

Mémoire / Full paper

Réaction des *N*-oxydes de 2-hydroxybenzylidènealkylamines avec l'isocyanate de chlorosulfonyle : synthèse de nouveaux composés hétérocycliques

Jamil Kraïem, Yakdhane Kacem, Amira Bahy, Béchir Ben Hassine*

Laboratoire de synthèse organique asymétrique et catalyse homogène, faculté des sciences de Monastir, av. de l'Environnement, 5019 Monastir, Tunisie

Reçu le 22 novembre 2006 ; accepté après révision le 21 mars 2007

Available online 23 May 2007

Résumé

L'oxydation des 2-hydroxybenzylidènealkylamines **3a–e** par l'intermédiaire du système PhCN/H₂O₂ fournit les nitrones **4a–e** correspondantes. Ces dernières sont soumises à l'action de l'isocyanate de chlorosulfonyle pour conduire à la formation de nouveaux composés hétérocycliques **5a–e** renfermant le motif « oxadiazolidinone ». *Pour citer cet article : J. Kraïem et al., C. R. Chimie 10 (2007).*

© 2007 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abstract

The oxidation of 2-hydroxybenzylidenealkylamines 3a–e with the PhCN/H₂O₂ system leads to the corresponding nitrones 4a–e. These compounds are subjected to react with chlorosulfonyl isocyanate to afford new heterocyclic compounds containing the “oxadiazolidinone” moiety. *To cite this article: J. Kraïem et al., C. R. Chimie 10 (2007).*

© 2007 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots-clés : 2-Hydroxybenzylidènealkylamines ; Nitrones ; Isocyanate de chlorosulfonyle ; 5,5-Dioxydes de 1-alkyl-1,10*b*-dihydro[1,2,4]oxadiazolo[4,3-*c*]benzoxathiazin-3-ones

Keywords : 2-Hydroxybenzylidenealkylamines; Nitrones; Chlorosulfonylisocyanate; 1-Alkyl-1,10*b*-dihydro[1,2,4]oxadiazolo[4,3-*c*]benzoxathiazin-3-ones 5,5-dioxides

1. Introduction

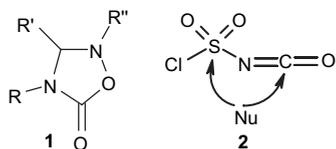
Les molécules renfermant le motif « oxadiazolidinone » représentent une famille de composés hétérocycliques doués d'activités biologiques [1–4]. Les

oxadiazolidin-5-ones **1** sont connues depuis 1890, à la suite des travaux de E. Beckmann [5], qui a décrit la synthèse du premier exemple de ce type d'hétérocycle en faisant réagir un oxyde d'imine avec l'isocyanate de phényle. L'examen de la littérature [6–8] nous a permis de constater que la méthode mise au point par Beckmann est la plus utilisée pour accéder aux oxadiazolidin-5-ones. La deuxième méthode de synthèse de ces

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bechirbenhassine@yahoo.fr (B. Ben Hassine).

composés, signalée dans la littérature, est celle d'Agawa et al., [9] utilisant les oxaziridines comme précurseurs.



Découvert en 1957 par R. Graf [10], l'isocyanate de chlorosulfonyle **2** (CSI) est un hétérocumulène doué d'une réactivité exceptionnelle. De par sa structure de molécule bifonctionnelle, ses deux centres électrophiles, le carbone du groupement carbonyle et le soufre du groupement sulfonyle peuvent réagir de façon simultanée ou sélective [11]. Le CSI a été utilisé dans différents types de transformations chimiques, notamment pour la synthèse d'une variété de composés hétérocycliques [11]. Dans un travail précédant [12], nous avons montré que la réaction du CSI avec les 2-alkyl-3-aryloxaziridines aboutit à la formation de nouvelles oxadiazolidin-3-ones. L'intérêt porté à la recherche de nouvelles structures hétérocycliques nous a incités à poursuivre l'étude de la réactivité du CSI avec d'autres substrats tels que les *N*-oxydes d'imines dérivant d'aldéhydes salicyliques.

Dans ce travail, nous décrivons la réaction des *N*-oxydes de 2-hydroxybenzylidènealkylamines avec le CSI, qui conduit à la formation de nouveaux composés hétérocycliques renfermant le motif « oxadiazolidinone ».

