

Received: February 9, 1988; accepted: March 18, 1988

SYNTHESE DE F-ALKYL ISOXAZOLIDINES PAR CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3

J.FAYN et A.CAMBON

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor, Université de Nice, Parc Valrose,
06034 Nice-Cedex (France)

SUMMARY

In this paper, we report the synthesis of new F-alkyl isoxazolidines by 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones and F-alkyl ethenes. The regioselectivity of the reaction is discussed according to the substituents of the dipolarophile.

SOMMAIRE

Dans ce travail, nous rapportons la synthèse de nouvelles F-alkyl isoxazolidines par cycloaddition dipolaire-1,3 de nitrones sur des dipolarophiles F-alkylés. La régiospécificité de la réaction est discutée en fonction des substituants du dipolarophile.

La cycloaddition dipolaire-1,3 est une voie d'accès bien connue aux hétérocycles à 5 éléments [1] .

Par action des nitrones sur les alcènes, elle est la voie d'accès pratiquement exclusive aux isoxazolidines [2] , utilisés notamment en agrochimie [3] . Mais, peu de travaux ont été effectués en série F-alkylée [4 à 7] .

Les objectifs de notre travail étaient triples :

1) Réaliser la synthèse d'isoxazolidines F-alkylées à partir de dipolarophiles F-alkylés tels que les F-alkyl éthènes fonctionnalisés ou non, F-alcynoates d'éthyle [8] , F-alkyl sulfones α - β insaturés [9] , que nous synthétisons de façon routinière au laboratoire.

2) Etudier la régiospécificité de la réaction et apporter dans le domaine des produits perfluorés notre contribution aux résultats déjà accumulés en série hydrocarbonée.

3) Comparer le comportement des dérivés fluorés par rapport à leurs homologues hydrocarbonés.

En série hydrocarbonée, la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 sur les éthylènes monosubstitués a été longtemps considérée comme univoque et conduisant au produit substitué en 5, quelque soit le substituant porté par le dipolarophile. Par exemple, l'addition sur les alkyl éthènes et les aryl éthènes conduit uniquement à l'isoxazolidine substituée en 5 [10 à 16] .

Cependant, des travaux plus récents [17 à 20] montrent que les éthylènes portant un groupement électro-attracteur ont une tendance à conduire à l'isoxazolidine substituée en 4 (30% dans le cas de l'acrylate de méthyle [21] , 100% avec le nitro-éthylène [10,17]) .

En série F-alkylée, notons que le perfluoropropène conduirait uniquement à l'isoxazolidine portant le groupement trifluorométhyl en 4 [4] , mais ce résultat n'a pas été confirmé [5] .

L'utilisation de F-alkyl éthènes comme dipolarophiles nous a conduit avec les C,N-diphényl nitrone, N-méthyl nitrone et C-propyl-N-méthyl nitrone à l'obtention d'un mélange des deux isoxazolidines substituées en 4 et 5, le F-alkyl-5 isoxazolidine étant toujours prépondérantes. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I.

Si nous comparons ces résultats à ceux enregistrés en série hydrocarbonée, nous constatons que les F-alkyl-1 éthènes ont un comportement voisin de celui de l'acrylate de méthyle [21] . Pourtant, ce sont deux composés de nature très différente au niveau de l'activation de la double liaison. Alors que dans le cas de l'acrylate, la double liaison est activée par conjugaison avec la fonction ester, dans le cas de l'alcène fluorée, elle est très désactivée par le groupement F-alkyl.

Quand le dipolarophile est un F-alkyl-2 méthyl (phényl)-2 propénoate d'éthyle, l'addition est régiospécifique et conduit à un produit unique, le groupement carboxylate étant en position 4, ce qui est en accord avec les résultats obtenus en série hydrocarbonée [19] , pour ce type de dipolarophile.

Après addition, le mélange est mis au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, le mélange est basifié par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 et extrait avec de l'éther éthylique.

La phase organique séchée est évaporée. La distillation du résidu permet d'isoler l'isomère prépondérant.

