublets observés (qui correspondent nécessairement à H_a et H_d , celui qui présente le couplage le plus faible (13 Hertz) doit être attribué à H_a . En effet on calcule pour les structures $\text{R}_2\text{NCH} = \text{CHR}'$ des couplages respectifs de 6,9 Hertz et 13,9 Hertz suivant la nature cis ou trans de la double liaison (11) ; ceci établit en même temps la nature trans de la double liaison $\text{C}_3, -\text{C}_4$. Le doublet présentant le couplage le plus élevé (15,5 Hertz) doit donc être attribué à H_d ; la valeur de ce couplage montre que la double liaison $\text{C}_1, -\text{C}_2$ possède également une configuration trans.

- Parmi les deux doublets dédoublés correspondant aux protons H_b et H_c on doit attribuer à H_c celui qui présente le couplage J_{cd} de 15 Hertz et à H_a celui qui présente le couplage J_{ab} de 13 Hertz.

On attribue donc ainsi, sans ambiguïté les différents signaux éthyléniques.

Les données RMN permettent également d'établir une conformation totalement trans de la chaîne butadiényle : la valeur du couplage $J_{bc} = 11$ Hertz s'accorde en effet avec une disposition s-trans du proton b et c (27) et la valeur relativement élevée du déplacement de H_c (6,64 ppm) résulte du déblindage qu'exerce le groupe OH sur ce proton, par suite d'une conformation s-trans par rapport à la liaison C_3-C_1' .

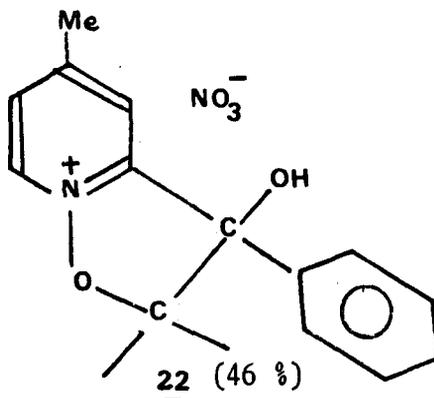
En ce qui concerne le cycle isoxazolinique on observe la non-équivalence des groupes méthyles : le méthyle en cis du groupe OH étant le plus déblindé ($\delta = 1,42$ ppm).

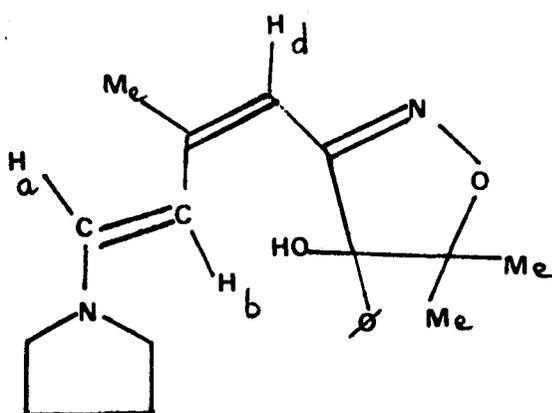


3°/ REACTION DES AMINES SUR LE NITRATE D' α (METHYL-4 PYRIDINE-1 OXY) ISOBUTYROPHENONE 16

a) CONDITION D'OBTENTION DES PRODUITS :

- L'action de la pyrrolidine sur le sel 16 nous a permis d'obtenir le sel cyclisé 22 accompagné d'un peu de produit d'ouverture 23, après 24 heures de réaction à température ambiante au sein du méthanol.



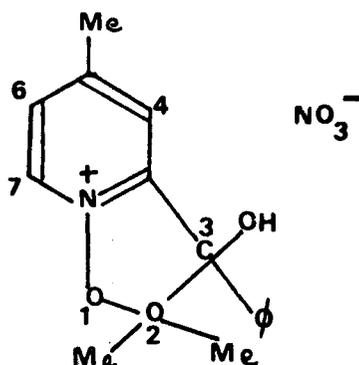
23 (15 %)

- Dans le but d'améliorer le rendement en ion isoxazolino-pyridinium 22, nous avons soumis le sel 16 à l'action d'une amine encombrée, la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine avec laquelle la réaction d'ouverture serait stériquement défavorisée. Effectivement, en traitant le sel 16 par un équivalent de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine, pendant 12 heures dans le méthanol, nous obtenons le sel bicyclique 22 avec un rendement de 95 %.

- Cet intermédiaire 22 traité par un excès de pyrrolidine pendant 4 jours dans l'acétonitrile nous permet d'isoler alors le produit ouvert 23 avec un rendement amélioré de 68 %.

b) ETUDE DES STRUCTURES :

Sel 22 ou : Nitrate de triméthyl-2,2,5 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo[2-3,a]pyridinium.



RMN dans le DMSO - Référence interne TMS

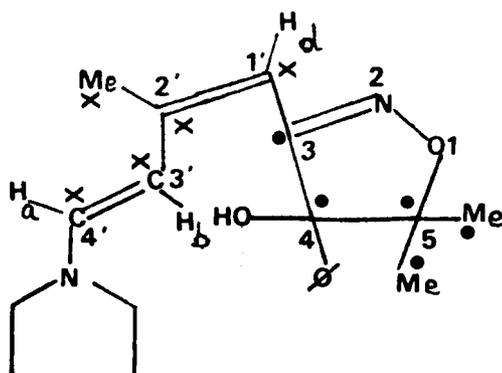
Déplacement chimique	: Nombre de protons	: Multiplicité spectrale	: Attribution
1,07	: 3	: s	: CH ₃
1,66	: 3	: s	: CH ₃
2,77	: 3	: s	: CH ₃ cycle pyridinique
3,5	: 1	: s élargi	: OH
7,53	: 5	: s	: 5H phényle
8,12	: 2	: s + d élargi	: H ₄ , H ₆
9,34	: 1	: d élargi	: H ₇

Le déplacement du groupe méthyle sur le cycle pyridinique reste inchangé par rapport au sel de départ 16, par contre les 2 méthyles qui étaient équivalents dans la chaîne alcoyle du sel 16 se différencient : le groupe hydroxyle déblindant à 1,66 ppm le méthyle en position cis.

Le proton du groupe hydroxyle échangeable par addition de D₂O apparaît vers 3,5 ppm.

Les 5 protons du groupe phényle se présentent sous forme d'un pic unique à 7,53 ppm. Quant aux protons du cycle pyridinique, leur déplacement particulièrement élevé montre qu'ils sont portés par un ion pyridinium, le proton en -7 étant le plus déblindé à 9,36 ppm.

Produit 23 : Hydroxy-4 phényl-4 diméthyl-5,5 (pyrrolidino-4' méthyl-2' butadiényl-1',3')-3 isoxazoline-2.



RMN dans CDCl_3

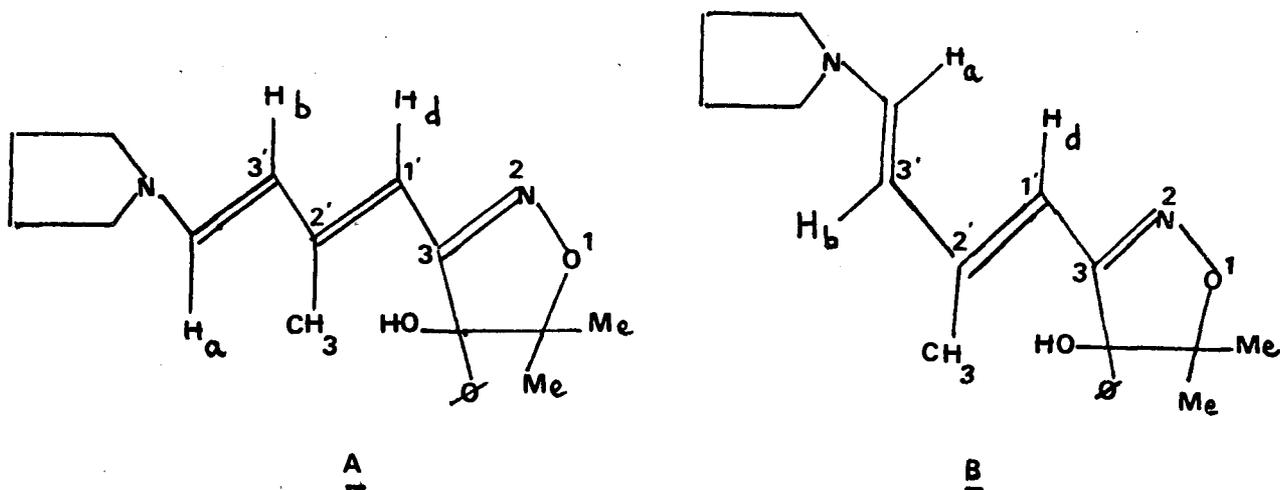
Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
0,84	3	1	CH_3 } isoxazolinol
1,44	3	1	CH_3 }
1,94	4	m	4H pyrrolidine
1,96	3	s	CH_3 chaîne
3,32	4	m	4H pyrrolidine
3,36	1	s	OH
4,9	1	s	H_d
6,4	1	d	H_b $J_{ab} = 13,5$ Hertz
7,02	1	d	H_a
7,42	5	s	5H phényle



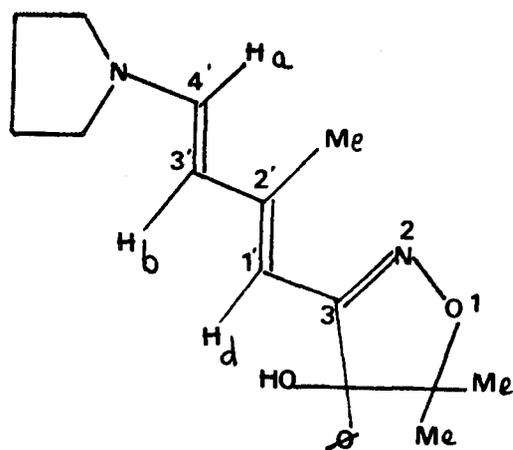
Tout comme dans le cas du dérivé 21 la structure ouverte du produit 23 se caractérise nettement en RMN. On observe ici 3 protons éthyléniques qui se présentent sous forme de 2 doublets et d'un singulet. Le singulet doit être nécessairement attribué à H_d . Des deux doublets, le plus déblindé est attribué à H_a par comparaison avec le produit 21. La valeur du couplage $J_{ab} = 13,5$ ppm montre qu'il s'agit d'un couplage entre protons trans d'une énamine.

