

Synthèse en une étape de *N*-méthoxyindolinones, de *N*-méthoxymaléimides et d'anhydrides maléiques à partir d'acides hydroxamiques α -halogénés

Saïd Boukhris* et Abdelaziz Souizi

Laboratoire de Synthèse Organique et d'Agrochimie, Département de Chimie, Faculté des Sciences,
Université Ibn Tofaïl, BP 133 Kénitra, Maroc

Reçu le 19 Avril 2005; reçu en forme révisée le 19 Juillet 2005; accepté 25 Juillet 2005
Available online 13 September 2005

Abstract— α -Halo hydroxamic acids were used in the synthesis of *N*-methoxyindolinones, symmetric and dissymmetric *N*-methoxymaleimides in good yields. The hydrolysis of *N*-methoxymaleimides constitutes a new and good route to maleic anhydrides. © 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

L'étude des indolinones *N*-substituées a connu un développement considérable, en effet elles se sont révélées présenter des activités biologiques et pharmacologiques intéressantes.^{1–4} Ces composés sont généralement obtenus à partir de la réaction d'une amine primaire avec l'acide 2-nitrophénylacétique,⁵ avec le chlorure de l'acide diphenylchloroacétique^{3,4,6} ou avec le chlorure de l'acide diphenylhydroxyacétique.⁷ Ces conditions relativement dures nous ont conduits à envisager un mode de synthèse beaucoup plus simple et doux.

En effet, les acides hydroxamiques α -halogénés **1**, dont nous avons récemment décrit la synthèse,⁸ permettent d'accéder facilement aux *N*-méthoxyindolinones **2** non substituées en position 3. La réaction consiste simplement à faire réagir les acides hydroxamiques **1** en présence de triéthylamine dans du toluène à reflux (Schéma 1). On obtient ainsi avec de bons rendements les *N*-méthoxyindolinones **2** (Tableau 1). La structure de ces composés a été établie à partir des données spectroscopiques de RMN et de masse.⁹

En effet, en RMN du ¹³C, le signal correspondant au carbonyle apparaît à 162 ppm sous forme d'un triplet (²*J* = 6 Hz). Il est, par ailleurs, facile de reconnaître le

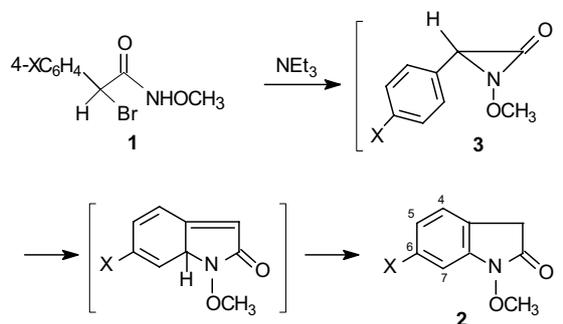


Schéma 1. Synthèse des *N*-méthoxyindolinones **2**.

Tableau 1. Synthèse des *N*-méthoxyindolinones **2**

Substrat	X	Produit (Rdt (%)) ^a
1a	H	2a (67)
1b	CH ₃	2b (75)
1c	Cl	2c (78)
1d	NO ₂	2d (64)

^a Rendements obtenus après purification sur colonne de gel de silice. Eluant: hexane/acétate d'éthyle 7:3.

carbone 7 en β par rapport à l'azote nettement plus blindé que les autres carbones de l'aryle.

Lorsque X = CH₃, le signal correspondant à ce carbone (δ = 115.2 ppm) est constitué de 10 raies (¹*J* = 164 Hz

Mots clés: Acides hydroxamiques; *N*-Méthoxyindolinones; *N*-Méthoxymaléimides; Anhydrides maléiques.

* Auteur de correspondant. Tel.: +212 37371901; fax: +212 37372770; e-mail: nsboukhris@yahoo.com

et couplage $^3J = 6.1$ Hz entre les CH voisins et le CH₃). Il est donc clair que le CH₃ est fixé sur le carbone 6.

La formation de bromure de triéthylammonium que nous avons observée au cours de la réaction résulte vraisemblablement d'une hétérocyclisation intramoléculaire de l'acide hydroxamique α -halogéné **1** conduisant à l'aziridinone intermédiaire **3** (Schéma 1) qui ensuite se réarrange en indolinones **2**. Par ailleurs, des aziridinones analogues ont été préparées à partir des amides α -halogénés.^{10–12}

Les maléimides *N*-méthoxy substitués sont des précurseurs de pyridazones-3,6-diones présentant des activités antibactériennes.¹³ Cependant, ces composés n'ont été jusqu'ici que très peu décrits. Comme les acides hydroxamiques **1** sont aisément accessibles, il nous a paru intéressant d'étudier la réaction de ces derniers avec la 2-aminopyridine.¹²

En effet, placés en milieu basique, les acides hydroxamiques α -halogénés **1** réagissent rapidement avec des réactifs nucléophiles pour conduire via une aziridinone intermédiaire à des acides hydroxamiques α -fonctionnalisés.⁸ Nous montrons ici que cette réaction est une voie d'accès originale aux *N*-méthoxy-maléimides lorsque le nucléophile est la 2-aminopyridine.

