



## Addition Dipolaire-1,3 des Arylnitriloxydes avec quelques Dipolarophiles Oléfiniques sur Alumine en Milieu sec et sous Micro-ondes

Bouazza Syassi, Khalid Bougrin et Mohamed Soufiaoui\*

Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique  
Université Mohammed V, Faculté des Sciences B.P. 1014 R.P. Rabat, Maroc.

**Abstract** : Isoxazolines are prepared in good yields on solid mineral support in "dry media" and under microwave irradiation in domestic ovens. © 1997 Published by Elsevier Science Ltd.

**Résumé** : Des isoxazolines sont préparées avec de bons rendements sur alumine en "milieu sec" et sous irradiation micro-ondes dans des fours domestiques. © 1997 Published by Elsevier Science Ltd.

Plusieurs arylnitriloxydes ont relativement une courte durée de vie. Ils se dimérisent et se polymérisent aisément à température ambiante et en l'absence de fonctions oléfinique ou acétylénique<sup>1-4</sup>. Une élévation de la température provoque chez les arylnitriloxydes un réarrangement en isocyanates<sup>1</sup> et en 1,2,5-oxadiazole-2-oxydes (furoxanes)<sup>1,5-7b</sup>. En milieu basique les nitriloxydes conduisent à la formation des 1,2,4-oxadiazole-4-oxydes<sup>7b</sup>, aux dérivés du 1,4,2,5-dioxadiazine<sup>1,7b</sup> et aux oligomères macrocycliques<sup>1,7</sup>. A notre surprise, l'utilisation des micro-ondes a défavorisé tous ces réarrangements<sup>1-7</sup> et avantagé plus l'addition dipolaire-1,3 des arylnitriloxydes sur divers dipolarophiles. Dans le cadre des travaux entrepris dans notre laboratoire concernant la synthèse des composés hétérocycliques via la réaction de cycloaddition<sup>8-10</sup>, nous avons établi une nouvelle méthode de synthèse des pyrazolines sous micro-ondes en "milieu sec" sur support basique KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>10</sup>.

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse des composés hétérocycliques possédant un système isoxazolinique. Des produits apparentés à ce dernier présentent des propriétés pharmacologiques potentielles<sup>11-13</sup>. Compte-tenu du peu de méthodes<sup>14-18</sup> décrites dans la littérature pour préparer des dérivés isoxazolinqes, nous nous proposons d'étudier l'addition des arylnitriloxydes avec quelques dipolarophiles sous micro-ondes en "milieu sec". Les arylnitriloxydes sont engendrés *in situ* par action d'une base (alumine)<sup>19</sup> ou par chauffage du chlorure d'acide hydroxamique **1**<sup>14</sup> (schéma 1).

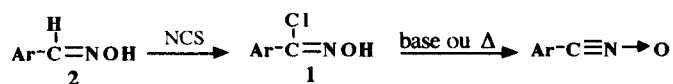


Schéma 1

Dans un premier temps, nous avons cherché à optimiser les conditions opératoires en partant de l'indène **3b** et du parachlorobenzaldoxime **2a** ou du chlorure d'acide hydroxamique **1**. La réactivité du dipolarophile **3b** a été étudié soit avec **2a** par addition d'un agent de chloration le N-chlorosuccinimide finement broyé avec l'alumine comme base (NCS-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sup>20</sup> [méthode A], soit avec **1** en opérant sur alumine comme support basique [méthode B]. Les solides résultants sont irradiés sous champ micro-ondes (700 W, 10 min). Les rendements en adduits **4b**

(schéma 2) sont d'environ 86%. Le rendement de 86% résulte vraisemblablement de l'action synergique de la surface hydroxylée de l'alumine sur NCS au niveau de la chloration de l'oxime **2a** et sur l'addition du *p*-chlorobenzonitriloxyde avec le dipolarophile **3b**. L'absence d'alumine, non seulement diminue la réactivité de **2a** + **3b** mais provoque la dégradation de ces derniers. Par ailleurs, l'irradiation sous micro-ondes (700 W, 10 min) du mélange du chlorure d'acide hydroxamique **1** et de l'indène **3b** oriente la réaction surtout vers une dimérisation du dipôle à côté de quelques traces de l'adduit **4b**. Par contre, l'imprégnation du mélange **1+3b** sur alumine [méthode B] conduit à l'obtention de l'adduit **4b** avec 86%.

Nous avons donc utilisé l'alumine comme base et support pour étendre les deux méthodes [A] et [B] aux dipolarophiles **3** et **5** (schémas 2 et 3).

