

Synthèse et structure d'oxo-2 benzo-5,6 dihydro-3,4 oxathiazines-1,2,3

L. Cazaux et P. Tisnès

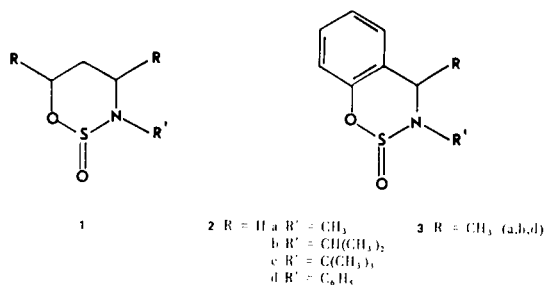
Laboratoire de Synthèse et Physicochimie Organique - Université Paul Sabatier,
118, route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex, France

Reçu le 28 Janvier 1976

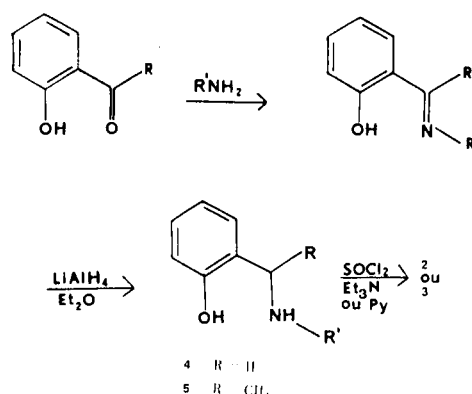
L'action du chlorure de thionyle sur divers aminophénols-1,3 conduit à deux séries de sulfinamates cycliques. La structure de ces oxo-2 benzo-5,6 dihydro-3,4 oxathiazines-1,2,3 est établie par RMN et, aussi, pour la série **3**, par équilibration des diastéréoisomères.

J. Heterocyclic Chem., **13**, 665 (1976).

A la différence des sulfites, les sulfinamates cycliques ont été peu décrits dans la littérature. Parmi ceux-ci on peut citer les oxo-2 oxathiazolidines-1,2,3 (1-4) et les oxo-2 oxathiazannes-1,2,3 (1) (1a, 5). Les séries 2



et **3** étudiées ici constituent un nouveau type de sulfinamates, les oxo-2 benzo-5,6 dihydro-3,4 oxathiazines-1,2,3, dont seuls quelques dérivés carbonylés en position 4 sont connus (6,7). Ces hétérocycles ont été synthétisés à partir de l'aldéhyde salicylique ou de l'*o*-hydroxyacétophénone selon le schéma réactionnel suivant. Les aminophénols **4** et **5**, intermédiaires



réactionnels, sont, eux aussi, des composés nouveaux dont nous décrivons la synthèse et quelques propriétés (tableau III). En particulier, ils sont cristallisés et le rendement de leur préparation est de 75 à 90%. En RMN, les protons benzyliques se présentent sous forme d'un singulet (système A₂) pour les composés de la série **4** et d'un quadruplet par couplage avec le groupe méthyle en série **5**. Dans ce dernier cas, nous n'avons

Tableau I

Stéréochimie de formation des sulfinamates de la série **3** (a)

	R'	Pyridine		Triéthylamine	
		isomère A	isomère B	isomère A	isomère B
3a	CH ₃	0,80	0,20	0,45	0,55
3b	CH(CH ₃) ₂	0,35	0,65	0,30	0,70
3d	C ₆ H ₅	0,65	0,35	0,70	0,30

(a) Les fractions molaires d'isomères A et B ont été déterminées après 1 heure de réaction par intégration des massifs H-4 et Me-4 sur les spectres de RMN.

pas pu introduire un substituant tertibutyle sur l'atome d'azote. La phénolimine elle-même ne se forme pas, vraisemblablement du fait de la forte interaction stérique Me-*t*-Bu qu'elle présenterait.

Sulfinamates cycliques:

Le rendement de leur préparation est de l'ordre de 80%. Quand le groupe R est un méthyle (3) les deux diastéréoisomères possibles sont obtenus, et la stéréochimie de leur formation est fortement influencée à la fois par la nature de l'amine tertiaire utilisée, par le substituant R' sur l'atome d'azote ainsi que par le temps de contact des réactifs (tableau I). Comme les sulfinamates carbonylés en position 4 (7), ces hétérocycles sont sensibles à une hydrolyse acide et basique. Ils régénèrent l'aminophénol de départ et doivent être conservés à l'abri de l'humidité.

En RMN, dans la série 2, les résonances des deux protons H-4 (tableau II) se présentent sous forme d'un système AB. La valeur observée de 16 Hz pour J_{AB} est normale compte tenu de la présence de l'hétéroatome d'azote en α et du système insaturé (8). Les déplacements chimiques de ces protons sont très différents ($\Delta_{AB} = \delta H_A - \delta H_B = 0,83 \pm 0,10$ ppm).

