

Synthèse "One pot" de Dérivés Isoxazoliniques par Activation Sonochimique

Khalid Bougrin, Mustapha Lamiri 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.

Received 11 March 1998; accepted 16 April 1998

Abstract : Several isoxazolines are prepared in biphasic system $\text{Ca}(\text{OCl}_2)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ or $\text{NaOCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Yields are increased under sonication when compared to classical stirring in the same conditions.

© 1998 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Ces dernières années^{1,2}, l'utilisation des ultrasons en synthèse organique a connu un véritable développement, en particulier dans le cas des réactions organométalliques^{3,4}. La mise en évidence du rôle spécifique des ultrasons en chimie a tout d'abord été montré en milieu aqueux^{5,6} et ce, tant en milieu homogène⁷⁻⁹ qu' hétérogène¹⁰⁻¹². Les effets des ultrasons sont étroitement liés au phénomène de cavitation¹³ et peuvent ainsi engendrer des températures et pressions locales élevées (théorie des points chauds)¹⁴ ou des champs électriques très intenses (théorie électrique)¹⁵. Ils favorisent ainsi les réactions de transferts monoélectriques aux dépens des réactions ioniques (commutation sonochimique)¹⁶. La sonication des systèmes biphasiques liquide-liquide¹⁷ assure un meilleur contact entre les différentes phases en présence. Les ultrasons ont trouvé leur place dans ce domaine en remédiant aux principaux problèmes rencontrés dans ces réactions.

En raison de leur intérêt biologique¹⁸, la synthèse des isoxazolines a fait l'objet de nombreuses recherches¹⁹. L'addition des oxydes de nitrile aux alcènes est une méthode générale de préparation des systèmes isoxazoliniques^{19, 20}.

En 1993, Armstrong et al.²⁰ ont réalisé la réaction de l'oxyde de phosphine allylique avec un excès de benzaldoxime en milieu biphasique $\text{NaOCl aq.}/\text{dichlorométhane}$ à 0°C dans un bac à ultrasons ou par agitation classique pour obtenir le 5-diphénylphosphinoylméthyl-3-phényl-4,5-dihydroisoxazole avec des rendements moyens durant 40 heures voire 4 jours (schéma 1).

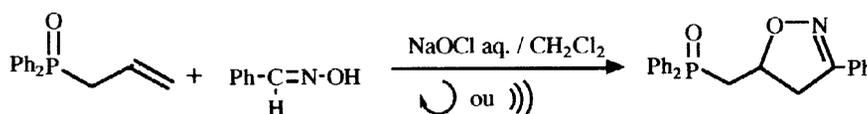


Schéma 1

Pour une étude comparative, des auteurs²¹ ont effectué des réactions dans une cuve à ultrasons en variant la température et la concentration. Dans aucun des cas, ils n'ont décelé d'accélération.

Pour s'affranchir des limitations et inconvénients de la cuve (faible intensité acoustique), nous avons effectué toutes nos expériences en utilisant une sonde plongeante (tableau 1). L'intensité peut être beaucoup

e mail : soufiaou@fsr.ac.ma et bougrin@fsr.ac.ma

plus grande que celle de la cuve.

L'effet oxydant, le pouvoir basique et halogénant des hypochlorites minéraux^{19c, 22}, permettent de réaliser sous agitation la réaction de cycloaddition en une seule étape en partant des arylaldoximes **1**, précurseurs de l'intermédiaire [i]. Ce dernier, par élimination de HCl conduit à **2** qui réagit avec les dipolarophiles pour conduire aux isoxazolines (schéma 2). L'activation par une sonde à ultrasons accélère considérablement la réaction de cycloaddition en milieu biphasique d'une solution aqueuse d'hypochlorite de calcium $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ ou de sodium NaOCl et de dichlorométhane CH_2Cl_2 (schéma 3).

