

SYNTHÈSE D'ISOXAZOLINES ET DE SPIRO-ISOXAZOLINES PAR RÉACTION DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3

N. Ben Hamadi, M. Msaddek *

*Laboratoire de Synthèse Hétérocyclique et substances naturelles,
Département de Chimie, Faculté des Sciences, 5000 Monastir*

(Reçu le 15 Décembre 2006, accepté le 15 Octobre 2007)

RESUME: L'addition dipolaire-1,3 des arylnitriroxydes **1** sur les N-alkylmaléimides **2** réalisée à reflux dans le toluène a permis de synthétiser les isoxazolines correspondantes. Aussi de nouvelles spiro-isoxazolines sont obtenues par cycloaddition des arylnitriroxydes avec les (*E*)-arylidène-N-arylsuccinimides **6**. Une étude spectroscopique des dérivés obtenus a été développée.

Mots clés: arylnitriroxydes, cycloaddition dipolaire-1,3, isoxazoline, spiro-isoxazoline

ABSTRACT: 1,3-dipolar cycloaddition of arylnitriroxydes **1** on N-alkylmaleimides **2** realized in refluxing toluene leads to the corresponding isoxazolines. The synthesis of a new series of spiro-isoxazolines, by cycloaddition of arylnitriroxydes with les (*E*)-arylidène-N-arylsuccinimides **6** is reported. We also devoted a particular interest to the structural elucidation of such heterocyclic compounds.

Key words: arylnitriroxides, 1,3-dipolar cycloaddition, isoxazoline, spiro-isoxazoline

INTRODUCTION

Les maléimides est une classe importante de substrats pour les applications biologiques et chimiques. Dans les applications biologiques, ils sont utilisés comme sondes chimiques de structures de protéines [1], comme immunoconjugués pour la thérapie de cancer, haptène pour la production d'anticorps [2] ou de nouveaux herbicides et pesticides [3]. Les composés hétérocycles de type 2-isoxazolines possèdent diverses propriétés biologiques et représentent des intermédiaires synthétiques clés. Certains de ces composés sont de première importance en chimie organique par leurs activités biologiques diversifiées [4,5]. En effet, on leur attribue des propriétés antibiotiques, antithrombotiques, antitumorales et même anti-VIH [6]. Ces molécules sont des syntons importants en synthèse organique car ceux-ci permettent l'incorporation de fonctions difficilement obtenues d'autres façons. La réduction de ces hétérocycles permet l'obtention de dérivés 1,2 et 1,3-difonctionnalisés qui s'avèrent de grande importance dans la synthèse de composés pharmaceutiques. Les isoxazolines ont été largement utilisées comme équivalents de γ -aminoalcools et de β -hydroxycétones [7]. Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés hétérocycliques possédant un système isoxazolinique susceptible de présenter des propriétés biologiques importantes.

* correspondant, e-mail : moncef.msaddek@fsm.rnu.tn

RESULTATS ET DISCUSSION

Cycloaddition d'arylnitriloxydes sur les N-alkylmaléimides 2

La cycloaddition des arylnitriloxydes **1** avec les N-alkylmaléimides **2** dans le toluène à reflux en présence de triéthylamine, conduit rapidement à des cycloadduits uniques **3a-i** [8,9] (Schéma 1).