Cet écart est du même ordre de grandeur que celui observé sur les protons correspondants dans les oxo-2-oxathiazannes-1,2,3 *N*-substitués 1 (5) qui sont en conformation chaise anacomère à groupe S=O axial ($\Delta_{AB} = 0,92 \pm 0,10$ ppm). Il s'explique en termes de déblindage créé à travers l'espace par le groupe S=O (9). Cette grande valeur de Δ_{AB} ainsi que l'effet gauche important des liaisons polaires adjacentes S=O, C-O et C-N (10) rencontré dans ce type d'hétérocycles sont en faveur d'une forme demi-chaise anacomère à S=O axial et excluent un équilibre d'interconversion entre deux formes demi-chaises.

Dans la série 3, nous n'avons pas pu séparer complètement les couples de diastéréoisomères. Sur le

spectre RMN des mélanges on observe deux quadruplets pour les protons méthiniques en position 4 et deux doublets pour les groupes méthyles géminés. A l'isomère A possédant le proton le plus déblindé H_A correspond le méthyle le plus blindé Me_A . Par comparaison avec les déplacements chimiques correspondants δH_A et δH_B des dérivés 2, le proton H_A est très faiblement déblindé alors que H_B subit un déblindage important; ces résultats qui sont, par exemple de 0,08 ppm (H_A) et 0,48 ppm (H_B) pour $R' = C_6H_5$, sont à rapprocher des déblindages de 0,13 et 0,79 ppm observés en série 1 *N*-phénylée et attribués respectivement aux substitutions par un Me-4e et un Me-4a sur une chaise à groupe SOa (5). Nous en déduisons que les protons A des séries 2 et 3 doivent avoir même position pseudo-axiale sur une demi-chaise à groupe SOa; les protons B occuperaient la position pseudo-équatoriale. L'affaiblissement de l'effet déblindant quant on passe de la série 1 à la série 3 peut s'expliquer par la différence de conformation des cycles. Aux isomères A et B correspondent, donc, les configurations respectives 2-r, 4-t et 2-r, 4-c.

Un autre argument d'ordre énergétique renforce cette attribution: lorsqu'on fait la synthèse des sulfinamates en présence de pyridine, on observe, comme dans le cas des sulfites cycliques (11), une stéréochimie de formation correspondant au produit thermodynamique (cf. tableau I). Nous l'avons vérifié en équilibrant un mélange du dérivé *N*-phénylé enrichi en isomère A (95%) par recristallisation fractionnée dans l'éther de pétrole: nous observons bien instantanément l'équilibre A/B = 65/35. Lorsque la triéthylamine est substituée à la pyridine on n'aboutit au même mélange à l'équilibre qu'au bout de plusieurs heures; de même, la composition du produit *N*-méthylé préparé avec la triéthylamine évolue lentement pour se stabiliser aux valeurs des pourcentages relevés avec la pyridine. Connaissant les préférences pseudo-équatoriale du

Tableau II

Paramètres RMN (δ /TMS en ppm et J en Hz) des sulfinamates cycliques pour des solutions à 25% dans le deutériochloroforme (a)

	$\delta H_A(p-a)$	$\delta H_B(p-e)$	Δ_{AB}	$\delta MeA(p-e)$	$\delta MeB(p-a)$	J_{AB}
2a	4,76	3,83	0,93	--	--	-16,0
b	4,73	3,90	0,83	--	--	-16,0
c	4,73	4,00	0,73	--	--	-16,0
d	5,20	4,33	0,87	--	--	-16,0
3a	4,83	4,48	0,35	1,62	1,70	--
b	4,75	4,28	0,47	1,67	1,73	--
d	5,28	4,81	0,47	1,51	1,87	--

(a) Les orientations pseudo-équatoriale et pseudo-axiale sont symbolisées par (p-e) et (p-a).

Tableau III

Caractéristiques physiques des aminophénols 4 et 5 (a) et des sulfinamates 2 et 3

Composés	R	Substituants R'	Eb°/torr	F°C	Analyse élémentaire (%)				
					C	H	N	S	
2a	H	CH ₃	106/2	--	Tr.	52,7	5,0	7,6	17,2
					Calc.	52,5	5,0	7,6	17,5
b	H	CH(CH ₃) ₂	81/0,001	--	Tr.	57,2	6,2	6,6	14,9
					Calc.	56,9	6,2	6,6	15,1
c	H	C(CH ₃) ₃	--	60	Tr.	58,7	6,7	5,8	13,8
					Calc.	58,6	6,7	6,2	14,2
d	H	C ₆ H ₅	--	62	Tr.	63,3	4,6	5,7	13,0
					Calc.	63,7	4,5	5,7	13,0
3a	CH ₃	CH ₃	78/0,01	--					
b	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	90/0,005	--					
d	CH ₃	C ₆ H ₅	--	71					
4a	H	CH ₃	(65/1)	58					
b	H	CH(CH ₃) ₂	(73/1)	52					
c	H	C(CH ₃) ₃	(80/1)	35					
d	H	C ₆ H ₅	--	50(116)					
5a	CH ₃	CH ₃	--	(68)60					
b	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(123/3)	30					
d	CH ₃	C ₆ H ₅	--	(80)78					

(a) Les points d'ébullition ou de fusion des bases de Schiff correspondantes sont indiqués entre parenthèses.

groupe méthyle en 4 (12) et axiale du groupe SO (10), il est raisonnable d'attribuer ces orientations des substituants à l'isomère A le plus stable (13) en accord avec nos conclusions en RMN.