2. Resultats et discussion

Dans un premier temps, nous avons préparé une série d'imines de type **3** dérivant d'aldéhydes salicyliques, par condensation de ces derniers avec des amines primaires. L'oxydation des imines **3** par l'intermédiaire du système benzonitrile—eau oxygénée (50% en masse) conduit aux *N*-oxydes d'imines correspondantes **4** (Schéma 1). Ce système oxydant a été utilisé pour convertir les imines en oxaziridines [13,14], mais il s'est avéré que l'oxydation des *N*-arylidènealkylamines ayant un groupement hydroxyle en *ortho* du cycle benzénique par le système PhCN / H₂O₂ aboutit à la formation des nitrones correspondant. Au cours de cette oxydation, nous n'avons pas observé de formation d'oxaziridines. D'après la littérature [15], l'oxydation de la 2-hydroxybenzylidènetertiobutylamine **3a** par l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque conduit à la formation de la nitrone correspondante avec un rendement de 40%, après passage par un intermédiaire oxaziridine instable. Par conséquent, nous pensons que la formation des

nitrones **4** peut être attribuée à la possibilité d'une liaison hydrogène intramoléculaire dans les oxaziridines intermédiaires (contrôle cinétique) ou dans les hydroxynitrones **4a–e** (contrôle thermodynamique).

Au cours de ce travail, les nitrones **4a–e** ont été obtenues avec des rendements compris entre 42 et 56%. Nous avons constaté que l'utilisation d'une solution de H₂O₂ moins concentrée (30% en masse) conduit à la formation des nitrones correspondantes, avec des rendements faibles (10–35%).

Dans un second temps, nous avons fait réagir les oxydes d'imines **4a–e** avec le CSI. Au cours de la réaction, il y a condensation du groupement hydroxyle avec le groupement chlorosulfonyle et cycloaddition du dipôle 1,3 de l'oxyde d'imine avec la double liaison C=N de l'hétérocumulène, aboutissant à la formation d'un nouveau système hétérocyclique renfermant le motif « oxadiazolidinone » : les 5,5-dioxydes de 1-alkyl-1,10b-dihydro[1,2,4]oxadiazolo[4,3-*c*][1,2,3]benzoxathiazin-3-ones **5a–e** (Schéma 2). Les rendements de cette réaction sont compris entre 39 et 52%.

Au cours de la réaction, l'addition du CSI sur l'oxyde d'imine est réalisée à une température supérieure à 100 °C, afin d'éviter la formation de carboxysulfonamide (carbamate), susceptible de survenir par cette réaction à la température ambiante (Schéma 3) [11,16]. Les produits **5a–e** sont obtenus avec des rendements compris entre 39 et 52%, après purification par recristallisation dans un mélange toluène/éther de pétrole (40:60). Nous avons constaté que ces nouveaux composés hétérocycliques sont relativement instables à l'air libre et à la température ambiante. En effet, une dégradation de ces composés a été observée après une semaine dans les conditions citées ci-dessus. Ces produits peuvent être conservés à froid (+4 °C) sous atmosphère d'argon pendant quelques mois.

3. Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons étudié l'action de l'isocyanate de chlorosulfonyle sur les *N*-oxydes des 2-hydroxybenzylidènealkylamines. La réaction conduit à la formation d'un nouveau système hétérocyclique renfermant le motif « oxadiazolidinone ». Les structures proposées ont été confirmées par RMN ¹H et ¹³C, par IR, par spectrométrie de masse et par analyse élémentaire. Dans ce travail, les nouveaux hétérocycles **5a–e** sont préparés sous forme de mélanges racémiques. Comme suite logique de ce travail, nous comptons, d'une part, effectuer des essais de dédoublement de ces mélanges racémiques en utilisant des acides

