

SYNTHÈSE D'UNE SÉRIE DE N-SULFONYL BROMOFLUOROCARBAMATES

Ahlem Radhouani ^a, Ikram Chehidi ^{a*}, Mohamed Béji ^{a, b*}

^a *Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Faculté des Sciences de Tunis,
Campus Universitaire, Manar 2, 2092 Tunis, Tunisie*

^b *Institut Préparatoire aux Etudes d'Ingénieurs de Tunis, 2, Rue Jawaher Lel Nehru, Montfleury, 1008, Tunis, Tunisie*

(Reçu le 13 Mars 2010, accepté le 30 Avril 2010)

RESUME: L'action des bromofluoroalcools sur les isocyanates d'aryloxy et d'alcoxysulfonyle sous atmosphère d'azote, à 25°C et sans solvant conduit avec de bons rendements aux *N*-sulfonyl bromofluorocarbamates correspondants. Les premiers essais de cyclisation de ces produits en milieu basique montrent qu'ils peuvent fournir une nouvelle famille d'oxazolidin-2-ones.

Mots clés : Bromofluoroalcool, *N*-aryloxy et alcoxysulfonyl isocyanate, *N*-sulfonyl bromofluorocarbamate, oxazolidin-2-one.

ABSTRACT: The reaction of bromofluoroalcohols with aryloxy and alcoxysulfonyl isocyanates under N₂ atmosphere at 25°C without solvent gave the corresponding *N*-sulfonylbromofluorocarbamates in good yields. Initial tests on cyclisation of these carbamates in basic media showed that a new class of oxazolidine-2-ones could be prepared.

Keywords: Bromofluoroalcohol, *N*-aryloxy and alcoxysulfonyl isocyanate, *N*-sulfonyl bromofluorocarbamate, oxazolidin-2-one.

INTRODUCTION

Les carbamates obtenus généralement par addition des alcools sur les isocyanates trouvent leur application dans le domaine agricole puisqu'ils ont des propriétés pesticides et herbicides [1-2] et dans le domaine médical grâce à leurs propriétés anticancéreuses [3-6] et anti-sida [7] bien établies. Lors de nos travaux précédents, nous avons étudié la réactivité de l'isocyanate de chlorosulfonyle, des isocyanates simples et des isocyanates d'aryloxy(alcoxy)sulfonyle vis-à-vis d'alcools monofluorés [8], d'alcools *F*-alkylés [9], de diols *F*-alkylés [10], d'aminoalcools polyfluorés[11], du 1-*F*-octyl-2-fluoroéthanol [12] et de thiophényléthanol *F*-alkylés [13].

Le présent travail est relatif à la synthèse d'un nouveau type de carbamates bromés monofluorés obtenus par action des mêmes isocyanates cités ci-dessus sur une série de bromofluoroalcools préparés dans notre laboratoire [14].

RESULTATS ET DISCUSSION

Les nucléophiles s'additionnent sur les isocyanates et conduisent aux produits d'addition nucléophile correspondants. Dans le cas des alcools cette addition se traduit par la formation des carbamates selon la réaction:



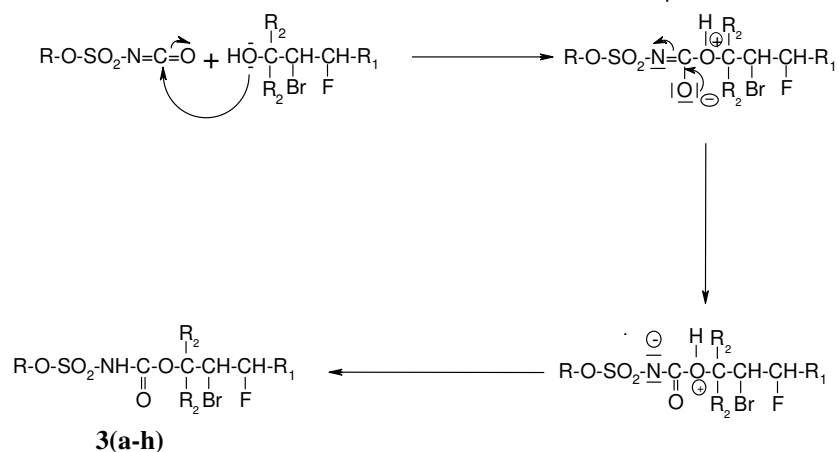
R= alkyle, aryle

R₁= alkyle, aryle, aroxysulfonyle, chlorosulfonyle

Schéma 1

* correspondant, e-mail : ichehidi@yahoo.com

Dans notre cas ce sont les fluorobromoalcools qui jouent le rôle de nucléophiles. Ils sont obtenus par action sur les alcools allyliques du fluorhydrate de triéthylamine, source de fluor, et du *N*-bromosuccinimide, source de brome dans le dichlorométhane anhydre [14]. Ces composés dans lesquels un fluor, un brome et un groupe hydroxyle sont portés par des carbones voisins, se sont avérés être comme tous les autres alcools mono ou polyfluorés déjà cités, très réactifs vis-à-vis des isocyanates et ont permis la synthèse des *N*-sulfonyluréthanes bromés fluorés nouveaux regroupés dans le tableau I. La réaction se déroule selon le mécanisme décrit dans le schéma 2 :



R = phényle; 2,4,6-triméthylphényle; 2,4,6-trichlorophényle; 4-méthylphényle; 4-chlorophényle; 2,2,2-trichloroéthyle.
 R¹ = H ; phényle.
 R² = H; méthyle.

Schéma 2

L'addition des alcools sur les isocyanates est réalisée souvent sous atmosphère inerte, à température ambiante et avec ou sans solvant [15,16]. Pour les *N*-sulfonyl bromofluorocarbamates nous avons obtenu les meilleurs rendements en additionnant lentement les alcools sur les isocyanates sous atmosphère d'azote et en absence de solvant. Dans ces conditions la formation du carbamate est presque instantanée ce qui évite la formation du sulfamate (produit secondaire) comme c'est le cas dans des conditions de réaction plus lentes en présence d'éther anhydre [9].

L'analyse du tableau I permet les commentaires suivants :

- Dans le cas du bromofluoroalcool **2b** nous avons réussi à l'obtenir à l'état pur [14] en réalisant la réaction de bromofluoruration à -40°C.
- Le composé **3h** a été obtenu avec un faible rendement (25%). Il a été récupéré avec un mélange de produits de dégradation que nous n'avons pas identifiés.

L'étude de la réactivité des bromofluorocarbamates est en cours. Une première tentative de cyclisation de ces composés a été réalisée. En effet, en traitant le *N*-2,4,6-triméthylphénoxy-sulfonyl carbamate de 2-bromo-3-fluoro-3-phénylpropyle (composé **3b** du tableau I) par une solution de triéthylamine dans l'acétone nous avons obtenu l'oxazolidin-2-one correspondante selon la réaction schématisée ci-dessous :

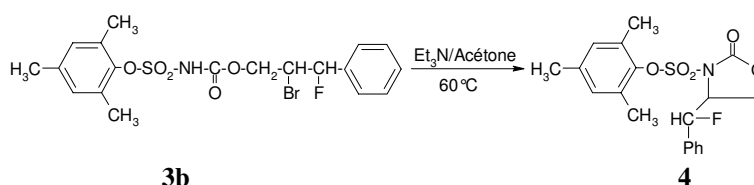
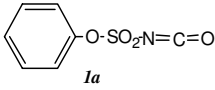
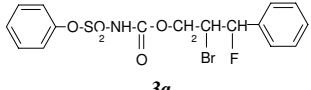
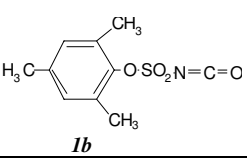
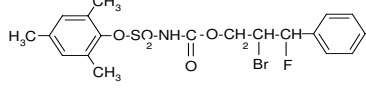
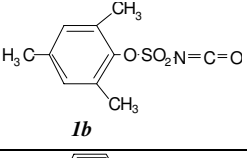
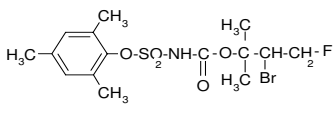
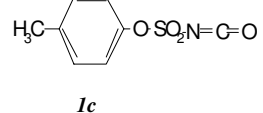
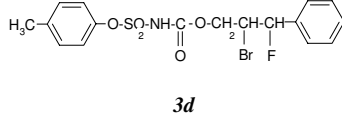
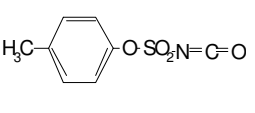
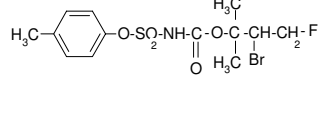
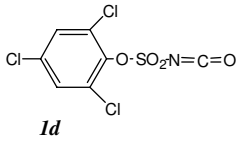
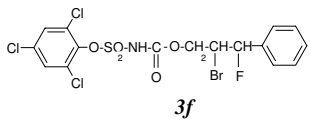
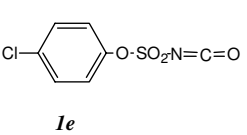
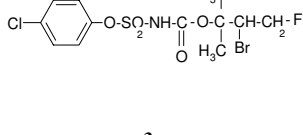
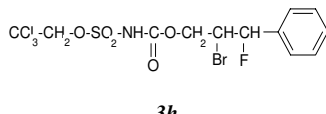