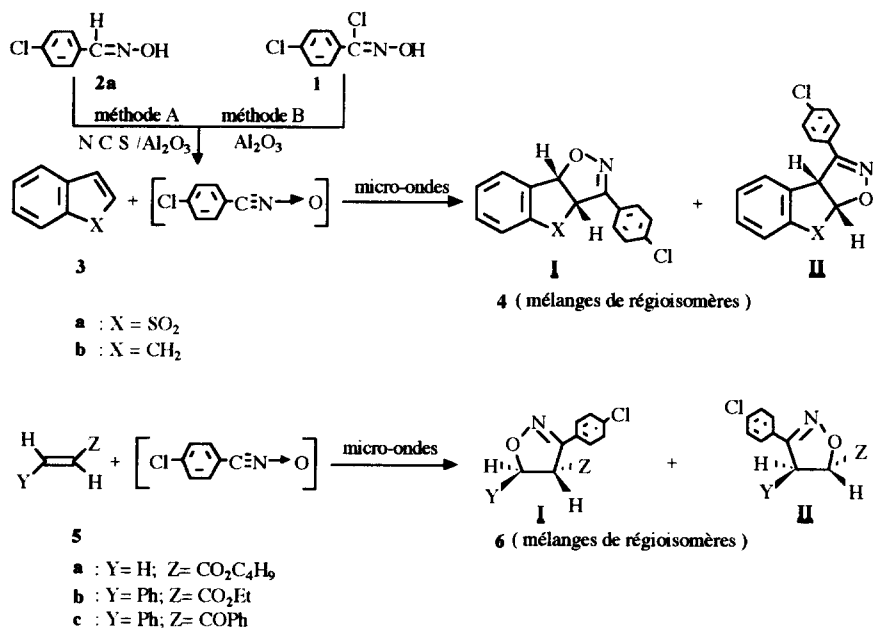


Schéma 2

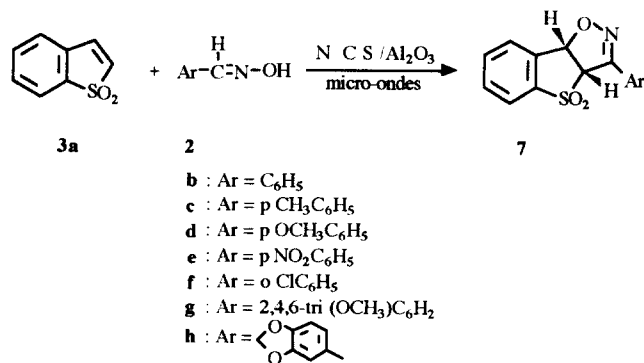


Schéma 3

### Protocole opératoire général:

A une solution de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) contenant de l'aryldoxime (3 mmoles) [A] ou du chlorure d'acide hydroxamique (3 mmoles) [B], et le dipolarophile (5 mmoles), on ajoute tout en agitant à la température ambiante, l'alumine neutre (5g) [B] ou le N-Chlorosuccinimide imprégné sur cette dernière (5g) [A]. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est ensuite activé par exposition sous micro-ondes à une puissance de 700 W ou chauffé dans un bain d'huile ( dans le cas du chauffage conventionnel). Le solide résultant, après avoir été refroidi, est lavé avec de l'eau chaude pour éliminer le succinimide [A] puis deux fois avec du chlorure de méthylène ou de l'acétone [A] et [B], on sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

La réaction a été conduite dans un four multimode<sup>21</sup>, les résultats sont consignés dans les tableaux 1 et 2. Nous avons également testé l'intervention des effets intrinsèques ( non thermiques ) des micro-ondes. Dans ce but, nous avons comparé les résultats obtenus dans des conditions toutes égales par ailleurs ( temps et température de réaction ) par chauffage traditionnel et micro-ondes. Les rendements sous micro-ondes sont en effet quasi-quantitatifs de 65-95% contre 10-45% par chauffage traditionnel. Ils sont obtenus en 10 min en relation avec une température observée variant entre 130°C et 162°C. Les origines de ces effets propres aux micro-ondes peuvent être multiples<sup>10</sup>.

**Tableau 1:** Réaction de cycloaddition selon les méthodes [A] et [B].

[Méthode A], Puissance = 700 W					[Méthode B], Puissance = 700 W					
Adduits	Durée t (min)	a $T_f$ (°C)	b % Adduits	c % Adduits ( $t_{\mu\text{o}}=t_{\text{Tf}}$ )	Durée t (min)	a $T_f$ (°C)	b % Adduits	c % Adduits ( $t_{\mu\text{o}}=t_{\text{Tf}}$ )	d PF (°C)	e I / II
4a	10	150	84	25	10	135	85	30	175-177	100/0
4b	10	135	86	25	10	140	87	35	165-167	95/5
6a	10	130	75	15	10	130	76	24	68-70	4/96
6b	10	135	73	10	10	130	75	20	90-92	70/30
6c	10	162	65	12	10	140	67	15	105-107	25/75

**Tableau 2 :** Réaction de cycloaddition selon la méthode [A], Puissance= 700W.

Adduits	Durée t (min)	a $T_f$ (°C)	b % Adduits	c % Adduits ( $t_{\mu\text{o}}=t_{\text{Tf}}$ )	d PF (°C)
7b	10	150	84	10	180-182
7c	10	145	90	30	245-247
7d	10	142	93	35	185-187
7e	10	145	95	40	255-257
7f	10	135	85	25	158-160
7g	10	142	94	45	180-182
7h	10	140	87	30	198-200

<sup>a</sup> Température finale mesurée à l'aide d'une sonde thermométrique.

