

Pierre Girault et Jacques Perronnet*

Centre de Recherches Roussel-Uclaf, 102 route de Noisy 93230 Romainville, France,

*Roussel-Maestretti spa. 18 viale Gran Sasso 20131 Milano, Italy

Reçu le 16 Mai 1980

Les dérivés carbonylés réagissent sur les amides d'acides phénylthio-1 glyoxaliques (**3**) en présence d'iodure de méthyle et provoquent leur cyclisation en dihydro-2,5 méthylthio-4 phényl-5 oxazolols-5 (**4**). L'hydroxyle hémiacétalique de ces composés peut être méthylé. Si un atome d'hydrogène existe en position 2 (cyclisation effectuée avec un aldéhyde) son élimination conduit à un oxazole, **7**.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 419 (1981).

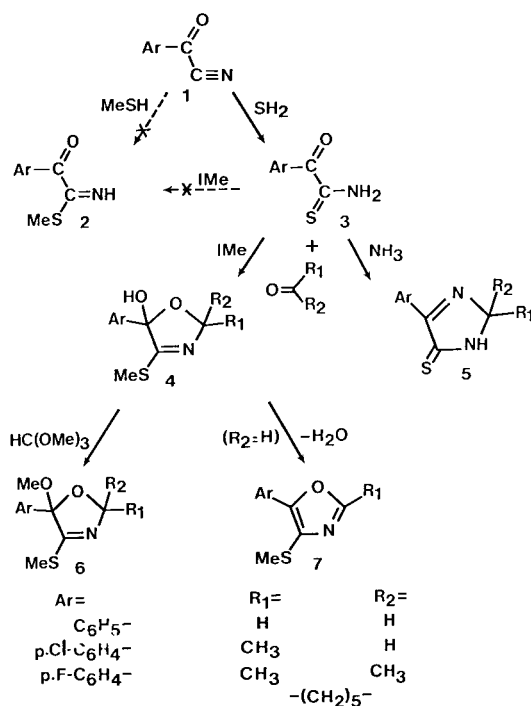
L'action directe des mercaptans sur les nitriles d'acides phénylthio-1 glyoxaliques (**1**), accessibles à partir des chlorures de benzoyles (**1**) (**2**) ou à partir des benzaldéhydes (**3**), ne conduit pas aux iminothioesters correspondants **2**. En effet, le groupe nitrile est éliminé et il se forme des thio benzoates de S-alkyles. Par contre l'addition d'acide sulfhydrique sur les nitriles **1** transforme ceux-ci en α -oxo benzéthioacétamides (**3**) (**4**) (**5**) (**6**). Nous pensons alkyler ces derniers dérivés pour accéder aux iminothio esters **2**.

Cependant, en utilisant l'iodure de méthyle en présence de carbonate de potassium, nous n'avons pas obtenu les produits escomptés. Les composés que nous avons isolés correspondent, d'après leur composition centésimale, aux molécules d'iminothioesters **2** augmentées d'une molécule d'acétone. Leur structure dihydro-2,5 diméthyl-2,2 méthylthio-4 phényl-5 oxazolol-5 (**4**) est supportée par leurs propriétés spectrales qui mettent en évidence: la présence des deux méthyles géminés (rmn) provenant de la molécule d'acétone, l'absence de fonction carbonyle (ir), la présence de l'hydroxyle hémiacétalique (ir), la présence de l'enchaînement imine (ir). Une cyclisation assez similaire réalisée avec le composé **3**, une molécule d'ammoniac et un dérivé cétonique, et conduisant à une dihydro-2,3 4-H-imidazolthione-4 (**5**) a été précédemment décrite (**6**).

La formation de dihydro-2,5 méthylthio-4 phényl-5 oxazolols-5 (**4**) a pu être réalisée avec différents dérivés carbonylés aliphatiques (tableau I). Les rendements les meilleurs ont été obtenus avec l'acétaldéhyde, malgré que celui-ci amène dans le cycle un second atome de carbone asymétrique. Dans ce cas apparemment l'un des deux diastéréoisomères possibles se forme de préférence à l'autre.

Les divers composés **4** obtenus présentent une fragilité particulière vis-à-vis des traitements acides. Nous avons cependant pu en préparer les éthers méthyliques **6** en faisant agir l'orthoformiate de méthyle en présence d'acide paratoluène sulfonique à température ambiante (tableau 2).

Lorsque l'un des substituants en 2 (R_1 ou R_2) de la



molécule de dihydro-2,5 oxazolol-5 **4** est un atome d'hydrogène, c'est-à-dire lorsque le dérivé carbonylé utilisé pour la cyclisation était un aldéhyde, un traitement par l'acide sulfurique concentré conduit avec un bon rendement au produit de déshydratation, le méthylthio-4 phényl-5 oxazole (**7**) correspondant (tableau 3).

