

## 70. Etude de la fragmentation par impact électronique de dérivés du benzothiazole

par Saturnin Claude, Raffaele Tabacchi

Institut de Chimie, Université de Neuchâtel

et Laurent Duc, Rudolf Fuchs et Karl-Josef Boosen

Laboratoire de Recherche *Lonza SA*, Neuchâtel, 51, avenue de Bellevaux, CH-2000 Neuchâtel

Dédié au Prof. *E. Giovannini* à l'occasion de son 70e anniversaire

(13.VI.79)

### Study of Electron-Impact Fragmentation of Benzothiazole Derivatives

#### Summary

The mass spectra of eighteen substituted benzothiazoles are reported and discussed. All these compounds are thermodynamically stable and give an intense molecular ion, which undergoes different types of fragmentation depending on the nature of the substituent which is rarely eliminated directly.  $\beta$ -Cleavage with respect to the heterocyclic double bond is often observed. Specific  $^2\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{15}\text{N}$ - and  $^{34}\text{S}$ -labelling have been used in order to confirm the fragmentation patterns.

**Introduction.** – Dans un précédent mémoire [1] nous avons discuté la fragmentation en spectrographie de masse des alkylthiazoles. Poursuivant nos recherches sur d'autres composés hétérocycliques contenant du soufre et de l'azote, nous avons étudié le comportement sous impact électronique de benzothiazoles *N*-substitués sur l'hétérocycle, certains étant également substitués sur le cycle aromatique. Jusqu'ici, un nombre restreint de ces composés ont été ainsi étudiés. *Millard & Temple* [2] ont en effet analysé le benzothiazole et quelques dérivés substitués surtout en position 2. *Ogura et al.* [3] ont comparé la fragmentation d'une série d'amino-2-benzothiazoles et d'amino-2-benzoxazoles. Les spectres de masse des composés que nous avons étudiés sont groupés dans le *Tableau*.

Tableau. Spectres de masse ( $m/z$ (%)) des benzothiazoles-*N*-substitués

<i>Hydrazino-2-benzothiazole</i> (1). – 39 (14), 45 (17), 51 (10), 65 (13), 69 (21), 77 (8), 78 (19), 82 (9), 82,5 (14), 90 (13), 95 (6), 96 (18), 105 (21), 108 (42), 109 (18), 122 (16), 123 (14), 135 (38), 136 (10), 148 (79), 149 (46), 150 (20), 165 (100, $M^+$ ), 166 (26), 167 (13), $m^*$ 132,75 (165 → 148), 100,57 (148 → 122), 91,69 (165 → 123), 87,36 (136 → 109), 86,4 (135 → 108), 73,99 (149 → 105), 62,25 (108 → 82), 33,85 (78 → 51)
<i>Hydrazino-2-méthyl-4-benzothiazole</i> (2). – 39 (58), 45 (53), 51 (41), 52 (19), 63 (38), 65 (30), 77 (45), 78 (24), 82 (16), 89 (16), 91 (18), 92 (23), 95 (10), 103 (12), 104 (19), 108 (10), 109 (25), 118 (26), 121 (47), 122 (21), 123 (9), 135 (32), 136 (32), 148 (26), 149 (16), 150 (8), 161 (20), 162 (47), 163 (26), 179 (100, $M^+$ ), 180 (13), 181 (6), $m^*$ 160 (162 → 161), 147 (149 → 148), 146,61 (179 → 162), 114,12

(162→136), 113,47 (163→135), 98,92 (148→121), 87,36 (136→109), 85,95 (162→118), 62,26 (108→82), 49 (121→77), 33,77 (77→51)

*(Benzothiazolyl-2) hydrazono-2-propane (3)*. - 41 (26), 45 (23), 51 (13), 56 (34), 63 (15), 69 (25), 78 (17), 82 (9), 90 (9), 95 (10), 96 (9), 105 (32), 108 (28), 109 (12), 122 (21), 123 (5), 134 (3), 136 (17), 149 (73), 150 (16), 163 (6), 176 (5), 190 (100), 191 (12), 205 (27,5,  $M^+$ ), 206 (5),  $m^*$  176,10 (205→190), 116,85 (190→149), 113,47 (163→136), 98,89 (149→122), 87,36 (136→109), 73,99 (149→105), 57,94 (105→78), 33,35 (78→51)

*Amino-2-nitro-6-benzothiazole (4)*. - 39 (7), 45 (10), 51 (6), 63 (48), 69 (12), 78 (7), 95 (11), 105 (10), 107 (10), 110 (5), 122 (67), 123 (7), 137 (5), 138 (7), 149 (37), 165 (24), 195 (100,  $M^+$ ), 196 (14), 197 (8),  $m^*$  140,59 (196→166), 139,61 (195→165), 115,42 (165→138), 99,89 (149→122)

*Amino-2-méthoxy-6-benzothiazole (5)*. - 39 (17), 45 (34), 51 (32), 52 (35), 60 (21), 62 (20), 63 (36), 69 (57), 78 (13), 79 (12), 80 (27), 82 (12), 83 (13), 85 (10), 93 (21), 95 (26), 106 (12), 108 (4), 109 (12), 110 (63), 122 (10), 123 (5), 137 (66), 138 (25), 165 (100), 166 (16), 180 (71,4,  $M^+$ ), 181 (10), 182 (6),  $m^*$  151,25 (180→165), 115,41 (165→138), 113,75 (165→137), 88,32 (137→110), 62,63 (110→83)

*Amino-2-méthyl-4-benzothiazole (6)*. - 39 (32), 45 (24), 51 (29), 52 (16), 63 (19), 65 (16), 69 (34), 77 (28), 78 (21), 82 (12), 95 (8), 104 (16), 105 (11), 108 (4), 109 (14), 110 (18), 121 (26), 122 (11), 123 (3), 131 (16), 136 (15,6), 137 (13), 163 (41), 164 (100,  $M^+$ ), 165 (15), 166 (6),  $m^*$  162 (164→163), 120 (122→121), 113,47 (163→136), 104,64 (164→131), 103 (105→104), 90,76 (164→122), 88,32 (137→110), 87,36 (136→109), 82,05 (110→95), 67,22 (164→105), 57,01 (104→77), 49 (121→82), 33,78 (77→51)