Ainsi, les acides hydroxamiques **1** portés à reflux de l'acétonitrile en présence de 2-aminopyridine conduisent, avec de bons rendements, aux *N*-méthoxymaléimides **4**¹⁴ (Schéma 2, Tableau 2). La structure des *N*-méthoxymaléimides **4** est établie à partir des caractéristiques IR, RMN ¹H et par la spectrométrie de masse.

Les spectres NMR ¹³C sont également en accord avec la structure proposée. On observe en particulier que les deux atomes C₃ et C₄ sont équivalents, dans le cas de substituants aryles identiques, puisqu'ils apparaissent sous la forme d'un unique singulet vers 123 ppm.

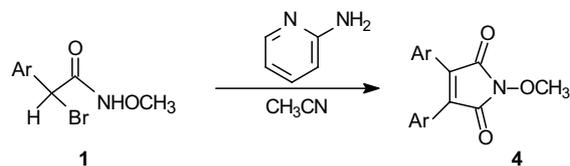


Schéma 2. Préparation en une étape de *N*-méthoxymaléimides **4**.

Tableau 2. Préparation des *N*-méthoxymaléimides **4**

Produit	Ar	Ar'	Rdt (%)
4a	C ₆ H ₅	—	64
4b	4-MeC ₆ H ₄	—	72
4c	4-ClC ₆ H ₄	—	70
4d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	—	68
4e	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	70
4f	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	71
4g	4-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	68
4h	4-MeC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	69
4i	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	65

Le Schéma 3 propose un mécanisme qui permet de rendre compte de la formation des *N*-méthoxymaléimides **4**. Cette réaction est comparable à celle de la pyridine et des pyridines substituées avec les α -halogénohydrazides conduisant aux sels de pyridinium.¹⁵

La bétaine **5**, instable dans le milieu réactionnel, évolue par hétérocyclisation en 4-hydroxyimidazo-pyridine **6** que nous avons isolée en opérant dans des conditions douces.

L'évolution de la 4-hydroxyimidazopyridine **6** pour conduire à l'intermédiaire imidazopyridine substituée **7** n'est pas inattendue puisqu'il a été montré que l' α -halogénohydrazide s'additionne de façon similaire sur l'imidazopyridine selon une réaction de type "ène".¹⁵ Il semble raisonnable de postuler que l'intermédiaire **7** évolue ensuite vers **8** sous l'influence d'une base telle

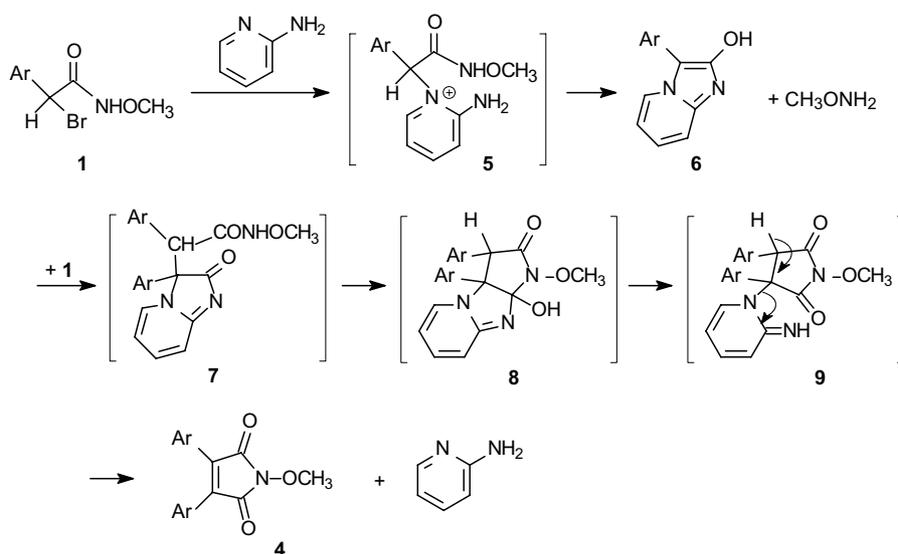


Schéma 3. Mécanisme de la formation des *N*-méthoxymaléimides **4**.

que **5**, présente dans le milieu réactionnel seulement en tout début de la réaction. Puis l'intermédiaire tétraédrique **8** instable s'ouvre pour donner **9** qui perd spontanément une molécule de 2-aminopyridine conduisant ainsi aux *N*-méthoxy-maléimides **4**.

