

**ACTION DES ESTERS CARBOXYLIQUES ET DES DERIVES  
CARBONYLES SUR LE DILITHIEN DU BENZYLHYDROXIMATE:  
nouvelle voie de synthèse de 1,2-oxazoles et 4,5-dihydro-1,2-oxazoles**

H. MRABET, A. BEL HADJ AMOR, B. BACCAR

Laboratoire de synthèse organique, Faculté des sciences de Tunis, Campus universitaire, 1060 Tunis, Tunisie

(Soumis en mai 1991, accepté en novembre 1991)

**RESUME**

L'action de deux équivalents de L.D.A. sur le benzylhydroximate d'éthyle conduit au dilithien correspondant. Ce dernier réagit avec les esters carboxyliques et les dérivés carbonyles (aldéhydes et cétones) pour engendrer après hydrolyse, des hydroximates hydroxylés qui traités par de l'acide sulfurique concentré, sont transformés suivant le cas en 1,2-oxazoles ou 4,5-dihydro 1,2-oxazoles.

**ABSTRACT**

Action of the two equivalent of the L.D.A. on ethyl benzylhydroximate leads to the corresponding dilithiohydroximate. The latter reacts with carboxylic esters and carbonated derivatives (aldehydes and ketones) to give after hydrolysis, the hydroxylated hydroximates which are treated with concentrated sulfuric acid, thus they are transformed accordingly into 1,2-oxazoles or 4,5-dihydro 1,2-oxazoles.

**INTRODUCTION**

Plusieurs travaux ont montré que les hydrogènes portés par un carbone en  $\alpha$  du motif  $>C=N-OH$  sont substituables, en présence de base, par de nombreux agents électrophiles (1 à 6). L'extension de ce type de réaction aux hydroximates ne semble pas avoir été tentée. Nous montrons dans ce travail que l'emploi du L.D.A comme base permet de greffer en  $\alpha$  du carbone hydroximique les motifs  $R-CO$  et  $R-C(OH)R'$ . Nous montrons aussi que les composés issus de ces substitutions sont cyclisables en milieu acide en dérivés 1,2-oxazoliques.

## RESULTATS ET DISCUSSION

Les hydroximates **1** donnent, en présence de deux équivalents molaires de L.D.A. un dilithien **2**. L'action d'agents électrophiles sur **2** est régiosélective et conduit quel que soit le rapport réactif substrat, à un produit de monosubstitution. L'orientation de la réaction dépend de la nature de la base. Les alcoolates permettent de passer aux dérivés O-substitués (**7**) (**8**) et (**9**) et les amidures aux hydroximates C-substitués.

Nous décrivons dans ce qui suit l'action, en présence de deux équivalents molaires de L.D.A., de quelques esters carboxyliques, cétones et aldéhydes sur le benzylhydroximate d'éthyle **1**.

### a) Action des esters carboxyliques

La condensation de quantités équimoléculaires de dilithien **2** et d'esters carboxyliques fournit après hydrolyse les dérivés de substitution. Les spectres I.R et de R.M.N du proton de ces derniers permettent de leur attribuer la structure d'énol **3**. (schéma 1 voie a). On remarque en I.R l'absence dans la région de  $1700\text{ cm}^{-1}$  de toute bande due à une absorption du vibreur C=O et la présence dans la zone  $3400 - 3600\text{ cm}^{-1}$  de deux bandes pouvant caractériser un motif OH ( $3600: \nu_{\text{OH}} \text{ libre}$  et  $3400: \nu_{\text{OH}} \text{ associé}$ ). L'absence en R.M.N du proton d'un signal pouvant être attribué à un motif >CH-, confirme cette hypothèse.

Ces énols sont stables à la chaleur. L'addition d'acide sulfurique concentré les transforme en 1,2-soxazoles **4**. La cyclisation de **3** en **4** est suivie en spectroscopie I.R par la disparition des bandes caractéristiques du motif OH. Les spectres de R.M.N du proton confirment la structure **4**; tous les composés isolés ne présentent en effet que les groupes de signaux attribuables à Ph,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$  et R.

b) Action des aldéhydes et cétones.