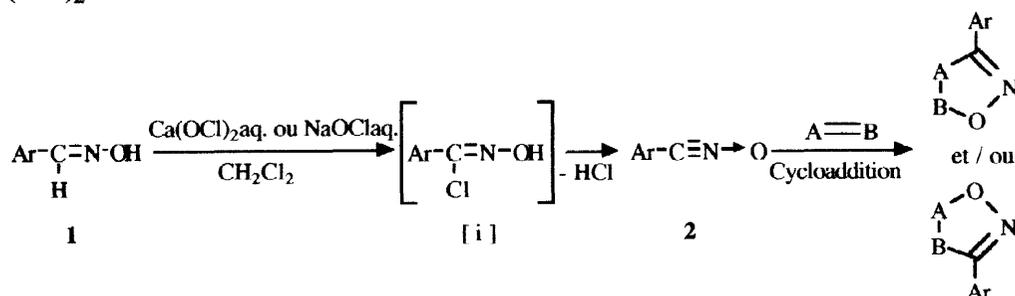


Schéma 2

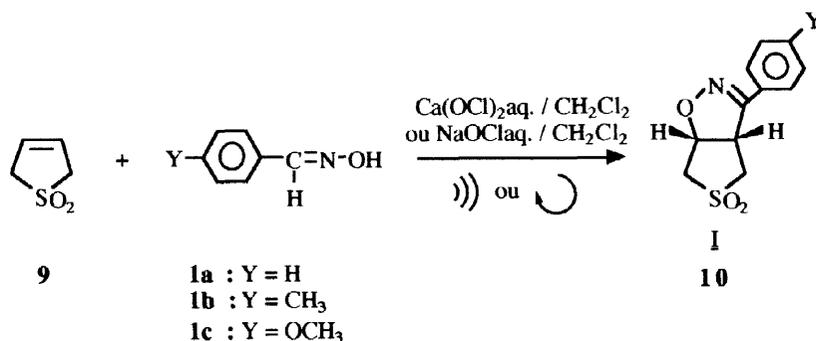
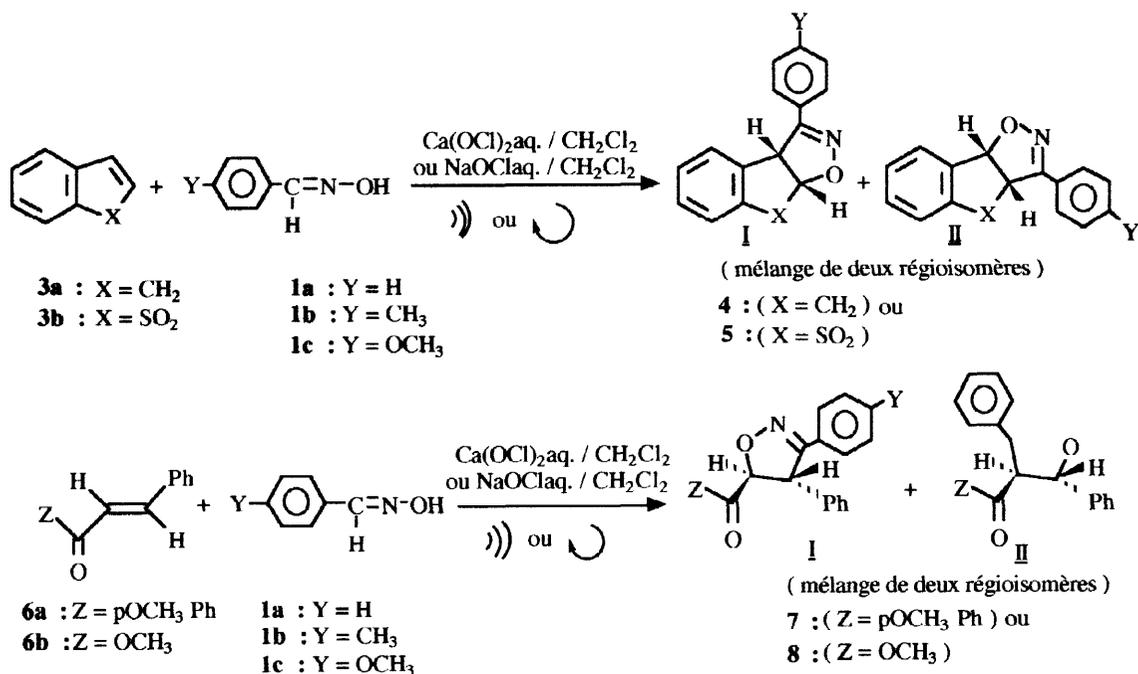


