

Etude du mécanisme de la réaction de Hantzsch des thiazoles. II.
Première étape: Action des cétones- α halogénées sur les thioamides

A. Babadjamian*, R. Gallo 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

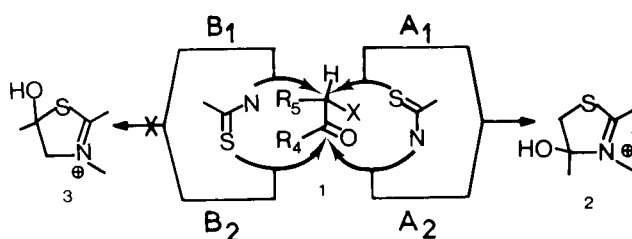
Reçu le 4 novembre 1975

L'étude du mécanisme de la réaction d'hétérocyclisation de Hantzsch est abordée. Le comportement des cétones- α halogénées est un exemple de réactivité ambivalente. Nous montrons, à l'aide de mesures cinétiques et de données de la littérature, que l'interaction des cétones- α halogénées avec les thioamides, débute par la substitution directe de l'atome d'halogène par l'atome de soufre.

J. Heterocyclic Chem., 13, 1205 (1976).

Il existe peu de travaux quantitatifs sur le mécanisme de la réaction de Hantzsch (1), qui n'a fait l'objet, jusqu'ici, d'aucune étude cinétique. Il ressort, des nombreuses spéculations auxquelles il a donné lieu (2), que les auteurs sont partagés quant au mode d'attaque de la première étape. Effectivement une cétone (ou aldéhyde) α halogénée 1 est susceptible de présenter, vis à vis d'un réactif nucléophile, plusieurs points d'attaque (3) parmi lesquels deux centres électrophiles intéressent cette réaction (Schéma 1):

Schéma 1



soit le carbone porteur de l'halogène soit le carbone du groupe carbonyle. Dans la présente réaction, la molécule (thiourée, dithiocarbamate, thioamide) contient deux sites nucléophiles pouvant conduire, en principe, dans

l'exemple précis d'un thioamide, soit à une hydroxy-4 Δ_2 thiazoline (2) (via A_1 ou A_2), soit à une hydroxy-5 Δ_2 thiazoline (3) (via B_1 ou B_2). Or les réactions d'alkylation des thioamides en esters imidothioliques font intervenir généralement l'atome de soufre (4,5). Toutefois des exemples de *N*-alkylation sont connus mais dans la plupart des cas, cette réaction se produit dans des conditions favorables à la formation d'ions carbonium (6). La *N*-alkylation des thioamides au moyen des dérivés α halocarbonylés, a peu de chance de se produire étant donné la très faible réactivité de ceux-ci dans les réactions du type SN_1 (7).

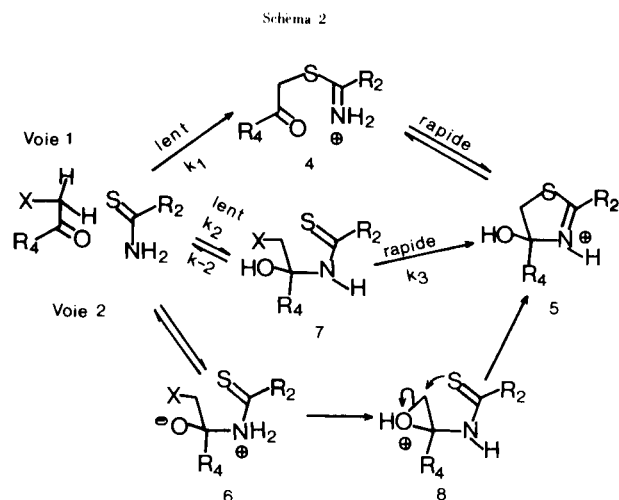
Par ailleurs, les amides (8) et les thioamides primaires et secondaires (9) s'additionnent sur le groupe carbonyle des aldéhydes (10,11) et des cétones (12) mais, à l'inverse de l'alkylation, on n'observe pas d'attaque par l'oxygène ou le soufre. L'évolution de la réaction de Hantzsch suivant B_1 ou B_2 (schéma 1) semble exclue: effectivement, l'expérience montre que l'on obtient exclusivement une hydroxy-4 Δ_2 thiazoline (13). Deux voies restent donc envisageables:

- 1- Substitution nucléophile de l'atome d'halogène par l'atome de soufre puis cyclisation (voie A_1).
- 2- Addition nucléophile sur le groupe carbonyle par

l'atome d'azote puis cyclisation (voie A₂).