La stéréochimie au niveau de la double liaison $C_{1'}-C_{2'}$, est plus délicate à établir du fait que le proton H_c du dérivé 21 est ici remplacé par un groupe méthyle.

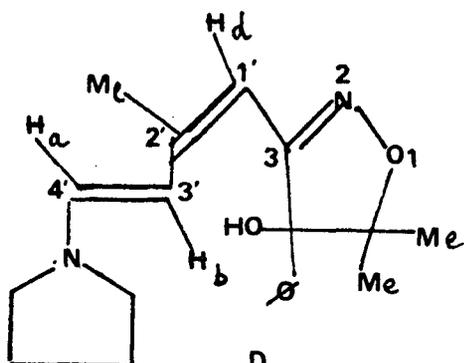
Dans l'hypothèse d'une double liaison $C_{1'}-C_{2'}$, de structure E, on ne peut rendre compte du déblindage particulièrement accusé du proton H_b , qui présente ici un déplacement de 6,4 ppm (contre 4,93 ppm pour le produit 21), que la conformation de la chaîne butadiényle soit s-cis ou s-trans au niveau de la liaison $C_{2'}-C_{3'}$, (Formule A ou B).



On peut, a priori, rejeter une conformation s-cis par rapport à la liaison C_3-C_1 , dans la mesure où elle entraînerait un déblindage de H_d par la fonction alcool en 4 (voir formule C) ; or H_d présente un déplacement chimique supérieur dans 21 comparativement à 23.

C

Par contre une stéréochimie *Z* au niveau de la double liaison $C_{1'}$ - $C_{2'}$, alliée à une conformation *s-trans* par rapport à la liaison $C_{2'}$ - $C_{3'}$, rend parfaitement compte du déblindage observé pour le proton H_b ; celui-ci résulte de la proximité spatiale que présente ce proton avec le groupe hydroxyle (Formule D).

D

On notera qu'il s'agit là d'une structure de type *trans-cis-syn* qui s'accorde avec une ouverture disrotatoire de l'intermédiaire dihydropyridinique résultant de l'addition de la pyrrolidine sur l'ion bicyclique 22 (la conformation *s-cis*, *s-cis* initialement obtenue se transformant en conformation *s-trans*, *s-trans* plus stable).



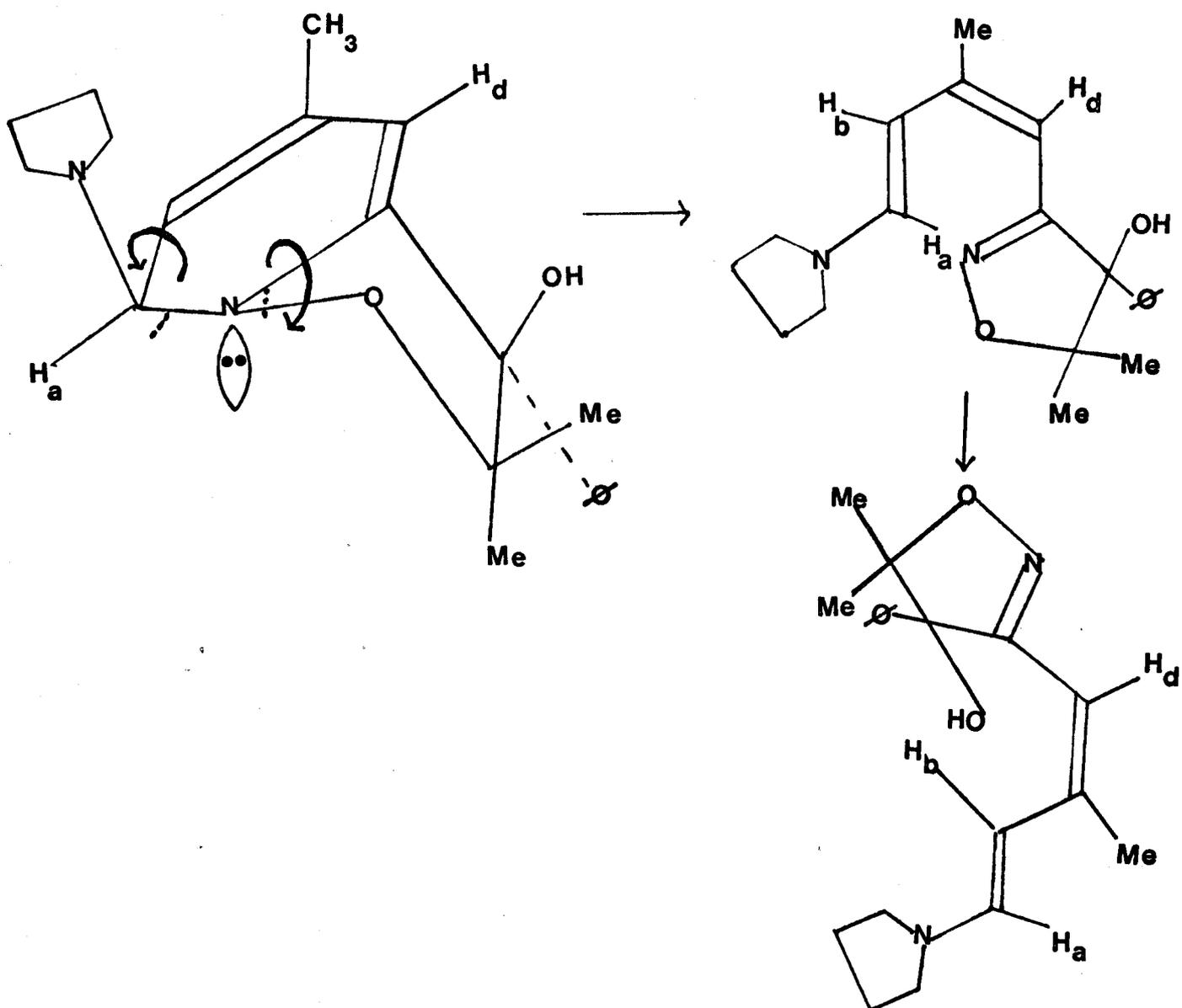


Schéma M

Nous ne pouvons toutefois affirmer que la structure 23 représente le produit cinétique de la réaction ; étant donnée la lenteur de cette réaction d'ouverture, nous ne sommes par certains qu'une isomérisation ne se soit pas produite avant l'étude opérée en RMN.

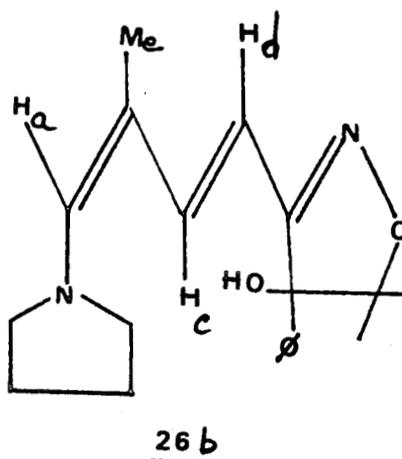
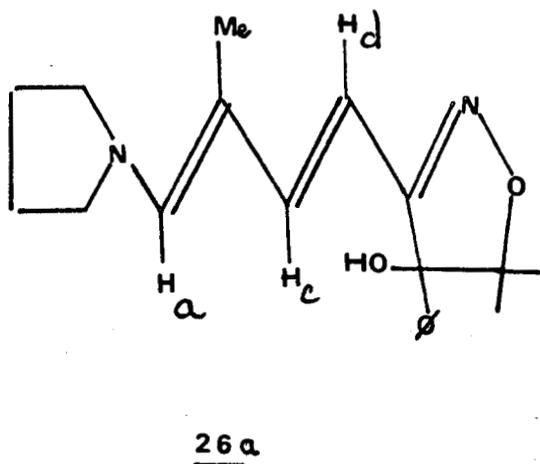
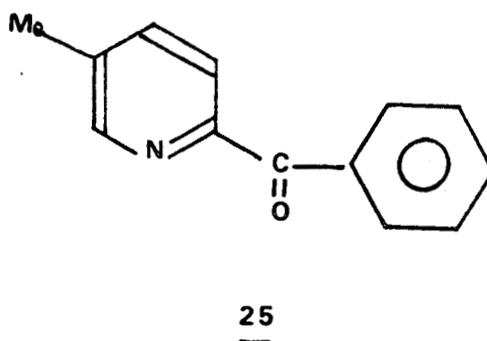
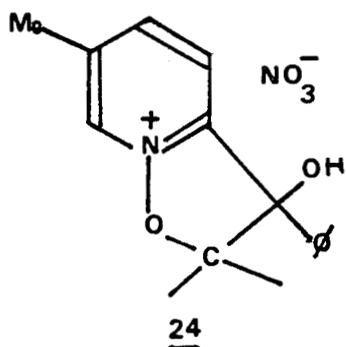
4°/ REACTION DES AMINES SUR LE NITRATE D' α (METHYL-3 PYRIDINIO-1 OXY)
ISOBUTYROPHENONE 17 .

a) CONDITIONS D'ISOLEMENT DES PRODUITS OBTENUS :

- L'action de la pyrrolidine sur le sel 17 après 48 heures au sein du méthanol nous a conduit à un mélange de produits à partir duquel ont été isolés le sel bicyclique 24 (53 %), la cétone 25 (18 %) et le produit d'ouverture 26 (5 %), ce dernier sous forme d'un mélange d'isomères.

Le produit 26 s'isole sous forme d'un précipité jaune obtenu par addition d'eau au mélange réactionnel après évaporation du méthanol.

L'évaporation de la phase aqueuse après extraction à l'éther conduit au sel bicyclique 24 tandis que la distillation de la phase étherée fournit le produit 25 :



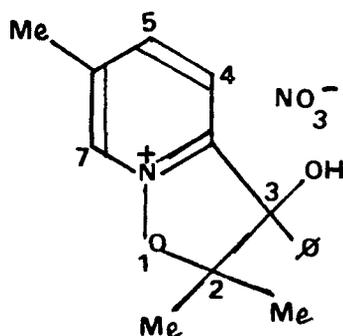
- Tout comme dans le cas du sel 16, nous avons traité le sel 17 par la tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine pour améliorer le rendement en dérivé bicyclique 24.