Pour étayer de façon plus complète cette hypothèse de mécanisme, nous avons fait réagir le 4-hydroxyimidazopyridine **6**, obtenue par voie indépendante,¹⁶ avec l'acide hydroxamique **1** en présence de la triéthylamine.

Conformément à ce qui pouvait être attendu, d'après le mécanisme proposé dans le Schéma 3, on observe la formation des *N*-méthoxymaléimides **4** symétriques (Ar = Ar') ou dissymétriques¹⁷ (Schéma 4, Tableau 2).

Nous venons de décrire une voie de synthèse simple et rapide des *N*-méthoxymaléimides **4** et il était séduisant d'utiliser ces composés comme matériaux de départ pour préparer les anhydrides maléïques substitués qui sont souvent difficiles d'accès.^{18,19}

En effet, les anhydrides maléïques **10**²⁰ sont facilement obtenus par simple hydrolyse basique des *N*-méthoxymaléimides **4**. Les rendements de la réaction ne sont pas affectés si l'hydrolyse est réalisée sur le produit brut (Schéma 5, Tableau 3).

La structure de ces anhydrides maléïques **10** est établie à partir des données spectrales IR, RMN ¹H et RMN ¹³C. L'attribution de la structure d'anhydride maléïque au

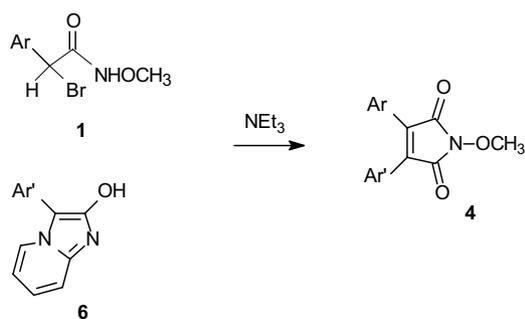


Schéma 4. Synthèse des *N*-méthoxymaléimides **4** dissymétriques.

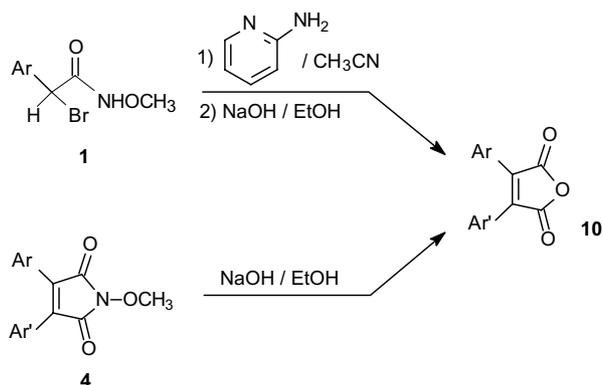


Schéma 5. Hydrolyse basique des *N*-méthoxymaléimides **4**.

Tableau 3. Préparation des anhydrides maléïques **10**

Produit	Ar	Ar'	Rdts (%)
10a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	78 (77)
10b	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	80 (79)
10c	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	82 (80)
10d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	78 (79)
10e	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	76
10f	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	80
10g	4-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	77
10h	4-MeC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	79
10i	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	75

(): Rendements obtenus par hydrolyse directe sur le produit brut.

composé **10** a été également effectuée en se basant sur les données de la littérature.¹⁵

En conclusion, la réaction des acides hydroxamiques α -halogénés avec la triéthylamine ou la 2-aminopyridine constitue une méthode rapide, douce et simple pour la synthèse d'une nouvelle série des *N*-méthoxyindolinones et des *N*-méthoxymaléimides symétriques.

La mise à profit des résultats du mécanisme proposé, qui met en évidence que les 4-hydroxy-imidazopyridines sont des intermédiaires de la réaction, nous a permis de développer une voie d'accès originale aux *N*-méthoxymaléimides substitués dissymétriques.

L'hydrolyse basique in situ des *N*-méthoxymaléimides constitue une nouvelle voie d'accès efficace aux anhydrides maléïques.