*Amino-2-chloro-4-benzothiazole (7)*. - 39 (22), 42 (20), 45 (48), 51 (21), 61 (25), 62 (36), 63 (55), 69 (79), 70 (20), 75 (16), 76 (17), 78 (10), 81 (24), 82 (15), 92 (7), 93 (17), 94 (14), 95 (28), 96 (5), 97 (10), 105 (13), 106 (16), 107 (22), 108 (6), 118 (5), 120 (11), 121 (18), 122 (77), 130 (12), 142 (13), 156 (12), 157 (17), 158 (6), 159 (7), 184 (100,  $M^+$ ), 185 (12), 186 (37), 187 (4),  $m^*$  135,92 (186→159), 133,97 (184→157), 120,66 (184→149), 119,36 (186→149), 107,64 (157→130), 94,80 (157→122), 93,61 (159→122), 80,63 (142→107)

*Amino-2-bromo-6-benzothiazole (8)*. - 39 (8,5), 45 (16), 61 (13), 62 (20), 63 (57), 69 (32), 78 (6), 81 (11), 82 (8), 95 (19), 121 (9), 122 (67), 123 (10), 149 (23), 150 (21), 174 (8), 176 (7), 186 (4), 188 (2), 201 (12), 203 (10), 228 (100,  $M^+$ ), 229 (11,5), 230 (97), 231 (10),  $m^*$  179,17 (230→203), 177,20 (228→201), 99,89 (149→122), 97,37 (228→149), 74,05 (201→122), 73,97 (122→95), 73,32 (203→122), 37,09 (107→63)

*Amino-2-chloro-5-méthoxy-6-benzothiazole (9)*. - 39 (8), 45 (20), 50 (20), 51 (15), 52 (25), 53 (26), 57 (23), 60 (34), 61 (21), 62 (27), 63 (17), 64 (16), 69 (60), 79 (12), 81 (12), 82 (9), 85 (24), 86 (14), 93 (49), 94 (20), 95 (8), 96 (5), 97 (13), 105 (10), 106 (13), 108 (35), 109 (15), 114 (11), 122 (16), 129 (14), 144 (39), 146 (10), 156 (5), 158 (2), 171 (67), 172 (30), 173 (26), 174 (10), 199 (100), 200 (15), 201 (50), 202 (5), 214 (60,5,  $M^+$ ), 215 (10), 216 (21), 217 (4),  $m^*$  187,04 (216→201), 185,05 (214→199), 148,9 (201→173), 146,94 (199→171), 121,26 (171→144), 123,23 (173→146)

*Amino-2-dinitro-4,6-benzothiazole (10)*. - 39 (5), 45 (29), 51 (8), 52 (30), 61 (18), 62 (56), 69 (32), 70 (26), 76 (30), 77 (32), 82 (21), 93 (27), 94 (34), 95 (9), 96 (15), 97 (10), 105 (16), 108 (10), 109 (19), 120 (22), 121 (33), 122 (7), 123 (6), 124 (14), 135 (5), 136 (15), 147 (22), 148 (57), 149 (9), 150 (8), 151 (20), 164 (11), 167 (7), 194 (8), 197 (74), 198 (7), 210 (9), 224 (3), 240 (100,  $M^+$ ), 241 (12), 242 (7),  $m^*$  183,75 (240→210), 168,02 (224→194), 161,70 (240→197), 141,57 (197→167), 128,08 (210→164), 112,91 (194→148), 98,92 (148→121), 87,36 (136→109), 73,02 (121→94)

*Phénylamino-2-benzothiazole (11)*. - 39 (76), 45 (45), 50 (47), 51 (96), 52 (27), 58 (14), 63 (53), 64 (28), 65 (41), 69 (66), 75 (17), 76 (18), 77 (70), 78 (29), 82 (26), 96 (49), 105 (25), 108 (35), 109 (12), 122 (26), 123 (11), 134 (5), 135 (6), 149 (8), 166 (7), 167 (13), 198 (12), 199 (8), 225 (94), 226 (100,  $M^+$ ), 227 (20,7), 228 (7),  $m^*$  224 (226→225), 274,24 (225→198), 22,77 (77→51)

*o-Tolylamino-2-méthyl-4-benzothiazole (12)*. - 39 (61), 45 (33), 51 (59), 52 (22), 63 (40), 65 (66), 69 (25), 77 (61), 78 (26), 79 (16), 89 (26), 136 (13), 137 (16), 148 (14), 162 (5), 163 (6), 194 (3), 206 (14), 221 (28,5), 237 (7), 238 (7), 239 (18), 253 (16), 254 (100,  $M^+$ ), 255 (22), 256 (7),  $m^*$  252 (254→253), 224,88 (254→239), 192,28 (254→221), 177,55 (239→206), 113,47 (163→136), 74,03 (107→89), 58,88 (106→79), 57,01 (104→77), 49 (121→77), 46,43 (91→65), 44,59 (89→63), 33,77 (77→51), 23,4 (65→39)

*Butylamino-2-benzothiazole* (13). - 29 (54), 39 (13), 45 (10), 51 (5), 63 (7), 65 (6), 69 (11), 78 (5), 82 (5), 90 (6), 95 (3), 96 (13), 108 (11), 109 (15), 118 (3), 122 (6), 123 (12), 134 (4), 135 (17), 136 (51), 150 (100), 151 (13), 163 (85), 164 (33), 165 (7), 176 (15), 177 (19), 206 (66,  $M^+$ ), 207 (11), 208 (5),  $m^*$  150,36 (206→176), 130,56 (206→164), 128,97 (206→163), 127 (177→150), 113,47 (163→136), 122,78 (164→136), 109,22 (206→150), 100,86 (150→123), 87,36 (136→109), 74,92 (123→96), 33,34 (78→51)

*N-(Benzothiazolyl-2)-formamide* (14). - 39 (16), 45 (25), 51 (12), 63 (19), 69 (46), 75 (14), 78 (11), 82 (13), 95 (7), 96 (66), 105 (12), 108 (20), 109 (3), 118 (12), 122 (15), 123 (67), 149 (11), 150 (100), 151 (23), 152 (12), 178 (62,  $M^+$ ), 179 (7), 180 (4),  $m^*$  126,4 (178→150), 100,86 (150→123), 92,83 (150→118), 121 (123→122), 74,93 (123→96), 73,99 (149→105), 33,34 (78→51)