Nous isolons ainsi 85 % de ce sel après 12 heures de réaction à température ambiante au sein du méthanol.

- Dans le but d'améliorer le rendement en produit ouvert 26 nous avons traité l'ion isoxazolinopyridinium 24 par un excès de pyrrolidine dans l'acétonitrile pendant 5 jours. Mais, même dans ces conditions, le rendement en dérivé ouvert 26 ne dépasse pas 25 %, tandis que la benzoyl-2 méthyl-5 pyridine 25 se forme avec un rendement de 26 %.

b) ETUDE DES STRUCTURES :

- Sel bicyclique 24 : Nitrate de triméthyl-2,2,6 hydroxy-3 phényl-3 dihydro-2,3 isoxazolo | 2,3-a | pyridinium.



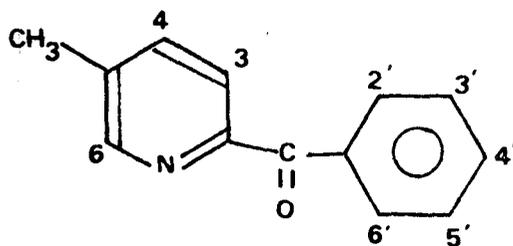
RMN dans D₂O

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,12	3	s	CH ₃ } isoxazoline CH ₃ }
1,73	3	s	
2,72	3	s	CH ₃ cycle pyridinique
7,62	5	s	5H phényle
8,10	1	d élargi	H ₄
8,48	1	d élargi	H ₅
9,05	1	s élargi	H ₇

Comme dans le cas précédent on constate que les groupes méthyles qui étaient équivalents dans la chaîne alcoxyle du produit de départ possèdent ici un déplacement chimique de 1,12 et 1,73 ppm. Quant au 3e groupe méthyle il présente un déplacement voisin de celui observé dans le sel de départ. On dénombre 3 protons pyridiniques qui se présentent sous forme d'un singulet et de 2 doublets élargis. Leur déplacement chimique important (dans l'ordre classique $\delta H_7 > \delta H_5 > \delta H_4$) montre qu'il s'agit d'un ion pyridinium. Le déblindage nettement plus accusé de l'un d'entre eux indique qu'il n'y a qu'un seul proton en α de l'azote. La multiplicité des signaux, jointe à la valeur des couplages observés montre que la cyclisation s'est faite en para du groupe méthyle et non en ortho, ce qui se conçoit aisément sur la base de considérations stériques.

Le groupe phényle, qui donnait lieu à deux groupes de signaux distincts dans le sel de départ à fonction cétone par suite du déblindage qu'exerçait le carbonyle sur les 2 protons en ortho, présente ici un déplacement voisin de celui observé dans le sel de départ.

- Produit 25 : Benzoyl-2 méthyl-5 pyridine.



RMN dans $CDCl_3$

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
2,33	3	s	CH_3
7-7,7	4	m	$H_3' - H_4' - H_3 - H_5'$
7,7-8,3	3	m	$H_2' - H_6' - H_4$
8,53	1	s élargi	H_6

Le groupe CH_3 sur le cycle pyridinique possède un déplacement chimique de 2,33 ppm (à comparer à 2,32 ppm dans la β -picoline).

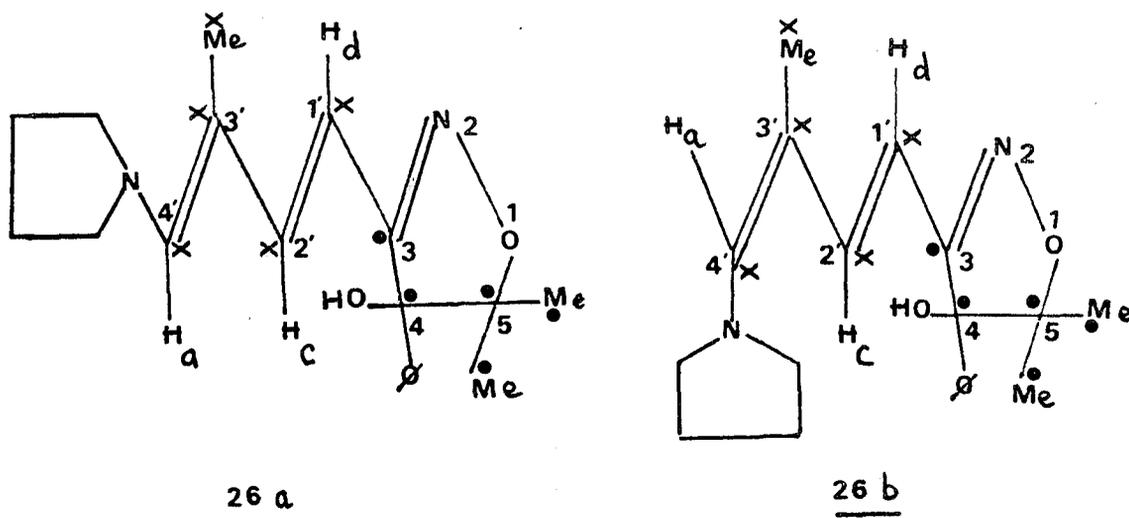
Le proton H_6 apparaît nettement à 8,53 ppm ; son déblindage est moins accusé que dans le dérivé précédent 24 du fait de la disparition de la charge positive sur l'azote. Les déplacements des 2 autres protons pyridiniques sont plus difficiles à attribuer du fait de la superposition de leurs signaux avec ceux du groupe phényle qui sont ici, non équivalents par suite de l'effet déblindant du carbonyle sur les 2 protons en ortho.

En infra-rouge la fonction cétone se caractérise par une absorption à 1670 cm^{-1} , valeur abaissée par rapport à la normale du fait de la conjugaison avec deux cycles aromatiques.

Cette structure est confirmée par l'étude en spectrographie de masse. Outre, l'ion moléculaire $\text{M}^{+\bullet} = 197$, on observe les pics principaux à 196 ($\text{M}^{+\bullet} - 1$), 169 ($\text{M}^{+\bullet} - \text{CO}$), 168 ($\text{M}^{+\bullet} - 1 - \text{CO}$), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$) et 77 (C_6H_5^+).

Bien que les isomères du produit 25 aient été synthétisés par YASUYUKI (14) dès 1957 par action du bromure de phénylmagnésium sur les méthyl-2 et -3 cyano-4 pyridines, le produit 25 ne semble pas avoir été décrit dans la littérature.

- Produit 26 : Hydroxy-4 phényl-4 diméthyl-5,5 (pyrrolidino-4' méthyl-3' butadiényl-1',3')-3 isoxazoline-2.



RMN dans CDCl_3 - Référence interne TMS

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
0,82	3	1	CH_3 } isoxazoline
1,44	3	1	CH_3 }
1,78	4	m	CH_2 pyrrolidine
1,85	3	s	CH_3 chaîne butadiényle
2,82	1	s élargi	OH
3,32	4	m	CH_2 pyrrolidine
5,70	0,7	} d	H_d <u>26a</u>
5,86	0,3		H_d <u>26b</u>
6,13	0,7	} s élargi	H_a <u>26a</u>
6,08	0,3		H_a <u>26b</u>
6,70	0,7	} d	H_c <u>26a</u>
7,15	0,3		H_c <u>26b</u>

L'étude en RMN montre que le produit isolé est en fait un mélange de 2 isomères dans les proportions approximatives de 70 % et 30 %.

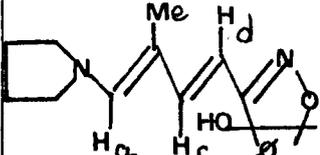
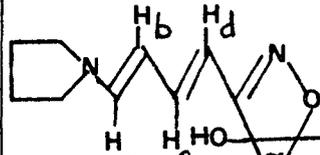
La structure ouverte se caractérise par la présence de 3 protons éthyléniques qui se présentent sous forme de 2 doublets et d'un singulet élargi.

Le singulet correspond au proton H_a (l'élargissement étant dû à un couplage de type allylique avec le groupe méthyle). Les 2 doublets de couplage $J = 16$ Hertz correspondent au proton H_c et H_d . La comparaison avec les produits ouverts précédemment décrits nous conduit à attribuer à H_d le signal le moins déblindé.

La constante de couplage montre qu'il s'agit d'une double liaison trans disubstituée.

Le tableau suivant compare les déplacements des protons éthyléniques de l'isomère majoritaire avec les déplacements observés dans le produit 21 où la chaîne ω -pyrrolidinobutadiényle n'est pas substituée par un méthyle et dont nous avons établi précédemment la structure totalement trans.

Tableau VIII

Produits	Déplacement chimique en ppm			
	H _a	H _b	H _c	H _d
	6,13	-	6,70	5,72
	6,48	4,93	6,64	5,76

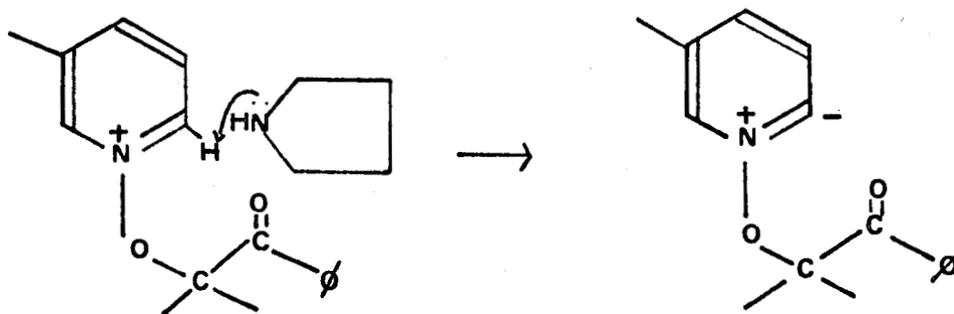
On constate donc une très grande similitude des déplacements de H_c et H_d. Quant à la différence observée pour les déplacements des protons H_a, elle se justifie parfaitement par l'introduction du groupe méthyle qui est connu pour exercer un effet blindant d'environ 0,3 ppm (29). On peut donc en conclure que l'isomère majoritaire 26a présente comme le dérivé ouvert non substitué 21, une structure totalement trans.

