



Pergamon

Tetrahedron Letters 40 (1999) 7205–7209

TETRAHEDRON  
LETTERS

## Nouvelle méthode de synthèse des 4,5-dihydroisoxazoles en milieu biphasique solide–liquide et par activation ultrasonique

Bouazza Syassi,<sup>a</sup> Bouchra El Bakkali,<sup>a</sup> Ghita Amine Benabdellah,<sup>a</sup> Amina Hassikou,<sup>a</sup>  
Mohamed Nacer Dinia,<sup>a</sup> Monique Rivière,<sup>b</sup> Khalid Bougrin<sup>a,\*</sup> et Mohamed Soufiaoui<sup>a,\*</sup>

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

<sup>b</sup>Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivités Chimique et Photochimique, U.P.S.-118 Route de Narbonne,  
31062 Toulouse, France

Received 23 April 1999; accepted 28 June 1999

### Résumé

A novel methodology is developed for a 'one-pot' synthesis of 4,5-dihydroisoxazoles. 1-Sodio 3,5-dichloro-s-triazine-2,4,6-trione, alumina, dichloromethane, arylaloximes, dipolarophiles and ultrasound irradiation are the leading ingredients in the success of this selective reaction. All heterocycles are obtained with good yields and high purity by comparison with classical stirring in the same conditions. © 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

L'utilisation des ultrasons en chimie a fait un bond spectaculaire ces dernières années suite à un ensemble significatif de recherches empiriques. L'utilisation des irradiations ultrasoniques en synthèse organique a connu, à son tour, un développement non négligeable touchant presque toutes les branches de la chimie organique et organométallique.<sup>1-5</sup>

Dans la continuation de nos études sur l'utilisation des oxydes de nitriles en synthèse organique,<sup>6</sup> nous sommes investis dans la recherche de réactifs courants et moins onéreux susceptibles d'halogéner et d'oxyder les oximes. Dans un travail récent,<sup>7</sup> nous avons rapporté la synthèse de dérivés isoxazoliques par activation sonochimique. Les réactifs halogénants et oxydants utilisés étaient NaOCl ou Ca(OCl)<sub>2</sub>, les arylaloximes et les dipolarophiles étaient traités en milieu biphasique H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. L'irradiation ultrasonique a nécessité l'utilisation d'une sonde plongeante dont l'intensité est plus grande que celle de la cuve.

Dans le présent travail, nous utilisons, à notre connaissance, un nouveau réactif halogénant et oxydant dans la synthèse des 4,5-dihydroisoxazoles. Il s'agit de la 1-sodium 3,5-dichloro-s-triazine-2,4,6-trione (SDCTT) **1**, communément connue sous le dichloroisocyanurate de sodium. Ce réactif, au même titre que NaOCl, est employé comme désinfectant des piscines et dans le traitement des eaux industrielles.<sup>8</sup>

\* Corresponding authors. Tel/fax (secrétariat): (212) 7 77 54 40; e-mail: soufiaou@fsr.ac.ma and bougrin@fsr.ac.ma

Il a été aussi utilisé en synthèse organique par certains chercheurs, comme une source de chlore actif<sup>9</sup> (Schéma 1).

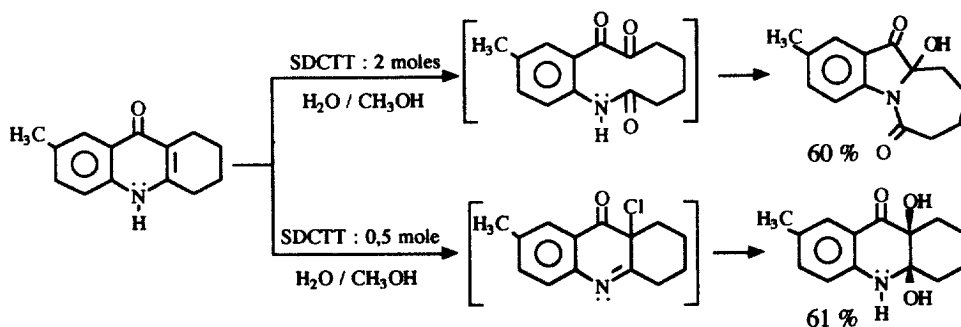


Schéma 1.

