

Etude du mécanisme de la réaction de Hantzsch des thiazoles.

I. Mise en évidence et détermination des produits intermédiaires et de dégradation

A. Babadjamian* et J. Metzger

Institut de Pétrochimie et de Synthèse Organique Industrielle Université de Droit d'Economie et des Sciences
Centre de Saint-Jérôme, Rue Henri Poincaré, 13013 MARSEILLE - FRANCE

et

M. Chanon

Ecole Normale Supérieure, 43 Bd de la Liberté, Le Bardo, TUNIS - TUNISIE

Reçu le 4 décembre 1974

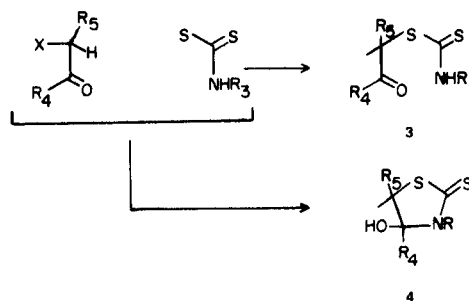
Dans certaines conditions, la réaction de Hantzsch, des cétones α halogénées avec les thioamides, conduit à des intermédiaires isolables. Leur structure, thioimidate ouverte ou cyclique, déterminée principalement à l'aide de la RMN, dépend de la nature des substituants. La deshydratation de ces intermédiaires produit, à côté des thiazoles attendus, des composés de dégradation que nous avons déterminés et isolés dans certains cas. Ces composés sont selon les cas des α mercaptocétones et des thioesters α cétoniques issus de l'hydrolyse de la fonction thioimidate.

La réaction de Hantzsch conduit aux dérivés thiazoliques par action d'un thioamide, de la thiourée ou d'un dithiocarbamate sur un composé α halocarbonylé (1b). Bien qu'il soit admis que la réaction procède par étapes distinctes, la description dans la littérature des produits intermédiaires est rare. L'existence et la détermination de produits secondaires n'ont jamais été reportées.

En conduisant la réaction à basse température, il a été signalé quelques cas d'isolement d'intermédiaires (2). Ces substances caractérisées uniquement par l'analyse élémentaire (avant l'avènement des méthodes spectroscopiques) étaient considérées comme des thioéthers α cétoniques ouverts (3).

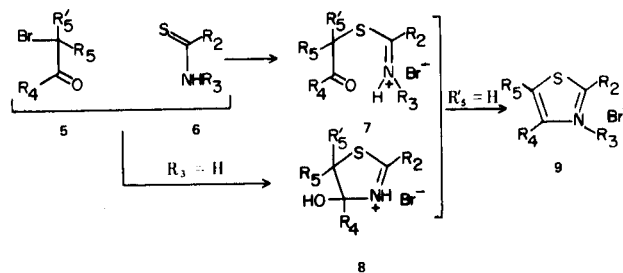
Dans une série de publications Shchukina et Coll. (4-6) font état de l'isolement de composés intermédiaires issus de la réaction de cétones α halogénées avec divers thioamides ou thiourées. Ils en établissent la structure par voie spectroscopique et chimique. Depuis la publication de ces travaux, d'autres intermédiaires ont été isolés pour des réactions analogues (7). Notons que, dans chacun des cas (3-7), on isole un seul intermédiaire qui peut être soit un thioéther α -cétonique soit une hydroxy-4 Δ_2 thiazoline. De la même manière, quand le nucléophile opposé au carbonyle α halogéné est un dithiocarbamate, on isole un composé (8) qui peut être soit acyclique 3 (9), soit cyclique 4 (9, 10) (Schéma 1).

Schéma 1



Dans le présent travail, la réaction de thioamides aliphatiques 6 avec des aldéhydes et cétones α -halogénés 5 nous a conduit, dans les conditions opératoires que nous avons précisées par ailleurs (12) à un intermédiaire 7 ou 8 que nous isolons dans tous les cas sous forme d'halohydrate (Schéma 2).