Schéma 3

Nous n'avons pas observé de réaction de β -élimination de HBr ni de HF. Cela est probablement dû à l'effet d'encombrement stérique de la base utilisée qui a plutôt favorisé la réaction de cyclisation.

Tableau I: *N*-sulfonyl bromofluorocarbamates synthétisés.

<i>Isocyanates</i>	<i>Bromofluoroalcools</i>	<i>Bromofluorocarbamates</i>	<i>Rdt (%)</i>
 <i>1a</i>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}\underset{\text{F}}{\text{CH}}\text{-}\underset{\text{Br}}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-OH}$ <i>2a</i>	 <i>3a</i>	80
 <i>1b</i>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}\underset{\text{F}}{\text{CH}}\text{-}\underset{\text{Br}}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-OH}$ <i>2a</i>	 <i>3b</i>	90
 <i>1b</i>	$\text{FCH}_2\text{-CHBr-C(CH}_3)_2\text{OH}$ <i>2b</i>	 <i>3c</i>	64
 <i>1c</i>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}\underset{\text{F}}{\text{CH}}\text{-}\underset{\text{Br}}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-OH}$ <i>2a</i>	 <i>3d</i>	92
 <i>1c</i>	$\text{FCH}_2\text{-CHBr-C(CH}_3)_2\text{OH}$ <i>2b</i>	 <i>3e</i>	60
 <i>1d</i>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}\underset{\text{F}}{\text{CH}}\text{-}\underset{\text{Br}}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-OH}$ <i>2a</i>	 <i>3f</i>	80
 <i>1e</i>	$\text{FCH}_2\text{-CHBr-C(CH}_3)_2\text{OH}$ <i>2b</i>	 <i>3g</i>	65
$\text{Cl}_3\text{C-CH}_2\text{-O-SO}_2\text{-N=C=O}$ <i>1f</i>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}\underset{\text{F}}{\text{CH}}\text{-}\underset{\text{Br}}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{-OH}$ <i>2a</i>	 <i>3h</i>	25

CONCLUSION

Les carbamates bromés monofluorés que nous avons préparés présentent deux pôles d'intérêts. Ils sont, comme tous les produits monofluorés susceptibles d'avoir des propriétés

biologiques intéressantes et ils offrent de surcroît des possibilités réactionnelles supplémentaires grâce à la présence du brome. C'est ainsi que nous avons réussi à cycliser le N-(2,4,6-triméthylphénoxy)sulfonylcarbamate de 2-bromo-3-fluoro-3-phénylpropyle (composé **3b** du tableau I) en 3-(2,4,6-triméthylphénoxy)sulfonyl-4-(fluorophénylméthyl)oxazolidin-2-one (**4**) correspondante et nous envisageons d'étendre cette réaction de cyclisation à tous les bromofluorocarbamates dans l'espoir que les produits obtenus pourraient avoir des applications dans le domaine médical. En effet, certaines oxazolidin-2-ones constituent une nouvelle génération d'antibiotiques utilisés surtout dans le traitement d'infections à germes résistants [17,18].

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été réalisés sur un appareil Bruker AC 300 à 300 MHz pour ^1H , 282 MHz pour ^{19}F et 75 MHz pour ^{13}C . Le TMS a été utilisé comme référence interne pour ^1H et ^{13}C et le CFCl_3 pour ^{19}F . Les spectres IR (CHCl_3) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer-Paragon 1000 PC. Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil MAT 95 SBE.