<sup>b</sup> Rendements en produits isolés.

<sup>c</sup> Rendements obtenus à la température  $T_f$  par chauffage classique durant le même temps t.

<sup>d</sup> Points de fusion déterminés sur banc Kofler

<sup>e</sup> Rapport des régioisomères I / II déterminé par RMN du proton.

Des données des tableaux 1 et 2, nous pouvons tirer les constatations suivantes :

- 1°) De meilleurs rendements sont obtenus dans tous les cas sous micro-ondes dans un temps n'excédant pas 10 min. Par chauffage classique ces rendements sont relativement faibles dans les mêmes conditions de temps d'irradiation et de températures macroscopiques finales.
- 2°) Les isoxazolines<sup>22</sup> sont obtenues avec une très grande pureté mais la régiosélectivité demeure inchangée pour les deux types d'activation.
- 3°) La synthèse "one pot" des isoxazolines selon la méthode [A] est plus simple et peu onéreuse.
- 4°) Aucun effet sur la régiosélectivité, relève par chauffage classique, n'a été observé sous champ micro-ondes.

En conclusion, nous avons décrit dans ce papier un protocole opératoire simple, efficace, propre et rentable pour préparer des isoxazolines. Cette méthodologie est susceptible d'être étendue à d'autres réactions de cycloaddition.

## REFERENCES ET NOTES

1. Grundman, C.; Grünanger, P.; "The Nitrile Oxides" Springer-Verlag, Berlin, 1971.
2. De Sarlo, F.; Guarna, A.; *J.Chem. Soc.Perkin I*, 1979, 11, 2793 - 2794 et références citées.
3. Grundman, C.; Bansal, R. K.; Osmanski, P. S.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1973, 898 - 909.
4. Grundman, C.; Nickel, G. W.; Bansal, R. K.; *Liebigs Ann. Chem.*, 1975, 1029 - 1039.
5. Dondoni, A.; Mangini, A.; Ghersetti, S.; *Tetrahedron Lett.*, 1966, 33, 4789 - 4791.
6. Dondoni, A.; *Cors Semin. Chim.*, 1968, 10, 167 - 168; *Chem. Abstr.*, 1970, 72, 30773 h.
7. a/ De Sarlo, F.; Guarna, A.; Brandi, A.; Mascagni, P.; *Gazz. Chem. Ital.*, 1980, 110, 341 - 344. b/ Caramella, P.; Grünanger, P., in Padwa, A., Ed., *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Interscience, New York, 1984, Vol. 1, p. 291 - 300.
8. Laude, B.; Soufiaoui, M.; Arriau, J.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1977, 14, 1183 - 1190.
9. Soufiaoui, M.; Syassi, B.; Daou, B.; Baba, N.; *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 3699 - 3700.
10. Bougrin, K.; Soufiaoui, M.; Loupy, A.; Jacquault, P.; *New J. Chem.*, 1995, 19, 213 - 219 et références citées.
11. Fritsch, W.; Seidel, G., (to Farbwerke Hoechst A.G.): Germ. Pat. 1,210,821 1966; *Chem. Abstr.*, 1966, 64, 17682 f.
12. Fritsch, W.; Stache, U., (to Farbwerke Hoechst A.G.): Germ. Pat. 1,215,146 1966; *Chem. Abstr.*, 1966, 65, 15460 e.
13. Hoyle, W.; Howarth, A.G., (to Geigy A.G.): S. African Pat. 5,484 1969; *Chem. Abstr.*, 1969, 71, 101846.
14. Grundmann, C.; Richter, R.; *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 476 - 478.
15. Lee, G. A.; *Synthesis*, 1982, 508 - 509.
16. Baraldi, P.G.; Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G.P.; Simoni, D.; *Synthesis*, 1987, 857 - 869.
17. Coutouli-Argyropoulou, E.; Malamidou-Xenikaki, E.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1989, 27, 1185 - 1189.
18. Torrsell, K.B.G., "Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organique Synthesis - Novel Strategies in Synthesis", VCH Publishers, Inc., 1988.
19. Smith, K., "Solid Supports and Catalysts Inorganic Synthesis", Ed. Ellis Horwood PTR Prentice Hall, 1992, p. 10 - 14.
20. L'alumine neutre (Janssen Chimica, activated neutral, 50-200 microns for chromatography, 20g) est intimement broyée avec le N-Chlorosuccinimide (4g).
21. Four multimode : Les ondes émises ne sont pas focalisées (70 à 700 Watts; Samsung RE-995-CG).
22. Les isoxazolines synthétisées ont été identifiées par chromatographie sur couche mince (gel de silice comme support et acétate d'éthyle - hexane : 2/8 comme éluant), par l'analyse de leurs spectres RMN<sup>1</sup>H, SM et par comparaison avec les échantillons authentiques.

(Received in France 15 August 1997; accepted 15 October 1997)