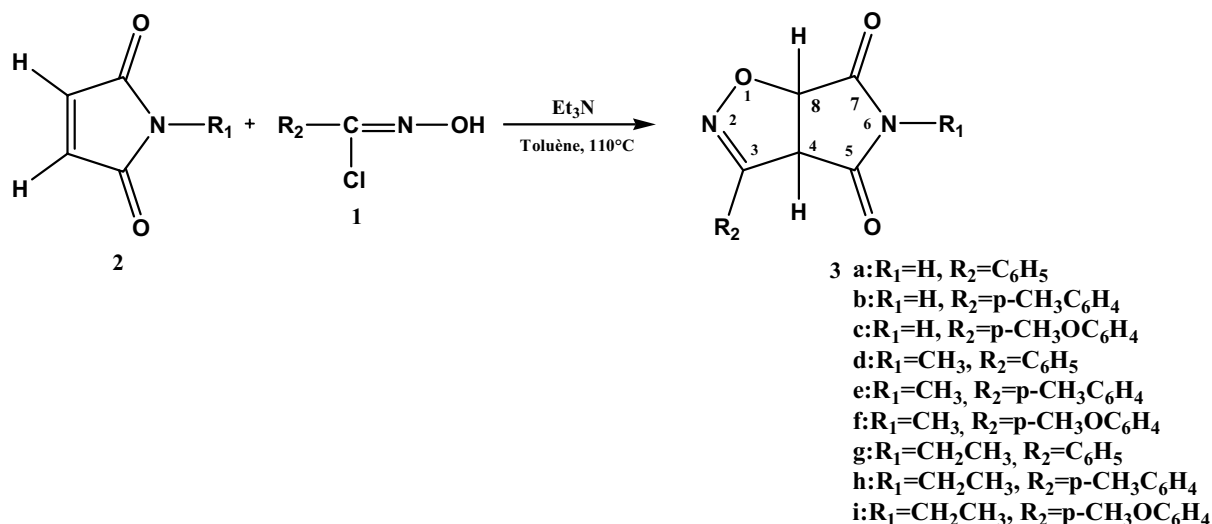


Schéma 1

Les spectres de RMN 1H et de RMN ^{13}C relatifs aux adduits **3a-i** ont permis de préciser les déplacements chimiques des protons et des carbones correspondants.

Cycloaddition d'arylnitriloxydes sur les (*E*)-arylidène-N-arylsuccinimides 6

Les ylures **5** sont préparés par réaction d'un excès du triphénylphosphine sur les N-arylmaleimides dans l'acide acétique glacial [10,11]. La condensation des ylures **5** avec plusieurs arylaldéhydes a permis d'obtenir les (*E*)-arylidène-N-arylsuccinimides **6** [12] (Schéma 2).

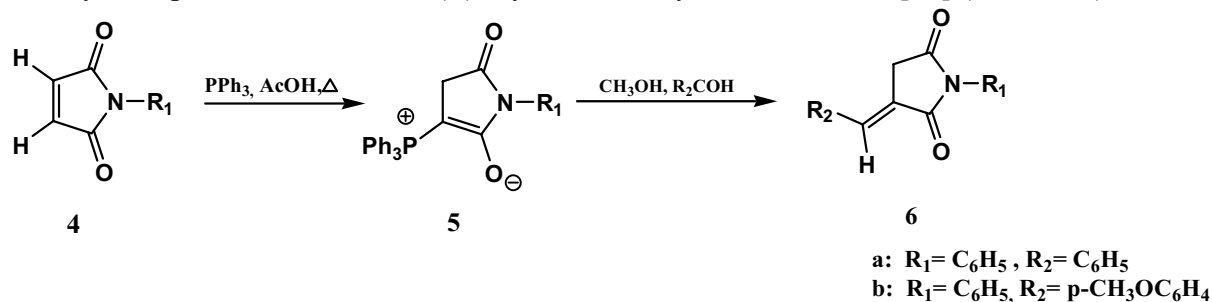
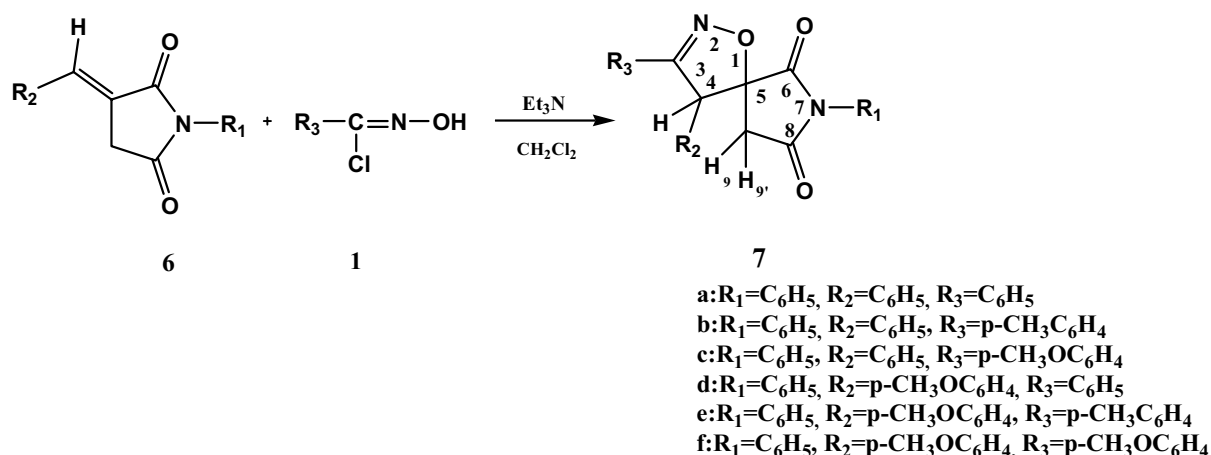


Schéma 2

La réaction d'addition des arylnitriloxydes **1** avec les (*E*)-arylidène-N-arylsuccinimides **6** réalisée dans le dichlorométhane a permis l'obtention univoque d'un seul régioisomère **7** (Schéma 3).