Les isocyanates d'aryloxy et d'alcoxy-sulfonyl ont été préparés par l'action des phénols et des alcools correspondants sur l'isocyanate de chlorosulfonyl [15-16]. Les bromofluoroalcools ont été obtenus par l'action à -10°C du fluorhydrate de triéthylamine et du N-bromosuccinimide dans le dichlorométhane anhydre sur les alcools allyliques [14]. Le bromofluoroalcool **2b** a été obtenu à -40°C .

Synthèse des N-sulfonyl bromofluorocarbamates

A 10 mmol d'isocyanate on additionne lentement (réaction exothermique) 10 mmol de bromofluoroalcool sous atmosphère d'azote et à 25°C . Le carbamate se forme au fur et à mesure de l'addition. Le produit récupéré qui se présente sous forme d'huile est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant le mélange (hexane/acétate d'éthyle : 80/20).

3a : Huile. Rdt : 80%. IR (CHCl_3): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3374(NH); 1778 (C=O); 1384 et 1171(SO_2); 1300-1100(CF). RMN ^1H (δ , ppm): 8,0 (1H, NH); 7,37-7,29(10H, Ar); 5,62(1H, -CHF, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 45\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{FH}} = 11\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9\text{Hz}$); 4,59(2H, -OCH $_2$), 4,43(1H, -CHBr). RMN ^{13}C (δ , ppm): 149,61(1C, C=O); 135,59-126,61(10C, Ar); 92,76(1C, -CHF, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 179\text{Hz}$); 66,49(1C, -CH $_2$ O), 49,51(1C, -CHBr). RMN ^{19}F (δ , ppm): -172(dd, -CHF, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 45\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{FH}} = 11\text{Hz}$). SMHR : M^+ cal: 432,9818; tr: 432,9809.

3b : Huile. Rdt: 90%. IR (CHCl_3): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3369(NH); 1771 (C=O); 1389 et 1179(SO_2); 1300-1100(CF). RMN ^1H (δ , ppm): 9,34(1H, NH); 7,38-6,85(7H, Ar); 5,60(1H, -CHF, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 45\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{FH}} = 11\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6\text{Hz}$); 4,60(2H, -CH $_2$ O); 4,45(1H, -CHBr), 2,23 et 2,3(9H, CH $_3$ -Ar). RMN ^{13}C (δ , ppm): 149,83(1C, C=O); 145,74-126,60(12C, Ar); 92,71(1C, -CHF, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 179\text{Hz}$); 49,75(1C, -CHBr); 66,37(1C, -CH $_2$ O); 16,94 et 20,64(3C, CH $_3$ -Ar). RMN ^{19}F (δ , ppm): -172(dd, CHF, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 45\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{FH}} = 11\text{Hz}$). M^+ cal: 475,0287; tr: 475,0273.

3c : Huile. Rdt: 64%. IR (CHCl_3): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3354(NH); 1778 (C=O); 1394 et 1171(SO_2); 1300-1100(CF). RMN ^1H (δ , ppm): 8,19(1H, NH); 6,86(2H, Ar); 5,12(2H, -CH $_2$ F, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 48\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{FH}} = 11\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6\text{Hz}$); 3,50(1H, -CHBr); 2,25 et 2,34(9H, CH $_3$ -Ar); 1,72 et 1,78(6H, -OC(CH $_3$) $_2$). RMN ^{13}C (δ , ppm): 149,04(1C, C=O); 130,03-145,75(6C, Ar); 79,60(1C, -CH $_2$ F); 65,81(1C, -CHBr); 85,63(1C, -OC(CH $_3$) $_2$); 17,38 et 18,44(3C, CH $_3$ -Ar); 20,41 et 20,92(2C, -O-C(CH $_3$) $_2$). RMN ^{19}F (δ , ppm): -211((triplet dédoublé), CH $_2$ F, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 48\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{FH}} = 11\text{Hz}$). SMHR: M^+ cal: 427,0287; tr: 427,0299.