Les aldéhydes et les cétones mis au contact d'une quantité stœchiométrique de **2** conduisent à des β-hydroxyhydroximates **5** (schéma 1 voie b). La réaction est générale et son rendement est bon. Stables à la chaleur les β-hydroxyhydroximates **5** subissent une déshydratation cyclisante en présence d'acide sulfurique concentré. La perte d'une molécule d'eau les transforment en 4,5-dihydro 1,2-oxazoles **6** facilement identifiables par spectroscopie I.R. et de R.M.N du proton. Le passage de **5** à **6**, se traduit par la disparition en I.R. des bandes d'absorptions dues au motif OH ( $\nu_{\text{OH libre}} = 3500 \text{ cm}^{-1}$  et  $\nu_{\text{OH associé}} = 3440 \text{ cm}^{-1}$ ) et en R.M.N. du proton, des signaux caractéristiques des deux protons mobiles (OH).

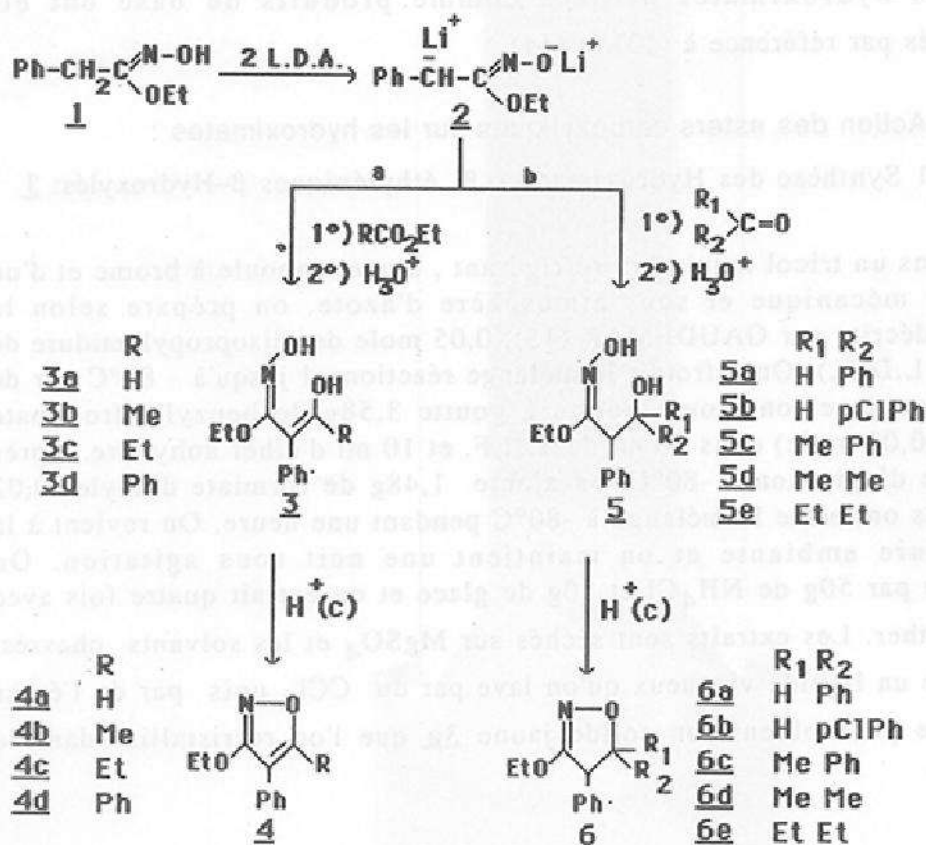


Schéma - 1

Les 1,2-oxazoles **4** et leur dérivés dihydro **6** ont été synthétisées par diverses méthodes (10) (11) et (12). Celle que nous venons de décrire a la particularité d'avoir comme substituant un groupement alkoyle; ce qui rend leur fonctionnalisation possible par action d'agents nucléophiles ( $R-NH_2$ ,  $R-NH-NH_2$ , ...).

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés en capillaire avec un appareil Büchi.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés en solution dans le chloroforme avec un appareil Perkin-Elmer modèle 681. Ceux de R.M.N. du proton ont été réalisés à 60 MHz avec un appareil Jeol C- HL 60. Les solvants utilisés seront précisés à propos de chaque produit. Le T.M.S. est pris comme référence interne.

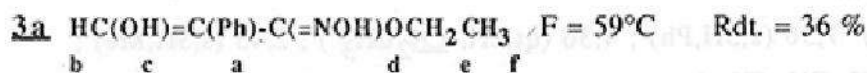
Les hydroximates utilisés comme produits de base ont été synthétisés par référence à (13) et (14).