Schéma 3

Protocole opératoire : On mélange à température ambiante 0,01 mole d'aryldoxime **1** avec 0,01 mole de dipolarophile (**3a**, **3b**, **6a**, **6b** ou **9**) en solution dans 10 ml de dichlorométhane. On ajoute ensuite 15 ml d'une solution aqueuse d'hypochlorite de calcium ou de sodium (15g dans 100 ml d'eau distillée). Le mélange réactionnel est alors soumis à une irradiation ultrasonore (ou laissé sous agitation magnétique) dans un réacteur thermostaté à double paroi. Les réactions irradiées ont été réalisées avec un générateur d'ultrasons (Bioblock Scientific - Vibracell, 20 KHz, 50 W) connecté à une sonde de diamètre $\Phi = 4$ mm en titane ou une cuve à ultrasons (Branson 2210E-DTH, 47 KHz, 70W). La température est maintenue à 0°C ou 25°C, et mesurée par un thermomètre digital. Après 10 min d'irradiation à P_{max} (ou 1 heure d'agitation magnétique), on décante le mélange biphasique. On sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et on évapore le dichlorométhane sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Les arylnitriloydes formés *in situ* dans le milieu biphasique sont très réactifs. Ils ont notamment une forte tendance à se dimériser ^{19b} en des temps variables de l'ordre de quelques minutes voire plusieurs jours²³⁻²⁵. L'addition des dipolarophiles facilite le piégeage des arylnitriloydes pour conduire aux isoxazolines²⁶ (schéma 3, tableau 1).

Tableau 1

Dipolarophile	Arylnitriloyde	[%] en adduits sous \curvearrowright ^a		[%] en adduits sous \curvearrowright ^b à 25°C		d I/II
		1 h (0°C)	1 h (25°C)	1h ^b	10 min ^c	
3a	2a	4a: 54	48	traces	80	100 / 0
	2b	4b: 68	52	--	85	100 / 0
	2c	4c: 75	64	--	94	100 / 0
3b	2a	5a: 56	41	traces	78	100 / 0
	2b	5b: 68	60	--	86	100 / 0
	2c	5c: 74	68	--	90	100 / 0
6a	2a	7a: 60	40	traces	72	90 / 10
	2b	7b: 72	54	--	86	65 / 35
	2c	7c: 77	50	--	85	75 / 25
6b	2a	8a: 62	49	traces	74	93 / 7
	2b	8b: 56	38	--	70	85 / 15
	2c	8c: 51	37	--	68	90 / 10
9	2a	10a: 40	30	traces	62	100 / 0
	2b	10b: 54	34	--	73	100 / 0
	2c	10c: 57	34	--	76	100 / 0

^a rendement en adduit isolé sous agitation classique. A 0°C, l'augmentation de la durée d'agitation au delà d'une heure n'affecte nullement le rendement en adduit. ^b rendement en adduit obtenu par une cuve à ultrasons. ^c rendement en adduit isolé par une sonde plongeante. ^d rapport des régioisomères I / II déterminé par RMN¹H.

Par agitation classique à 0°C, les rendements en isoxazolines sont relativement meilleurs que ceux obtenus à 25°C au bout d'une heure. Il a été établi dans la littérature ^{19b} que les arylonitriloydes présentent une stabilité relative à basse température, en particulier l'oxyde de benzonitrile. Ce dernier se dimérise rapidement à température ambiante. L'augmentation du rendement que nous avons observée dans tous les cas à 0°C sous agitation classique est vraisemblablement due à la durée de vie plus importante de l'arylnitriloyde à basse température.

Lorsqu'on a soumis la réaction de cycloaddition aux ultrasons à 25°C, nous avons observé une augmentation sensible des rendements même en limitant la durée de sonication à 10 min. Nous avons ainsi accédé à la synthèse d'une série d'isoxazolines avec de bons rendements (62 - 94 %). Non seulement les

rendements sont très nettement améliorés, mais on constate que les produits isolés sous ultrasons ont une pureté accrue. Nous n'avons relevé aucun changement concernant la régiosélectivité de la réaction qui demeure identique à celle observée par voie classique. L'accélération de la réaction sous ultrasons est vraisemblablement due aux effets mécaniques²⁷ de la cavitation qui provoque une forte émulsification des deux phases [$\text{Ca}(\text{OCl})_2\text{aq}^{28}$ / CH_2Cl_2 ou NaOCl aq. / CH_2Cl_2].

Dans ce travail, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse des isoxazolines par activation sonochimique avec de bons rendements et pendant une durée très courte.