3d : Huile. Rdt: 92%. IR (CHCl_3): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3384(NH); 1762 (C=O); 1384 et 1183(SO_2); 1300-1100(CF). RMN ^1H (δ , ppm): 7,96(1H, NH); 7,38-7,17(9H, Ar); 5,63(1H, -CHF, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 46\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{FH}} = 11\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6\text{Hz}$); 4,6(2H, -CH $_2$ O); 4,40(1H, -CHBr); 2,33(3H, CH $_3$ -Ar). RMN ^{13}C (δ , ppm): 149,32(1C, C=O); 47,65-121,50(12C, Ar); 92,86(1C, -CHF, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 179\text{Hz}$); 66,54(1C, -CH $_2$ O); 49,47(1C, -CHBr); 26,92(1C, CH $_3$ -Ar). RMN ^{19}F (δ , ppm): -171(dd, CHF, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 46\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{FH}} = 11\text{Hz}$).

3e : Huile. Rdt: 60%. IR (CHCl_3): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3365(NH); 1773 (C=O); 1364 et 1178(SO_2); 1300-1100(CF). RMN ^1H (δ , ppm): 7,97(1H, NH); 7,19(4H, Ar); 5,21(2H, -CH $_2$ F, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 45\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{FH}} = 17\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9\text{Hz}$); 3,5(1H, -CHBr); 2,35(3H, CH $_3$ -Ar); 1,77 et 1,70(6H, -O-C(CH $_3$) $_2$). RMN ^{13}C (δ , ppm): 150,56(1C, C=O); 139,36-127,54(6C, Ar); 88,37(1C, -CH $_2$ F); 62,81(1C, -CHBr); 93,31(1C, -OC(CH $_3$) $_2$); 21,20(1C, CH $_3$ -Ar); 26,37 et 24,37(2C, -OC(CH $_3$) $_2$). RMN ^{19}F (δ , ppm): -210((triplet dédoublé), CH $_2$ F, $^2\text{J}_{\text{FH}} = 45\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{FH}} = 17\text{Hz}$).

3f : Huile. Rdt: 80%. IR (CHCl_3): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3364(NH); 1778 (C=O); 1402 et 1175(SO_2); 1300-1100(CF). RMN ^1H (δ , ppm): 8,65(1H, NH), 7,39(7H, Ar); 5,64(1H, -CHF, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 46\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{FH}} = 11\text{Hz}$ et $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6\text{Hz}$); 4,5(1H, -CHBr), 4,6 (2H, -CH $_2$ O). RMN ^{13}C (δ , ppm): 149,10(1C, C=O), 142,32-126,59(12C, Ar),

92,78(1C,-CHF), 66,82(1C,-CH₂O), 49,31(1C, -CHBr). RMN¹⁹F (δ, ppm): -170(dd, -CHF, ²J_{FH} = 46Hz et ³J_{FH} = 11Hz).

3g: Huile. Rdt: 65%. IR (CHCl₃): ν(cm⁻¹) 3374(NH); 1777 (C=O); 1381et 1191(SO₂); 1300-1100(CF). RMN¹H (δ, ppm): 8,3(1H, NH), 7,3(4H, Ar), 5,15(2H, -CH₂F, ²J_{FH} = 48Hz, ³J_{FH} = 17Hz et ³J_{HH} = 6Hz), 3,52(1H, -CHBr), 1,77 et 1,73(6H, -OC(CH₃)₂). RMN¹³C (δ, ppm): 149,28(1C, C=O), 139,34-123,55(6C, Ar), 80,0(1C, -CH₂F), 55,14(1C,-CHBr), 85,8(1C, -OC(CH₃)₂), 18,40 et 31(2C, -OC (CH₃)₂). RMN¹⁹F (δ, ppm): -210(triplet dédoublé, CH₂F, ²J_{FH} = 48Hz et ³J_{FH} = 17Hz).

3h: Huile. Rdt: 25%. IR (CHCl₃): ν (cm⁻¹) 3354(NH); 1798 (C=O); 1384 et 1171(SO₂); 1300-1100(CF). RMN¹H (δ, ppm): 8,23(1H, NH), 7,40(5H, Ar), 5,65(1H, -CHF, ²J_{HF} = 46Hz, ³J_{FH} = 11Hz et ³J_{HH} = 6Hz), 4,44(1H, CHBr), 4,64(2H, -OCH₂-), 4,94(2H, Cl₃C-CH₂O-). RMN¹³C (δ, ppm): 149,24(1C, C=O), 135,44-126,41(6C, Ar), 93,98(1C, -CHF avec ¹J_{CF} = 179Hz), 49,31(1C, -CHBr), 66,49(1C, -OCH₂-), 80,98(1C, Cl₃C-CH₂O). RMN¹⁹F (δ, ppm): -173(dd, CHF, ²J_{FH} = 46Hz et ³J_{FH} = 11Hz). SMHR M⁺: cal: 486,8648; tr: 486,8660.