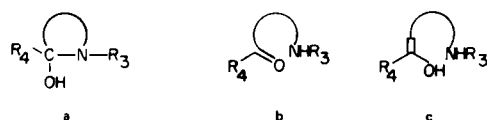
Schéma 2



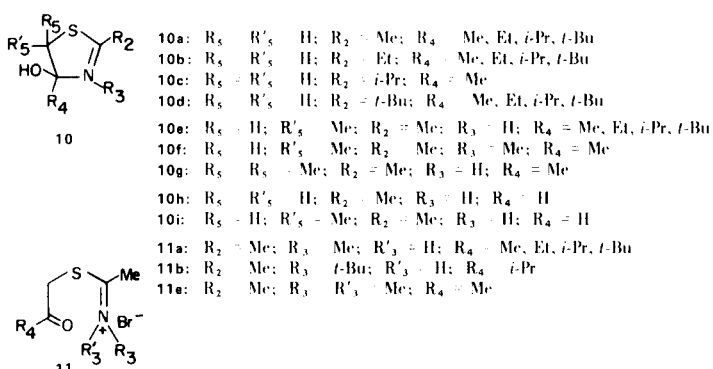
Ces sels, relativement stables en milieu neutre, peuvent se déshydrater en sel de thiazolium **9** par traitement en milieu acide (11-13). Ce traitement conduit la plupart du temps à la formation de quantités plus ou moins importantes de produits secondaires que nous avons déterminés et dont nous parlerons après l'étude structurale de nos intermédiaires.

A. Structure des composés intermédiaires

Des exemples rapportés par la littérature, il ressort que la structure réelle des intermédiaires dépend essentiellement des substituants présents sur le cycle: des substituants volumineux en position -3 (R_3) et -4 (R_4) du cycle favorisent une structure ouverte **b** (14) alors que le substituant sur la position 5 favorise une structure fermée **a** (9b).



Les résultats structuraux que nous obtenons à partir des données IR et RMN (rassemblées dans les tableaux 1,2,3.) des intermédiaires **10**, **11**, vont dans le sens de cette remarque.



1. Cas des intermédiaires acycliques **11**

Les spectres IR et RMN des composés des tableaux 1 et 2 se différencient nettement de ceux des composés du tableau 3 caractérisés en IR, dans la région 1700 cm^{-1} , par une absorption intense, en raison de la présence du groupement carbonyle, ce qui semble exclure la structure **c**. Nous avons vérifié, pour les composés des tableaux 1 et 2, l'absence de cette bande aussi bien à l'état solide qu'en solution. Par contre, on relève, autour de 3900 cm^{-1} , une large bande correspondant à la vibration d'élongation $\nu(\text{OH})$ asso. du groupe hydroxyle. Ces observations sont en faveur d'une structure cétonique **b** des composés **11** et hydroxythiazoline **a** pour les autres. Les preuves structurales les plus convaincantes sont apportées par la spectrographie de RMN.

a) Effet du groupe carbonyle

Le spectre de RMN de l'intermédiaire ouvert **11c**. Montre que le groupement carbonyle, quand il est présent (tableau 3), exerce un net effet de démasquage tant sur le groupe en α (position 5) que sur celui porté par le carbone fonctionnel (R_4). Ainsi, dans une structure acyclique, les signaux relatifs à ces groupes sont situés vers les champs plus faibles que dans le cas où les mêmes groupes appartiennent à une structure cyclique, comme on l'observe par exemple dans la série des hydroxy-4 thiazolidinethiones-2 (15).

b) Effet du groupe thioimidate

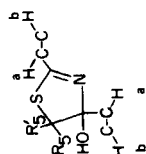
Les composés du tableau 3 présentent, dans le chloroforme, vers 3,25 ppm et entre 2,5 et 3 ppm, un doublet d'intégration 3 ($J = 5$ cps) et un singulet relatif à 3 protons. Ces absorptions montrent une structure fine non résolvable dans le solvant: les déplacements chimiques sont très proches de ceux observés pour les sels d'immonium (16) et sont attribuables au groupe *N*-méthyl acétimmonium. Dans ce cas, le doublet ($J = 5$ cps), non observé pour les dérivés **11c** et **11b**, est dû au couplage entre le proton acide sur l'azote et le groupe *N*-méthyl (17); l'échange du proton, soit avec le solvant, soit avec le carbonyle, est suffisamment lent pour permettre l'observation de ce couplage. La valeur de la constante est du même ordre de grandeur que celles que l'on observe pour les bases de Schiff (18).