Pour ce qui est de la structure de l'isomère minoritaire on remarquera qu'elle se traduit essentiellement par un déblindage beaucoup plus important du proton H_c ($\delta = 7,15$ ppm). On peut rendre compte de cette différence en proposant la structure 26b dans laquelle le proton H_c subit, outre l'effet déblindant du groupe OH qui se manifeste aussi dans 26a, un déblindage supplémentaire dû à la proximité spatiale de l'azote pyrrolidinique.

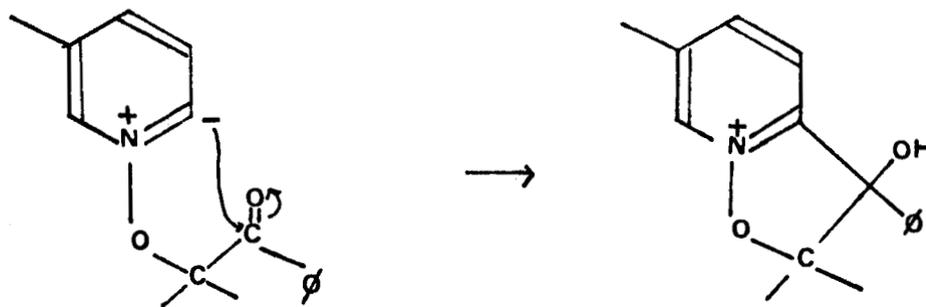
C) INTERPRETATION :

L'obtention des produits précédemment décrits peut s'expliquer par le schéma suivant :

1/ Formation de l'ylure :



2/ L'ylure formé attaque ensuite la fonction carbonyle pour donner l'ion isoxazolinopyridinium :



Pour des raisons stériques, on observe préférentiellement la cyclisation en para du groupe méthyle.

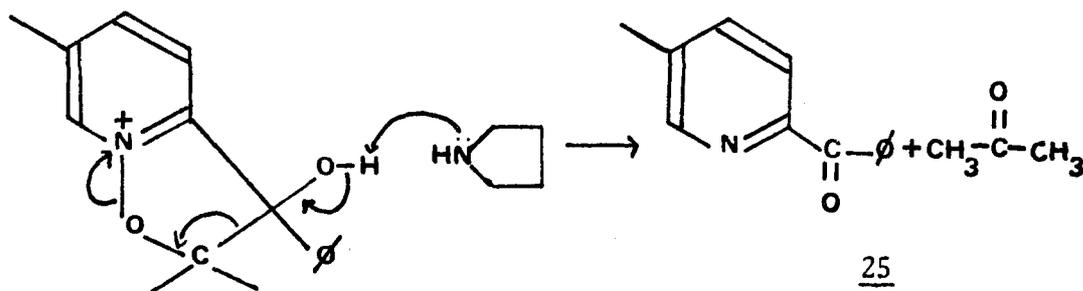
3/ Deux voies de réaction se présentent alors :

- α) Formation des produits ouverts 26a et 26b
selon le mode D :

Les isomères obtenus proviennent vraisemblablement de l'isomérisation d'un produit primaire de structure "trans-cis-syn" que nous n'avons pas pu caractériser du fait de la lenteur de cette réaction d'ouverture.

On remarquera que si l'isomérisation de la double liaison médiane est complète en faveur de l'isomère trans thermodynamiquement plus stable, par contre l'isomérisation de la double liaison substituée par les groupes pyrrolidine et méthyle n'est que partielle ce que l'on peut interpréter en considérant que la différence d'énergie entre les deux structures correspondantes (c'est à dire 26a et 26b) est relativement faible.

- β) Décomposition par la pyrrolidine de l'ion isoxazolinopyridinium conduisant à la benzoylpicoline 25.



Cette réaction constitue un nouveau mode de décomposition des sels de *N*-alcoxyypyridinium porteur d'un groupe hydroxyle en β - dans leur chaîne alcoyle. Elle s'apparente à la décomposition des sels porteurs d'une fonction acide en α , décomposition carboxylogue du mode A (3, 5, 15a) comme le montre le schéma N suivant :

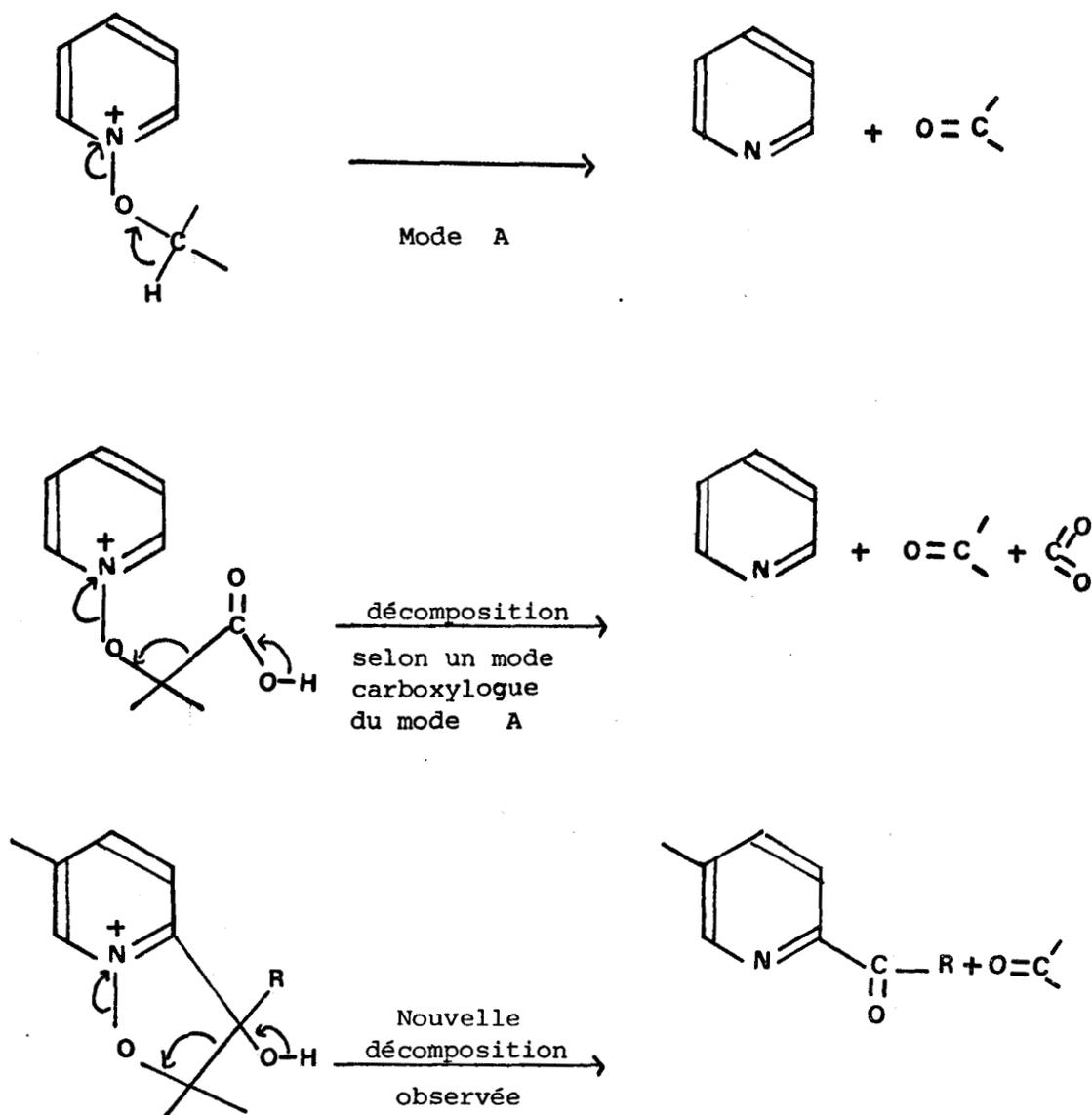


Schéma N

On peut proposer le terme de décomposition "alcoxylogue" du mode A pour décrire ce nouveau mode de réaction.

IV - DISCUSSION DES RÉSULTATS OBTENUS.

Les résultats que nous avons obtenus par action d'amines secondaires (essentiellement la pyrrolidine) sur les différents sels étudiés sont résumés dans les tableaux IX et X suivants :