PARTIE EXPERIMENTALE

L'aldéhyde salicylique, l'*o*-hydroxyacétophénone, le chlorure de thionyle et les diverses amines sont des produits commerciaux. Les microanalyses élémentaires ont été effectuées en partie par le service central de microanalyse du CNRS et en partie par l'ENSC de Toulouse. Les points de fusion pris au banc Kofler ne sont pas corrigés; les spectres de RMN ont été enregistrés à 60 MHz sur appareil Varian T 60.

Bases de Schiff

A 0,1 mole d'aldéhyde salicylique ou d'*o*-hydroxyacétophénone en solution dans 100 ml de benzène on ajoute 0,11 mole d'amine et on chauffe à reflux pendant une heure. L'eau formée est éliminée au moyen d'un piège Dean-Stark. Après distillation de la quantité théorique d'eau, on évapore le solvant. Si le produit est un liquide on le distille sous pression réduite sinon on recristallise le solide dans l'éthanol.

Aminophénols-1,3

Dans un tricol, on met en suspension 0,1 mole d'hydrure de lithium et aluminium dans 150 ml d'éther anhydre, et on introduit goutte à goutte une solution de 0,1 mole de base de

Schiff dans 50 ml d'éther anhydre. On laisse ensuite sous agitation pendant une heure puis on hydrolyse et filtre le précipité minéral. Après séchage sur carbonate de potassium, on élimine l'éther. Le produit solide obtenu est recristallisé dans l'éther de pétrole.

Sulfinamates cycliques

On dissout 0,010 mole d'aminophénol dans 100 ml d'éther puis on rajoute 0,030 mole d'amine tertiaire (pyridine ou triéthylamine). Une solution de 0,011 mole de chlorure de thionyle dans 10 ml d'éther est alors introduite goutte à goutte en refroidissant à 15°. On laisse sous agitation pendant une heure à température ambiante. On filtre le chlorhydrate de l'amine tertiaire et sèche la solution sur carbonate de potassium. Le solvant est évaporé et le produit distillé ou recristallisé dans l'éther de pétrole. Les dérivés méthylés de la série **3** doivent être distillés sous vide moléculaire car, même à une pression de 1 torr, il y a ouverture du cycle et désamination totale.

BIBLIOGRAPHIE

- (1a) J. A. Deyrup et C. L. Moyer, *J. Org. Chem.*, **34**, 175 (1969); (b) J. A. Deyrup, C. L. Moyer et D. S. Dreifus, *ibid.*, **35**, 3428 (1970).
 (2a) F. Wudl et T. B. K. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 61 (1972); (b) F. Wudl et T. B. K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6349 (1973).
 (3) H. Takei, H. Shimizu, M. Higo et T. Mukaiyama,

Bull. Soc. Chim. Japan, **41**, 1925 (1968).

(4) J. Devillers, M. Cornus, J. Navech et L. Cazaux, *Org. Magn. Reson.*, **7**, 296 (1975).

(5) L. Cazaux, P. Tisnes et C. Roca, *C. R. Acad. Sci.*, **280C**, 589 (1975).

(6) L. Katz et W. Schroeder, *J. Org. Chem.*, **19**, 103 (1954).

(7) L. R. Morris et L. R. Collins, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 309 (1975).

(8a) S. Sternhell, *Chem. Rev.*, **69**, 236 (1969); (b) R. Davies et J. Hudec, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1395 (1975).

(9) C. H. Green et D. G. Hellier, *ibid.*, 460 (1972).

(10) S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel et I. G. Csizmadia, *J.*

Chem. Soc., B, 176 (1971).

(11) L. Cazaux, G. Chassaing et P. Maroni, *Tetrahedron Letters*, 2517 (1975).

(12) B. L. Hawkins, *PhD Thesis, University Microfilms, Ann Arbor, Michigan*, No. 70-15738.

(13) Pour le composé **3b**, on note une inversion des stabilités due à l'encombrement du groupe $R' = CH(CH_3)_2$.

English Summary.

Reaction of thionyl chloride with various 1,3-aminophenols gives two series of cyclic sulfinamates. The structure of these 3,4-dihydro-2*H*-benzo[2][1,2,3]oxathiazines is shown by nmr and also for the **3** series by equilibration of the diastereoisomers.