Schéma 3

Les spectres de RMN ¹³C permettent de révéler pour le carbone quaternaire de jonction spirannique C₅ une valeur du déplacement chimique comprise entre 88,5 et 88,9 ppm. Ce carbone est déblindé par la proximité de l'oxygène [13]. Ces résultats spectroscopiques confirment la structure du régioisomère 7 proposé.

CONCLUSION

La réaction de cycloaddition des aryltrichloroimidates sur les N-alkylmaléimides a permis de synthétiser les isoxazolines correspondantes avec de bons rendements. La cycloaddition dipolaire-1,3 des aryltrichloroimidates sur diverses énamides à double liaison juxtacyclique s'est révélée une méthode efficace pour préparer des cycloadduits à jonction spirannique renfermant un hétérocycle pentagonal de type oxazolinique. La réaction de cycloaddition d'aryltrichloroimidates avec les (*E*)-arylidène-N-arylsuccinimides est régiosélective.

PARTIE EXPERIMENTALE

L'enregistrement des spectres de RMN du ¹H et du ¹³C a été effectué en solution dans CDCl₃ sur un appareil Brücker WM 300. Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un appareil à capillaires Büchi-510. Les spectres IR ont été tracés, en dispersion solide dans KBr à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer IR-197. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil GC/MS à impact électronique.

Addition d'aryltrichloroimidates sur les N-alkylmaléimides 2

Dans un ballon bicol de 100 mL, équipé d'une ampoule à brome, on introduit 3 mmoles de dipolarophile et 3 mmoles de chlorure d'hydroximoylé dans 50 mL de toluène anhydre. Le mélange est porté à reflux est maintenu sous agitation magnétique. On additionne très lentement 1,2 eq. de triéthylamine diluée dans 20 mL de toluène anhydre. Après un chauffage de 24 heures, on refroidit le mélange est on filtre le chlorhydrate de triéthylamine formé. Le toluène et la triéthylamine en excès sont évaporés sous vide. Les composés isolés sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

5,7-Dioxo-3-phényl-2,6-diaza-1-oxabicyclo[3.3.0]octane 3a

Rdt = 75% (cristaux blancs). **F** = 201 °C. **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1690; 1695 (C=O); 3320 (N-H). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 216 ([M⁺], 100%). **RMN ¹H (DMSO; 300 MHz)** δ_{ppm} : 5,10; 5,66 (AX, H₄, H₈, J_{AX} = 9,6 Hz); 7,69 (s, H₇); 7,53-8,09 (m, H_{arom}). **RMN ¹³C (DMSO; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 61,37 (C₄); 87,30 (C₈); 123,08-134,15 (C_{arom}); 150,39 (C₃); 170,11 (C₅); 172,28 (C₇).

5,7-Dioxo-3-tolyl-2,6-diaza-1-oxabicyclo[3.3.0]octane 3b

Rdt = 80% (cristaux blancs). **F** = 199 °C. **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1680; 1685 (C=O); 3325 (N-H). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 230 ($[\text{M}^+]$, 100%). **RMN ^1H (DMSO; 300 MHz)** δ_{ppm} : 2,46 (s, CH₃), 5,04; 5,56 (AX, H₄, H₈, $J_{\text{AX}} = 9,3$ Hz); 7,63 (s, H₇); 7,31; 7,93 (AA'BB', H_{arom}, $J_{\text{AA}'\text{BB}'}$ = 7,8 Hz). **RMN ^{13}C (DMSO; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 26,48 (CH₃); 61,44 (C₄); 87,05 (C₈); 124,87-141,11 (C_{arom}); 151,52 (C₃); 170,10 (C₅); 171,97 (C₇).