Références et notes

- Welstead, W. J.; Moran, H. W. U.S. Patent 3,975,531, 17 August, 1976, Appl. 254, 284, 17 May, 1976.
- Butler, D. E. U.S. Patent 3,595,856, 27 July, 1978, Appl. 19 Jan, 1978.
- Butler, D. E. Ger. Offen. 2,102,192, 29 Jul, 1986.
- Butler, D. E.; Meyer, R. F.; Alexander, S. M.; Bassa, P.; Kennedy, J. A. *J. Med. Chem.* **1981**, *16*, 49.
- Baumgarten, H. E.; Wittman, W. F.; Lehmann, G. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *6*, 33.
- Glushkov, V. A.; Berdinskii, I. S. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1980**, 1215.
- Avdeev, V. B.; Berdinskii, I. S.; Belykh, Z. D. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1983**, 524.
- (a) Boukhris, S.; Souizi, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2559; (b) Boukhris, S.; Souizi, A.; Robert, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4693.
- Les données spectrales sont en accord avec les structures proposées. Les spectres RMN ¹H sont enregistrés à 300 MHz, les spectres RMN ¹³C sont enregistrés à 75 MHz. Les spectres IR sont enregistrés avec un spectromètre Perkin Elmer no 681. Pour exemple: **2a**: IR (Nujol): ν : 1724 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7.10–7.35 (m, 5H, Ar), 3.64 (s, 2H, CH₂), 3.41 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C : 120.2, 124.5, 126.3, 127.9, 130.0 (Ar-cycle C), 36.5 (t, ¹J = 144.2 Hz, CH₂), 162.3 (s, CO), 62.2 (q, ¹J = 127.2 Hz, OCH₃). **2b**: IR (Nujol): ν : 1722 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 7.08–7.32 (m, 4H, Ar), 3.60 (s, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 3.42 (s, 3H, OCH₃).