L'addition d'une goutte de pyridine à la solution provoque la coalescence du doublet, l'échange du proton acide avec la base étant alors suffisamment rapide. Dans l'eau lourde ou le DMSO-d_6 , il y a apparition, à la place du doublet, d'un singulet (3H) vraisemblablement dû à l'action conjuguée d'un échange accéléré et d'une deutériation du proton acide. Toutefois, les signaux montrent une structure fine (absente pour le composé (**11b**) sous forme de quadruplet ($J = 1,0$ cps) qui ne peut provenir que d'un couplage homoallylique entre les groupes méthyle (16b, 17, 18b).

La constante de couplage peut constituer un critère intéressant pour la caractérisation de la fonction imine et sa valeur, comprise entre 0,7 et 1,4 cps, donne des renseignements sur la nature de l'isomérisation *cis-trans* des groupes situés sur la double liaison carbone-azote avec $J_{cis} < J_{trans}$ (17). Dans quelques cas, une chélation peut entraîner une isomérisation en *cis* des substituants de la double liaison carbone-azote. Cette isomérisation se traduit par une faible constante de couplage: $J \approx 0,7$ cps (18a). Pour nos composés, nous n'avons jamais observé, à la température ordinaire, des signaux attribuables à une isomérisation *cis-trans* autour de la fonction thioimidate. D'autre part, la valeur $J = 1$ cps des constantes de couplage ne nous permet pas de conclure à une éventuelle chélation

Tableau I

Données de RMN (a) et IR (b) des composés intermédiaires 10.

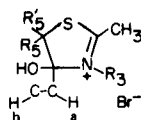


Composés No.	R ₂	Substituants		R ₂		R ₄		Position 5		OH ca (c)	IR cm ⁻¹ ν OH ν CN
		R ₄	R ₅	R'S	a (c)	b (c)	R ₅ (c)	R'S (c)			
10 a ₁	Me	Me	H	H	S 2,13				S 3,26	5,04	3230 1620
10 a ₂	Me	Et	H	H	S 1,40		T 1,15 (7,5)	S 3,25	S 3,25	5,48	3200 1610
10 a ₃	Me	i-Pr	H	H	S 2,13		D 0,95 (6,4)	D 3,34	D 3,06 (11,6)	4,80	3150 1620
10 a ₄	Me	t-Bu	H	H	S 2,15		S 0,99	D 3,54	D 3,06 (11,9)	4,44	3240 1620
10 b ₁	Et	Me	H	H	Q 2,45	T 1,15 (6,4)		D 3,26	D 3,18 (11,6)	5,83	3190 1620
10 b ₂	Et	Et	H	H	Q 1,82	T 0,90 (7,6)	T 1,15 (7,4)	D 3,29	D 3,16 (11,6)	3,76	3190 1610
10 b ₃	Et	i-Pr	H	H	Q 2,48	T 1,16 (7,5)	D 0,98 (6,8)	D 3,30	D 3,04 (11,6)	5,25	3200 1620
10 b ₄	Et	t-Bu	H	H	Q 2,46	T 1,15 (7,6)	S 0,97	D 3,54	D 3,02 (11,9)	4,30	3230 1620
10 c	i-Pr	Me	H	H	H 2,71	D 1,15 (6,8)		S 3,20	S 3,20	5,00	
10 d ₁	t-Bu	Me	H	H	S 1,43	S 1,16		S 3,15	S 3,15	5,30	3200 1600
10 d ₂	t-Bu	Et	H	H	Q 1,81	S 1,21	T 0,89 (7,5)	D 3,24	D 3,11 (11,7)	5,25	3200 1620
10 d ₃	t-Bu	i-Pr	H	H	S 1,21	S 1,21	D 0,98 (7,0)	D 3,28	D 3,02 (11,7)	4,58	3220 1620
10 d ₄	t-Bu	t-Bu	H	H	S 1,19	S 1,19	S 0,96	D 3,46	D 3,02 (11,9)	3,98	1620
10 e ₁	Me	Me	H	Me	S 2,12		[S 1,33 S 1,47]	Q 3,70	D 1,33 (7,0)		3180 1600
10 e ₂	Me	Et	H	Me	S 2,15		Q 1,72	Q 3,65	D 1,32 (6,6)		
10 e ₃	Me	i-Pr	H	Me	S 2,37		T 0,95 (7,0)	Q 4,30	D 1,40 (5,7)		3180 1630
10 e ₄	Me	t-Bu	H	Me	S 2,37	S 0,95		Q 4,30	D 1,40 (5,7)		

(a) H. A. 100, Acétone deutériée, TMS interne. (b) Perkin Elmer modèle 337, tétrachlorure de carbone. (c) Multiplicité (s singulet, D doublet, Q quadruplet, H septuplet) δ en ppm, J en Hz.