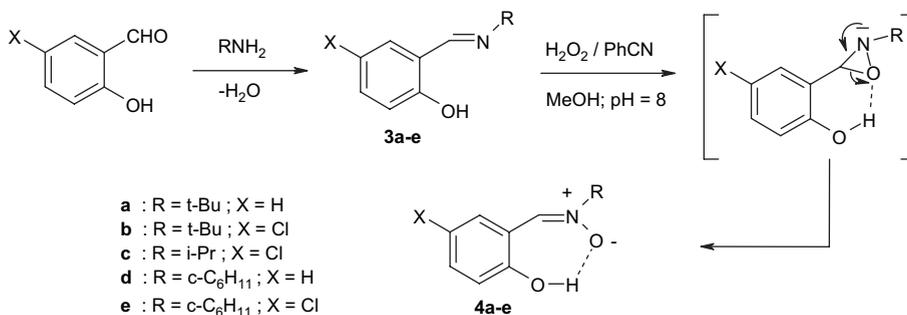


Schéma 1. Synthèse des imines et des nitrones.

chiraux et, d'autre part, réaliser des synthèses asymétriques d'oxadiazolidinones au départ de substrats optiquement purs.

4. Partie expérimentale

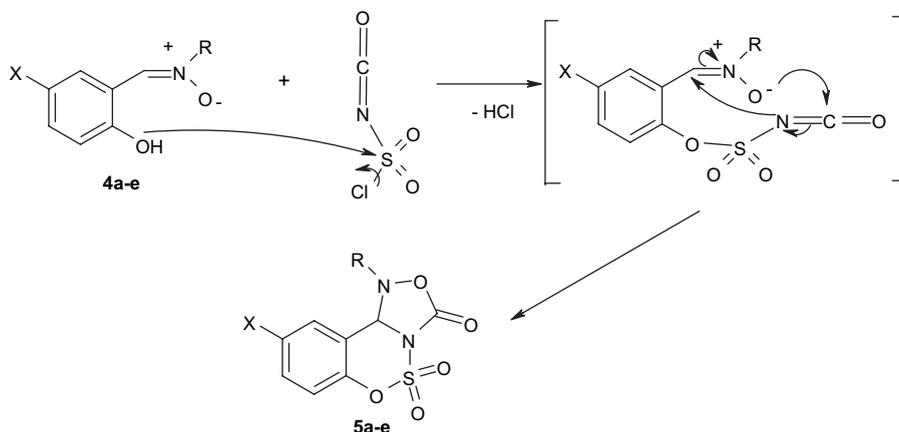
Les points de fusion ont été déterminés, en capillaire, sur un appareil Büchi SMP-20. Les spectres RMN en été enregistrés sur un appareil Bruker AC-300 (¹H à 300 MHz et ¹³C à 75 MHz). Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil BIO-RAD FTS-6000 dans le KBr ou en solution dans CCl₄. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Hewlett Packard 5897, en mode ionisation chimique avec l'ammoniac (DCI). Les analyses élémentaire ont été effectuées par le service de microanalyse de l'Institut national de recherche et d'analyses physico-chimiques de Tunis. Les imines **3a–e** et la nitronne **4a** ont été décrit dans la littérature : **3a** [15], **3b,c** [17], **3d** [18], **3e** [19], **4a** [15].

4.1. Synthèse des nitrones

Dans un ballon monocol de 100 mL, on introduit 50 mL de méthanol, 10 mmol de 2-hydroxybenzylidènealkylamine, 20 mmol de benzonitrile, 1 g de NaHCO₃. On ajoute ensuite goutte à goutte 30 mmol de H₂O₂ (50% en masse). Le mélange est agité à la température ambiante pendant 48 h, puis lavé avec 500 mL d'eau, et extrait avec 3 × 50 mL de chloroforme. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées sur papier filtre, et le chloroforme est chassé à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 70:30).

4.1.1. N-Oxyde de 5-chloro-2-hydroxybenzylidènetertibutylamine : **4b**

Cristaux jaunes. Rdt = 55%. P.F. 72–74 °C (éther de pétrole). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 1,64 (s, *t*-Bu), 6,92 (d, 1H, Ar, *J* = 9,0 Hz), 7,09 (d, 1H, Ar, *J* = 2,4 Hz), 7,30 (dd, 1H, Ar), 7,73 (s, 1H,

Schéma 2. Réaction du CSI avec les nitrones **4a–e** dérivant d'aldéhydes salicyliques.

