

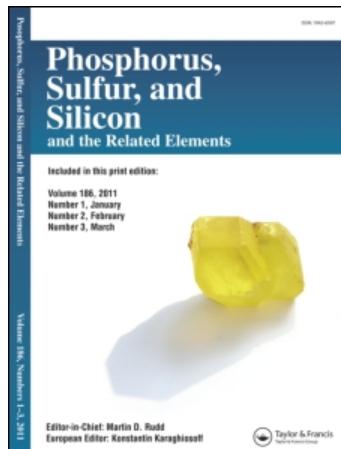
This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESES A L'AIDE D'HETEROCUMULENES. 3.[†] NOUVELLES OXAZOLIDINONES-2 ET IMIDAZOLIDINONES-2 A PARTIR DE L'ISOCYANATE DE PHENOXYSULFONYLE

Mir Hedayatullah^{ab}; Jean François Brault^a

^a Laboratoire de Chimie Organique, CNAM l'Université Paris VII, rue Guy de la Brosse, Paris ^b Laboratoire de Chimie Organique, Physique de l'Université Paris VII, rue Guy de la Brosse, Paris

To cite this Article Hedayatullah, Mir and Brault, Jean François(1981) 'SYNTHESES A L'AIDE D'HETEROCUMULENES. 3.[†] NOUVELLES OXAZOLIDINONES-2 ET IMIDAZOLIDINONES-2 A PARTIR DE L'ISOCYANATE DE PHENOXYSULFONYLE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 11: 3, 303 — 309

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648108077428

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648108077428>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESES A L'AIDE D'HETEROCUMULENES. 3.† NOUVELLES OXAZOLIDINONES-2 ET IMIDAZOLIDINONES-2 A PARTIR DE L'ISOCYANATE DE PHENOXYSULFONYLE.

MIR HEDAYATULLAH‡ et JEAN FRANÇOIS BRAULT

Laboratoire de Chimie Organique, CNAM; ‡nouvelle adresse: Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université Paris VII, associé au C.N.R.S., 1, rue Guy de la Brosse, 75005 Paris

(Received April 24, 1981)

Nous rapportons ici, la première utilisation en synthèse hétérocyclique de l'isocyanate de phenoxy sulfonyle, un hétérocumulène simple d'accès, qui réagit avec les ω -halogénoalcools et les β -halogénoéthylamines pour fournir une nouvelle famille d'oxazolidinones-2 et d'imidazolidinones-2.

We report here, the first use in heterocyclic synthesis of the phenoxy sulfonyl isocyanate that reacts with ω -halogeno-alcohols and β -halogeno-ethylamines to give a new family of 2-oxazolidinones and 2-imidazolidinones.

Si la réactivité de l'isocyanate de chlorosulfonyle (**1**) qui constitue fort probablement le représentant le plus réactif des isocyanates actuellement connus, a suscité de nombreux travaux,¹⁻⁴ celle d'un autre hétérocumulène α -sulfonylé, l'isocyanate de phenoxy sulfonyle (**2**) n'a été en revanche que très peu étudiée.²

Pourtant, en remplaçant l'atome de chlore de (**1**) par un reste phenoxy, on préserve d'une part les propriétés électrophiles du premier site réactionnel (NCO) et on évite d'autre part l'entrée en compétition du deuxième site électrophile (SO₂) lorsqu'on opère à les températures ne dépassant pas 130°.

Nous avions précédemment rapporté l'étude de la réactivité de (**1**) vis à vis de composés hydroxylés aromatiques faiblement nucléophiles et de catéchols.⁵

Le présent article est consacré à la synthèse de nouveaux hétérocycles à cinq chainons, en l'occurrence des phenoxy sulfonyl-3 oxazolidinones-2 et des phenoxy sulfonyl-3 imidazolidinones-2 par action de l'isocyanate de phenoxy sulfonyle (**2**) respectivement sur des ω -halogénoalcools (**3**) et des β -halogénoéthylamines (**4**).

En ce qui concerne les oxazolidinones-2 en général, compte tenu de leurs nombreuses applications pratiques, notamment dans les domaines médical, alimentaire, vétérinaire et agricole, leurs différentes méthodes de synthèse ont attiré l'attention de nombreux chercheurs.⁶ Mais, la méthode que nous rapportons ici se distingue par sa simplicité, par l'originalité des produits de départ et par ses hauts rendements.