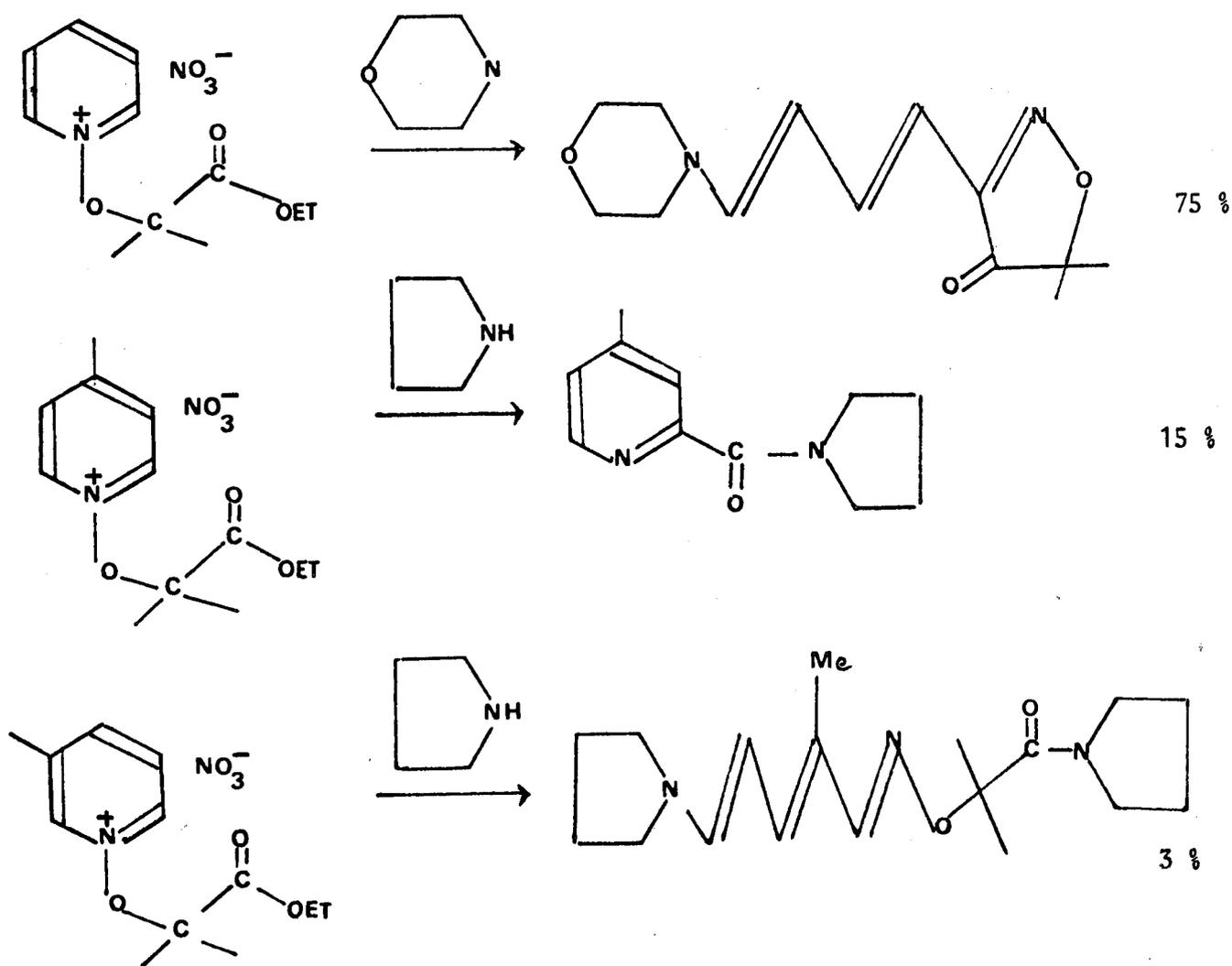


Tableau IX

1/ CAS DES SELS A FONCTION ESTER :

Bien que nous ayons pu améliorer le rendement en ω -amino-butadiényl-3 diméthyl-5,5 isoxazolone-4, en traitant l'adduit du N-oxyde de pyridine et du bromoisobutyrate d'éthyle (sel 8) par la morpholine, nous n'avons pas pu isoler les homologues méthylés lors de l'action de la pyrrolidine sur les sels 13 et 14 dérivés respectivement des N-oxydes de γ et β -picoline et du bromoisobutyrate d'éthyle.

La multiplicité des produits formés alors, alliée à la formation de polymères ne nous ont pas permis leur identification complète. On ne peut de plus considérer comme significatif l'isolement d'un dérivé ouvert selon le mode D, avec un rendement de 3 % dans le cas du sel 14. On peut toutefois affirmer que comparativement au sel 8 dépourvu de substituant sur le cycle pyridinique, les sels 13 et 14 sont moins réactifs vis-à-vis de la réaction d'ouverture, ce dont on peut rendre compte en faisant intervenir l'effet électrodonneur du substituant méthyle.

La formation d'un ion bicyclique isoxazolinopyridinium n'a pu être mise en évidence directement dans le cas des sels méthylés à fonction ester. Un tel intermédiaire interviendrait toutefois dans le cas du sel 13 issu de la γ -picoline, mais donnant lieu à la formation d'une anhydrobase, il ne subirait pas la réaction d'ouverture ; une réaction plus complexe faisant intervenir l'addition de pyrrolidine au niveau de la fonction cétone de l'isoxazolone suivie d'une décomposition d'un type nouveau rendrait compte de l'obtention du tétraméthylène amide de l'acide méthyl-4 picolinique.

2/ CAS DES SELS A FONCTION CETONE :

Par contre l'action d'amines sur les sels 15, 16 et 17 à fonction cétone permet de mettre en évidence l'intermédiaire bicyclique isoxazolinopyridinium ; celui-ci peut être isolé avec d'excellents rendements en utilisant soit une amine encombrée soit la pyrrolidine en quantité catalytique.

L'ouverture subséquente de cet ion bicyclique par la pyrrolidine conduit alors aux isoxazolinols porteurs en -3 d'une chaîne ω -pyrrolidinobutadiényle substituée ou non par un groupe méthyle. Les rendements, élevés dans le cas des sels provenant des N-oxydes de pyridine et de γ -picoline s'abaissent pour le sel issu de la β -picoline par suite de la formation concurrente d'une benzoyl-2 méthyl-5 pyridine.

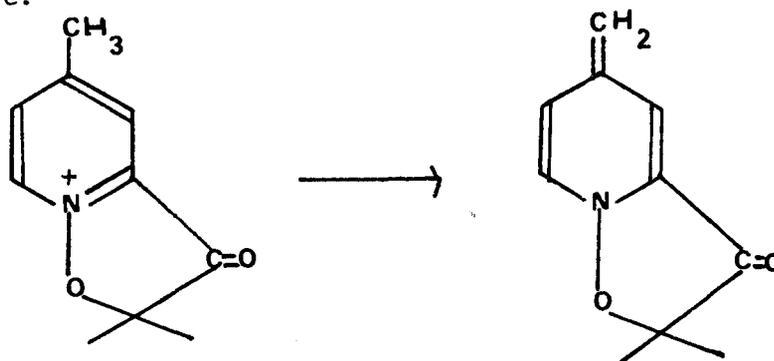
. Le fait d'isoler l'ion isoxazolinopyridinium permet d'établir avec davantage de certitude le nouveau mode E de réaction des sels de N-alcoxy-pyridinium que A. TARTAR avait mis en évidence. Cette réaction, qui procède par la formation d'un ylure suivie de sa cyclisation en ion isoxazolinopyridinium subissant à son tour la réaction d'ouverture, constitue une transformation hétérocyclique d'un type nouveau. Elle diffère, en particulier, des transformations effectuées par des nucléophiles et au cours desquelles intervient, soit une cyclisation par attaque nucléophile avec ouverture simultanée (30) ou subséquente (31), soit un processus du type ANRORC (32) (Addition of a Nucleophile Ring Opening and Ring Closure) : ici la cyclisation (en dérivé bicyclique) précède la réaction d'ouverture et résulte d'une attaque électrophile de l'hétérocycle, préalablement transformé en ylure par le nucléophile. Une telle conversion, susceptible d'être

généralisée à d'autres dérivés hétérocycliques, peut-être décrite par le sigle PARC-ANRO (Proton Abstraction, Ring Closure - Addition of a Nucleophile, Ring Opening).

- La formation de la benzoyl-2 méthyl-5 pyridine au départ de l'adduit de la bromoisobutyrophénone et du N-oxyde de β -picoline peut s'interpréter comme résultant d'une réaction selon un mode nouveau qui entre en compétition avec l'ouverture de l'ion bicyclique que l'encombrement stérique du groupe méthyle défavorise.

On notera que ce nouveau mode s'apparente à la décomposition carboxylogue du mode A que subissent les sels à fonction acide en $-\alpha$. Il s'agit d'une décomposition "alcoxylogue" du mode A qui interviendrait également lors de la décomposition de l'adduit de la pyrrolidine et d'une anhydrobase bicyclique que nous avons postulée pour rendre compte de la formation du N,N-tétraméthylène méthyl-4 picolinamide.

La différence observée dans le comportement des sels dérivés du N-oxyde de γ -picoline suivant qu'ils portent une fonction ester ou cétone peut se justifier de la manière suivante. Dans les deux cas intervient un ion bicyclique mais la présence, dans le premier cas d'une fonction cétone au niveau du cycle isoxazolinique 27 rend, de par son effet attracteur, la formation d'une anhydrobase plus aisée ; cette dernière est alors désactivée vis-à-vis de la réaction d'ouverture.



27

-O-O-O-O-O-O-O-

CONCLUSION

Au cours du présent travail nous avons généralisé une méthode d'obtention de sels de *N*-alcoypyridinium fonctionnalisés dans leur chaîne alcoyle et dépourvus d'hydrogène en α de manière à éviter leur décomposition en pyridine et dérivé carbonylé (mode A). Ont été ainsi préparés des sels à fonction ester ou cétone substitués ou non par un groupe méthyle sur le cycle pyridinique (-3 ou -4).

L'étude de la réactivité de ces sels vis-à-vis des amines nous permet de dégager les conclusions suivantes :

. Un substituant méthyle désactive le cycle vis-à-vis des réactions d'ouverture par son effet électronique. Une désactivation supplémentaire par effet stérique apparaît pour les dérivés de la β -picoline.

. Dans le cas des sels à fonction ester méthylés sur le cycle pyridinique il ne se forme pas d'isoxazolone à chaîne ω -aminobutadiényle. On observe partiellement la réaction d'ouverture classique compliquée par une aminolyse de la fonction ester pour le dérivé de la β -picoline ; pour le dérivé de la γ -picoline l'intervention vraisemblable d'une anhydrobase permet de rendre compte d'une réaction d'un type nouveau conduisant à l'amide de l'acide méthyl-4 picolinique.

. Au cours de l'étude des sels à fonction cétone nous avons pu mettre en évidence et isoler avec de très bons rendements l'ion isoxazolinopyridinium se formant intermédiairement dans la réaction selon le mode E. Ceci permet d'établir un mécanisme nouveau de conversion hétérocyclique procédant d'une séquence PARC-ANRO (Proton Abstraction Ring Closure - Addition of a Nucleophile, Ring Opening) et se distinguant du processus

ANRORC (Addition of a Nucleophile Ring Opening and Ring Closure).

Ces intermédiaires peuvent être isolés, soit en utilisant la pyrrolidine en quantité catalytique et à froid, soit en soumettant les sels à fonction cétone à l'action d'une amine encombrée.

. Ces intermédiaires bicycliques peuvent subir la réaction d'ouverture selon le mode D pour conduire à des phényl-3 isoxazolinols-3 porteurs en -4 d'une chaîne ω -aminobutadiényle substituée ou non par un groupe méthyle. Dans le cas des dérivés substitués par un groupe méthyle on obtient ainsi des structures apparentées à celle des terpénoïdes présentant soit un enchaînement tête-tête soit un enchaînement tête-queue de motifs isopréniques fonctionnalisés.

. En compétition avec la réaction d'ouverture on observe dans le cas du dérivé de la β -picoline un nouveau mode de décomposition "alcoxylogue" du mode A conduisant à la benzoyl-2 méthyl-5 pyridine.