1^{ère} voie (schéma 2)

L'attaque primaire consiste en la substitution directe de l'halogène par l'atome de soufre. L'intermédiaire ionique **4**, isolable dans certaines conditions, s'obtient par une réaction S_N2.



2^{ème} voie (schéma 2)

L'attaque primaire est l'addition réversible de la fonction azotée sur le carbonyle. Elle aboutit suivant la nature de la catalyse, à l'intermédiaire **6** ou **7**. Une attaque de ce type est vraisemblable, car les fonctions azotées, liées à des substituants électroattracteurs, telle que amide, urée et thiourée, réagissent avec les dérivés carbonylés pour donner un composé d'addition tétraédrique non déshydratable (14).

On peut envisager l'obtention de **5**, soit par cyclisation intramoléculaire de **7**, soit par formation d'un époxyde **8** suivie de son ouverture par une substitution nucléophile intramoléculaire. Il y a lieu de considérer cette alternative comme une compétition entre deux réactions cyclisantes: l'une conduisant à un cycle à trois chaînons, l'autre à cinq chaînons. L'éventualité de la formation d'un époxyde est peu probable car d'une part, elle nécessite un milieu basique (3,15) et d'autre part, la cyclisation par S_N1 à trois sommets est environ 1000 fois plus lente que celle à cinq sommets (16,17).

Finalement, le mode de formation de **5**, résulterait de la compétition entre les deux processus résumés dans le schéma 3, via les composés **4** ou **7**. Cela revient à comparer la vitesse d'attaque de l'atome de soufre sur le carbone porteur de l'halogène à celle de l'addition par l'atome d'azote sur le carbonyle. Nous nous proposons, à l'aide d'une étude cinétique et des données de la littérature, d'évaluer et de comparer les constantes de vitesse k_1 impliquées dans le schéma 2.

A - Vitesse de la réaction des cétones α -bromées avec le thioacétamide et le *N,N*-diméthyl thioacétamide.

Nous suivons l'avancement de la réaction par la mesure de la conductivité du milieu en fonction du temps (1c,d,18).

Résultats

Les constantes de vitesses du second ordre ont été déterminées à 30°. Le solvant est l'acétone anhydre. Les valeurs sont indiquées dans le tableau 1.

Discussion

a) L'interaction de la bromacétone avec le *N,N*-diméthylthioacétamide a peu de chance de se faire par une attaque primaire sur le carbonyle par l'azote entièrement substitué à cause de l'extrême instabilité du composé d'addition qui en résulterait. De ce fait, la constante de vitesse mesurée, pour ce couple de réactifs ($k_{obs} \approx 3.10^{-3}$ mole⁻¹ sec⁻¹) reflète la substitution directe du brome par l'atome de soufre (voie 1 schéma 2, constante k_1).

b) Les constantes de vitesse de la réaction du formaldéhyde avec la thiourée et l'urée, mesurées dans l'eau à 25° et à pH voisin de 7, sont respectivement 4.10⁻⁴ mole⁻¹ sec⁻¹ (19) et 2, 14.10⁻⁴ mole⁻¹ sec⁻¹ (20b). Ces valeurs reflètent une réactivité sensiblement identique de ces deux nucléophiles vis à vis du formaldéhyde. On peut donc s'attendre, pour le couple acétamide-thioacétamide, à un comportement équivalent dans leurs réactions avec les dérivés carbonylés. Pour la réaction acétamide-formaldéhyde, dans les mêmes conditions que précédemment, la constante de vitesse mesurée est 8, 5.10⁻⁶ mole⁻¹ sec⁻¹ (10d) ce qui laisse espérer une valeur du même ordre pour la réaction thioacétamide-formaldéhyde. En supposant la bromacétone aussi réactive que le formaldéhyde, on s'attendrait pour la

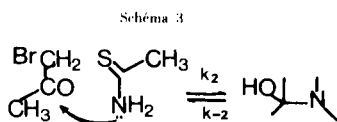
Tableau 1

Constantes de vitesse (mole⁻¹ sec⁻¹ 10³) de la réaction des cétones α -bromées avec le thioacétamide et le *N,N*-diméthylthioacétamide

	CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br	CH ₃ COCH ₂ Br	CH ₃ CHCOCH ₃ Br	(CH ₃) ₂ CCOCH ₃ Br
CH ₃ CSNH ₂	0,0023	25	1,0	0,082
CH ₃ CSN (CH ₃) ₂		3,2		

réaction thioacétamide- α bromacétone (schéma 3) à une constante de vitesse $k_2 \approx 8.10^{-1} \text{ sec}^{-1}$.

c) La détermination de k_{-2} se fait à partir de k_2 et de la constante d'équilibre $K = \frac{k_2}{k_{-2}}$ pour la réaction du schéma 3.



Un examen des valeurs tirées de la littérature, du tableau 2 montre que la constante d'équilibre de formation du produit d'addition urée-formol est 100 fois plus faible que celle relative à l'addition eau-formol.

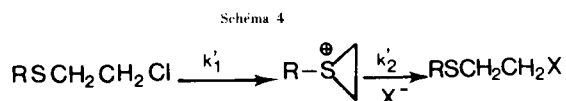
Tableau 2

Constantes d'équilibre, mesurées à 25°, de la réaction de dérivés carbonylés avec différents nucléophiles

	$\text{Nu} = \text{H}_2\text{O}$	$\text{Nu} = \text{acétamide}$	$\text{Nu} = \text{urée}$
Formol	2.10 ³ (20a)	28,2 (20c)	20 (20b)
ClCH ₂ CHO	30 (20a)		
CH ₂ COCH ₃	1 (20a)		
 Cl			

On peut supposer raisonnablement que ce rapport reste du même ordre quand on envisage la réactivité de la chloracétone avec l'urée ou un thioamide: c'est à dire $\frac{k_2}{k_{-2}} 10^{-2}$ d'où $k_{-2} = 10^2, k_2 \approx 8.10^{-4}$.

d) L'estimation de k_3 peut se faire de la manière suivante: pour la formation d'un cycle à trois sommets (schéma 4). Barlett et Swain (21) ont trouvé une valeur $k_1' = 2, 6.10^{-3} \text{ mole}^{-1} \text{ sec}^{-1}$.



Pour la formation d'un dérivé cyclique à cinq sommets sur des substrats analogues, on aurait une valeur 1000 fois plus forte (16) c'est à dire $k_3 = 2600.10^{-3} \text{ mole}^{-1} \text{ sec}^{-1} \approx 3$.

De l'ensemble des résultats $k_1 \approx 3.10^{-3}$, $k_2 \approx 8.10^{-6}$, $k_{-2} \approx 8.10^{-4}$, $k_3 \approx 3$, il découle que l'attaque nucléophile du soufre sur le carbone porteur de l'halogène (voie 1)

serait au moins 1000 fois plus rapide que l'attaque du carbonyle par l'atome d'azote. Ceci ne peut se concevoir que si la réaction au niveau du carbonyle constitue l'étape déterminante (voie 2), c'est à dire si $k_3 \gg k_{-2} > k_2$ ce qui semble être le cas.

e) Influence des substituants

Pour les cétones bromées substituées sur le carbone porteur de l'halogène, la diminution de réactivité apportée par l'effet stérique des substituants pourrait favoriser une attaque prépondérante au niveau du carbonyle. Dans une telle hypothèse, les ralentissements observés seraient proches de ceux observés pour la série α de Taft dans l'hydrolyse des esters (22). En assimilant l'encombrement d'un atome de brome à celui d'un groupe méthyle (23), on devrait observer pour notre série encombrée autour du carbonyle, les vitesses relatives suivantes 100, 40, 4 (Tableau 3), en tenant compte des ralentissements dans la série α de Taft.

Tableau 3

Constantes de vitesse relatives de la réaction de cétones α -bromées substituées avec le thioacétamide

Vitesses relatives			
observées	100	4	0,3
Taft estimées	100	40	4
Ingold estimées	100	7,8	0,6

Les valeurs expérimentales sont nettement inférieures et impliquent un effet stérique plus important que ne supposerait une corrélation avec la série α de Taft. Elles sont de l'ordre de celles observées pour une réaction $\text{S}_\text{N}2$ dans la série d'Ingold, c'est à dire compatibles avec une étape déterminante constituée par la substitution nucléophile directe du brome par l'atome de soufre. Nous pouvons ainsi noter que, malgré l'influence stérique des groupes méthyles sur le carbone porteur du brome, les thioamides réagissent préférentiellement suivant un mécanisme $\text{S}_\text{N}2$ plutôt que par une addition nucléophile sur le carbonyle.