3-Anisyl-5,7-dioxo-2,6-diaza-1-oxabicyclo[3.3.0]octane 3c

Rdt = 60% (cristaux jaunâtres). **F** = 190 °C. **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1680; 1690 (C=O); 3330 (N-H). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 246 ($[\text{M}^+]$, 15%). **RMN ^1H (DMSO; 300 MHz)** δ_{ppm} : 3,79 (s, OCH₃), 4,74; 5,41 (AX, H₄, H₈, $J_{\text{AX}} = 9,6$ Hz); 8,23 (s, H₇); 6,88; 7,83 (AA'BB', H_{arom}, $J_{\text{AA}'\text{BB}'}$ = 9,0 Hz). **RMN ^{13}C (DMSO; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 56,64 (OCH₃); 61,30 (C₄); 81,46 (C₈); 114,69-162,29 (C_{arom}); 152,45 (C₃); 170,67 (C₅); 172,40 (C₇).

6-Méthyl-5,7-dioxo-3-phényl-2,6-diaza-1-oxabicyclo[3.3.0]octane 3d

Rdt = 65% (cristaux blancs). **F** = 134 °C. **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1690; 1695 (C=O). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)** : 230 ($[\text{M}^+]$, 57%). **RMN ^1H (CDCl₃; 300 MHz)** δ_{ppm} : 3,03 (s, CH₃); 5,10; 5,66 (AX, H₄, H₈, $J_{\text{AX}} = 9,6$ Hz); 7,53-8,09 (m, H_{arom}). **RMN ^{13}C (CDCl₃; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 26,10 (CH₃); 61,37 (C₄); 87,30 (C₈); 125,01-133,10 (C_{arom}); 150,39 (C₃); 170,11 (C₅); 172,28 (C₇).

6-Méthyl-5,7-dioxo-3-tolyl-2,6-diaza-1-oxabicyclo[3.3.0]octane 3e

Rdt = 60% (cristaux jaunâtres). **F** = 102 °C. **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1680; 1695 (C=O). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)** : 244 ($[\text{M}^+]$, 75%). **RMN ^1H (CDCl₃; 300 MHz)** δ_{ppm} : 3,14 (s, CH₃); 5,11; 5,65 (AX, H₄, H₈, $J_{\text{AX}} = 9,6$ Hz); 7,23-7,91 (m, H_{arom}). **RMN ^{13}C (CDCl₃; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 25,80 (CH₃); 62,08 (C₄); 87,34 (C₈); 123,43-140,13 (C_{arom}); 150,10 (C₃); 171,34 (C₅); 172,41 (C₇).

3-Anisyl-6-méthyl-5,7-dioxo-2,6-diaza-1-oxabicyclo[3.3.0]octane 3f

Rdt = 55% (cristaux blancs). **F** = 149 °C. **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1685; 1690 (C=O). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 260 ($[\text{M}^+]$, 14%). **RMN ^1H (CDCl₃; 300 MHz)** δ_{ppm} : 3,04 (s, CH₃); 3,87 (s, OCH₃); 4,79; 5,49 (AX, H₄, H₈, $J_{\text{AX}} = 9,6$ Hz); 6,96; 7,93 (AA'BB', H_{arom}, $J_{\text{AA}'\text{BB}'}$ = 9,0 Hz). **RMN ^{13}C (CDCl₃; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 26,00 (CH₃); 55,54 (OCH₃); 55,82 (C₄); 80,56 (C₈); 114,65-162,23 (C_{arom}); 152,55 (C₃); 171,47 (C₅); 172,53 (C₇).

6-Ethyl-5,7-dioxo-3-phényl-2,6-diaza-1-oxabicyclo[3.3.0]octane 3g

Rdt = 50% (cristaux blancs). **F** = 128 °C. **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1680; 1695 (C=O). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 244 ($[\text{M}^+]$, 100%). **RMN ^1H (CDCl₃; 300 MHz)** δ_{ppm} : 1,14 (t, CH₂CH₃); 3,53 (q, CH₂CH₃); 4,79; 5,49 (AX, H₄, H₈, $J_{\text{AX}} = 9,6$ Hz); 7,26-8,11 (m, H_{arom}). **RMN ^{13}C (CDCl₃; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 12,79 (CH₂CH₃); 34,82 (CH₂CH₃); 54,93 (C₄); 80,48 (C₈); 126,87-131,20 (C_{arom}); 152,75 (C₃); 170,71 (C₅); 171,72 (C₇).