Tableau 2

Données de RMN (a) des composés intermédiaires 10

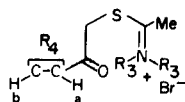


Composé No.	Substituants					R ₂ (c)	R ₃ (c)	R ₄ (c)		Position 5	
	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R' ₅			a	b	R ₅	R' ₅
10 e ₁	Me	H	Me	H	Me	S 2,65		(b) [S 1,71 S 1,60		Q 4,28	D 1,40 (6,7)
10 e ₂	Et	H	Me	H	Me	S 2,65		Q 1,95	T 0,90 (7,9)	Q 4,24	D 1,38 (6,7)
10 e ₃	<i>i</i> -Pr	H	Me	H	Me	S 2,65		H 2,20	D 0,98 (6,5)	Q 4,30	D 1,40 (5,7)
10 e ₄	<i>t</i> -Bu	H	Me	H	Me	S 2,65			S 1,00	Q 4,45	D 1,31 (6,7)
10 f (d)	Me	Me	Me	H	Me	S 2,70	S 3,41	(b) [S 1,68 S 1,50		Q 4,17	D 1,46 (7,0)
10 g (e)	Me	H	Me	Me	Me	S 2,65		S 1,68		S 1,57	S 1,57

(a) HA 100, Acétone deutériée, TMS interne. (b) Deux distéréoisomères. (c) Multiplicité (S singulet, D doublet, Q quadruplet, H septuplet) δ en ppm, J en Hz. (d) A 60, D₂O. (e) A 60, DMSO-d₆, TMS interne.

Tableau 3

Données de RMN (a) et IR (b) des intermédiaires 11



Composés No.	Substituants				R ₂ (c)	R ₃ (c)	R ₄ (c)		R ₅ = R' ₅	IR cm ⁻¹	
	R ₂	R ₃	R' ₃	R ₄			a	b		ν CO	ν CN
11 a ₁	Me	Me	H	Me	S 2,93	D 3,27 (5)	S 2,44	T 1,1 (7,0)	S 4,82	1720	1620
11 a ₂	Me	Me	H	Et	S 2,92	D 3,25 (5)	Q 2,73	T 1,11 (7,0)	S 4,72	1700	1610
11 a ₃	Me	Me	H	<i>i</i> -Pr	S 2,94	D 3,25 (5)	H 2,96	D 1,20 (7,0)	S 4,83	1700	1620
11 a ₄	Me	Me	H	<i>t</i> -Bu	S 2,96	3,23		S 1,25	S 4,78	1700	1620
11 b	Me	<i>t</i> -Bu	H	<i>i</i> -Pr	S 3,11	S 1,68	H 2,95	D 1,21 (7,0)	S 4,90		
11 c	Me	Me	Me	Me	S 2,57	S 3,65	S 2,45		S 4,12		

(a) A 60, DMSO-d₆, TMS interne. (b) Perkin Elmer modèle 337. (c) Multiplicité (S singulet, D doublet, Q quadruplet, H septuplet) δ en ppm, J en Hz.

dans les composés 11, malgré l'existence de fortes liaisons hydrogène révélées par la spectrographie infra-rouge: ν NH = 2700 cm⁻¹ (19).

2. Cas des intermédiaires cycliques 10a-d.

La structure des composés du tableau 1 a été établie à l'aide de la spectroscopie IR et RMN. Dans les spectres IR, l'absence d'absorption ν (C=O) et ν (NH), la présence des bandes ν (OH) ass. autour de 3200 cm⁻¹, suggèrent, pour ces substances, une structure hydroxythiazoline (a).