##### a) Action des esters carboxyliques sur les hydroximates :

##### a-1 Synthèse des Hydroximates $\alpha,\beta$ -éthyléniques $\beta$ -Hydroxylés: **3**

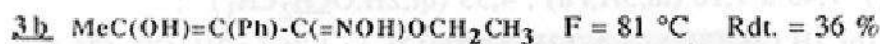
Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un agitateur mécanique et sous atmosphère d'azote, on prépare selon la méthode décrite par GAUDEMAR (15), 0,05 mole de diisopropylamide de lithium (L.D.A.). On refroidit le mélange réactionnel jusqu'à  $-80^\circ C$  par de l'azote liquide et on ajoute goutte à goutte 3,58g de benzyloxyhydroximate d'éthyle (0,02 mole) dans 10 ml de T.H.F. et 10 ml d'éther anhydre. Après une heure d'agitation à  $-80^\circ C$ , on ajoute 1,48g de formiate d'éthyle (0,02 mole) puis on laisse le mélange à  $-80^\circ C$  pendant une heure. On revient à la température ambiante et on maintient une nuit sous agitation. On hydrolyse par 50g de  $NH_4Cl$  et 50g de glace et on extrait quatre fois avec 30 ml d'éther. Les extraits sont séchés sur  $MgSO_4$  et les solvants chassés. On trouve un liquide visqueux qu'on lave par du  $CCl_4$  puis par de l'éther de pétrole pour obtenir un solide jaune **3a** que l'on recristallise dans le méthanol.

De la même manière sont préparés **3b**, **3c** et **3d**.

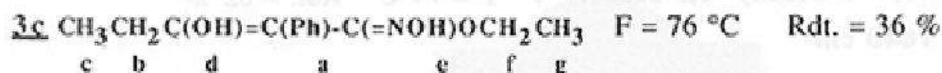


IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1620 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{(OH ass)}} = 3400 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{(OH libre)}} = 3600 \text{ cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,23 (s,5H,Ha) ; 5,6 (s,1H,Hb) 4,6 (ma,2H,Hc et Hd) ;  
 4,16 (qt, 2H,He) ; 1,26(t,3H,Hf) .

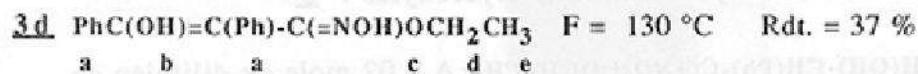


IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1625 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{(OH ass)}} = 3380 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{(OH libre)}} = 3590 \text{ cm}^{-1}$



IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1620 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{(OH ass)}} = 3380 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{(OH libre)}} = 3580 \text{ cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,66 à 7,16 (m,6H,Ha et He) ; 4,3 à 4,1 (2 qt, 2H, Hf)  
 4,0 (s,1H,Hd) ; 2,8 et 1,96 (2 qt, 2H,Hb)  
 1,56 à 0,7(pls.t. chevauchants, 6H, Hc et Hg).

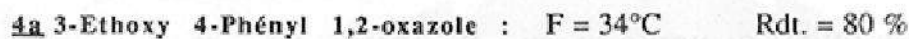


IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1620 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{(OH ass)}} = 3340 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{(OH libre)}} = 3580 \text{ cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,8 à 7 (m,11H,Ha et He) ; 4,43 (qt, 2H,Hd) ;  
 4,26 (s,1H,Hb) ; 1,43 (t,3H,He) .

#### a-2 Synthèse des 1,2-oxazoles : **4**

A 10 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré et à 0°C, sont ajoutés par petites portions 6,21g (0,03 mole) de  $\beta$ -hydroxyhydroximate **3a**. Quand tout le substrat est additionné, on laisse une heure au repos . La solution est ensuite versée dans 150 ml (eau + glace), il se forme un solide qu'on filtre et purifie par lavage avec de l'ether de pétrole. L'identification du solide montre qu'il s'agit du composé **4a** .



IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1620 \text{ cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,26 (s,1H,H) ; 7,66 à 7,13 (m, 5H,Ph) ;  
 4,33 (qt, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ) ; 1,43 (t,3H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ).