6-Ethyl-5,7-dioxo-3-tolyl-2,6-diaza-1-oxabicyclo[3.3.0]octane 3h

Rdt = 90% (cristaux jaunâtres). **F** = 172 °C. **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1680; 1690 (C=O). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)** : 258 ($[\text{M}^+]$, 45%). **RMN ^1H (CDCl₃; 300 MHz)** δ_{ppm} : 1,07 (t, CH₂CH₃); 2,32 (s, CH₃); 3,49 (q, CH₂CH₃); 4,70; 5,39 (AX, H₄, H₈, $J_{\text{AX}} = 9,6$ Hz); 7,17; 7,79 (AA'BB', H_{arom}, $J_{\text{AA}'\text{BB}'}$ = 8,1 Hz). **RMN ^{13}C (CDCl₃; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 13,13 (CH₂CH₃); 21,93 (CH₃); 35,12 (CH₂CH₃); 55,37 (C₄); 80,66 (C₈); 124,36-142,07 (C_{arom}); 153,04 (C₃); 171,15 (C₅); 172,19 (C₇).

3-Anisyl-6-éthyl-5,7-dioxo-2,6-diaza-1-oxabicyclo[3.3.0]octane 3i

Rdt = 80% (cristaux blancs). **F** = 146 °C. **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1675; 1680 (C=O). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)** : 274 ($[\text{M}^+]$, 62%). **RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz)** δ_{ppm} : 1,13 (t, CH_2CH_3); 3,53 (q, CH_2CH_3); 3,85 (s, OCH_3); 4,75; 5,45 (AX, H_4 , H_8 , $J_{\text{AX}} = 9,6$ Hz); 6,94; 7,91 (AA'BB', H_{arom} , $J_{\text{AA'BB'}}$ = 8,7 Hz). **RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 12,79 (CH_2CH_3); 34,77 (CH_2CH_3); 55,16 (OCH_3); 55,47 (C_4); 80,22 (C_8); 114,29-161,87 (C_{arom}); 152,27 (C_3); 170,95 (C_5); 171,95 (C_7).

Addition d'arylnitriloxydes sur les (E)-arylidène-N-arylsuccinimides 7

Dans un ballon bicol de 100 mL équipé d'une ampoule à brome, on introduit 3 mmoles du dipolarophile et 3 mmoles de chlorure d'hydroximoylé dans 50 mL de dichlorométhane. On additionne très lentement 1,2 eq. de triéthylamine diluée dans 20 mL de dichlorométhane. Enfin de réaction, le solvant et le reste de triéthylamine sont évaporés et le liquide est repris au dichlorométhane puis versé dans l'eau. Après extraction, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide.

6,8-Dioxo-1-oxa-3,4,7-triphényl-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ène 7a

Rdt = 35% (cristaux blancs). **F** = 102 °C (éther de pétrole/dichlorométhane 1:1). **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1675; 1690 (C=O); 1630 (C=N). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 382 ($[\text{M}^+]$, 43%). **RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz)** δ_{ppm} : 2,57; 2,83 (AB, H_9 , H_9' , $J_{\text{AB}} = 18,9$ Hz); 5,19 (s, H_4); 7,23-7,65 (m, H_{arom}). **RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 37,34 (C_9); 58,57 (C_4); 88,91 (C_5); 126,63-134,26 (C_{arom}); 159,66 (C_3); 172,44 (C_8); 174,61 (C_6).

6,8-Dioxo-1-oxa-4,7-diphényl-3-tolyl-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ène 7b

Rdt = 30% (cristaux jaunâtres). **F** = 79 °C (éther de pétrole/dichlorométhane 1:1). **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1690; 1695 (C=O); 1635 (C=N). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 396 ($[\text{M}^+]$, 80%). **RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz)** δ_{ppm} : 1,62 (s, CH_3); 2,53; 2,81 (AB, H_9 , H_9' , $J_{\text{AB}} = 18,9$ Hz); 7,29-7,85 (m, H_{arom}). **RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 20,54 (CH_3); 37,29 (C_9); 58,46 (C_4); 88,93 (C_5); 114,51-134,36 (C_{arom}); 159,56 (C_3); 172,34 (C_8); 174,62 (C_6).