-F-alkyl-5(-4) méthyl-2 propyl-3 isoxazolidine

La réaction est effectuée comme la précédente mais la formaldéhyde est remplacée par du butanal fraîchement distillé.

Les deux isomères sont séparés sur colonne de gel de silice (éluant CCl_4 puis CHCl_3).

RESULTATS SPECTROSCOPIQUES

Tous les produits ont été identifiés par analyse élémentaire et par les différentes méthodes spectroscopiques :

R.M.N. ^1H : Bruker 90 MHz, référence TMS, solvant CDCl_3

R.M.N. ^{19}F : Bruker 80,67 MHz, référence CFCl_3 , solvant CDCl_3

S.M. : Nermag Quadrupole R 10-10 B.

-F-alkyl-5(-4) diphenyl-2,3 isoxazolidine

R.M.N. ^1H (CDCl_3/TMS) - R.M.N. ^{19}F ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$)

R.M.N. ^1H

F-butyl-5 : 7,2(m,10H); 4,8(dd,1H); 4,5(t,1H); 2,8(m,2H)

F-butyl-4 : 7,2(m,10H); 4,9(d,1H); 4,25(m,2H); 3,5(m,1H)

F-hexyl-5 : 7,25(m,10H); 4,8(dd,1H); 4,6(t,1H); 2,9(m,2H)

F-hexyl-4 : 7,25(m,10H); 5,0(d,1H); 4,3(n,2H); 3,6(m,1H)

F-octyl-5 : 7,25(m,10H); 4,8(dd,1H); 4,5(t,1H); 2,8(m,2H)

F-octyl-4 : 7,45(m,10H); 4,9(d,1H); 4,3(m,2H); 3,55(m,1H)

R.M.N. ^{19}F

F-butyl-5 : -81,5(3F); -119,4(1F); -122,6(2F); -125,5(1F); -126,6(2F)

F-butyl-4 : -81,5(3F); -110,4(1F); -120,8(1F); -122,8(2F); -126,6(2F)

F-hexyl-5 : -81,4(3F); -119,5(1F); -122,5(4F); -122,2(2F); -125,5(1F);
-126,5(2F)

F-hexyl-4 : -81,4(3F); -110,2(1F); -120,7(1F); -122,5(4F); -123,3(2F);
-126,7(2F)

- F-octyl-5 : -81,3(3F); -119,7(1F); -122,8(6F); -123,3(2F); -125,6(1F);
-126,5(2F)
- F-octyl-4 : -81,4(3F); -110,1(1F); -120,6(1F); -122,6(6F); -124,0(2F);
-126,7(2F)

S.M.

Les spectres de masse des deux isomères se distinguent essentiellement dans le cas des F-alkyl-5, par la perte de $R_F\text{-CHO}$ conduisant à l'ion :

-F-alkyl-5(-4) méthyl-2 isoxazolidineR.M.N. ^1H

F-butyl-5 : 4,6(m,1H); 3,35(m,2H); 2,70(s,3H); 2,6(m,2H)

F-hexyl-5 : 4,6(m,1H); 3,35(m,2H); 2,70(s,3H); 2,6(m,2H)

F-octyl-5 : 4,5(m,1H); 3,20(m,2H); 2,6(s,3H); 2,5(m,2H)

R.M.N. ^{19}F

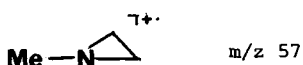
Les F-alkyl-5 et F-alkyl-4 se distinguent uniquement par les déplacements des fluors du CF_2 en α du cycle.

TABLEAU II

R_F	CF_3	$\text{CF}_{2\omega}$	$(\text{CF}_2)_\beta$	R_F en 5	R_F en 4
				$\text{CF}_{2\alpha}$	$\text{CF}_{2\alpha}$
C_4F_9	-81,6	-126,8	-123,6	-120,8 -126,6	-114,2 -119,3
C_6F_{13}	-81,4	-126,7	-123,3	-120,5 -126,7	-114,3 -119,3
C_8F_{17}	-81,4	-126,7	-123,3	-120,7 -126,7	-113,8 -119,1

S.M.