Dans cette optique, la spectroscopie de RMN laisse prévoir, pour les dérivés 10a-d une non équivalence magnétique des protons, en position 5 comme en série Δ_4 thiazolinethione-2 (15). Il apparaît, effectivement dans les spectres un quadruplet entre 3 et 3,50 ppm de type AB que nous avons calculé de la manière habituelle (20). Cette caractéristique permet une facile différenciation des composés 10 de ceux à structure chaîne 11 dont les protons en α du carbonyle et du soufre résonnent vers les champs plus faibles et sous la forme d'un singulet.

Par ailleurs, pour les dérivés **10a,b,d** ($R_4 = i\text{-Pr}$), il existe une non équivalence magnétique des groupes méthyle (deux doublets d'intégration 6) dûe à la proximité immédiate d'un centre asymétrique (21-23). Ce phénomène permet la différenciation d'une structure cyclique d'avec une structure chaîne.

3. Cas des intermédiaires cycliques **10e-g**.

Pour ceux-ci, la présence en IR vers 3150 cm^{-1} d'une bande $\nu(\text{OH})$ ass., l'absence d'absorption carbonyle, suggèrent une structure cyclique confirmée par la spectroscopie de RMN. Le déplacement chimique du méthyle en position 2, vers 2,65 ppm, inférieur de 0,3 ppm à celui du C-Me imidique des composés **11**, est en accord avec le déplacement du méthyle en 2 des hydroxythiazolines **10a-d**. Par ailleurs, l'existence de 2 carbones asymétriques dans **10a** et **10b** ($R_5 = \text{Me}$) implique une diastéréoisomérisie que nous détectons effectivement dans les spectres de RMN.

B. Structure des composés de dégradation

L'isolement des produits intermédiaires se fait en milieu anhydre avec des rendements de l'ordre de 90%. Nous avons vérifié à l'aide de la chromatographie sur couche mince que les résidus de la réaction ne contenaient que les produits de départ non modifiés. Il faut donc envisager la formation de produits secondaires au stade suivant: la déshydratation en milieu acide. Nous avons tenté de mettre en évidence à partir d'intermédiaires soit cycliques soit acycliques, l'éventuelle formation de ces composés, dans les conditions les plus douces possibles. Cette partie sera discutée dans le mémoire suivant.

Nous avons utilisé la technique de RMN pour suivre l'évolution des solutions (cas des produits **10a**: $R_4 = \text{Me}$ et $t\text{-Bu}$ et **11a**: $R_4 = \text{Me}$). Dans certains cas, il a été nécessaire de séparer les produits réactionnels principaux (produit **11b**) par chromatographie préparative sur couche mince.

1. A partir d'un intermédiaire cyclique

Le spectre de RMN des solutions dans l'acétone deutériée de la diméthyl-2,4 hydroxy-4 et la tertibutyl-4 méthyl-2 hydroxy-4 Δ_2 thiazoline, ne montrent que la présence des seuls produits de départ. Environ une heure

après l'addition de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique, ils révèlent la présence de trois composés (fig. 1): la Δ_2 thiazoline de départ, le thiazole attendu et un troisième produit dont les déplacements chimiques sont rapportés dans le tableau 4. Nous avons vérifié qu'en fin de réaction il n'y avait pas de produit autre que **12**.

Les valeurs observées se rapprochent de celles mesurées pour les composés **11** (tableau 3) et sont compatibles avec une structure **12** $R_4 = \text{Me}$, $t\text{-Bu}$. Une confirmation de cette structure a été apportée par la synthèse d'un dérivé authentique (pour $R_4 = \text{Me}$, $t\text{-Bu}$) par action du thioacétate de sodium sur la pinacolone bromée (tableau 4).

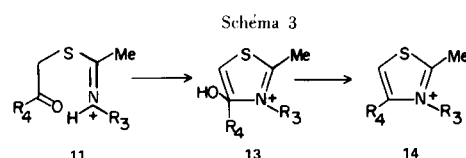
1. A partir d'un intermédiaire acyclique

Les composés de structure **11** $R'_3 = \text{H}$ donnent, en solution et suivant les conditions expérimentales, une réaction de cyclisation suivie d'une déshydratation (Schéma 3).

Ces réactions ont été analysées par RMN dans les conditions suivantes: $R_4 = R_3 = \text{Me}$ (**11a₁**), solvant: DMSO- d_6 sans catalyseur à température ambiante.

$R_4 = i\text{-Pr}$ $R_3 = \text{Me}$ (**11a₃**), solvant deutérochloroforme à température ambiante en présence de quelques gouttes de pyridine comme catalyseur.