3-Anisyl-6,8-dioxo-1-oxa-4,7-diphényl-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ène 7c

Rdt = 50% (cristaux blancs). **F** = 130 °C (éther de pétrole/dichlorométhane 1:1). **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1690; 1695 (C=O); 1630 (C=N). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 412 ($[\text{M}^+]$, 100%). **RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz)** δ_{ppm} : 2,60; 2,87 (AB, H_9 , H_9' , $J_{\text{AB}} = 18,9$ Hz); 3,87 (s, OCH_3); 5,13 (s, H_4); 6,89-7,69 (m, H_{arom}). **RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 34,38 (C_9); 36,92 (C_4); 55,55 (OCH_3); 88,65 (C_5); 114,75-160,26 (C_{arom}); 161,35 (C_3); 170,43 (C_8); 173,40 (C_6).

4-Anisyl-6,8-dioxo-1-oxa-3,7-diphényl-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ène 7d

Rdt = 65% (cristaux jaunâtres). **F** = 141 °C (éther de pétrole/dichlorométhane 1:1). **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1685; 1695 (C=O); 1635 (C=N). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 412 ($[\text{M}^+]$, 8%). **RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz)** δ_{ppm} : 2,62; 2,89 (AB, H_9 , H_9' , $J_{\text{AB}} = 18,9$ Hz); 3,88 (s, OCH_3); 5,15 (s, H_4); 6,91-7,71 (m, H_{arom}). **RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 34,73 (C_9); 37,28 (C_4); 55,85 (OCH_3); 88,86 (C_5); 115,09-161,70 (C_{arom}); 170,78 (C_3); 172,52 (C_8); 173,75 (C_6).

4-Anisyl-6,8-dioxo-1-oxa-7-phényl-4-tolyl-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ène 7e

Rdt = 55% (cristaux blancs). **F** = 123 °C (éther de pétrole/dichlorométhane 1:1). **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1690; 1695 (C=O); 1640 (C=N). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 426 ($[\text{M}^+]$, 31%). **RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz)** δ_{ppm} : 1,60 (s, CH_3); 2,54; 2,85 (AB, H_9 , H_9' , $J_{\text{AB}} = 18,9$ Hz); 3,77 (s, OCH_3); 5,14 (s, H_4); 6,79-7,56 (m, H_{arom}). **RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 20,57 (CH_3); 37,37 (C_9); 55,69 (OCH_3); 58,75 (C_4); 88,64 (C_5); 114,54-161,67 (C_{arom}); 159,23 (C_3); 172,50 (C_8); 174,74 (C_6).

3,4-Dianisyl-6,8-dioxo-1-oxa-7-phényl-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ène 7f

Rdt = 40% (cristaux blancs). **F** = 149 °C (éther de pétrole/dichlorométhane 1:1). **IR** $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1675; 1685 (C=O); 1635 (C=N). **S.M. (I.E.) m/z (int. rel)**: 442 ($[\text{M}^+]$, 26%). **RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz)** δ_{ppm} : 2,59; 2,85 (AB, H_9 , H_9' , $J_{\text{AB}} = 18,9$ Hz); 3,82 (s, OCH_3); 3,84 (s, OCH_3); 5,17 (s, H_4); 6,96-7,73 (m, H_{arom}). **RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75,47 MHz)** δ_{ppm} : 34,30 (C_9); 36,91 (C_4); 55,58 (OCH_3); 58,15 (OCH_3); 88,55 (C_5); 114,56-159,72 (C_{arom}); 159,34 (C_3); 172,42 (C_8); 174,51 (C_6).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] J. E. T. Corrie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1994**, 2975.
- [2] K. D. Janda, J. A. Ashley, T. M Jones, D. A. McLeod, D. M. Schloeder, M. I. Weinhouse *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 8886.
- [3] G. Matocsy, M. Nadasi, V. Adriska, *Pesticide Chemistry*, Akademiai Kiadó, Budapest 1988.
- [4] J. H. Rigby, P.Ch. Kierkus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4125.
- [5] Y. F. Zhu, T. Yamazaki, J. W. Tsang, S. Lok, M. Goodman, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1074.
- [6] W. Mzengaza, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4074.
- [7] A. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, 410.
- [8] H. Kaddar, J. Hamelin, H. Benhaoua, *J. Chem. Res. (s)*, **1999**, 12, 718.
- [9] T. Rispens, J. Engberts, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8520.
- [10] R. F. Hudson, P. A. Chopard, *Helv. Chim. Acta.*, **1963**, 46, 2178.
- [11] P. A. Chopard, R. F. Hudson, *Z. Naturforsch.*, **1963**, 18b, 509.
- [12] E. Hedaya, S. Theodoropoulos, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 2241.
- [13] G. Levy, G. Nelson, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*, Wiley-Interscience: New York, **1972**, p. 42.