PARTIE EXPERIMENTALE

1) Préparation des réactifs

Les cétones bromées et les intermédiaires tels que 4 et 5 ont été préparés suivant les méthodes déjà décrites (24).

2) Mesures cinétiques

Les méthodes analytiques généralement mises en oeuvre, pour suivre l'avancement de la réaction des halogénures d'alkyle avec les nucléophiles, font appel à des réactions de dosages de

l'halogénure ou du nucléophile n'ayant pas encore réagi. Elles sont généralement utilisées dans le cas des cinétiques rapides (25) ce qui est notre cas. Le dosage du brome par la méthode de Volhard n'est pas applicable ici, car on dose également l'halogène du dérivé carbonylé. Le dosage par UV du thioamide et du produit final, n'est guère plus efficace du fait de la proximité des bandes d'absorption de ces substances.

thioamide: $\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ nm}$; hydroxy-4 Δ^2 -thiazoline:
 $\lambda_{\text{max}} = 245 \text{ nm}$.

A ces méthodes de dosage point par point, nous avons préféré une méthode de mesure en continu. Le sel quaternaire étant la seule espèce ionique présente dans la solution, il est plus intéressant de suivre l'avancement de la réaction par la mesure de la conductivité du milieu en fonction du temps (1c,d). Nous avons vérifié que, dans les domaines de faible concentration en sel, la conductance est fonction linéaire de la concentration et que la cinétique de la réaction est bien d'ordre 2.

Pour un solvant et une température donnés, on détermine dans un premier temps des courbes de conductance du sel en fonction de la concentration. La réaction proprement dite est ensuite suivie par la mesure de la conductance en fonction du temps, dans l'intervalle couvert par l'étalonnage. La méthode mise au point dans notre laboratoire (18) permet d'obtenir une courbe de cinétique en quelques minutes avec une quantité de produit de l'ordre de 20 μmoles , c'est à dire trente fois moindre que par les méthodes classiques.

Les solvants généralement utilisés dans ce domaine d'étude sont le méthanol (26) et l'éthanol (1c,d,27). Ils permettent une bonne observation du phénomène tout en solubilisant le produit issu de réaction. La mise au point de Le Henaff (20a) rappelle que, dans ces solvants, les cétones aliphatiques se trouvent sous forme d'acétal à un pourcentage non négligeable. Pour éviter les complications dues à l'équilibre cétone-acétal, nous avons préféré utiliser comme solvant l'acétone. Ceci nécessite l'utilisation de concentrations en réactifs, avant mélange, de l'ordre de 10^{-2} N , pour éviter un éventuel effet de sel.

La méthode expérimentale, utilisée pour effectuer les mesures cinétiques est en tout point identique à celle déjà décrite (28).