Dans un premier temps, nous avons observé que les alcools ω -halogénés (**3a-d**) réagissent vers 0°, avec (**2**) en solution dans l'éther éthylique anhydre, pour conduire intermédiairement aux ω -halogénocarbamates de N-phenoxy sulfonyle (**5a-d**) qui, sous l'effet d'une base comme la triéthylamine ou l'hydure de sodium, se cyclisent aisément en oxazolidinones (**6** et **7**). Cette cyclisation, en présence d'une quan-

† Partie 2, voir référence 5b.

tité équimoléculaire de triéthylamine et en milieu acétonique, s'effectue instantanément à la température ambiante avec des rendements de 50-80%; tandis que celle, réalisée dans le tétrahydrofurane, vers 20° ou à reflux, avec des quantités stoechiométriques d'hydrure de sodium s'achève au bout de 3 heures en fournissant les mêmes composés avec des rendements de 90%.

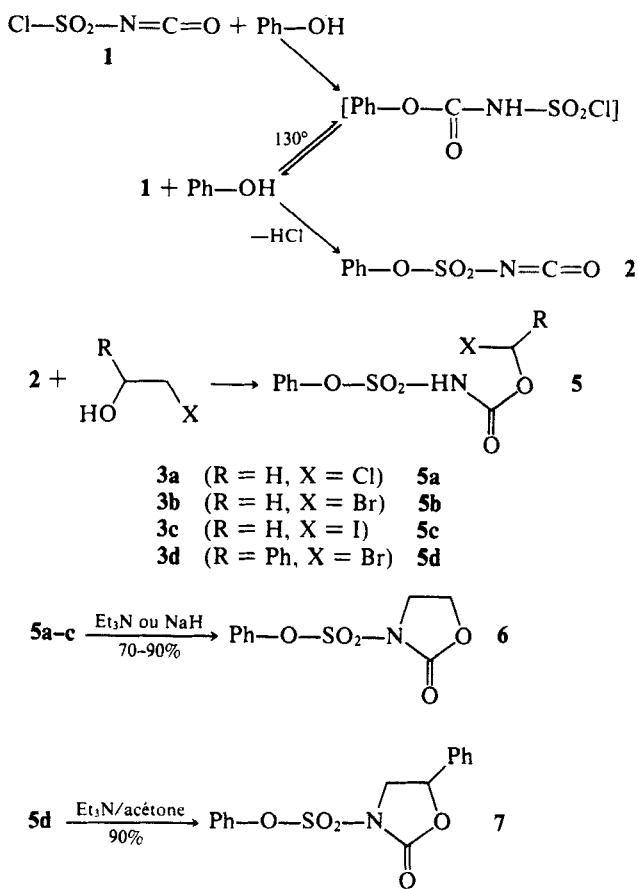


SCHÉMA I

Comportement de la phénoxy sulfonyl-3 oxazolidinone-2 vis à vis de quelques nucléophiles:

Nous avons observé tout d'abord que l'essai de cyclisation du précurseur (**5c**) par l'hydrure de sodium effectué au reflux du THF (67°) au lieu de 20° , conduit non pas à l'oxazolidinone attendue (**6**) mais à la N,N'-di-(phénoxsulfonyl)-pipérazine (**8**) avec un rendement de 95%. Comme nous avons vérifié par ailleurs que (**6**), chauffé en présence d'iodure de sodium, dans le THF à ébullition, fournit aussi le composé (**8**), la formation de ce dernier via (**6**) peut s'expliquer selon toute vraisemblance par un mécanisme faisant intervenir un intermédiaire aziridinique de type (A) qui évolue ensuite vers la pipérazine disubstituée par une réaction d'ouverture suivie d'une cyclodimérisation.