**4b** 3-Ethoxy 5-Méthyl 4-Phényl 1,2-oxazole : F = 46°C Rdt. = 77%

IR :  $\nu_{C=N}$  = 645  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,36 (s, 5H, Ph) ; 4,36 (qt, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 2,43 (s, 3H, Me) ;  
1,43 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**4c** 3-Ethoxy 5-Ethyl 4-Phényl 1,2-oxazole: F = 52 Rdt = 74 %

IR :  $\nu_{C=N}$  = 1645  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,43 à 7,16 (m, 5H, Ph) ; 4,35 (qt, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ;  
2,73 (qt, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 1,4 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ; 1,26 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

**4d** 4,5-Diphényl 3-Ethoxy 1,2-oxazole : F = 74°C Rdt. = 82 %

IR :  $\nu_{C=N}$  = 1640  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,66 à 7,33 (m, 10H, Ph) ; 4,36 (qt, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ;  
1,4 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

b) Action des dérivés carbonylés sur les hydroximates :

b-1 Synthèse des Hydroximates  $\beta$ -Hydroxylés : **5**

**5a**  $\text{PhCH(OH)-CH(Ph)-C(=NOH)OCH}_2\text{CH}_3$ : A 0,02 mole de dilithien de benzylhydroximate d'éthyle **2**, dans l'éther et le T.H.F., on ajoute à  $-80^\circ\text{C}$  2,12g ( 0,02 mole ) d'acétaldéhyde goutte à goutte et pendant 20 mn. . Après une heure, on revient à la température ambiante et on laisse sous agitation pendant 12 heures, puis on hydrolyse par 50 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et 50g de glace. Après trois extractions à l'éther et chasse du solvant, on obtient un résidu pâteux qui se solidifie après des lavages successifs à l'hexane.

**5a**  $\text{PhCH(OH)-CH(Ph)-C(=NOH)OCH}_2\text{CH}_3$  F = 65°C Rdt. = 67 %

a c g b a f d e

IR :  $\nu_{C=N}$  = 1650  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{OH}}$  = 3340 et 3600  $\text{cm}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,6 à 7,1 (ma, 11H, Ha et Hf) ; 5,4 à 4,5 (m, 2H, Hb et Hc)  
4,1 (qt, 2H, Hd) ; 2,5 (ma, 1H, Hg) ; 1,23 (t, 3H, He).

**5b**  $p\text{ClPhCH(OH)-CH(Ph)-C(=NOH)OCH}_2\text{CH}_3$  F = 105°C Rdt = 59

IR :  $\nu_{C=N}$  = 1645  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{OH}}$  = 3320 et 3580  $\text{cm}^{-1}$

**5c**  $\text{Ph(Me)C(OH)-CH(Ph)-C(=NOH)OCH}_2\text{CH}_3$  F = 110°C Rdt. = 41 %

IR :  $\nu_{C=N}$  = 1640  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{OH}}$  = 3340 et 3580  $\text{cm}^{-1}$

**5d**  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{-CH}(\text{Ph})\text{-C(=NOH)OCH}_2\text{CH}_3$  F = 101°C Rdt. = 84 %  
 $\begin{matrix} & d & & c & & b & & a & & & & g & & e & & f \end{matrix}$

IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1645 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{OH}} = 3320$  et  $3580 \text{ cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H : (CDCl<sub>3</sub>) 7,6 à 7 (ma, 5H, Ha) ; 6,5 (ma, 1H, Hg) ;  
 4,35 (s, 1H, Hb) ; 3,95 (qt, 2H, He) ; 3,5 (ma, 1H, Hc) ;  
 1,1 (t, 3H, Hf) ; 1 (s, 6H, Hd).

**5e**  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{OH})\text{-CH}(\text{Ph})\text{-C(=NOH)OCH}_2\text{CH}_3$  F = 65°C Rdt. = 45 %

IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{OH}} = 3340 \text{ cm}^{-1}$

#### b-2 Synthèse des 4,5-dihydro 1,2-oxazoles : **6**

Les 4,5-dihydro 1,2-oxazoles **6** sont préparées par cyclisation des composés **5** en présence d'acide sulfurique selon un mode opératoire analogue à celui utilisé lors de la préparation des composés **4**.