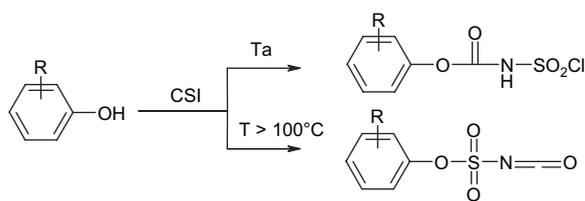


Schéma 3. Réactivité du CSI avec les phénols [16].

CH=N), 12,38 (s, 1H, OH). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 28,69, 71,03, 118,66, 122,08, 123,82, 131,24, 133,46, 136,29 (C–OH), 158,74 (CH=N(O)). Analyse élémentaire du C₁₁H₁₄ClNO₂ (227,69): % calculé C 58,03; H 6,20; N 6,15; % exp. C 57,87; H 6,10; N 6,12.

4.1.2. N-Oxyde de 5-chloro-2-hydroxybenzylidène-isopropylamine : **4c**

Cristaux jaunes. Rdt = 42%. P.F. 101–103 °C (éther de pétrole). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,51 (d, 6H, 2CH₃ *i*-Pr, *J* = 6,6 Hz), 4,29 (h, 1H, CH *i*-Pr), 6,88 (d, 1H, Ar, *J* = 8,7 Hz), 7,03 (d, 1H, Ar, *J* = 2,7 Hz), 7,28 (m, 1H, Ar), 7,53 (s, 1H, CH=N(O)), 12,31 (s, 1H, OH). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 21,34, 67,14, 118,32, 121,95, 123,91, 131,05, 133,83, 137,66 (C–OH), 158,62 (CH=N(O)). Analyse élémentaire du C₁₀H₁₂ClNO₂ (213,67): % calculé C 56,21; H 5,66; N 6,56; % exp. C 56,12; H 5,61; N 6,59.

4.1.3. N-Oxyde de 2-hydroxybenzylidèncyclohexylamine : **4d**

Cristaux jaunes. Rdt = 43%. P.F. 89–91 °C (éther de pétrole). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,20–2,20 (m, 10H, CH₂ cyclohexyle), 3,87–3,98 (m, 1H, CH cyclohexyle), 6,81–6,89 (m, 1H, Ar), 6,97 (d, 1H, Ar, *J* = 8,1 Hz), 7,08 (d, 1H, Ar, *J* = 7,0 Hz), 7,34–7,43 (m, 1H, Ar), 7,59 (s, 1H, CH=N(O)), 12,49 (s, 1H, C–OH). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 24,82, 31,15, 73,71, 116,76, 118,73, 120,00, 131,87, 133,55, 138,60 (C–OH), 159,66 (CH=N(O)). Analyse élémentaire du C₁₃H₁₇NO₂ (219,29): % calculé C 71,21; H 7,81; N 6,39; % exp. C 71,13; H 7,87; N 6,43.

4.1.4. N-Oxyde de 5-chloro-2-hydroxybenzylidèncyclohexylamine : **4e**

Cristaux jaunes. Rdt = 45%. P.F. 110–112 °C (éther de pétrole). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,20–2,24 (m, 10H, CH₂ cyclohexyle), 3,85–3,97 (m, 1H, CH cyclohexyle), 6,97 (d, 1H, Ar, *J* = 8,7 Hz),

7,20 (d, 1H, Ar, *J* = 2,4 Hz), 7,37 (m, 1H, Ar), 7,82 (s, 1H, CH=N), 12,35 (s, 1H, C–OH). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 24,85, 32,06, 74,70, 116,98, 120,94, 123,50, 131,33, 133,83, 138,12 (C–OH), 159,06 (CH=N(O)). Analyse élémentaire du C₁₃H₁₆ClNO₂ (253,73): % calculé C 61,54; H 6,36; N 5,52; % exp. C 61,16; H 6,25; N 5,31.