*Pyrrolidino-2-benzothiazole* (15). - 39 (17), 41 (17), 42 (13), 43 (9), 45 (18), 51 (7), 69 (21), 70 (3), 77 (4), 78 (6), 82 (8), 90 (9), 91 (6), 96 (9), 102 (11), 108 (27), 109 (12), 122 (6), 123 (5), 134 (17), 135 (30), 136 (13), 148 (8), 149 (68), 150 (19), 162 (24), 163 (10), 175 (62), 176 (86), 177 (15), 203 (21), 204 (100,  $M^+$ ), 205 (21), 206 (9),  $m^*$  174 (176→175), 151,84 (204→176), 128,65 (204→162), 126,12 (176→149), 112,50 (162→135), 108,83 (204→149), 91,1 (203→136), 86,4 (135→108), 62,25 (108→82)

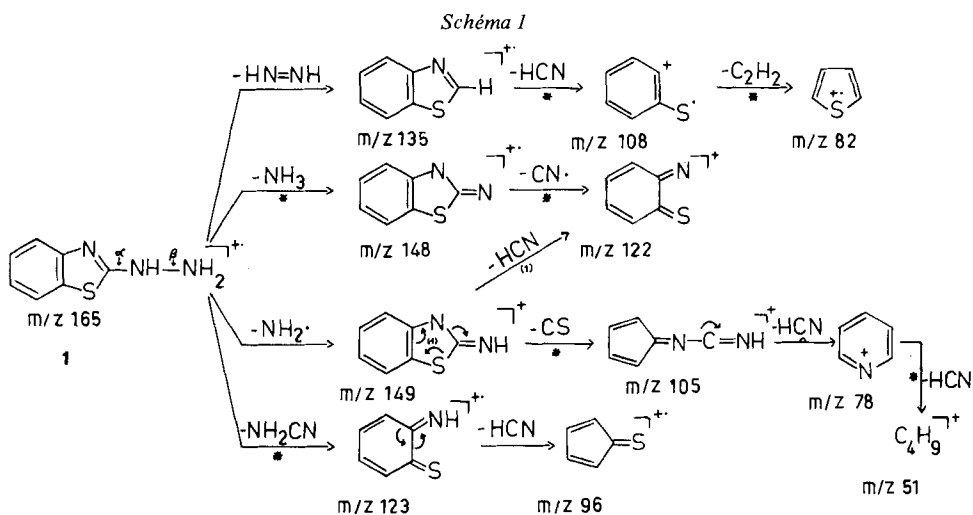
*N,N-Di(benzothiazolyl-2)formamidine* (16). - 39 (11), 45 (12), 51 (6), 58 (5), 63 (13), 69 (19), 78 (7), 82 (8), 90 (17), 96 (29), 105 (10), 108 (20), 109 (7), 122 (9), 123 (36), 134 (41), 135 (11), 136 (9), 149 (14), 150 (100), 151 (21), 152 (10), 155 (18), 161 (15), 176 (74), 233 (2), 242 (3), 256 (3), 277 (4), 283 (5), 310 (92,  $M^+$ ), 311 (20), 312 (10),  $m^*$  258,35 (310→283), 247,51 (310→277), 231,57 (283→256), 126,14 (176→149), 111,53 (161→134), 100,86 (150→123), 99,92 (310→176), 74,93 (123→96), 73,49 (149→105), 72,45 (161→108), 62,26 (108→82), 60,44 (134→90), 57,94 (105→78), 44,08 (108→69), 33,37 (78→51)

*N-(Benzothiazolyl-2)-acétoacétamide* (17). - 39 (29), 41 (8), 42 (24), 43 (82), 45 (38), 51 (18), 63 (18), 64 (10), 65 (5), 69 (42), 70 (13), 76 (5), 78 (23), 82 (14), 85 (16), 91 (6), 95 (13), 96 (13), 105 (29), 108 (26), 109 (6), 118 (5), 122 (25), 123 (23), 136 (5), 149 (29), 150 (100), 151 (20), 152 (10), 163 (7), 166 (4), 167 (9), 176 (4), 177 (9), 219 (1), 234 (23,  $M^+$ ), 235 (4),  $m^*$  157,38 (234→192), 133,88 (234→177), 113,54 (234→163), 100,86 (234→177), 96,15 (234→150), 92,83 (150→118), 74,92 (123→96), 73,99 (149→105), 62,25 (108→82), 57,94 (105→78), 33,34 (78→51)

*N-(Méthoxy-6-benzothiazolyl-2)acétoacétamide* (18). - 39 (23), 42 (25), 43 (85), 45 (17), 51 (14), 52 (18), 58 (6), 63 (14), 65 (7), 69 (31), 77 (11), 78 (9), 79 (10), 80 (24), 82 (12), 83 (12), 85 (19), 95 (16), 105 (5), 106 (6), 108 (5), 109 (26), 110 (13), 118 (2), 120 (10), 122 (9), 123 (11), 135 (39), 136 (13), 137 (22), 138 (19), 149 (4), 151 (5), 165 (100), 166 (16), 179 (30), 180 (94), 181 (14), 182 (7), 191 (8), 192 (2), 193 (7), 206 (13), 221 (2), 235 (1), 264 (28,  $M^+$ ), 265 (6),  $m^*$  177,01 (206→191), 160,74 (264→206), 151,25 (180→165), 122,73 (264→180), 113,75 (165→137), 106,67 (135→120), 101,82 (179→135), 88,32 (137→110)

**Discussion.** - D'une manière générale, le comportement des benzothiazoles substitués est assez différent de celui des thiazoles substitués décrits précédemment [1]. Le benzothiazole lui-même montre essentiellement l'élimination de monosulfure de carbone et d'acide cyanhydrique, l'hydrogène éliminé provenant de la position 2. Si cette dernière est substituée, la fragmentation est complètement différente et dépend essentiellement de la nature du substituant. Tous nos composés sont substitués en position 2 par un reste azoté.