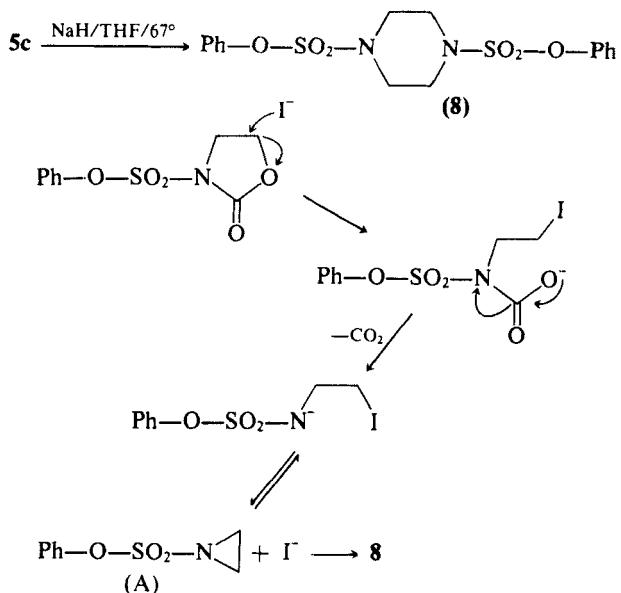
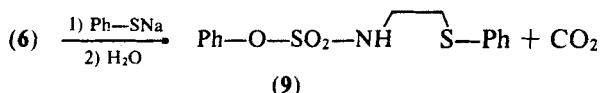


SCHÉMA II

Nous avons également réalisé cette ouverture du cycle par chauffage de (6) avec le thiophénate de sodium dont le comportement, dans cette réaction, est similaire à celui de l'iodure de sodium avec toutefois cette différence que le composé (9) qui en résulte n'est pas cyclisable, d'où l'influence notable du nucléophile sur la nature des produits d'ouverture du cycle.



Ainsi, l'influence du caractère électroattracteur du groupe phenoxy sulfonyle sur cette ouverture a été nettement illustrée par l'expérience suivante: lorsqu'on chauffe, dans le THF à ébullition, en présence d'hydrure de sodium, le carbamate iodé (10) renfermant un reste phényle moins électroattracteur que le groupe phenoxy sulfonyle, ce n'est pas la diphenyl-N,N'-pipérazine (B) que l'on obtient, mais la phényl-3 oxazolidinone-2, (11), qui résiste à toute transformation ultérieure dans ce milieu.

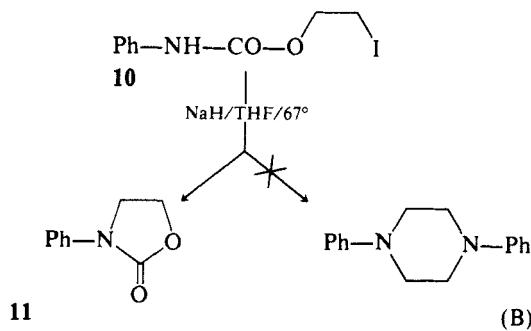


SCHÉMA III

Synthèse d'imidazolidinones-2

Les hétérocycles N,N'-disubstitués de ce type se préparent habituellement dans des conditions brutales, par substitution du terme simple de cette série, en l'occurrence l'éthylène-urée.⁷⁻⁹

Il nous est apparu que l'action de l'isocyanate de phénoxysulfonyle (2), dans le benzène à ébullition, sur les amines β -bromées **4a-b**, formées *in situ* par action de triéthylamine sur leur bromhydrate,¹³ conduit directement et avec de hauts rendements aux phénoxysulfonyl-3 imidazolidinones-2, (12) et (13) sans qu'il soit nécessaire d'isoler les intermédiaires réactionnels (C).

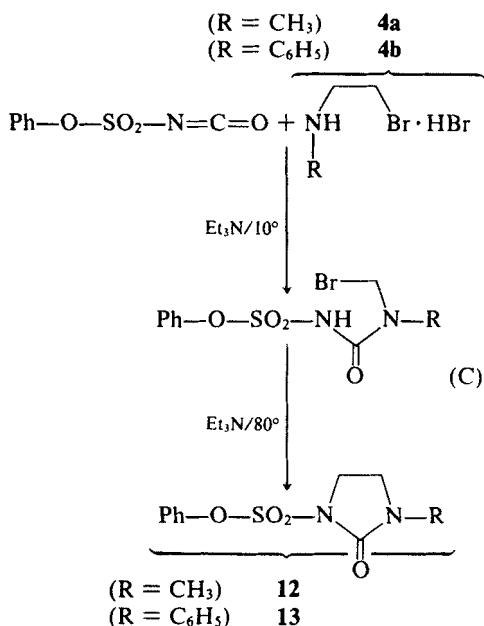
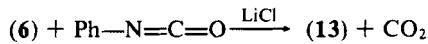


SCHÉMA IV

Les structures des composés (12) et (13) ont été confirmées en se basant sur les résultats de l'analyse élémentaire, sur les données spectrales (IR, RMN, Masse) et, dans le cas de (13), par une synthèse indépendante à partir de (6) sur lequel on fait réagir l'isocyanate de phényle à 130°, en présence de chlorure de lithium.