$R_4 = i\text{-Pr}$ $R_3 = t\text{-Bu}$ (**11b**), solvant eau lourde à température ambiante en présence de pyridine.

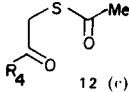


a) Cas de **11a₁** et **11a₃**

Le composé **11a₁** évolue suivant le schéma 3 alors que pour **11a₃** il est nécessaire d'ajouter un catalyseur basique, tel que la pyridine, pour avoir une évolution sensible. A côté des produits attendus, nous observons la formation de **12** déjà mis en évidence à partir d'un dérivé cyclique. Dans le cas de **11a₁**, il y a, en outre, formation de *N*-méthyl acétamide (singulet à $\delta = 1,85$ (3H) et 2,57 (3H) et d'acide acétique (singulet à $\delta = 2,10$) identifiés à partir des spectres de RMN d'échantillons authentiques.

Tableau 4

Déplacements chimiques des composés **12**

R_2	R_4	R_2	R_4	5CH_2	
Me	Me	(S) 2,40 (3H) (b)	(S) 2,20 (3H)	(S) 3,78 (2H)	
Me	$t\text{-Bu}$	(S) 1,20 (3H)	(S) 2,31 (9H)	(S) 4,00 (2H)	
Me	$t\text{-Bu}$ (a)	(S) 1,18 (3H)	(S) 2,30 (9H)	(S) 4,02 (2H)	

(a) Produit synthétisé. (b) Signal masqué par une absorption du thiazole. (c) A 60, Acétone deutériée, δ en ppm/TMS.

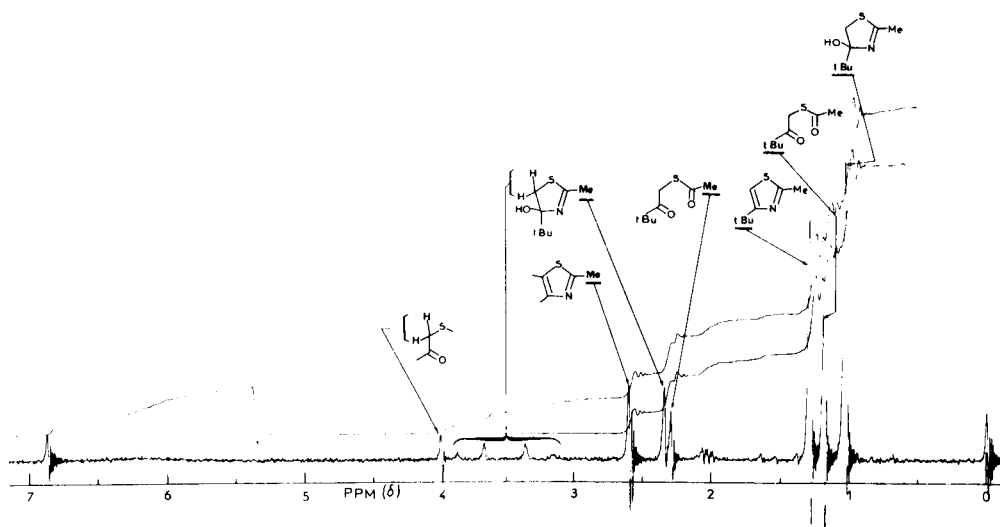
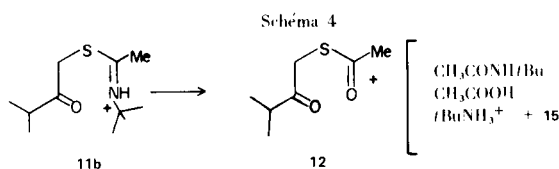


fig. 1: Déshydratation d'une solution, acidifiée, de tertibutyl-4 méthyl-2 hydroxy-4 Δ_2 thiazoline (A60, Acétone deutériée).

b) Cas de 11b

Dans ce cas, nous n'avons pas noté, à la température ambiante, de changement notable dans les spectres de RMN, même sur des solutions contenant de la pyridine. Nous avons porté une solution aqueuse de 11b (pH 2), schéma 4, à ébullition pendant 48 h, puis extrait les produits formés. La phase aqueuse contient la tertio-



butylamine sous forme de sel. Dans la phase organique, nous avons identifié par RMN le *N*-tertibutyl acétamide ainsi que l'acide acétique. En outre, la chromatographie préparative sur couche mince, nous a permis de mettre en évidence deux autres composés dont l'un est le thiolester 12 $R_4 = i\text{-Pr}$ identifié par RMN et spectrographie de masse.