Walters et al.<sup>10</sup> ont utilisé pour la première fois le réactif 1 avec les oximes disubstitués par des groupements  $R \neq H$  pour synthétiser des composés *gem*-nitro chlorés (Schéma 2).

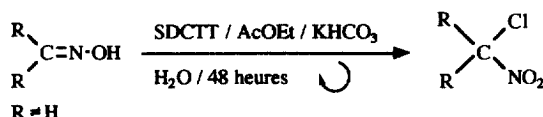


Schéma 2.

Pour nous affranchir du milieu aqueux dans le système biphasique,<sup>7</sup> nous avons réalisé la synthèse des 4,5-dihydroisoxazoles dans le dichlorométhane comme solvant en utilisant l'alumine comme base et le dichloroisocyanurate de sodium comme source de chlore actif qui réagit avec les arylaldoximes 2 pour donner intermédiairement le chlorure de l'acide hydroxamoïque. L'action de l'alumine sur ce dernier conduit aux dipôles-1,3 (Schéma 3) qui s'additionnent sous irradiation ultrasonique sur le dipolarophile présent dans le mélange réactionnel (Schéma 4).

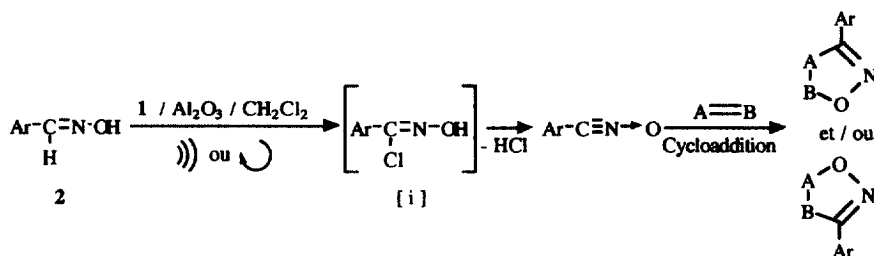


Schéma 3.

## 1. Protocole opératoire

Dans un erlenmeyer de 100 ml contenant 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , on ajoute l'aryldoxime (6 mmoles), le dipolarophile (6 mmoles) et le dichloroisocyanurate de sodium (18 mmoles) adsorbé sur 6 g d'alumine.<sup>11</sup> Le mélange réactionnel est soumis ensuite à l'irradiation ultrasonore (15 min) ou à l'agitation magnétique (120 min). L'irradiation est assurée par une cuve à ultrasons (Bransonic 2210E-DTH, 47 KHz, 70W). La température de l'eau de la cuve est maintenue entre 5 et 8°C, et mesurée par un thermomètre digital. Après réaction, on filtre le mélange réactionnel sous vide et on lave le solide avec  $2 \times 10$  ml