La présence d'un substituant azoté en position 2 conduit souvent à une élimination d'acide cyanhydrique formé avec le carbone de l'hétérocycle après scission de la liaison N-R en  $\beta$  par rapport à la double liaison. Parfois cette coupure en  $\beta$  est en compétition avec celle en  $\alpha$  avec transfert d'un proton pour conduire à l'ion benzothiazole dont la fragmentation est bien connue [2]. L'hydrazino-2-benzothiazole (1) montre en effet ces deux fragmentations en  $\alpha$  et  $\beta$  conduisant aux ions  $m/z$  135 et 149, lesquels éliminent ensuite l'acide cyanhydrique et le monosulfure

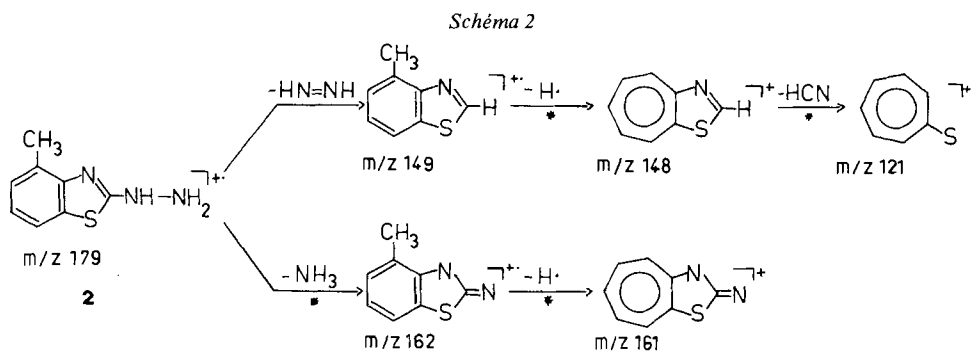


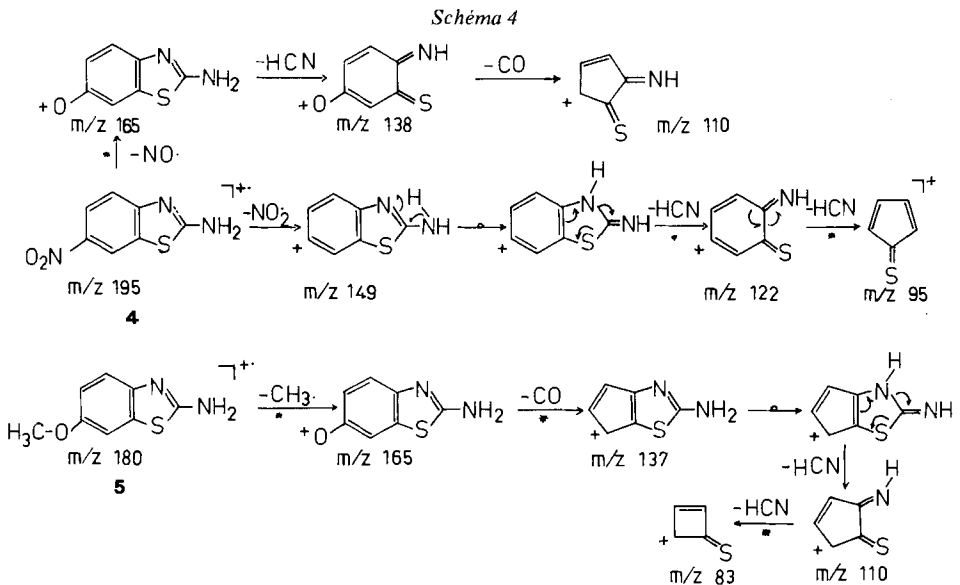
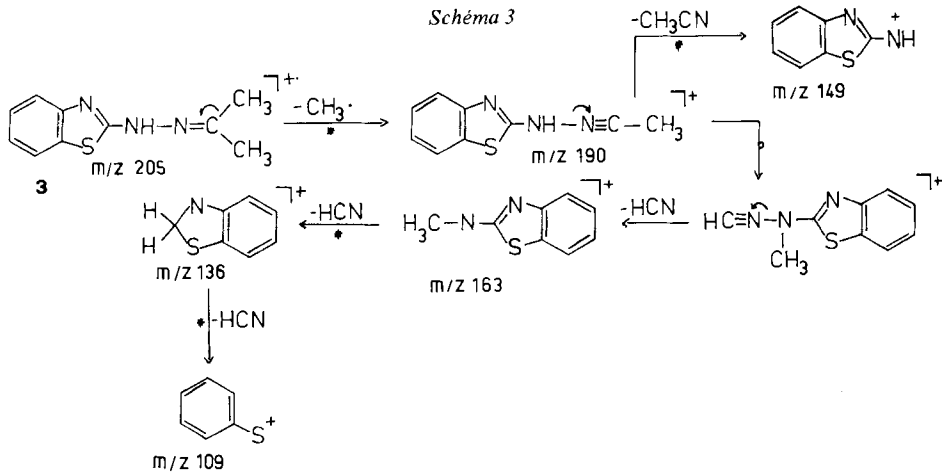
de carbone. Notons encore une élimination importante de  $NH_2CN$  par réarrangement. Ces fragmentations sont confirmées par le marquage au  $^{15}N$  (3) ou  $^{34}S$  (1) conduisant respectivement à un déplacement d'une, resp. de deux unités de masse, notamment pour les ions figurant sur le *Schéma 1*.

L'hydrazino-2-méthyl-4-benzothiazole (2) se comporte de manière analogue mais les fragments à  $m/z$  162 et  $m/z$  149 évoluent en perdant un radical hydrogène (*Schéma 2*).

Le produit 3 obtenu par réaction de 1 avec l'acétone montre, après la perte d'un radical méthyle, un réarrangement suivi de trois éliminations successives d'acide cyanhydrique (*Schéma 3*). Le marquage isotopique ( $^{15}N$  (3) ou  $^{34}S$  (1)) conduit aux mêmes conclusions que pour le composé 1.

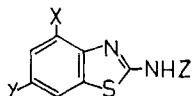
Le noyau aromatique contribue certainement de manière importante à la stabilité thermodynamique de ces composés. Ses substituants orienteront la fragmentation. En effet pour un même reste en position 2, en l'occurrence  $NH_2$ , on constate que des groupes facilement éliminables tels que le groupe nitro (4) et méthoxy (5) (*Schéma 4*) dirigent la fragmentation principale tandis qu'un groupe





alkyle (**6**) permettant la formation d'ion très stable du type tropylium, conduit essentiellement à la scission de l'hétérocycle avec éliminations successives d'acide cyanhydrique (*Schéma 5*).