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

PARTIE EXPERIMENTALE

I - METHODE GENERALE DE PREPARATION DES SELS DE N-ALCOXYPYRIDINIUM.

0,05 mole de N-oxyde de pyridine ou de picoline et 0,05 mole de nitrate d'argent sont mis en solution dans l'acétonitrile. L'ensemble est refroidi à 0°C et 0,05 mole de dérivé bromé correspondant, dissous dans 10 ml d'acétonitrile est ajouté goutte à goutte sous agitation.

La durée de réaction varie suivant le sel de départ utilisé et est indiquée dans les tableaux II et III.

Le bromure d'argent formé est séparé par filtration et lavé au méthanol.

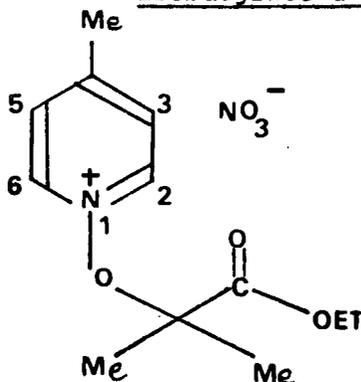
L'addition d'éther au filtrat provoque la précipitation de sel de pyridinium qui est isolé par filtration et recristallisé dans l'acétone.

Remarque : Les sels 15 et 16 précipitent par concentration sous vide du filtrat obtenu après séparation du bromure d'argent.

Les sels dérivés de la β picoline sont repris plusieurs fois au méthanol après évaporation de l'acétonitrile pour bien éliminer le sel d'argent.

a) SELS PORTANT UNE FONCTION ESTER DANS LEUR CHAÎNE ALCOXYLE :

- Produit 13 : Nitrate d' α (méthyl-4 pyridinio-1 oxy) isobutyrate d'éthyle.



RMN dans CDCl_3 - Référence interne TMS

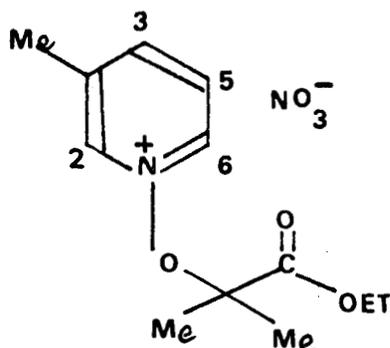
Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,34	3	t	CH_3 ester
1,77	6	s	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ chaîne
2,77	3	s	CH_3 cycle
4,35	2	q	CH_2 ester
8,1	2	d élargi	H_3, H_5 $J_{5,6} = 6$ Hertz
9,33	2	d élargi	H_2, H_6 $J_{2,3} = 6$ Hertz

Microanalyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$; PM : 286,3

	C	H	N	O
Calculé %	50,86	4,27	13,70	31,17
Trouvé %	50,63	4,22	13,91	31,05



- Produit 14 : Nitrate d' α (méthyl-3 pyridinio-1 oxy)
isobutyrate d'éthyle.

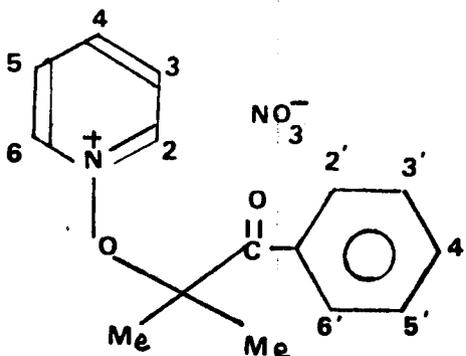


RMN dans CDCl_3 - Référence interne TMS

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,34	3	t	CH_3 ester
1,78	6	s	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ chaîne
2,73	3	s	CH_3 cycle
4,3	2	q	CH_2 ester
8,24	1	dd (net)	H_5 $J_{5-6} = 8$ Hertz
8,62	1	dd (apparence de doublet élargi)	H_4 $J_{5-4} = 6$ Hertz
9,46	1	dd (apparence de doublet élargi)	H_6
9,58	1	s élargi (se superposant au précédent)	H_2

b) SELS PORTANT UNE FONCTION CETONE DANS LEUR CHAÎNE
ALCOXYLE.

- Produit 15 : Nitrate d' α (pyridinio-1 oxy)isobutyrophénone.



Les spectres de RMN ont été enregistrés à partir des solutions dans D_2O avec le TMSA (sel de sodium de l'acide 3-triméthylsilylpropionique-2,2,3,3-d) comme référence interne.

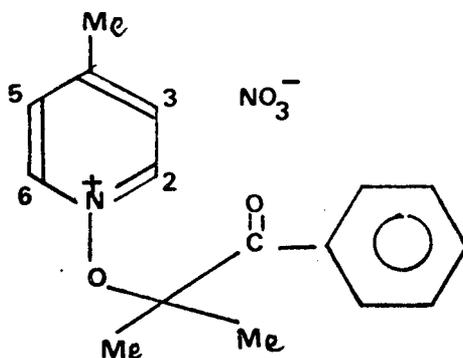
Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,88	6	s	
7,5 - 7,85	3	m	$H_{3'}$, $H_{4'}$, $H_{5'}$
8 - 8,4	4	m	H_3 , H_5 , H_2 et H_6
8,6 - 8,8	1	m	H_4
8,9 - 9,14	2	m	H_2 , H_6

Microanalyse : $C_{15}H_{16}N_2O_5$; PM : 304

	C	H	N	O
Calculé %	59,21	5,30	9,21	26,29
Trouvé %	59,28	5,36	9,26	26,01



- Produit 16 : Nitrate d' α (méthyl-4 pyridinio-1 oxy)
isobutyrophénone.



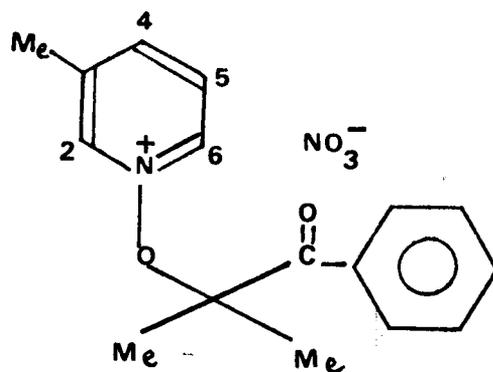
RMN dans D_2O , référence interne TMPSA

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,87	6	s	chaîne
2,76	3	s	CH ₃ cycle
7,5-8,3	7	m	5H phényle + H ₃ , H ₅
8,85	2	m	H ₂ , H ₆

Microanalyse : $C_{16}H_{18}N_2O_5$; PM : 318,3

	C	H	N	O
Calculé %	60,30	5,70	8,81	24,19
Trouvé %	60,08	5,72	9,09	24,09

- Produit 17 : Nitrate d' α (méthyl-3 pyridinio-1 oxy)
isobutyrophénone.



RMN dans D_2O , référence interne TMSA

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,86	6	s	
2,63	3	s	CH ₃ cycle
7,5-7,85	3	m	H ₃ ' , H ₄ ' , H ₅ '
7,9-8,3	3	m	H ₂ ' , H ₆ ' , H ₃
8,4-9	3	m	H ₄ ' , H ₂ ' , H ₆

Microanalyse : $C_{22}H_{20}N_4O_9$; PM : 318,3 (picrate)

	C	H	N
Calculé %	54,53	4,17	11,57
Trouvé %	54,39	4,17	11,62



II - ETUDE DE LA DECOMPOSITION ALCALINE DE SELS PORTEURS D'UNE FONCTION ESTER EN α .

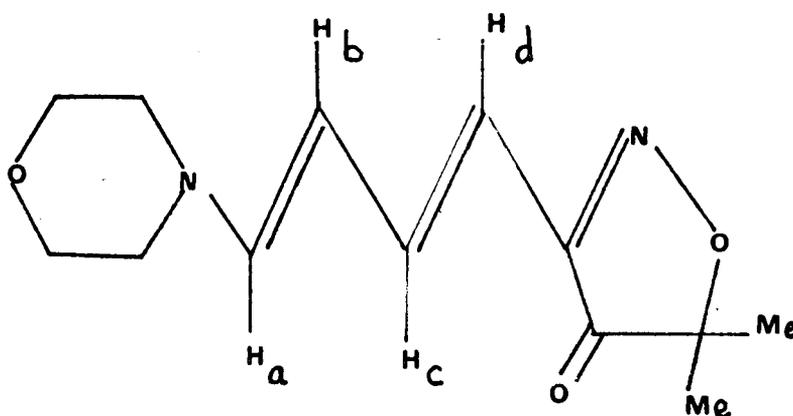
a) Sel 8 : Nitrate d' α (pyridinio-1 oxy) isobutyrate d'éthyle.

6,8 g (24,9 mmoles) de 8 sont mis en solution dans 62,5 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est plongé dans la glace. On y ajoute 4,5 ml (51,6 mmoles) de morpholine dissous dans 12,5 ml de MeOH. Le mélange est abandonné pendant 12 heures.

Un précipité se forme directement dans le milieu réactionnel. Il consiste en un mélange de nitrate de morpholinium et de produit 18. Après évaporation du solvant on ajoute 100 ml d'eau pour dissoudre le nitrate de morpholinium; le dérivé 18, séparé par filtration est recristallisé dans le méthanol.

Rendement = 75 %

F = 96°C.



18

RMN dans CDCl_3 - Référence interne TMS

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,38	6	s	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$
3,15	4	m	CH_2 morpholine en α de N
3,76	4	m	CH_2 morpholine
5,33	1	dd	H_b $J_{bc} = 11,5$ Hertz
6,13	1	d	H_d $J_{cd} = 15,5$ Hertz
6,54	1	d	H_a $J_{ab} = 14$ Hertz
7,58	1	dd	H_c

Microanalyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$; PM : 250

	C	H	N
Calculé %	62,46	7,26	11,20
Trouvé %	62,65	7,36	11,15

Spectre IR : pastille KBR $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}}$ cétone

Spectre de Masse : M^+ :250 (10,6 %)
 $M^+ + 1$: 251 (1,5 %)
 $M^+ - R_2N$: 164 (100 %)
 $M^+ + 1 - R_2N$: 165 (10,8 %)
 $\text{CH}_3\text{COCH}_3^+$: 58 (8,6 %).