Sur le plan pratique, il faut noter que de nombreuses imidazolidinones-2, connues pour leur importante activité hypoglycémiant, ont été synthétisées mais par des méthodes beaucoup plus laborieuses.¹⁰

En conclusion, à partir d'un hétérocumulène très facile d'accès, en l'occurrence, l'isocyanate de phénoxysulfonyle, on peut atteindre de manière remarquablement simple et avec de hauts rendements, une nouvelle série d'oxazolidinones-2 et d'imidazolidinones-2 substituées en position 3 par le reste phénoxysulfonyle et inaccessibles par d'autres méthodes.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler. Les spectres IR ont été réalisés au moyen d'un appareil Perkin-Elmer 457. Les spectres de RMN ont été étudiés sur un appareil Varian A 60 avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil AEI MS 30.

Purification de l'isocyanate de chlorosulfonyle (1)

Etant donné la très grande sensibilité de ce produit aux traces d'eau, il est nécessaire de le purifier avant usage. A la distillation proprement dite, nous avons préféré le piégeage dans le vide vers 12 mm de mercure; le ballon contenant le produit à purifier est chauffé à 30° et le piège protégé de l'humidité est refroidi à -15°.

Isocyanate de phénoxyulfonyle (2)

18.4 g de phénol (0.2 mol) dans 50 ml de chlorobenzène sont ajoutés, sous agitation, à une solution refroidie à 0°, de 28.3 g (0.2 mol) d'isocyanate de chlorosulfonyle dans 150 ml du même solvant. On chauffe à reflux pendant 6 heures (départ abondant d'acide chlorhydrique) puis on évapore le solvant sous vide et distille le résidu.

$E/0.3 \text{ mm} = 79^\circ$, rendement 66% (litt.² $E/10 \text{ mm} = 106\text{--}109^\circ$). IR (film) cm^{-1} : 2250 (NCO).

 *ω -halogénoalkylcarbamates de N-phénoxyulfonyle (5a-d)**Mode opératoire général*

Le chloro-2 éthanol (3a) et le bromo-2 éthanol (3b) sont des produits commerciaux. L'iodo-2 éthanol (3c) et le phénol-1 bromo-2 éthanol (3d) ont été obtenus respectivement selon Réfs. 11 et 12.

A une solution d'halogénoéthanol (3) (10 mmol) dans 15 ml d'éther anhydre, refroidie à 0°, on ajoute, sous agitation, 10 mmol de (2) en solution dans 15 ml d'éther. On laisse revenir à la température ambiante puis on évacue le solvant sous vide et recristallise le résidu dans un solvant approprié.

Chloro-2 éthylcarbamate de N-phénoxyulfonyle (5a)

$F = 90^\circ$ (benzène), rendement 100%. Calculé % pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_5\text{S}$: C 38.67; H 3.60; N 5.01. Trouvé % C 38.63; H 3.77; N 4.98.

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1715 (CO); 1395 et 1185 (SO₂).

Bromo-2 éthylcarbamate de N-phénoxyulfonyle (5b)

$F = 88^\circ$ (benzène-cyclohexane), rendement 90%. Calculé % pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_5\text{S}$: C 33.33; H 3.08; N 4.32. Trouvé % C 33.38; H 3.20; N 4.50.

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1720 (CO); 1395 et 1185 (SO₂).

Iodo-2 éthylcarbamate de N-phénoxyulfonyle (5c)

$F = 72^\circ$ (benzène-cyclohexane), rendement 100%. Calculé % pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{INO}_5\text{S}$: C 29.13; H 2.72; N 3.78. Trouvé % C 29.25; H 2.67; N 3.88.

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1720 (CO); 1395 et 1185 (SO₂).

Phénol-1 bromo-2 éthylcarbamate de N-phénoxyulfonyle (5d)

$F = 102^\circ$ (benzène-cyclohexane), rendement 95%. Calculé % pour $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5\text{S}$: C 45.00; H 3.50; N 3.50. Trouvé % C 44.96; H 3.59; N 3.44.