Pour les dérivés halogénés **7** et **8** la comparaison des pourcentages du courant ionique total montre que les fragmentations induites par le groupe amino et les substituants du noyau aromatique ont lieu en proportion presque égale. La comparaison avec l'hydroxy-2-chloro-5-benzothiazole [2], où s'observe le départ immédiat du radical chlore à partir de l'ion moléculaire, suivi de l'élimination de monoxyde de carbone, conduit à admettre une influence plus marquée sur le processus de fragmentation du groupe amino en position 2 que de l'hydroxyle en



<b>7</b>	X = Cl	Y = Z = H
<b>8</b>	X = Z = H	Y = Br
<b>10</b>	X = Y = NO <sub>2</sub>	Z = H
<b>13</b>	X = Y = H	Z = Bu
<b>14</b>	X = Y = H	Z = CHO
<b>18</b>	X = H	Y = OCH <sub>3</sub> Z = COCH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>

Schéma 5

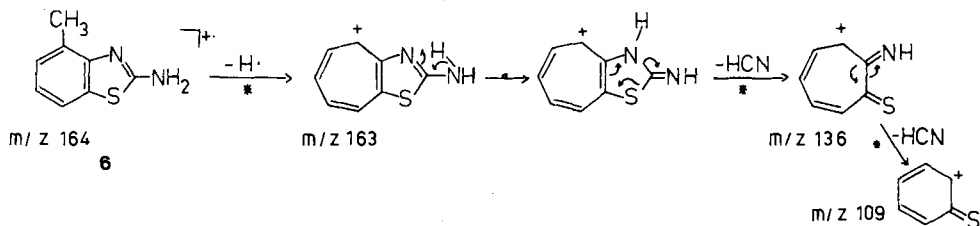
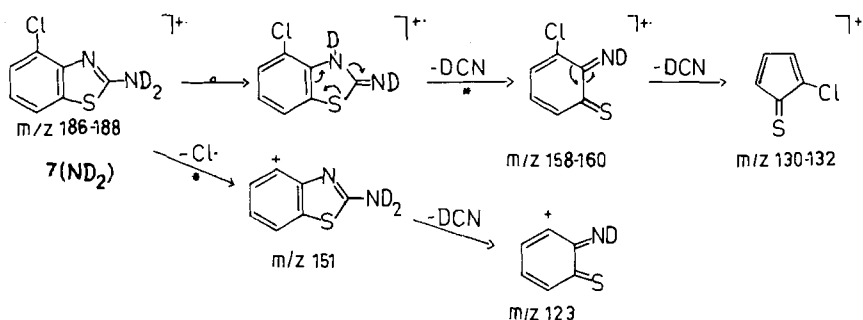


Schéma 6



la même position pour les amino-2- resp. hydroxy-2-benzothiazoles halogénés. L'élimination exclusive d'acide cyanhydrique deutérié avec **7** (ND<sub>2</sub>) indique l'absence de migration d'hydrogène (Schéma 6).

Pour le chloro-5-méthoxy-6-benzothiazole (**9**) on retrouve partiellement la fragmentation de **7**, cependant le chlore en position 5 semble être beaucoup moins facilement éliminable. En effet (Schéma 7), les ions principaux obtenus à partir de l'ion moléculaire par élimination de plusieurs molécules neutres, contiennent encore l'halogène.

Le dinitro-4,6-amino-2-benzothiazole (**10**) présente une particularité due au substituant en position 4, lequel transfère un atome d'oxygène sur l'atome d'azote de l'hétérocycle. Ce dernier subit probablement un réarrangement avant d'éliminer de l'acide cyanique (HOCN). Cette fragmentation, unique à notre connaissance, est confirmée par la présence du pic métastable à  $m/z$  161,7 et conduit au pic de base du spectre ( $m/z$  197).

Le phénylamino-2-benzothiazole (**11**) tout particulièrement, et l'*o*-tolylamino-2-méthyl-4-benzothiazole (**12**) donnent un fragment important à  $(M-1)^+$ . La frag-

mentation classique comportant le transfert d'un proton et l'ouverture de l'hétérocycle conduit ici aux ions à  $m/z$  123 et 137 respectivement.

Pour **11**, l'élimination directe d'acide cyanhydrique pour aboutir à  $m/z$  199 et  $m/z$  198 à partir de  $M^+$  et  $(M-1)^+$  respectivement nous conduit à envisager le transfert du cycle aromatique par un mécanisme à 4 centres (*Schéma 8*).

Pour **12**, on n'observe pas ce transfert de cycle;  $M^+$  reste le pic de base, mais  $(M-1)^+$  est faible. Ceci est sûrement dû au reste tolyle qui augmente d'une part la stabilité du produit et permet, d'autre part, l'élimination d'un radical mercapto qui ne peut avoir lieu pour **11**. L'atome d'hydrogène éliminé n'est pas celui lié à l'azote mais provient du groupe  $\text{CH}_3$ . Avec **12** (ND), on observe toujours, en effet, la perte de  $\text{SH}^\cdot$  accompagnée de la fragmentation habituelle qui montre l'élimination d'acide cyanhydrique deutérié (*Schéma 9*).

Le butylamino-2-benzothiazole (**13**) se caractérise par la transposition de *McLafferty* et l'élimination d'un radical propyle et de propène ( $m/z$  respectivement 150, 163 et 164), ainsi que celle, moins importante, d'éthane. La deutériation montre que le proton de l'azote n'est pas concerné dans les mécanismes conduisant à la formation des ions précités. Pour le *N*-(benzothiazolyl-2)formamide (**14**) la perte de monoxyde de carbone conduit au pic de base à  $m/z$  150 correspondant à l'amino-2-benzothiazole dont la fragmentation est connue [3].

Le cycle pyrrolidinique induit la fragmentation principale du pyrrolidino-2-benzothiazole (**15**) (*Schéma 10*).

La *N,N*-di(benzothiazolyl-2)formamidine (**16**) montre d'une part deux éliminations successives d'acide cyanhydrique et d'autre part une élimination de  $\text{HS}^\cdot$  conduisant à  $m/z$  277. On observe par ailleurs la formation des ions  $m/z$  176 et 161 due aux coupures de liaisons entre les deux restes benzothiazoliques (*Schéma 11*).