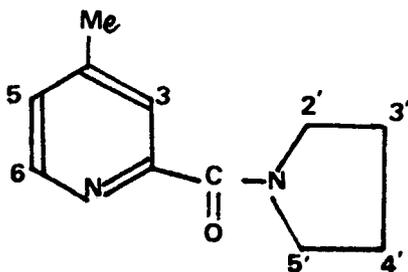
b) Sel 13 :

10 mmoles de 13 sont mises en solution dans 20 ml de méthanol. On ajoute à cette solution refroidie dans la glace 20 mmoles de pyrrolidine dissoutes dans 20ml de MeOH.

On laisse la réaction 2 heures à température ambiante. Après évaporation du méthanol et addition de 50 ml d'eau le mélange est extrait plusieurs fois à l'éther.

La phase organique séchée et évaporée fournit une huile qui est déposée sur une colonne d'alumine basique et éluee à l'éther.

Après une deuxième chromatographie sur colonne d'alumine basique on obtient 300 mg de produit 19 ($\eta = 16,0\%$).

19

RMN dans $CDCl_3$ - Référence interne TMS

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,92	4	m	4H pyrrolidine $H_{4'}$, $H_{3'}$
2,36	3	s	CH_3
3,7	4	m	4H pyrrolidine $H_{2'}$, $H_{5'}$
7,14	1	d élargi	H_5 $J_{5-6} = 5,5$ Hertz
7,66	1	s élargi	H_3
8,45	1	d	H_6 $J_{5-6} = 5,5$ Hertz

Spectre IR : dans CCl_4 $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$; $\nu \text{C=O}$ amide tertiaire.

Spectre de masse : $M^{+\cdot}$: 190 (9,3 %)

$M^{+\cdot} + 1$: 191 (2,8 %)

$R_2\overset{+}{N}$: 70 (100 %)

$M^{+\cdot} -$ ( - CO) : 93 (13,1 %)

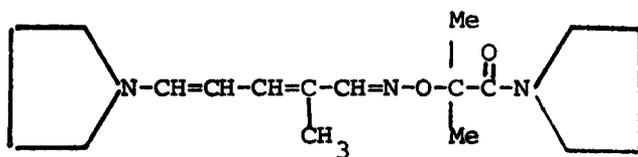
$M^{+\cdot} - 1 -$ ( - CO) : 92 (27,6 %).

c) Sel 14 :

A 4 ml de pyrrolidine refroidie par un bain de glace on ajoute goutte à goutte 3 g de 14 dissous dans 15 ml de MeOH.

Après évaporation du MeOH et addition de 100 ml d' H_2O , on observe la formation d'un précipité huileux qui est repris dans l'acétonitrile. On obtient ainsi 120 mg de 28 (3 %).

$F = 148^\circ\text{C}$.

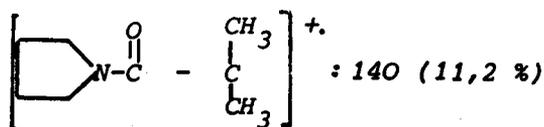
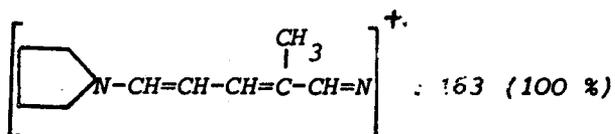


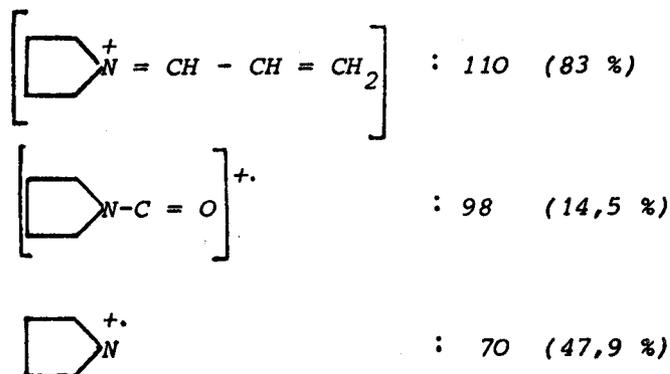
28

RMN dans CDCl_3 - Référence interne TMS (voir partie théorique).

Spectre IR : large bande à 1630 cm^{-1} ($\nu \text{C=O}$ amide + $\nu \text{C=C}$ et $\nu \text{C=N}$ conjugué)

Spectre de masse : $M^{+\cdot}$: 319 (35,3 %)





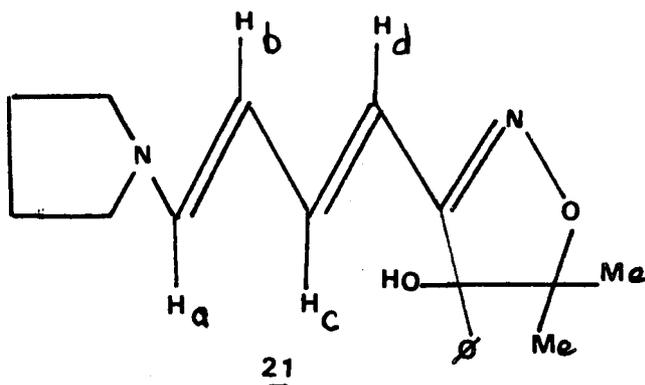
III - ETUDE DE LA REACTION DES AMINES SUR LES SELS PORTEURS
D'UNE FONCTION CETONE EN α .

a) Sel 15 :

- Réaction au sein du méthanol.

5 mmoles de 15 sont mises en solution dans 10 ml de méthanol. Le mélange est refroidi dans la glace. On ajoute alors goutte à goutte 10 mmoles de pyrrolidine. Après 4 heures, le solvant est évaporé et le milieu réactionnel est additionné de 50 ml d'eau. On observe alors la formation d'un précipité jaune pâle qui est recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient ainsi avec un rendement de 62 % l'hydroxy-4 phényl-4 diméthyl-5,5 (pyrrolidino-4' butadiényl-1',3')-3 isoxazoline-2 (21).

F = 100°C.



Microanalyse : $C_{19}H_{24}N_2O_2$; PM : 312,4

	C	H	N	O
Calculé %	73,02	7,74	8,96	10,64
Trouvé %	73,01	7,72	8,81	10,78

Spectre IR : OH lié = 3340 cm^{-1} (large bande)

Spectre de masse : M^+ : 312 (4,5 %)
 $M^+ + 1$: 313 (1,1 %)
 $M^+ - R_2N$: 242 (65,9 %)
 $C_6H_5 - C=O^+$: 105 (88,2 %)
 $C_6H_5^+$: 77 (75 %)
 $(CH_3)_2COH^+$: 59 (100 %).

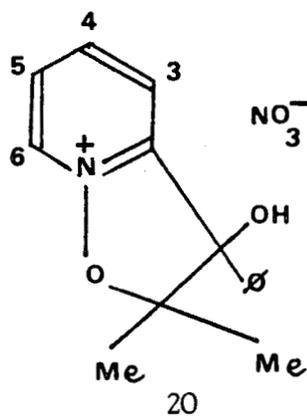
- Préparation de l'intermédiaire 20.

A une solution méthanolique de 14 g de 15, refroidie dans un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 0,05 ml de pyrrolidine ; le mélange est agité pendant 25 mn à froid.

Après évaporation du solvant, le sel est recristallisé dans un mélange chloroforme-éther.

Rendement = 90 %.

F = 137°C .



RMN dans $CDCl_3$ - Référence interne TMS (voir partie théorique).

Microanalyse : $C_{15}H_{16}N_2O_5$; PM : 304

	C	H	N
Calculé %	59,27	5,31	9,21
Trouvé %	59,24	5,14	9,36

- Réaction d'ouverture de l'intermédiaire 20 dans l'acétonitrile.

Une solution de 6,08 g de 20 (20 mmoles) dans 50 ml d'acétonitrile est ajoutée goutte à goutte à 6 ml (71 mmoles) de pyrrolidine refroidie par un bain de glace. La réaction est effectuée sous azote.

Après évaporation de solvant et addition d'eau, on observe la formation de précipité jaune pâle (6 g) qui est recristallisé dans l'acétone. Il s'agit du produit 21 déjà décrit.

Rendement = 85 %.

F = 100°C.

b) Sel 16 :

Réaction au sein du méthanol.

1,26 ml (15 mmoles) de pyrrolidine dissous dans 10 ml de méthanol sont refroidis à 0° dans un bain de glace. On ajoute alors goutte à goutte 2,39 g (7,5 mmoles) de 16 dissous dans 15 ml de MeOH.

Après l'addition, le milieu réactionnel est laissé à température ambiante pendant 24 heures. L'alcool est ensuite évaporé.

L'examen du précipité obtenu (2,5 g) sur couche mince montre la présence d'au moins deux produits. La RMN confirme ce résultat avec prédominance du produit 22.

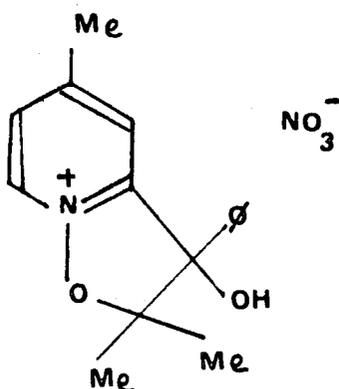
Une séparation chromatographique sur colonne d' Al_2O_3 basique ne nous ayant pas donné de produit pur nous avons ajouté progressivement 100 ml, puis 2 x 50 ml de méthanol au précipité précédent. Ce qui nous a permis d'obtenir environ 400 mg de précipité jaune qui s'avère être le produit d'ouverture 23 comme le montre l'étude du spectre RMN. Un essai de purification de ce produit sur colonne d' Al_2O_3 a été effectué mais n'a pas donné de résultats positifs.

Nous l'avons alors recristallisé dans du chloroforme.

On évapore le méthanol du filtrat et on observe la formation de cristaux qui sont lavés à l'acétate d'éthyle.

On obtient ainsi 1,10 g de produit beige correspondant au sel 22. Ce sel est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

- Sel 22 :



Rendement = 46 %.