Nous remercions très sincèrement, A. Loupy, Directeur de Recherche au CNRS à Orsay, pour son aide et sa collaboration, nous voudrions qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

Références et Notes :

1. Suslick, K.S.; in *Sonochemistry*, Scheffold, R.; Ed. Springer - Verlag, New York, **1986**, 1 - 60.
2. Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L.; *Synthesis*, **1989**, 787.
3. Liou, K. F.; Yang, P. H.; Lin, Y. T.; *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 294; 145.
4. Einhorn, J.; Luche, J. L.; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4124.
5. Pétrier, C.; Luche, J. L.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 910.
6. Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 937.
7. El'Piner, I.; *Ultrasounds: Physical, Chemical and Biological Effects*, Consultants Bureau, New York, USA, **1964**.
8. Weissler, A.; *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 15, Eds., Kirk, R. E.; Othmer, D. F., Wiley Interscience, New York, USA, **1987**, 773.
9. Boudjounacher, P.; *Chem. Techn. Lab.*, **1983**, 31, 797.
10. Luche, J. L.; Damiano, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7927.
11. Yamaguchi, R.; Kawasaki, H.; Kawanisi, M.; *Synth. Commun.*, **1982**, 12, 1027.
12. Dupuy, C.; Pétrier, C.; Sarandeses L. A.; Luche, J. L.; *Synth. Commun.*, **1991**, 21, 643.
13. a/ Lorimer, J. P.; Mason, T. J.; *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, 16, 239. b/ Neppiras, B.E.; *Phys. Rep.*, **1980**, 61, 159.
14. a/ Flint, E. B.; Suslick, K. S.; *Science*, **1991**, 253, 1397. b/ Noltingk, E. A.; Neppiras, B.E.; *Proc. Phys. Soc. B* (London) **1950**, 63, 674.
15. a/ Lepoint, T.; Mullie, F.; *Ultrasonics Sonochemistry*, **1994**, 1, 13. b/ Margulis, M.A.; *ibid*, **1994**, 1, 87.
16. a/ Ando, T.; Sumi, S.; Kawate, T.; Ichihara, J.; Hanafusa, T.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 439. b/ Luche, J. L.; Dickens, M. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4709.
17. Moon, S.; Duchin, L.; Cooney, J. V.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 3917.
18. Shiraishi S., " The Japanese-United States Congress of Pharmaceutical Sciences" Honolulu, Hawaii, **1987**, Symposia Abst., p.130.
19. a/ Grundmann, C., *Herstellung und Umwandlung von Nitriloxiden. Methoden der organischen chemie* (ed. E. Müller) 4 th. ed. Vol.. 10/3, p. 837 - 870. Stuttgart : G. Thieme **1965**. b/ Grundmann, C.; Grünanger, P.; *The Nitrile Oxides*. Springer - Verlag Berlin. Heidelberg. New York. **1971**, pp. 75 - 80. c/ Naji N.; Soufiaoui M.; Moreau P.; *J. Fluorine Chem.*, **1996**, 79, 179 et références citées. d/ Bolton R.E.; Coote S.J.; Finch H.; Lowdon A.; Pegg N.; Vinader M.V.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4471.
20. Armstrong, S. K.; Collington, E. W.; Knight, J. G.; Naylor, A.; Warren, S.; *J. Chem. Perkin Trans. I*, **1993**, 1433.
21. a/ Low, C.M.; *Current trends in Sonochemistry* (Ed. Price G.J.) Royal Society of Chemistry Cambridge, **1992**, p. 66. b/ Cunha, L.D.; Garrigues, B.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1997** (sous presse).
22. a/ Mathew, J.; Alink, B.; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3880. b/ Kabalka, G.W.; Wang, Z.; Goudgaon, N.M.; *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 2409. c/ Kabalka G.W.; Wang Z.; *ibid*, **1990**, 20, 231. d/ Kabalka G.W.; Chatla N.; Wadgaonkar P.P.; Deshpande S.M.; *ibid*, **1990**, 20, 1617. e/ Foucaud A.; Le Rouille E.; *Synthesis*, **1990**, 9, 787. f/ Davis N.J.; Flitsch S.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1181.
23. Mukaiyama, T.; Hoshino, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5339.
24. Dondoni, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 25, 2397.
25. Dondoni, A.; Mangini, A.; Gherseti, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4789.
26. 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 RMN¹H et ¹³C, SM et par comparaison avec des échantillons authentiques.
27. Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4125.
28. $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ présente les caractéristiques d'être plus stable que NaOCl et il est moins onéreux.