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1720 (CO); 1390 et 1180 (SO₂).

*Phénoxsulfonyl-3 oxazolidinones-2 (6, 7)**Mode opératoire général*a) *Par action de l'hydrure de sodium sur 3*

On ajoute, sous agitation, goutte à goutte, une solution de 50 mmol d'halogénoéthylcarbamate de phénoxysulfonyle **3a-c** dans 20 ml de THF, à une suspension de 55 mmol d'hydrure de sodium dans 10 ml de THF, maintenue selon les cas à la température ambiante ou au reflux (la forme commerciale de NaH dans l'huile étant préalablement débarrassée de cette dernière par lavage au THF). Après la fin de l'addition, on poursuit l'agitation pendant 2 heures puis on ajoute avec précaution, 50 ml d'eau glacée et extrait avec 3 fois 20 ml de chloroforme. On sèche sur sulfate de sodium et évacue le solvant sous vide. Le résidu est purifié par recristallisation ou par chromatographie sur couche mince préparative.

Phénoxsulfonyl-3 oxazolidinone-2 (6)

$F = 96^\circ$ (benzène), rendement 80% (à partir de **3a**). Calculé % pour $C_9H_9NO_5S$: C 44.48; H 3.73; N 5.76. Trouvé % C 44.50; H 3.90; N 5.76.

IR(CHCl₃) ν cm⁻¹: 1795 (CO). RMN(CDCl₃) δ ppm: —CH₂—CH₂— (4H, m) 4.15; C₆H₅ (5H, m) 7.38.

Phénoxsulfonyl-3 phényl-5 oxazolidinone-2 (7)

Liquide, purifié par chromatographie sur couche mince de silice (éluant: benzène, R_f 0.5), rendement 50%. Calculé % pour $C_{15}H_{13}NO_5S$: C 56.47; H 4.11; N 4.39. Trouvé % C 56.52; H 4.17; N 4.35.

IR(CHCl₃) ν cm⁻¹: 1795 (CO). RMN(CDCl₃) δ ppm: —CH₂— (1H, t) 3.68 et (1H, t) 4.27; —CH— (1H, m) 5.50; C₆H₅ (10H, m) 7.30.

b) *Par action de la triéthylamine sur (3)*

On ajoute en 10 minutes, sous agitation, une solution de 50 mmol de (**3b**) ou de (**3d**) dans 15 ml d'éther, à une solution de 50 mmol d'isocyanate de phénoxsulfonyle (**2**) dans 15 ml du même solvant refroidi à 0°. On laisse revenir à la température ambiante, évacue le solvant sous vide et redissout le résidu dans 30 ml d'acétone. A cette solution on ajoute 50 mmol de triéthylamine. Il se forme un précipité de bromure de triéthylammonium que l'on essore. La solution acétonique est évaporée sous vide et le résidu est purifié par recristallisation dans un mélange benzène-cyclohexane dans le cas du composé (**6**), rendement 90% et par chromatographie sur couche mince de silice dans le cas du composé (**7**), rendement 90%.

Ouverture du cycle de (6) par le thiophénate de sodium: phénylthio-2 éthylamidosulfate de phényle (9)

Un mélange de 3 mmol de (**6**) et de 3 mmol de thiophénate de sodium dans 20 ml de THF est chauffé à reflux pendant 6 heures. On refroidit, essore et évapore le filtrat sous vide. Le résidu est repris à l'eau et extrait à l'éther. On sèche sur sulfate de sodium, évacue le solvant sous vide et purifie le produit attendu par chromatographie préparative sur couche mince de silice (éluant: benzène). $F = 70^\circ$, rendement 34%. Calculé % pour $C_{14}H_{15}NO_3S_2$. C 54.37; H 4.85; N 4.53. Trouvé % C 54.61; H 4.86; N 4.61. Spectre de masse: $M^+ = 309$.

*N,N'-bisphénoxsulfonyl-pipérazine (8)*a) *Par action de l'hydrure de sodium sur (5c)*

La technique est identique à la synthèse de (**6** et **7**) par l'hydrure de sodium, mais le temps de contact est de 4 heures dans le THF à ébullition. $F = 168^\circ$ (acétone), rendement 95%. Calculé pour $C_{16}H_{18}N_2O_6S_2$: C 48.24; H 4.54; N 7.03; S 16.08. Trouvé % C 48.27; H 4.47; N 7.05; S 15.88.