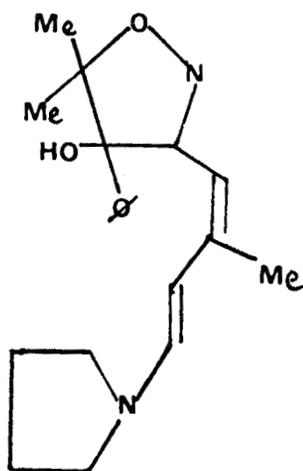
F = 194°C.

RMN dans DMSO - Référence interne TMS (Voir partie théorique).

Microanalyse : $C_{16}H_{18}N_2O_5$; PM : 316,33.

	C	H	N	O
Calculé %	60,30	5,71	8,79	25,12
Trouvé %	60,19	5,80	8,53	25,01

- Produit 23 :



Rendement = 15 %.

F = 146°C.

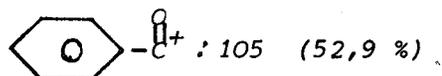
RMN dans $CDCl_3$ (voir partie théorique)

Microanalyse : $C_{20}H_{26}N_2O_2$; PM : 326,10

	C	H	N
Calculé %	73,5	8,02	8,59
Trouvé %	73,43	8,19	8,52

Spectre IR : ν_{OH} lié : 3400 cm^{-1} (large bande)

Spectre de Masse : M^+ : 326 (5,8 %)
 $M^+ + 1$: 327 (2,2 %)
 $M^+ - R_2N$: 256 (100 %)



$C_6H_5^+$: 77 (59,6 %)

$(CH_3)_2COH^+$: 59 (15,8 %).

Préparation de l'intermédiaire 22 :

A une solution de 3,18 g de 16 dans le méthanol refroidie par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 1,68 ml de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine.

Après 12 heures le solvant est évaporé et le précipité obtenu est recristallisé dans du chloroforme.

Nous obtenons ainsi 3 g de 22.

Rendement = 95 %.

Réaction d'ouverture de l'intermédiaire 22 au sein de l'acétonitrile :

3,5 g du sel 22 dissous dans 200 ml d'acétonitrile sont ajoutés goutte à goutte à 3 ml de pyrrolidine refroidie par un bain de glace. La réaction est effectuée sous azote.

Après 4 jours le milieu réactionnel est concentré à froid.
On obtient ainsi 2,6 g de 23 qui est recristallisé dans l'acétonitrile.

Rendement = 68 %.

Microanalyse : $C_{20}H_{26}N_2O_2$; PM : 326,10

	C	H	N
Calculé %	73,5	8,02	8,59
Trouvé %	73,43	8,19	8,52

c) Sel 17 :

Réaction au sein du méthanol :

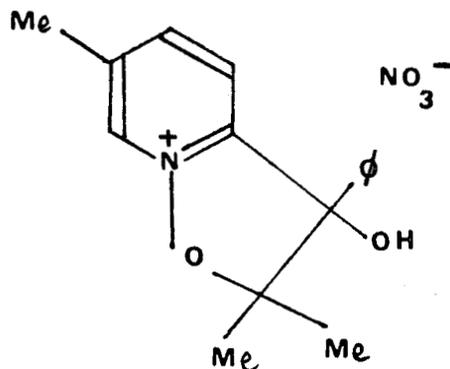
Une solution de 19 g de 17 dans 100 ml de MeOH est ajoutée goutte à goutte à une solution de 10 ml de pyrrolidine dans 20 ml de méthanol refroidie par un bain de glace.

Après 12 heures de réaction on évapore le solvant. L'adjonction de 100 ml d' H_2O permet d'obtenir 1 g de précipité jaune qui s'avère être le produit 26.

L'évaporation de la phase aqueuse, après extraction à l'éther, fournit 11,5 g du produit 24 qui est recristallisé dans l'acétone.

Enfin la distillation de la phase étherée permet l'obtention de 2,1 g de 25.

- Sel 24 :



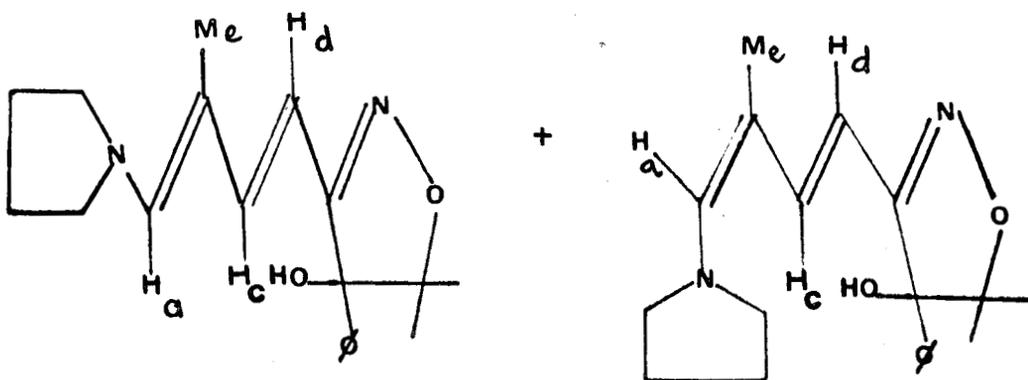
Rendement = 53 %.

F = 198°C.

Microanalyse : $C_{16}H_{18}N_2O_5$; PM : 318,33

	C	H	N
Calculé %	60,30	5,71	8,79
Trouvé %	60,16	5,59	8,64

- Produit 26 :



Rendement = 5 %.

F = 156°C



RMN dans CDCl_3 (voir partie Théorique).

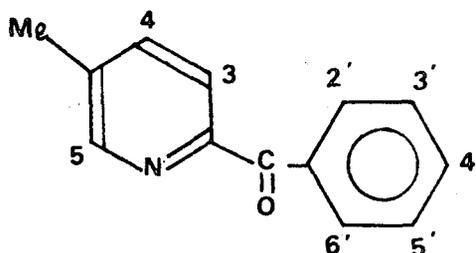
Microanalyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$; PM : 326,4.

	C	H	N
Calculé %	73,5	8,02	8,59
Trouvé %	73,63	8,13	8,45

Spectre IR : 3320 cm^{-1} ν OH lié (large bande)

Spectre de Masse : $M^{+\bullet}$: 326 (3,8 %)
 $M^{+\bullet} - \text{R}_2\text{N}$: 256 (100 %)
 $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO}^+$: 105 (50,6 %)
 $\text{C}_6\text{H}_5^{+\bullet}$: 77 (40,3 %)
 $(\text{CH}_3)_2\text{COH}^{+\bullet}$: 59 (18,7 %).

- Produit 25 : Benzoyl-2 méthyl-5 pyridine.



Rendement = 18 %.

$Eb_{0,7} = 136^\circ$; $n_D^{23} = 1,597$

RMN dans CDCl_3 - Référence interne TMS.
 (voir partie Théorique).

Spectre IR : ν : 1670 cm^{-1} ν C=O conjugué.

Spectre de Masse : M^+ : 197 (56,7 %)
 M^+-1 : 196 (85,4 %)
 M^+-CO : 169 (13,9 %)
 M^+-1-CO : 168 (100 %)
 $C_6H_5CO^+$: 105 (61,7 %)
 $C_6H_5^+$: 77 (84,1 %).

Microanalyse $C_{13}H_{11}ON$ PM : 197,24

	C	H	N
Calculé %	79,02	5,62	7,10
Trouvé %	78,90	5,90	6,96

Préparation de l'intermédiaire 24 :

A une solution de 2 g de sel 17 dans 20 ml de MeOH refroidie dans un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 1 ml de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine dissous dans 10 ml de MeOH.

Après 13 heures de réaction à température ambiante on évapore le solvant. On obtient alors un précipité qui est recristallisé dans l'acétonitrile (1,7 g).

Rendement = 85 %.

Réaction au sein de l'acétonitrile :

6 g de 24 dissous dans 50 ml d'acétonitrile sont ajoutés goutte à goutte à 10 ml de pyrrolidine refroidie dans un bain de glace, sous courant d'azote.

Après 5 jours de réaction à température ambiante le mélange réactionnel est concentré à froid. Nous obtenons ainsi 1,5 g de précipité jaune correspondant au produit 26 (25 %).

Le spectre RMN du mélange obtenu après séparation du produit et évaporation du solvant montre un mélange complexe de produit. Par distillation nous obtenons, néanmoins, 0,95 g de 25 (26 %).

- 17 - J.A. ZOLTEWICZ et L.S. HELMICK, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 7547.
- 18 - R.A. ABRAMOVITCH, G. M. SINGER et A.R. VIMETHA, *Chem. Commun.*, 1967, 55.
- 19 - E.N. SCHAW, *Pyridine and Its Derivatives*, Vol II, 58, 1961.
- 20 - R.B. WOODWARD et R. HOFFMANN, *Angew. Chem.*, 1969, 81, 797.
- 21 - L.M. JACKMAN et S. STERNHELL, *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2nd Edn, 89, Pergamon, Oxford, 1969.
- 22 - H. SLIWA et A. TARTAR, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 160.
- 23 - H. SLIWA et A. TARTAR, *Tetrahedron Letters*, 1976, 4717.
- 24 - R.B. WOODWARD et R. HOFFMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 395.
- 25 - J. SEYDEN-PENNE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 3871.
- 26 - J.A. MARSHALL et W.S. JOHNSON, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 421.
- 27 - A.A. BOTHNER-BY et R.K. HARRIS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 3445.
- 28 - A.L. SEGRE, L. LETTA et A. di. Corato, *J. Mol. Spectros.* 1969, 32, 296.
- 29 - L.M. JACKMAN et S. STERNHELL, *Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry* 2nd, Edn Pergamon Oxford, 1969. 184.
- 30 - H.C. Van der PLAS et M.C. VOLLERING, *Rec. Trav. Chim.*, 1974, 93, 300.
- 31 - A.S. AFRIDI, A.R. KATRITZKY et C.A. RAMSDEN, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1976, 315.
- 32 - E.A. OOSTVEEN, H.C. Van der PLAS et H. JONGEJAN, *Rec. Trav. Chim.* 1976, 95, 209.
- A.R. KATRITZKY et J.M. LAGOWSKI, *Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides*, P. 273, Academic Press. London (1971).