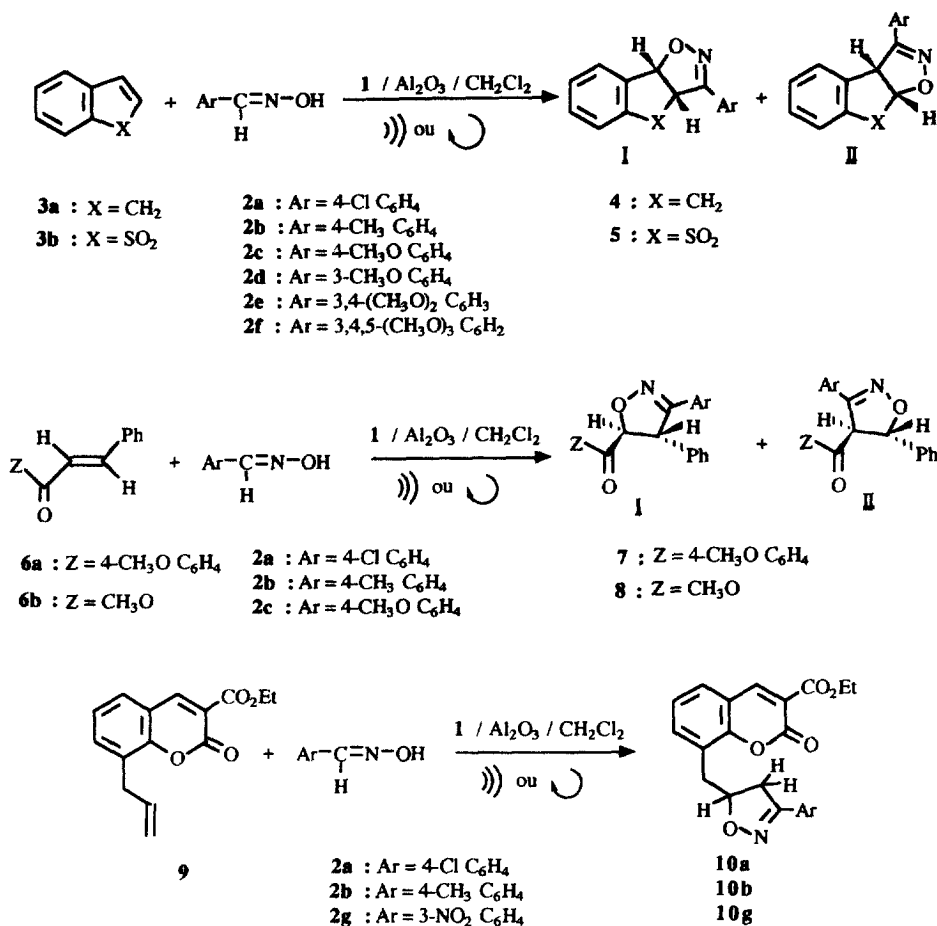


Schéma 4.

de dichlorométhane. Le solvant est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. En substituant le dichlorométhane par le tétrahydrofurane, on obtient les mêmes résultats.

Les arylnitriloxides formés in situ dans la solution sont très réactifs. Ils ont tendance à se dimériser<sup>12</sup> en des temps variables de quelques minutes voire plusieurs jours.<sup>13-15</sup> L'addition des dipolarophiles facilite leur piégeage pour conduire aux 4,5-dihydroisoxazoles<sup>16</sup> (Schéma 4, Tableau 1).

Les réactions menées sous agitation magnétique conduisent, après deux heures, à la formation des 4,5-dihydroisoxazoles avec des rendements compris entre 37 et 47%. A côté des adduits, on isole aussi des dimères provenant des dipôles-1,3 avec un pourcentage variant entre 53 et 63%. Par contre lorsque la réaction est soumise à sonication pendant 15 min, nous relevons une forte augmentation des rendements en adduits variant entre 75 et 86%. Cette amélioration de la réaction en 4,5-dihydroisoxazoles sous sonication est certainement due aux effets des ultrasons largement décrits dans la littérature<sup>18,19</sup> comme favorisant des réactions de transfert monoélectroniques au détriment des réactions ioniques.<sup>20</sup> Ce transfert électronique provoque essentiellement la formation du chlore actif. Il est à signaler aussi le rôle non négligeable de l'alumine dans cette réaction de cycloaddition. En se plaçant dans les conditions expérimentales décrites plus haut avec l'alumine en moins, les rendements en adduits chutent considérablement.<sup>20a,21</sup> La réaction est sélective seulement en présence des ultrasons, de l'alumine et du dichloroisocyanurate de sodium.