- RMN ^{13}C : 115.2 (C en position 7), 124.3, 125.2, 130.5, 137.1, 140.2 (Ar-cycle C); 36.5 (t, $^1J = 145.1$ Hz, CH_2), 162.2 (s, CO), 24.2 (q, $^1J = 127.2$ Hz, CH_3), 62.2 (q, $^1J = 127.2$ Hz, OCH_3).
- HMRS Calcd pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (M^+): 177.078 tr.: 177.077.
- Anal. Calcd: C, 67.81; H, 6.30; N, 7.92; tr.: C, 67.84; H, 6.33; N, 7.98.
- 2c**: IR (Nujol): ν : 1726 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 7.12–7.42 (m, 4H, Ar), 3.62 (s, 2H, CH_2), 3.42 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C : 116.4, 124.3, 125.2, 131.6, 134.3, 140.0 (Ar-cycle C), 36.7 (t, $^1J = 144.8$ Hz, CH_2), 162.4 (s, CO), 62.3 (q, $^1J = 127.3$ Hz, OCH_3).
- HMRS Calcd pour $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2\text{Cl}$ (M^+): 197.024 tr.: 197.031.
10. Lai, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 595.
11. Scrimin, P.; D'Angeli, F.; Veronese, A. C. *Synthesis* **1989**, 586.
12. Legrel, P.; Baudy-Floc'h, M.; Robert, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5609.
13. Tister, M.; Stanovnik, B. *Compr. Heterocycl. Chem.* **1984**, 3, 1.
14. 10 mmol d' α -halogéno acide hydroxamique **1** sont portées à reflux pendant 4 h dans 50 mL d'acétonitrile en présence de 10 mmol de 2-aminopyridine. Après évaporation partielle du solvant, la solution est diluée à l'eau, acidifiée par HCl 1/3 puis extraite au dichlorométhane, séchée et évaporée. Les *N*-méthoxymaléimides ainsi obtenus sont ensuite purifiés par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther de pétrole/acétate d'éthyle 2:3).
 Pour exemple **4b**, IR (Nujol): ν : 1758 cm^{-1} .
 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 7.14–7.25 (m, 8H, Ar), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 2.30 (s, 6H, CH_3). RMN ^{13}C : 125.2, 128.5, 130.5, 137.2 (Ar-cycle C), 62.8 (q, $^1J = 145.8$ Hz, OCH_3), 123.2 (s, C=C), 24.2 (q, $^1J = 126.4$ Hz, CH_3), 162.0 (s, CO).
 HMRS Calcd pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M^+): 307.120 tr.: 307.132.
4c, IR (Nujol): ν : 1760 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 7.20–7.36 (m, 8H, Ar), 3.82 (s, 3H, OCH_3).
 RMN ^{13}C : 127.1, 128.4, 131.0, 133.1 (Ar-cycle C), 62.5 (q, $^1J = 145.4$ Hz, OCH_3), 123.0 (s, C=C), 161.9 (s, CO).
 HMRS Calcd pour $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Cl}_2$ (M^+): 347.011 tr.: 347.018.
15. Florac, C.; Baudy-Floc'h, M.; Robert, A. *Tetrahedron* **1990**, 46, 445.
16. Guinamant, J. L.; Robert, A. *Tetrahedron* **1986**, 42, 1169.
17. 5 mmol d'acide hydroxamique **1** et 5 mmol de 4-hydroxyimidazopyridine **6** sont portées à reflux dans 50 mL d'acétonitrile en présence de 3 mL de triéthylamine pendant 3 h. Le mélange obtenu est ensuite traité comme précédemment (Réf. 14) pour obtenir les *N*-méthoxymaléimides substitués symétriques ou dissymétriques **4**.
 Pour exemple **4g**, IR (Nujol): ν : 1759, 1760 cm^{-1} .
 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 7.10–7.36 (m, 8H, Ar), 3.81 (s, 3H, OCH_3); 2.31 (s, 3H, CH_3).
 RMN ^{13}C : 126.1, 127.8, 128.4, 128.9, 129.6, 130.3, 133.5, 137.4 (Ar-cycle C), 62.5 (q, $^1J = 144.9$ Hz, OCH_3), 123.1 (s, $\text{C}_3=\text{C}$), 122.8 (s, $\text{C}=\text{C}_4$), 24.2 (q, $^1J = 126.2$ Hz, CH_3), 162.1 (s, CO).
 HMRS Calcd pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$ (M^+): 327.0662 tr.: 327.112.
18. Denivelle, L.; Razavi, D. *Comput. Rend. Acad. Sci.* **1983**, 237, 570.
19. Herrera, A.; Hoberg, H. *Synthesis* **1984**, 831.
20. **Anhydrides maléiques symétriques**: 5 mmol d'acide hydroxamique **1** et 15 mmol de 2-aminopyridines sont portées à ébullition dans 50 mL d'acétonitrile pendant 4 h. L'acétonitrile est évaporé et le résidu est repris par 15 mL de soude N et 20 mL d'éthanol. Le mélange est porté à reflux pendant 1 h. Après évaporation partielle du solvant, la solution est diluée à l'eau et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et évaporée. L'huile résiduelle est ensuite reprise par un mélange éther-éther de pétrole. L'anhydride **10** précipite. Il est recristallisé dans un mélange éthanol-eau.
 Pour exemple, **10b**, $F = 171$ °C (lit.¹⁵ $F = 172$ °C); IR (Nujol): ν : 1817, 1758, 1744 cm^{-1} .
 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 7.25–7.35 (m, 8H, Ar), 2.36 (s, 6H, CH_3). RMN ^{13}C : 129.3, 130.4, 132.5, 136.4 (Ar-cycle C), 137.4 (s, C=C), 164.2 (s, CO), 21.4 (q, $^1J = 126.4$ Hz, CH_3).
 Anal. Calcd: C, 77.71; H, 5.10; tr.: C, 77.57; H, 5.01.
Anhydrides maléiques dissymétriques: 5 mmol d'acide hydroxamique **1** et 5 mmol de 4-hydroxyimidazopyridine **6** sont portés à ébullition dans 50 mL d'acétonitrile en présence de 2 mL de triéthylamine pendant 5 h. L'acétonitrile est évaporé et le résidu est repris par 30 mL de soude N et 40 mL d'éthanol. Le mélange est porté à reflux pendant 1 h. Après évaporation partielle du solvant, la solution est diluée à l'eau, acidifiée par HCl 1/3 et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le résidu est repris par un mélange éther-éther de pétrole. L'anhydride **10** qui précipite est recristallisé dans un mélange éthanol-eau.
 Pour exemple, **10g**, $F = 148$ °C (lit.¹⁵ $F = 150$ °C), IR (Nujol): ν : 1822, 1758, 1736 cm^{-1} .
 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 7.23–7.36 (m, 8H, Ar), 2.38 (s, 3H, CH_3).
 RMN ^{13}C : 125.2, 129.3, 130.4, 132.5, 136.4, 138.1, 140.4, 145.2 (Ar-cycle C), 137.1 (s, $\text{C}_3=\text{C}$), 135.2 (s, $\text{C}=\text{C}_4$), 165.3 (s, CO), 21.8 (q, $^1J = 126.6$ Hz, CH_3).
 Anal. Calcd: C, 68.30; H, 3.64; Cl, 11.90; tr.: C, 68.20; H, 3.60; Cl, 11.75.