**6a** 4,5-Dihydro 4,5-Diphényl 3-Ethoxy 1,2-oxazole :

F = 90 °C Rdt. = 85 %

IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1625 \text{ cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H : (CDCl<sub>3</sub>) 7,6 à 6,9 (m, 10H, Ph) ; 5,43 (d, 1H, Ph-CH-O) ;  
 4,26 (qt, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3,76 (d, 1H, Ph-CH-C=) ;  
 1,3 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**6b** 4,5-Dihydro 5-pChlorophényl 4-Phényl 3-Ethoxy-3 oxazole :

F = 86°C Rdt. = 80 %

IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1625 \text{ cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H : (CDCl<sub>3</sub>) 7,83 à 6,8 (ma, 9H, Ph et pClPh) ;  
 5,43 (d, 1H, Ph-CH-O) ; 3,6 (qt, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ;  
 2,26 (d, 1H, Ph-CH-C=) ; 1,33 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**6c** 4,5-Dihydro 4,5-Diphényl 3-Ethoxy 5-Méthyl 1,2-oxazole :

F = 142 °C Rdt. = 76 %

IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1645 \text{ cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H : (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) 7,66 à 6,9 (m, 10H, Ph) ; 4,26 (qt, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ;  
 3,66 (s, 1H, Ph-CH-C=) ; 1,3 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1,0 (s, 3H, Me).

**6d** 4,5-Dihydro 5,5-Diméthyl 3-Ethoxy 4-Phényl 1,2-oxazole :

F = 51 °C Rdt. = 81 %

IR :  $\nu_{\text{C=N}} = 1620 \text{ cm}^{-1}$

RMN<sup>1</sup>H : (CDCl<sub>3</sub>) 7,46 ( m , 5H , Ph ) ; 4,23 ( qt , 2H , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) ;  
3,76 ( s , 1H , Ph-CH-C= ) ; 1,26 ( t , 3H , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) ; 0,93 ( s , 6H , Me ) .

**6e** 4,5-Dihydro 5,5-Diéthyl 3-Ethoxy 4-Phényl 1,2-oxazole :

F = 85 °C Rdt. = 74 %

IR : ν<sub>C=N</sub> = 1625 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H : (CDCl<sub>3</sub>) 7,56 ( m , 5H , Ph ) ; 3,66 ( s , 1H , Ph-CH-C= ) ;  
3,46 ( qt , 2H , O CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) ; 2,16 ( qt , 4H , C-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) ;  
1,23 ( t , 3H , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) ; 1,06 ( t , 6H , C-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) .

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) HENOCH F.E., HAMPTON K.G. et HAUSER C.R.: J. Am. Chem. Soc. 91 676 (1969)
- (2) KOFRON W.G. et YEH M.K. : J. Org. Chem. 41 439 (1976)
- (3) BELLASSOUED M., DARDOIZE F., FRANGIN Y. et GAUDEMAR M.: J. Organometal. Chem. 165 1 (1979)
- (4) BELLASSOUED M., CHTARA R., DARDOIZE F. et GAUDEMAR M.: Synthesis 11 951 (1983)
- (5) BEAM C.F., DYER M.C.D., SCHWARZ R.A. et HAUSER C.R. : J. Org. Chem. 35 1806 (1970)
- (6) BROWN J., SIDES K.L., FULMER T.D. et BEAM C.F. : J. Heterocyclic Chem. 16 1669 (1979)
- (7) GURKE O. et LIEBIGS J. : Ann. Chem. 205 273 (1880)
- (8) JOHNSON J.E., SPRINGFIELD J.R., MWANG J.S., HAYES L.J. CUNNINCHAM W.C. ET McCLAUGHERTY D.L.: J. Org. Chem. 36 284 (1971)
- (9) BEL HADJ AMOR A., M'RABET H. et BACCAR B. : Soc. Chim. de Tunisie (Sous presse)
- (10) KOCHOTKOV N.K. et SOKOLOVD.S.: Adv. Heterocyclic Chem. 2 265 (1963)
- (11) WUNECH K.H. et BOLTON A.V. : Adv. Heterocyclic Chem. 8 277 (1967)
- (12) WEISBERGER A. : "Five and six membered compounds with nitrogen and oxygen " in chemistry of heterocyclic compounds : Ed. Interscience New York (1962)
- (13) PINNER A. : Ber. 10 1889 (1877)
- (14) SCHMIDT E. : Ber. 47 3852 (1914)
- (15) GAUDEMAR-BARDONNE F. et GAUDEMAR M. Synthesis 6 463 (1979)