4.3. Synthèse des 5,5-dioxydes de 1-alkyl-1,10b-dihydro [1,2,4]oxadiazolo[4,3-c]benzoxathiazin-3-ones

Dans un ballon bicol de 50 mL, surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome et placé sous argon, sont dissoutes 5 mmol d'oxyde de 2-hydroxybenzylidènealkylamine dans 20 mL de toluène anhydre, fraîchement distillé sur sodium. Le mélange est porté au reflux du toluène tout en agitant, et une solution de 5 mmol de CSI dans 5 mL de toluène est ajoutée goutte à goutte via l'ampoule à brome. Après une heure, le mélange est refroidi jusqu'à la température ambiante et le produit est cristallisé à 0 °C après addition de 50 mL d'éther de pétrole. Le produit solide obtenu est filtré sur verre fritté puis recristallisé dans un mélange éther de pétrole/toluène (60:40).

4.2.1. 5,5-Dioxyde de 1-tert-butyl-1,10b-dihydro [1,2,4]oxadiazolo[4,3-c]benzoxathiazin-3-one : **5a**

Cristaux blancs. Rdt = 44%. P.F. 136–139 °C (éther de pétrole/toluène, 60:40). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,40 (s, 9H), 6,29 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, Ar, *J* = 8,3 Hz), 7,35–7,54 (m, 3H, Ar). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 25,33, 62,51, 75,11, 118,62, 119,33, 126,64, 127,52, 131,57, 150,06, 150,74. IR (KBr, cm⁻¹): ν_{C=O} = 1802. SM (DCI/NH₃): *m/z* = 316 (M + NH₄⁺), 299 (M + H⁺). Analyse élémentaire du C₁₃H₁₆N₂O₄S (296,35): % calculé C 52,69; H 5,44; N 9,45; % exp. C 52,25; H 5,32; N 9,22.

4.2.2. 5,5-Dioxyde de 9-chloro-1-tertiobutyl-1,10b-dihydro [1,2,4]oxadiazolo[4,3-c]benzoxathiazin-3-one : **5b**

Cristaux blancs. Rdt = 39%. P.F. 113–116 °C (éther de pétrole/toluène, 60:40). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,34 (s, 9H), 6,18 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, Ar, *J* = 8,7 Hz), 7,12 (d, 1H, H-e, *J* = 2,4 Hz), 7,29–7,33 (dd, 1H, Ar). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 25,81, 63,21, 75,22, 120,61, 121,39, 127,93, 130,34, 132,25, 148,97, 150,88. IR (KBr, cm⁻¹): ν_{C=O} = 1795. SM (DCI/NH₃): *m/z* = 350 (M + NH₄⁺), 333 (M + H⁺). Analyse élémentaire du C₁₃H₁₅ClN₂O₄S (330,79): % calculé C 47,20; H 4,57; N 8,47; % exp. C 46,72; H 4,66; N 8,62.

4.2.3. 5,5-Dioxyde de 9-chloro-1-isopropyl-1,10b-dihydro [1,2,4]oxadiazolo[4,3-c]benzoxathiazin-3-one : **5c**

Cristaux blancs. Rdt = 39%. P.F. 120–122 °C (éther de pétrole/toluène, 60:40). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,14 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,27 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 3,42 (h, 1H, H-c, *J* = 6,4 Hz), 6,07 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, Ar, *J* = 8,7 Hz), 7,10 (d, 1H, H-e, *J* = 2,4 Hz), 7,23–7,29 (dd, 1H, Ar). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 17,87, 18,32, 57,60, 74,35, 117,87, 120,38, 125,73, 130,42, 133,10, 147,43, 150,11. IR (KBr, cm⁻¹): ν_{C=O} = 1783. SM (DCI/NH₃): *m/z* = 336 (M + NH₄⁺), 319 (M + H⁺). Analyse élémentaire du C₁₂H₁₃ClN₂O₄S (316,77): % calculé C 45,50; H 4,14; N 8,84; % exp. C 45,63; H 4,22; N 8,57.

4.2.4. 5,5-Dioxyde de 1-cyclohexyl-1,10b-dihydro [1,2,4]oxadiazolo[4,3-c]benzoxathiazin-3-one : **5d**

Cristaux blancs. Rdt = 52%. P.F. 141–143 °C (éther de pétrole/toluène, 60:40). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,20–2,20 (m, 10H, cyclohexyle), 3,26–3,36 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, Ar, *J* = 8,1 Hz), 7,37–7,55 (m, 3H, Ar). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 23,92, 24,08, 29,15, 29,73, 30,79, 65,06, 77,23, 118,62, 118,72, 126,60, 127,53, 131,66, 150,17, 150,65. IR (KBr, cm⁻¹): ν_{C=O} = 1787. SM (DCI/NH₃): *m/z* = 342 (M + NH₄⁺), 325 (M + H⁺). Analyse élémentaire du C₁₅H₁₈N₂O₄S (322,39): % calculé C 55,89; H 5,63; N 8,69; % exp. C 56,02; H 5,69; N 8,48.