Spectre de masse: $M^+ = 398$.

b) *Par action de l'iodure de sodium sur (6)*

Un mélange de 50 mmol de (**6**) et de 50 mmol d'iodure de sodium dans 30 ml de THF est chauffé à reflux pendant 4 heures. La masse réactionnelle est centrifugée et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est extrait par 40 ml de chloroforme que l'on sèche sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation renferme d'une part des cristaux de (**8**) que l'on sépare et, d'autre part, un liquide constitué par le N-(iodo-2 éthyl) sulfamate de phényle.

*Phénoxsulfonyl 3 imidazolidinones-2 (12, 13)**Mode opératoire général*

A une solution de 10 mmol de (2) dans 30 ml chloroforme, on ajoute vers 10°, 10 mmol de bromhydrate de **4a** ou de **4b** préparés selon.¹³ A ce mélange, on ajoute lentement et sous agitation, 20 mmol de triéthylamine en solution dans 10 ml de benzène anhydre. On chauffe à reflux pendant 15 minutes et, après refroidissement, lave la masse réactionnelle avec 3 fois 20 ml d'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, évacue le solvant sous vide et recristallise le résidu dans l'éthanol.

Méthyl-1 phénoxsulfonyl-3 imidazolidinone-2 (12)

F = 101°, rendement 90%. Calculé % pour C₁₀H₁₂N₂O₄S: C 46.91; H 4.73; N 10.94. Trouvé % C 47.13; H 4.82; N 11.00.

IR (CHCl₃) ν cm⁻¹: 1740 (CO). RMN (CDCl₃) δ ppm: CH₃ (3H, s) 2.80; —CH₂—CH₂— (4H, m) 3.49; C₆H₅ (5H, m) 7.32. Spectre de masse: M^+ = 256.

Phényl-1 phénoxsulfonyl-3 imidazolidinone-2 (13)

F = 120°, rendement 90%. Calculé % pour C₁₅H₁₄N₂O₄S: C 56.65; H 4.44; N 8.81. Trouvé % C 56.35; H 4.39; N 8.55. IR (CHCl₃) ν cm⁻¹: 1740 (CO). RMN (CDCl₃) δ ppm: —CH₂—CH₂— (4H, s) 3.79; C₆H₅ (10H, m) 7.40. Spectre de masse: M^+ = 318.

Synthèse de (13) par action de l'isocyanate de phényle sur (6)

On chauffe à 130°, pendant 6 heures, un mélange de 0.75 g (30 mmol) de **6** et de 0.36 g (30 mmol) d'isocyanate de phényle et 0.025 g de chlorure de lithium. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle à l'eau et extrait au benzène. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et évacue le solvant sous vide. Le résidu, recristallisé dans l'éthanol, se révèle identique au composé obtenu dans l'opération précédente; rendement 60%.

BIBLIOGRAPHIE

1. R. Graf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **7**, 172 (1968).
2. G. Lohaus, *Chem. Ber.*, **105**, 2791 (1972).
3. J. K. Rasmussen et A. Hassner, *Chem. Rev.*, **76**, 389 (1976).
4. W. A. Szabo, *Aldrichimica Acta*, **10**, 23 (1977).
5. (a) M. Heddayatullah et J. F. Brault, *C. R. Acad. Sci.*, série C, **285**, 153 (1977).
(b) M. Heddayatullah et J. F. Brault, *Phosphorus and Sulfur*, sous presse.
6. M. E. Dyen et D. Swern, *Chem. Rev.*, **67**, 197 (1967).
7. P. K. Shenoy et J. W. Pearce, *Ann. Dyest. Report*, **57**, 352 (1968).
8. A. B. A. Jansen et P. K. Stokes, *J. Chem. Soc.*, 4909 (1962).
9. A. F. MacKay et C. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3990 (1948).
10. A. Schoeb, S. K. Mukerjee, N. Anand et M. L. Dhar, *Indian J. Chem.*, **3**, 507 (1965).
11. H. Wieland et E. Sakellarios, *Ber. Dtsch. Chem. Ger.*, **53**, 201 (1920).
12. C. O. Guss et R. Rosenthal, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2549 (1955).
13. F. Cortese, *Organic Synthesis*, coll. vol. II, 91 (1957).