Tableau 1

Dipolarophiles	Arylaldoximes	[ % ] en adduits sous $\curvearrowright$ <sup>a</sup>		c I/II	
		120 min (5 - 8°C)	15 min (5 - 8°C)		
3a	2a	4a	42	84	100 / 0
	2b	4b	39	78	100 / 0
	2c	4c	38	82	100 / 0
	2d	4d	41	85	100 / 0
	2e	4e	43	81	100 / 0
	2f	4f	47	86	100 / 0
3b	2a	5a	39	79	100 / 0
	2b	5b	42	81	100 / 0
	2c	5c	40	84	100 / 0
6a	2a	7a	41	80	90 / 10
	2b	7b	45	86	66 / 34
	2c	7c	43	84	74 / 25
6b	2a	8a	37	78	8 / 92
	2b	8b	39	82	15 / 85
	2c	8c	41	80	10 / 90
9 d	2a	10a	40	75	100 / 0
	2b	10b	38	79	100 / 0
	2g	10g	42	80	100 / 0

<sup>a</sup> rendement en adduit isolé après 120 minutes sous agitation magnétique à une température située entre 5 et 8°C. <sup>b</sup> rendement en adduit isolé après sonication dans une cuve à ultrasons pendant 15 minutes à une température située entre 5 et 8°C. <sup>c</sup> rapport des régioisomères I / II déterminé par RMN<sup>1</sup>H. <sup>d</sup> addition dipolaire-1,3 avec 9 n'affecte que la double liaison allylique conduisant à un seul régioisomère<sup>17</sup>.

## 2. Conclusion

Cette contribution présente une nouvelle voie de synthèse des 4,5-dihydroisoxazoles et est appelée à s'étendre à la préparation d'autres hétérocycles de la même famille.

## Remerciements

Nous remercions très sincèrement, le Dr. R. Benhida, Chargé de Recherche au C.N.R.S. à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, France pour sa collaboration dans ce travail.

## Références

1. Suslick, K. S. *Sonochemistry*; Scheffold, R., Ed.; Springer-Verlag: New York, 1986; pp. 1-60, et références citées.
2. Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. *Synthesis* **1989**, 787.
3. Mason, T. J. *Practical Sonochemistry: User's Guide to Application in Chemistry and Chemical Engineering*; Ellis Horwood Limited: England, 1991.
4. Low, C. M. *Current Trends in Sonochemistry*; Price, G. J., Ed.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1992; p. 66.
5. Luche, J. L. *Synthesis Organic Chemistry*; Kluwer Academic: Plenum Publishers, USA, 1998.
6. Torssell, K. B. G. *Nitrile oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH-Publishers, Inc., 1988.
7. Bougrin, K.; Lamiri, M.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4455.
8. Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*; 3rd Ed.; Wiley: New York, 1979; Vol. 7, p. 407.
9. Staskun, B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5287.
10. Walters, T.; Zajac, W. W. J.; Woods, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 316.
11. On dissout 3,4 g (18 mmoles) de dichloroisocyanurate de sodium dans le minimum d'eau. Tout en remuant à l'aide d'une baguette en verre, on ajoute progressivement 6 g d'alumine neutre (Merck). L'évaporation de l'eau est réalisée sous vide.
12. Grundmann, C.; Grünanger, P. *The Nitrile Oxides*; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1971.

13. Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339.
14. Dondoni, A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *25*, 2397.
15. Dondoni, A.; Mangini, A.; Ghersetti, S. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4789.
16. Les 4,5-dihydroisoxazoles synthétisés ont été identifiées par CCM (gel de silice comme support et acétate d'éthyle:hexane (2:8) comme éluant), par analyse de leurs spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , SM et par comparaison avec des échantillons authentiques.
17. Armstrong, S. K.; Collington, E. W.; Knight, J. G.; Naylor, A.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 1433.
18. (a) Lorimer, J. P.; Mason, T. *J. Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 239. (b) Neppiras, B. E. *Phys. Rep.* **1980**, *61*, 159.
19. (a) Lepoint, T.; Mullie, F. *Ultrasonics Sonochemistry* **1994**, *1*, 13. (b) Margulis, M. A. *ibid* **1994**, *1*, 87.
20. (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.
21. Hanafusa, T.; Ichihara, J.; Ashida, T. *Chem. Lett.* **1987**, 687.