4.2.5. 5,5-Dioxyde de 9-chloro-1-cyclohexyl-1,10b-dihydro [1,2,4]oxadiazolo[4,3-c]benzoxathiazin-3-one : **5e**

Cristaux blancs. Rdt = 50%. P.F. 121–124 °C (éther de pétrole/toluène, 60:40). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,20–2,24 (m, 10H, cyclohexyle), 3,28–3,35 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, Ar, *J* = 8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, Ar, *J* = 2,4 Hz), 7,25–7,38 (dd, 1H, Ar). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 24,18 24,36, 29,14, 29,69, 31,90, 64,78, 76,33,

119,24, 121,06, 127,80, 129,91, 132,00, 149,27, 150,98. IR (KBr, cm⁻¹): ν_{C=O} = 1790. SM (DCI/NH₃): *m/z* = 376 (M + NH₄⁺), 359 (M + H⁺). Analyse élémentaire du C₁₅H₁₇ClN₂O₄S (356,83): % calculé C 50,49; H 4,80; N 7,85; % exp. C 49,85; H 4,38; N 7,71.

Remerciements

Les auteurs remercient la DGRSRT (direction générale de la Recherche scientifique et de la Rénovation technologique) de Tunisie pour son soutien et son aide.

Références

- [1] S.R. Safir, R.J. Lopresti, J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 4921.
- [2] K.L. Homer, S.A. Fiore, J.C. Wanstall, J. Pharm. Pharmacol. 51 (1999) 135.
- [3] H. Takayama, K. Katakawa, M. Kitajima, H. Seki, K. Yamaguchi, N. Aimi, Org. Lett. 3 (2001) 4165.
- [4] V. Di Toro, G. Franco, M. Cecere, S. Lorusso, C. Garavaglia, (Montedison S.p.A.), US. Patent. 4,342,773, 3 August 1982, Chem. Abstr. 1982, 97, 199190f.
- [5] E. Beckmann, Chem. Ber. 23 (1890) 3332.
- [6] D.C. Black, K.G. Watson, Tetrahedron Lett. (1972) 4191.
- [7] W. Kliegel, B. Enders, H. Becker, Chem. Ber. (1983) 27.
- [8] Y. Ohshiro, N. Ando, M. Komatsu, T. Agawa, Synthesis (1985) 276.
- [9] M. Komatsu, Y. Ohshiro, H. Hotta, M. Sato, T. Agawa, J. Org. Chem. 39 (1974) 948.
- [10] R. Graf, Chem. Ber. 89 (1956) 1071.
- [11] D.N. Dhar, K.S. Murthy, Synthesis (1986) 437.
- [12] J. Kraïem, L. Grosvalet, M. Perrin, B. Ben Hassine, Tetrahedron Lett. 42 (2001) 9131.
- [13] J. Kraïem, Y. Kacem, J.D. Khiari, B. Ben Hassine, Synth. Commun. 31 (2001) 263.
- [14] J. Kraïem, R. Ben Othman, B. Ben Hassine, C. R. Chimie 7 (2004) 1119.
- [15] D. Christensen, K.A. Jørgensen, R.G. Hazell, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1990) 2391.
- [16] M. Hedayatollah, J.C. Hugueny, Phosphorus Sulfur 19 (1984) 167.
- [17] L. Sacconi, M. Ciampolini, J. Chem. Soc. (1964) 276.
- [18] R. Ramesh, S. Maheswaran, J. Inorg. Biochem. 96 (2003) 457.
- [19] L. Shi, H.-M. Ge, S.-H. Tan, H.-Q. Li, Y.-C. Song, H.-L. Zhu, R.-X. Tan, Eur. J. Med. Chem. 42 (2007) 558.