BIBLIOGRAPHIE

- (1a) M. Chanon et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. France*, 2863 (1968); (b) C. Roussel, Thèse de Spécialité, Marseille 1970; (c) J. Okamiya, *Nippon Kagaku Zasshi*, **82**, 87 (1961); (d) J. Okamiya, *ibid.*, **86**, 315 (1965).
- (2a) M. H. Palmer, "Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds," E. Arnold Ltd, London, 1967, p. 370; (b) M. Poite, Thèse Sciences, Marseille, 1961; (c) A. Bonzom, Thèse Docteur Ingénieur, Marseille, 1963; (d) M. Chanon, Thèse Sciences, Marseille, 1967; (e) A. Hantzsch, *Ann. Chem.*, **250**, 257 (1889).
- (3) B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. France*, 1963 (1955).
- (4a) P. Chabrier et S. H. Renard, *ibid.*, D 272 (1949); (b) R. N. Hurd et G. de la Matter, *Chem. Rev.*, **61**, 45 (1961); (c) E. E. Reid, "Organic Chemistry of Bivalent Sulfur," Chemical Publishing Co., New York, Vol. IV, 1962, p. 45; (d) P. Reynaud, R. C. Moreau et N. H. Thu, *Compt. Rend.*, **253**, Ser. C., 1968 (1961); (e) P. Reynaud, R. C. Moreau et T. Gousson, *ibid.*, Ser. C, 4067 (1964).
- (5) K. A. Jensen et C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, **15**, 1087 (1961).
- (6a) W. Walter et J. Kröhn, *Chem. Ber.*, **102**, 3786 (1969); (b) H. Bredereck, R. Gompper et D. Bitzer, *ibid.*, **92**, 1139 (1959); (c) R. N. Hurd, G. de la Matter et J. P. McDermott, *J. Org. Chem.*, **27**, 269 (1962); (d) W. Köhler, M. Bubner et G. Ulbricht, *Chem. Ber.*, **100**, 1073 (1967).
- (7) C. A. Bunton, "Nucleophilic Substitution at a Saturated Carbon Atom," Elsevier, London, 1963, p. 35.
- (8) B. C. Challis et J. A. Challis, "Reactions of the Carboxamide Group," dans J. Zabicky, "The Chemistry of Amides," Interscience, New York, 1970, p. 754.
- (9) W. Walter et J. Voss, "The Chemistry of Thioamides," dans J. Zabicky, "The Chemistry of Amides," Interscience, New York, 1970, p. 444.
- (10a) H. Böhme, A. Dick et G. Driesen, *Chem. Ber.*, **94**, 1879 (1961); (b) J. P. Chupp et A. J. Speziale, *J. Org. Chem.*, **28**, 2592 (1963); (c) J. F. Walker, "Formaldéhyde," Reinhold Publishing Corp., New York, 1953, p. 290; (d) G. A. Crowe et C. C. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3622 (1950); (e) R. D. Haworth, D. H. Peacock, W. R. Smith et R. McGillivray, *J. Chem. Soc.*, 2972 (1952); (f) S. L. Vail, C. M. Moran et H. B. Moore, *J. Org. Chem.*, **27**, 2067 (1962).
- (11) C. Broquet-Borgel, *Compt. Rend.*, **250**, 1075 (1960).
- (12a) P. E. Newallis et E. J. Rumanovski, *J. Org. Chem.*, **29**, 3114 (1964); (b) H. Bredereck et G. Theilig, *Angew. Chem.*, **71**, 753 (1959).
- (13) A. Babadjamian, M. Chanon et J. Metzger, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 643 (1975).
- (14) W. P. Jencks, "Catalysis in Chemistry and Enzymology," McGraw Hill, New York, 1969, p. 495.
- (15) J. J. Riehl et L. Thil, *Tetrahedron Letters*, 1913 (1969).
- (16) R. Breslow, "Organic Reactions Mechanisms," W. A. Benjamin, New York, 1966, p. 74.
- (17) Cf. réf. 20a, p. 105.
- (18) R. Gallo, Thèse Sciences, Marseille, 1971.
- (19) K. Duzek, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **25**, 108 (1960).
- (20a) P. Le Henaff, *Bull. Soc. Chim. France*, 4687 (1968) et références citées; (b) G. A. Crowe et C. C. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3731 (1949); (c) A. Iliceto, *Ann. Chim. Roma*, **43**, 516 (1953).
- (21) P. D. Barlett et C. G. Swain, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1406 (1949).
- (22) R. W. Taft dans Newman, "Steric Effects in Organic Chemistry," J. Wiley, New York, 1956, p. 601 et 668.
- (23a) Cf. réf. 25, p. 592; (b) R. C. Shriner et R. Adams dans H. Gilman, "Organic Chemistry," J. Wiley, New York, 1943, Vol. 1, p. 362.
- (24) C. Roussel, A. Babadjamian, M. Chanon et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. France*, 1087 (1971).
- (25) C. Lassau et J. C. Jungers, *ibid.*, 2678 (1968).
- (26) R. G. Pearson, S. H. Langer, F. V. Williams et W. J. McGuire, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5130 (1952).
- (27) A. Streitwieser, Jr., "Solvolytic Displacement Reactions," McGraw Hill Book Company, Inc., New York, 1962, p. 28.
- (28) M. Chanon, R. Gallo, J. M. Surzur et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. France*, 2881 (1968).

English Summary.

The mechanism of the Hantzsch heterocyclization reaction is studied. The α -haloketones behavior is an example of ambident reactivity. We show, by kinetic determinations and from literature data, that the interaction of α -haloketones with thioamides begins by a direct substitution of the halogen atom by the sulfur atom.