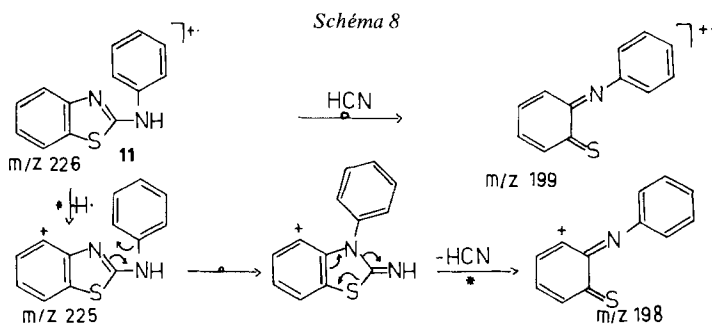
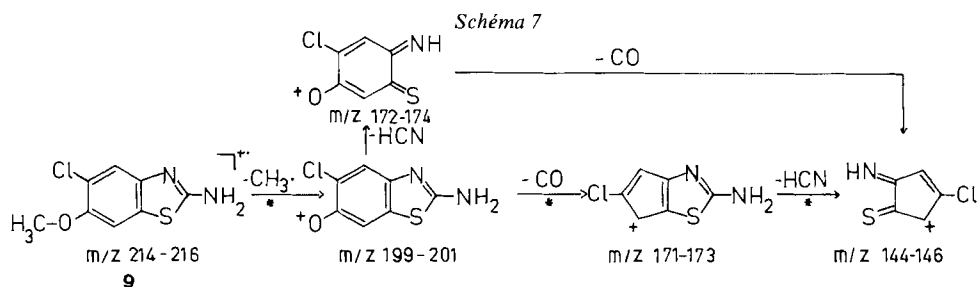


Schéma 9

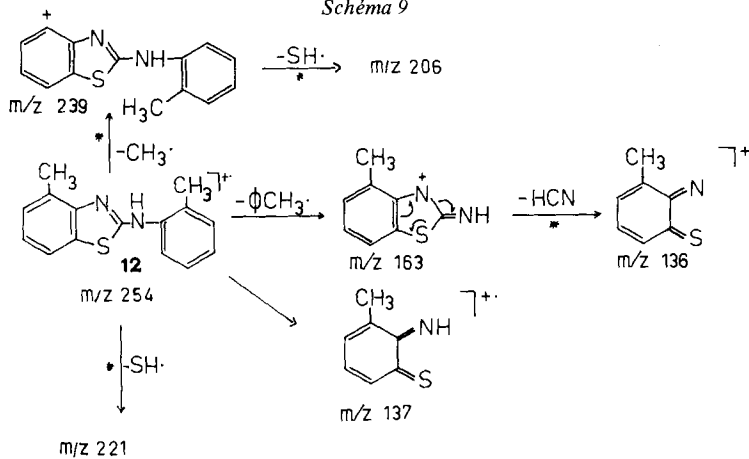


Schéma 10

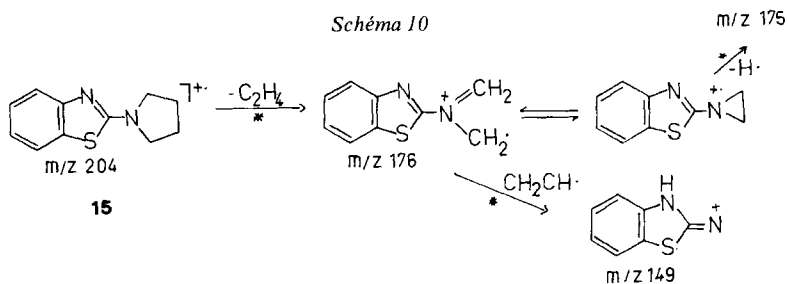


Schéma 11

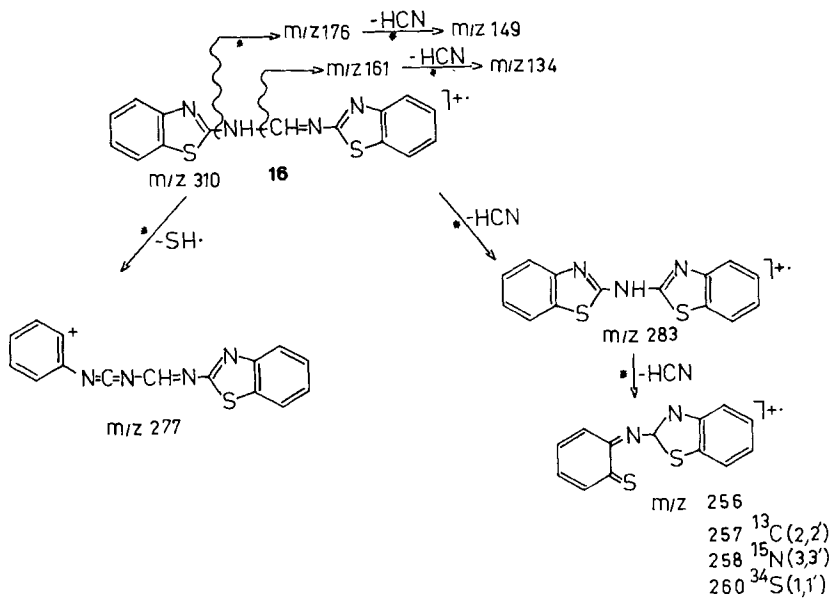
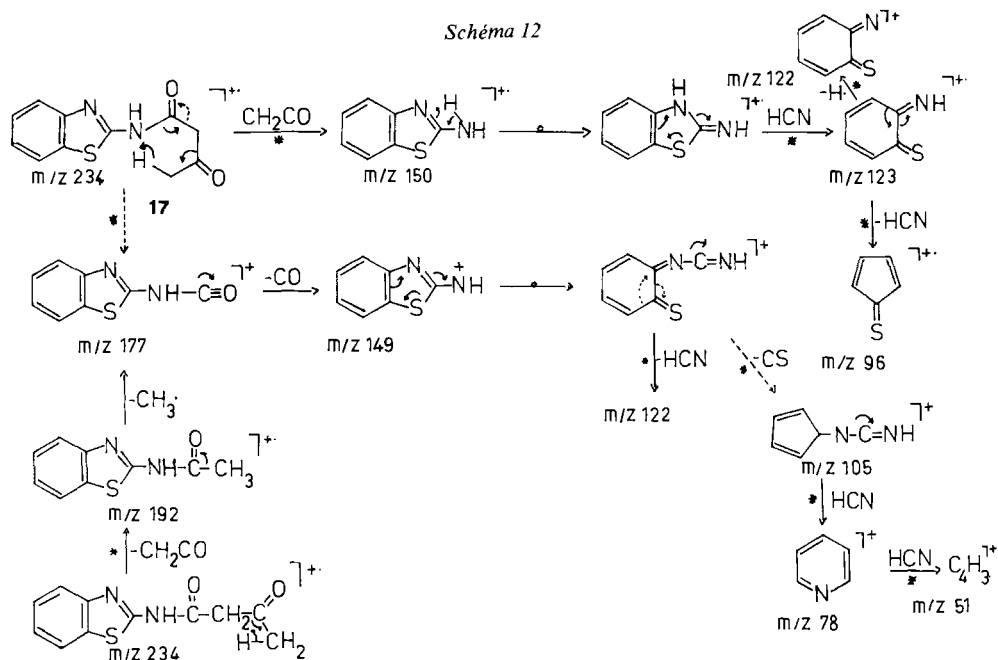