Quand au second composé 15 de masse moléculaire 236, mesurée par cryométrie (24 a), l'analyse élémentaire indique la présence de soufre et d'oxygène. Le spectre de masse donne un pic moléculaire dont la masse exacte mesurée est de 218,079 g (24 b) correspondant à la formule brute $C_{10}H_{18}OS_2$.

L'analyse élémentaire est en accord avec cette formule. Le spectre de RMN présente deux doublets, $\delta = 1,10$ et 1,05; $J \approx 7$ (6H), caractéristiques d'un groupe isopropyle adjacent à un carbone asymétrique, un quadruplet de type

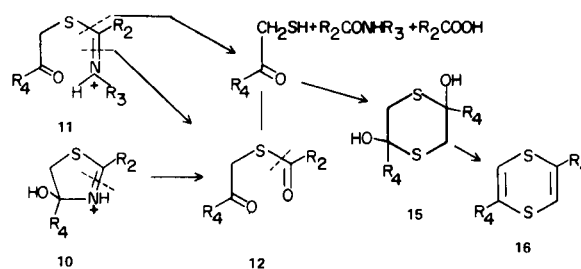
AB, $\delta = 3,52$ et 3,25; $J_{ab} = 9,6$ cps pour deux protons non équivalents faisant partie d'un cycle, un septuplet à $\delta = 2,45$ ppm.

L'ensemble des résultats suggère une structure cyclique symétrique compatible avec celle du diisopropyl-2,5 dihydroxy-2,5 dithiane-1,4 15.

c) Discussion

A la réaction de cyclisation-déshydratation attendue, se superpose une réaction parasite dont le siège est la fonction thioimide cyclique ou acyclique (schéma 5).

Schéma 5



Effectivement, l'hydrolyse des esters thioimidiques conduit aux thiolesters (25). Il est, d'autre part, possible d'isoler des amides dans certaines conditions (26). Suivant les conditions d'acidité et de température, le thiolester 12 est susceptible de fournir l'amercaptocetone dont la thiocétalisation réciproque donne naissance au dithiane-1 15 (27) déshydratable en dithiène 16 (28).

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Préparation des produits intermédiaires

Ces composés ont été préparés au moyen de la méthode 2 décrite dans la référence 12.

2. Les produits de dégradation

On porte une solution aqueuse de **11b** à pH 2 puis à reflux pendant 48 h. La solution est ensuite extraite avec de l'éther éthylique. L'extrait concentré sous vide est passé en chromatographie préparative sur plaques.

Remerciements.