Synthèse de la 3-(2,4,6-triméthylphénoxy-sulfonyl)-4-(fluorophénylméthyl)oxazolidin-2-one (4)

A 10 mmol de N-2,4,6-triméthylphénoxy-sulfonyle carbamate de 3-bromo-2-fluoro-3-phénylpropyle (**3b**) en solution dans l'acétone, on ajoute sous agitation 10 mmol de triéthylamine. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 24 heures. Le précipité de bromure de triéthylammonium qui se dépose est filtré et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu récupéré est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant le mélange (éther/éther de pétrole : 20/80).

4: Huile. Rdt: 70%. IR (CHCl₃): ν (cm⁻¹) 3374(NH); 1795 (C=O); 1392 et 1176 (SO₂); 1300-1100(CF). RMN¹H (δ, ppm): 7,58-7,25(5H, Ar) ; 6,90(2H, Ar) ; 5,90(1H, -CHF, ²J_{HF} = 43Hz et ³J_{HH} = 3Hz); 4,90(1H, -CHBr) ; 4,38 (2H,-CH₂O); 2,40(6H, CH₃-Ar), 2,27(3H, CH₃-Ar). RMN¹³C (δ, ppm): 193,68(1C, C=O); 152,75-126,01(12C, Ar); 90,88(1C, -CHF, ¹J_{CF} = 179Hz) ; 63,41(1C, -CH₂O); 20,67 et 17,10 (3C, CH₃-Ar). RMN¹⁹F (δ, ppm): -187,4(dd, -CHF, ²J_{FH} = 43Hz et ³J_{FH} = 9Hz).

REFERENCES

- [1] T. Suzuki, K. Yaguchi, T.Suga et Y.Nagakawa, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **1997**, *3*,167.
- [2] Y.Nakagawa, K.Nakajima et T. Suzuki, *Toxicology*, **2004**, *200*, 123.
- [3] Y.Wang, L.Li, Z.Tian, W.Jiang et J.W.Larrick, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 7854.
- [4] A.Battaglia, E.Baldelli, E.Bombardelli, G.Carenzi, G.Fontana, M.L.Gelmi, A.Guerrini et D. Pocar, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7727.
- [5] M.P.Hay, W.R.Wilson et W.A.Denny, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 645.
- [6] A.Gopalsamy, H.Yang, J.W.Ellingboe, H.R.Tsou, N.Zhang, E.Honores, D.Powell, M.Miranda, J.P.Mcginnis et S.K.Rabindran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 1591.
- [7] J.Clayden, N.Greeves, S.Warren et P.Wothers, *Chimie Organique*, Editions de Boeck, Paris, **2003**, p.1482.
- [8] M.El Kateb, M.Béji et A. Baklouti, *J. Fluorine Chem.*, **1997**,*81*, 139.
- [9] M. Béji, H. Sbihi, A. Baklouti et A.Cambon, *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *99*, 17
- [10] H.Sbihi, M.Béji et A.Baklouti, *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *105*, 103.
- [11] H.Sbihi, M.Béji et A.Baklouti, *J. Fluorine Chem.*, **2002**,*115*, 161.
- [12] H.Rmedi, M.Béji et A.Baklouti, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2005**, *7*, 37.
- [13] I.Chehidi, H.Zoghلامي et A.Baklouti, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2008**,*183*, 183.
- [14] I.Chehidi, M.M.Chaabouni et A.Baklouti, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3167.
- [15] G.Lohaus, *Chem.Ber.*, **1972**,*105*, 2791.
- [16] M.Hedayatullah et J.F.Brault, **1977**, *C.R. Acad. Sci., C*, 285, 153.
- [17] H.Rmedi, M.Béji et A.Baklouti, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2007**, *182*, 349.
- [18] H.Rmedi, M.Béji et A.Baklouti, *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 2215.