Schéma 12



Ce composé a été marqué au  $^{15}\text{N}$ (3,3<sup>1</sup>),  $^{13}\text{C}$ (2,2<sup>1</sup>),  $^{34}\text{S}$ (1,1<sup>1</sup>). Outre le déplacement de 2 ou 4 unités de masse, en particulier, des ions figurant sur le Schéma 11, ces marquages permettent de préciser que l'azote de l'acide cyanhydrique éliminé à partir de l'ion 283 ne provient pas de l'un des hétérocycles.

Pour les composés **17** et **18**, la fragmentation est dirigée principalement par le reste acétamide. Le principal fragment résulte d'une coupure du type *McLafferty* qui donne respectivement les ions  $m/z$  150 (100%) et 180 (94%). L'élimination de cétène suivie de celle d'un radical méthyle ou la scission en  $\alpha$  de la fonction amide conduisent respectivement aux ions  $m/z$  177 et 207. Dans les deux cas, on observe également une perte d'acétone avec formation des ions  $m/z$  176 et 206 (Schéma 12). Le marquage isotopique  $^{34}\text{S}$ (1),  $^{13}\text{C}$ (2),  $^{15}\text{N}$ (3) du composé **17** engendre les déplacements attendus des fragments observés (Schéma 12).

**Conclusion.** - Les spectres de masse des benzothiazoles substitués étudiés montrent tous un pic moléculaire intense et surtout une série d'ions doublement chargés à  $m/z$ , signe d'une stabilité remarquable qui justifie la fragmentation très variée et qui dépend essentiellement de la nature du substituant, tant sur le noyau aromatique, que sur l'hétérocycle. En effet ce substituant est très rarement éliminé directement sous forme de radical ou de molécule neutre pour aboutir au benzothiazole. Contrairement à ce qui a été fait avec les thiazoles, il ne paraît guère possible de dégager des règles systématiques de fragmentation. On peut toutefois retenir que l'on observe souvent la coupure en  $\beta$  de l'hétérocycle consécutive à la migration du proton du groupe amino.

Nous remercions MM. Les Prof. A. Jacot-Guillarmod et V. Franzen de l'intérêt porté à ce travail, MM. J. P. Berthoud, D. Favre, J.-F. Marrel et S. Vuilleumier pour leur aide technique précieuse.

## Partie expérimentale

**Généralités.** - Les benzothiazoles étudiés ont une pureté supérieure à 98% par titrage potentiométrique au moyen d' $\text{HClO}_4$  0,1N dans  $\text{CH}_3\text{COOH}$  anhydre. Leur qualité a été confirmée par chromatographie sur couche mince (gel de silice Merck 60, F<sub>254</sub>). L' amino-2-chloro-5-méthoxy-6-benzothiazole (9) provient de la collection Lonza SA. La structure de tous les composés a été vérifiée non seulement par SM, mais aussi par IR. et RMN. Les spectres de masse des composés étudiés sont groupés dans le Tableau. Ils ont été enregistrés à 70 eV sur un appareil Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6L par introduction directe; température de la source: généralement 20° inférieure au point de fusion de la substance.

**Synthèses.** - *Alkylamino-2-benzothiazoles*. Préparés par action d'une amine primaire ou secondaire sur le mercapto-2-benzothiazole, en présence de  $\text{SO}_2$  [4]. Composés obtenus par ce procédé: *butylamino-2-benzothiazole* (13) (Rdt. 72%, F. 83-85°), *pyrrolidino-2-benzothiazole* (15) (Rdt. 74%, F. 98-100°).

*N-(Benzothiazolyl-2)-formamide* (14). Mélanger à 0° une solution de 6 g (40 mmol) d' amino-2-benzothiazole dans 75 ml d'éther anhydre avec 8 ml d'anhydride acétoformique [5]. Agiter 12 h à température ambiante. Filtrer. Recrystalliser dans 21 ml de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  et 10 ml d'EtOH. Rdt. 5 g (70%), F. 254-256°.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$  (178,22) Calc. C 53,86 H 3,38 N 15,71% Tr. C 53,91 H 3,40 N 15,60%

*N,N'-Di(benzothiazolyl-2)-formamidine* (16). Chauffer à 100-110°, 7,5 g (50 mmol) d' amino-2-benzothiazole dissous dans 40 ml d'orthoformiate de méthyle. Simultanément distiller quantitativement le MeOH formé. Refroidir à 0°, filtrer et sécher le solide jaune. Rdt. 6,8 g (88%), F. 243-244°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}_2$  (310,40) Calc. C 58,04 H 3,25 N 18,05% Tr. C 57,81 H 3,24 N 17,53%

*Amino-2-nitro-6-benzothiazole* (4). Dissoudre à 0° 1,5 g (10 mmol) d' amino-2-benzothiazole dans 15 g d'acide sulfurique conc. (d 1,84). Ajouter à -10° 0,63 g (10 mmol) de  $\text{HNO}_3$  à 100% (d 1,52). Agiter 1 h à -10° et 2 h à température ambiante. Verser le mélange sur 20 g de glace pilée. Filtrer le sulfate du benzothiazole nitré, le suspendre dans 25 ml d'eau et rendre alcalin par solution de  $\text{NH}_3$  à 25%. Filtrer et sécher. Rdt. 1,9 g (97%), F. 249-251°. ([6], F. 249°).

*Amino-2-dinitro-4,6-benzothiazole* (10). Préparé de la même manière que le dérivé mononitré, mais avec 2 équivalents de  $\text{HNO}_3$  (d 1,52). Recrystallisation dans la pyridine (40 parties). Rdt. 70%, F. 334-335° ([7], F. 334-337°).