Nous remercions Mesdames G. Vernin et M. Meyer pour leur collaboration respectivement dans la partie chromatographique et cryométrique de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- (1a) A. Hantzsch, *Ann. Chem.*, **250**, 257 (1889); (b) R. H. Wiley, D. C. England et L. C. Berch dans Adams, *Organic Reactions*, tome 6, Editions Wiley, 1951, p. 367.
- (2) J. M. Sprague et A. H. Land dans Elderfield, tome 5, Editions Wiley, 1957, p. 484.
- (3) A. R. Todd, F. Bergel et Karimullah, *Ber.*, 1936, **69B**, 217.
- (4) P. M. Kochergin et M. N. Shchukina, *J. Gen. Chem. (USSR)*, **26**, 483 (1956).
- (5) P. M. Kochergin et M. N. Shchukina, *ibid.*, **26**, 3233 (1956).
- (6a) K. M. Murav'eva et M. N. Shchukina, *Zh. Obshch. Khim.*, **30**, 2327 (1960); *Chem. Abstr.*, **55**, 937a (1961); (b) K. M. Murav'eva et M. N. Shchukina, *ibid.*, **30**, 2334 (1960); *Chem. Abstr.*, **55**, 9376a (1961); (c) K. M. Murav'eva et M. N. Shchukina, *ibid.*, **30**, 2340 (1960); *Chem. Abstr.*, **55**, 9377b (1961); (d) K. M. Murav'eva et M. N. Shchukina, *ibid.*, **30**, 2344 (1960); *Chem. Abstr.*, **55**, 9377e (1961); (e) K. M. Murav'eva et M. N. Shchukina, *Dokl. Akad. Nauk, SSSR*, **126**, 1274 (1959).
- (7a) A. Takamizawa, K. Hirai, T. Ishiba et Y. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull. Japan*, **15**, 731, (1967); (b) B. M. Regan, F. T. Galysh et R. N. Morris, *J. Med. Chem.*, **10**, 649 (1967); (c) A. E. Alper et A. Taurins, *Can. J. Chem.*, **45**, 2903 (1967); (d) A. Babadjamian, M. Chanon et J. Metzger, *C. R. Acad. Sci. Ser. C.*, **267**, 918 (1968); (e) R. S. Egan, J. Tadanier, D. L. Garmaise et A. P. Gaunce, *J. Org. Chem.*, **33**, 4422 (1968).
- (8a) R. A. Mathes et A. J. Beber, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1451 (1948); (b) T. G. Levi, *Gazz. Chim. Ital.*, **61**, 719 (1931); (c) T. Ubaldini et A. Fiorenza, *ibid.*, **73**, 169 (1943).
- (9a) W. J. Humphlett et R. W. Lamon, *J. Org. Chem.*, **29**, (1964); (b) M. Chanon et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim.*, 2842 (1968).
- (10) H. Hirano, *J. Pharm. Soc. Japan*, **75**, 244 et 249 (1955).
- (11) F. E. Hooper et T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 470 (1934).
- (12) C. Roussel, A. Babadjamian, M. Chanon et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim.*, 1087 (1971).
- (13) G. G. Hazen et D. W. Rosenberg, *J. Org. Chem.*, **29**, 1930 (1964).
- (14) R. W. Lamon, W. J. Humphlett et W. P. Blum, *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 349 (1967).
- (15) M. Chanon et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim.*, 2855 (1967).
- (16a) P. Bravo, G. Gaudiano, P. P. Pontier et A. Umami-Ronchi, *Tetrahedron*, **26**, 1315 (1970); (b) N. J. Leonard et J. V. Paukstelis, *J. Org. Chem.*, **28**, 3021 (1963).
- (17) G. A. Olah et P. Kreienbuhl, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4756 (1967).
- (18a) G. O. Dudek, *ibid.*, **85**, 694 (1963); (b) A. F. Mc Donagh et H. E. Smith, *J. Org. Chem.*, **33**, 8 (1968).
- (19) K. J. Morgan, *J. Chem. Soc.*, 2151 (1961).
- (20) R. H. Bible, *Interpretation of NMR Spectra*, an empirical approach, Editeur Plenum Press, New York, 1965, p. 83.
- (21) C. Van der Viles, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **84**, 1289 (1965).
- (22) N. Y. Bowman, de Rice et B. R. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4477 (1965).
- (23) H. J. Jacobsen, P. Madsen, S. O. Lawesson, *Tetrahedron*, **22**, 1851 (1966) et références citées.
- (24a) R. H. Hortigan et J. B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 709 (1945); (b) La différence (18g) entre la masse moléculaire et la masse correspondant au pic moléculaire ne peut provenir que de la déshydratation de l'échantillon lors de son introduction dans la source chaude.
- (25a) R. H. Hortigan et J. B. Cloke, *ibid.*, **67**, 709 (1945); (b) P. Chabrier, S. H. Renard, K. Swarzewska, *Bull. Soc. Chim.*, 1167 (1950).
- (26) B. Bottcher, F. Bauer, *Ann. Chem.*, **568**, 218 (1950).
- (27) F. Asinger et H. Offermanns, *Angew. Chem.*, **79**, 953 (1967).
- (28) R. H. Baker et C. Barkenbus, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 262 (1936).

English Summary.

The Hantzsch thiazole synthesis from α -haloketones and thioamides, proceeds *via* intermediates that can be isolated under certain conditions. These have been identified, mainly by nmr spectroscopy, as thioimidate derivatives. The chain or cyclic structures of these compounds depend upon the nature of the substituents. Their dehydration gives together with the expected thiazole, secondary products which have also been isolated and identified as α -mercaptoketones and α -ketothioesters.