Comme précédemment, les spectres de masse se distinguent, dans le cas des F-alkyl-5, par la perte de $R_F\text{-CHO}$ conduisant à l'ion :



-F-alkyl-5(-4) propyl-3 méthyl-2 isoxazolidine :

R.M.N. ^1H

TABLEAU III

R_F	NCH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_3$		H^3	H^4	H^5
C_6F_{13}	2,60	1,40	0,95	3,1	1,9	4,5
C_8F_{17}	2,70	1,45	0,96	2,60	1,6	4,5

R.M.N. ^{19}F

R_F	CF_3	$\text{CF}_{2\omega}$	$\text{CF}_{2\beta}$	$\text{CF}_{2\alpha}$
C_6F_{13}	-81,4	-126,8	-122,5	-122,4 -125
C_8F_{17}	-81,5	-126,8	-122,5	-119,7 -124

S.M.

Les deux isomères se distinguent essentiellement par la présence du fragment $\text{Pr}-\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{T}}$ dans le cas des F-alkyl-5 isoxazolidines et de $\text{R}_F-\text{CH}=\text{CHPr}^{\text{T}}$ dans celui des F-alkyl-4 isoxazolidines.

REFERENCES

- 1 A. Padwa, (Ed.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Wiley Interscience, New York, 1984.
- 2 Y. TAKEUCHI et K. FURUSAKI, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New York, 1977 p. 208.

- 3 C. BOEHRINGER, Fr. Pat. 1 560 344, (1969): C.A., 72(1970), 79018.
- 4 L.KUNYANTS, E.G.BIKHOVSKAYA, V.N.FROSIN, I.V.GALAKHOV et L.I.REGULIN, Zh.Vses.Khim.Obshch., 17(1972)356; Chem.Abst., 77, 101432(1972).
- 5 S.TADA et F.TODA, Tetrahedron Lett., (1978)563.
- 6 E.MAILEY et L.OCONE, J.Org.Chem., 33(1968)3343.
- 7 R.BANKS, R.HASZELDINE et J.ROBINSON, J.Chem.Soc. Perkin Trans.I, (1976)1226.
- 8 J.FAYN, Thèse, Nice(1986).
- 9 E.ABAD, J.FAYN, B.BERTAINA et A.CAMBON, J.Fluorine Chem., 25(1984)453.
- 10 J.SIMS et K.N.HOUK, J.Amer.Chem.Soc., 95(1973)5798.
- 11 R.HUISGEN, R.GRASHEY, H.HAUCK et H.SEIDL, Chem.Ber., 101(1968)2043 et 2548.
- 12 M.MASUI, K.SUDA, M.YAMAUCHI et C.YIJIMA, Chem.Pharm.Bull. (Tokyo) 21(1973)1605.
- 13 a) J.BALDWIN, A.QURESCHI et B.SKLARZ, J.Chem.Soc. (C), (1969)1073.
b) J.BALDWIN, A.QURESCHI et B.SKLARZ, Chem.Comm., (1968)373.
- 14 N.SINGH et S.MOHAN, Chem.Comm., (1968)787.
- 15 R.BONNET, S.C.HO et J.RALEIGH, Can.J.Chem., 43(1967)2717.
- 16 T.SASAKI et M.ANDO, Bull.Chem.Soc.Jpn., 41(1968)2960.
- 17 K.N.HOUK, A.BIMANAND, D.MUKHERJEE, J.SIMS, Y.M.CHANG, D.KAUFMANN et L.DOMELSMITH, Heterocycles, 7(1977)293.
- 18 M.JOUCLA, F.TONNARD, D.GREE et J.HAMELIN, J.Chem.Res (M) (1978)3535.
- 19 S.ASROF ALI, P.SENARATNE, C.ILLIG, H.MECKLER et J.TUFARIELLO, Tetrahedron Lett., (1979)4167.
- 20 B.ARBUZOV, A.LISIN et E.DIANOVA, Izv.Akad.Nauk.SSSR, Sci.Khim., (1980)207.
- 21 R.HUISGEN, H.HAUCK, R.GRASHEY et H.SEIDL, Chem.Ber., 101(1968)2568.