*Autres amino-2-benzothiazoles substitués*. Préparés par cyclisation de *N*-arylthiourées ou de *N,N'*-diarylthiourées *o*- ou *p*-substituées au moyen de  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  à 60° [8]. Composés obtenus d'après ce procédé: *amino-2-méthyl-4-benzothiazole* (6) (Rdt. 94%, F. 137-138°), *amino-2-méthoxy-6-benzothiazole* (5) (Rdt. 92%, F. 167-168°), *amino-2-bromo-6-benzothiazole* (8) (Rdt. 73%, F. 208-210°), *amino-2-chloro-4-benzothiazole* (7) (Rdt. 78%, F. 200-202°), *o-tolylamino-2-méthyl-4-benzothiazole* (12) (Rdt. 77%, F. 136-137°), *phénylamino-2-benzothiazole* (11) (Rdt. 81%, F. 159-161°). Les arylthiourées de départ s'obtiennent par méthodes connues [9].

*Hydrazino-2-benzothiazoles* Préparés par transamination à 140° des amino-2-benzothiazoles au moyen d'hydrate d'hydrazine en milieu acide, dans l'éthylène-glycol [10]. On obtient ainsi, l'*hydrazino-2-benzothiazole* (1) (Rdt. 90%, F. 195-197°) et l'*hydrazino-2-méthyl-4-benzothiazole* (2) (Rdt. 80%, F. 170-172°).

*(Benzothiazolyl-2)hydrazono-2-propane* (3). Obtenue par chauffage à reflux d'une solution d'hydrazino-2-benzothiazole (1) dans un mélange éthanol/acétone 1:1, F. 202-204°.

*N-(Benzothiazolyl-2)-acétoacétamide* (17). Dissoudre 2,1 g (14 mmol) d' amino-2-benzothiazole dans 15 ml de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  à 50-60°. Ajouter 1,3 g (14,4 mmol) de dicétène. Chauffer 2 h à 60°. Refroidir à 0° et filtrer. Laver avec  $\text{H}_2\text{O}$ , sécher et recrystalliser dans 100 parties d'EtOH absolu. Rdt. 2,3 g (75%), F. 220-221°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (234,28) Calc. C 56,39 H 4,30 N 11,96% Tr. C 56,28 H 4,44 N 11,97%

*N-(Méthoxy-6-benzothiazolyl-3)-acétoacétamide* (18). Préparé de la même manière que le composé précédent, à partir d' amino-2-méthoxy-6-benzothiazole et de dicétène. Rdt. 80%, F. 206-208°.

*Dérivés marqués sur le cycle thiazolique au  $^{15}\text{N}$ , au  $^{13}\text{C}$  ou au  $^{34}\text{S}$ .* On prépare comme précurseurs:  $\text{Ph-}^{15}\text{NCS}$ ,  $\text{Ph-N}=\text{}^{13}\text{CS}$  et  $\text{Ph-NC}=\text{}^{34}\text{S}$  respectivement à partir d'aniline- $^{15}\text{N}$  et de  $\text{CS}_2$ , d'aniline et de  $^{13}\text{CS}_2$ , d'aniline et de  $\text{C}^{34}\text{S}_2$  selon [11], qu'on transforme en phénylthiourées correspondantes par  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Ces dernières donnent, par cyclisation selon [8], les amino-2-benzothiazoles marqués suivants:  $^{-15}\text{N}(3)$ ,  $^{-13}\text{C}(2)$  et  $^{-34}\text{S}(1)$ . D'après les procédés décrits pour les composés non marqués, on obtient les dérivés suivants marqués sur hétérocycle: **(1)**- $^{15}\text{N}(3)$  (F. 194-196°), **(3)**- $^{15}\text{N}(3)$  (F. 200-220°), **(3)**- $^{34}\text{S}(1)$  (F. 200-202°), **(16)**- $^{15}\text{N}(3,31)$  (F. 253-255°), **(16)**- $^{13}\text{C}(2,21)$  (F. 254-256°), **(16)**- $^{34}\text{S}(1,1)$  (F. 250-252°), **(17)**- $^{15}\text{N}(3)$  (F. 217-220°), **(18)**- $^{13}\text{C}(2)$  (F. 219-221°), **(17)**- $^{34}\text{S}(1)$  (F. 220-221°) et **(1)**- $^{34}\text{S}(1)$  (F. 194-196°).

*Deutériation.* Le composé dissous dans une quantité minimale de  $\text{CHCl}_3$  est agité 2 h avec  $\text{D}_2\text{O}$  à température ambiante sous atmosphère inerte. L'opération est répétée 2 à 3 fois en remplaçant chaque fois  $\text{D}_2\text{O}$ . La couche organique est enfin séparée et le solvant évaporé. Le produit obtenu est analysé directement par SM. Les taux de deutériation obtenus varient entre 70 et 80%.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. Tabacchi, *Helv.* 57, 324 (1974).
- [2] B. J. Millard & A. F. Temple, *Organic Mass Spectrometry* 1, 285 (1968).
- [3] H. Ogura, S. Sugimoto & T. Itoh, *Organic Mass Spectrometry* 3, 1341 (1970).
- [4] D. Pawellek & K. Wedemeyer, *Ger. Offen.* 2.060.197 (1972); *Chem. Abstr.* 77, 114392z (1972).
- [5] L. F. Fieser & M. Fieser, «Reagents for Organic Synthesis», Vol. 1, p. 4; J. Wiley, New York 1967.
- [6] J. Teppema & L. B. Sebrell, *J. Amer. chem. Soc.* 49, 1779 (1927).
- [7] J. W. Dehn, R. Eltonhead & R. A. Pizzarello, *US. Pat.* 3.057.848 (1962); *Chem. Abstr.* 58, 10332b (1963).
- [8] R. Fuchs, *Ger. Offen.* 2.601.700 (1976); *Chem. Abstr.* 85, 143090v (1976).
- [9] «Methoden der Organischen Chemie» (Houben-Weyl), Vol. 9, p. 884; Georg Thieme, Stuttgart 1955.
- [10] C. J. Barnett, *Ger. Offen.* 2.350.875 (1974); *Chem. Abstr.* 81, 13492j (1974).
- [11] F. B. Dains, R. Q. Brewster & C. P. Olander, *Org. Synth. Col.*, Vol. I, 2nd Ed., 447 (1961).