Dans le cas où la molécule **4** ne porte pas d'atome d'hydrogène en position 2, le même traitement acide provoque la dégradation du composé avec libération de méthyle mercaptan et formation, entre autres, de phényl-glyoxamide (environ 25%) et de thiobenzoate de S-méthyle (environ 25%). Ceci laisse entrevoir un mécanisme complexe faisant peut-être intervenir un retour intermédiaire au nitrile de l'acide phénylthio-1 glyoxalique **1** de départ.

Tableau 1

Composés 4

Ar	R ₁	R ₂	Formule moléculaire	Rdt %	F °C	Analyses calculé trouvé					Cl ou F	solvant	¹ H Rmn δ ppm		
						C	H	N	S	R ₁			R ₂	SMe(s)	
C ₆ H ₅	H	H	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂ S	30	127	57,39 57,6	5,26 5,6	6,69 6,7	15,32 15,5		(a)		5,58 s	2,40	
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	C ₁₀ H ₁₀ ClNO ₂ S	28	124	49,28 49,3	4,13 4,3	5,75 5,7	13,16 13,2	14,75 14,7	(a)		5,78 s	2,50	
C ₆ H ₅	CH ₃	H	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ S	80	160	59,16 59,2	5,87 6,0	6,27 6,1	14,36 14,2		(b)	1,50 d, J=6	5,85 q, J=6	2,35	
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	H	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₂ S	79	164	51,25 51,5	4,69 4,5	5,43 5,3	12,44 12,3	13,6	(a)	1,57 d, J=6	5,88 q, J=6	2,42	
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ S	30	176	60,73 60,9	6,37 6,1	5,90 5,8	13,51 13,7		(b)	1,53 s	1,57 s	2,30	
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ ClNO ₂ S	41	176	53,03 53,2	5,19 5,2	5,15 5,1	11,80 11,9	13,04 13,2	(b)	1,52 s	1,56 s	2,31	
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ FNO ₂ S	45	171	56,45 56,7	5,52 5,5	5,48 5,4	12,55 12,4	7,44 7,7	(b)	1,51 s	1,54 s	2,28 s	
C ₆ H ₅		(-CH ₂) ₂	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ S	42	119	64,95 65,1	6,90 6,9	5,05 4,7	11,56 11,7		(a)	1,3	à 2,0 m	2,40	
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄		(-CH ₂) ₂	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₂ S	28	123	57,77 58,1	5,82 5,8	4,49 4,4	10,28 10,2	11,37 11,5	(a)		1,80	2,42	

(a) deutériochloroforme; (b) DMSO-d₆, Ir (chloroforme): ν C=N (bande forte) 1597-1600 cm⁻¹; ν OH 3565-3570 cm⁻¹.

Tableau 2

Composés 6

Ar	R ₁	R ₂	Formule moléculaire	Rdt %	F °C	Analyses calculé trouvé					¹ H Rmn (deutériochloroforme) δ ppm			
						C	H	N	S	Cl	R ₁	R ₂	SMe(s)	OMe(s)
C ₆ H ₅	H	H	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ S	55	huile	59,16 59,1	5,87 5,7	6,27 6,0	14,30 14,1			5,83 s	2,47	3,37
C ₆ H ₅	CH ₃	H	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ S	50	huile	60,73 60,9	6,37 6,5	5,90 5,8	13,51 13,3		1,60 d, J=6	5,91 q, J=6	2,41	3,28
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ ClNO ₂ S	53	huile	54,63 54,8	5,64 5,6	4,90 4,8	11,22 11,2	12,41 12,7	1,63 s	1,63 s	2,40	3,23
C ₆ H ₅		(-CH ₂) ₂	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ S	52	91°	65,94 66,0	7,26 7,2	4,81 4,8	11,0 11,0		1,1	à 2,0 m	2,42	3,27

Ir (chloroforme): ν C=N (bande forte) 1597-1600 cm⁻¹; ν aromatique 1490-1493 cm⁻¹.

Tableau 3

Composés 7

Ar	R ₁	Formule moléculaire	Rdt %	F °C	Analyses calculé trouvé					Ir (chloroforme) ν cm ⁻¹	¹ H Rmn (deutériochloroforme) δ, ppm	
					C	H	N	S	Cl		R ₁	SMe(s)
C ₆ H ₅	H	C ₁₀ H ₉ NOS	80	huile	62,80 62,9	4,74 4,7	7,32 7,2	16,77 16,8		1557, 1507, 1487	7,98 s	2,61
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	C ₁₀ H ₈ ClNOS	85	70°	53,21 53,1	3,57 3,6	6,21 6,1	14,21 14,2	15,71 15,7	1554, 1500, 1482	8,07 s	2,67
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₁ H ₁₁ NOS	83	huile	64,35 64,2	5,36 5,3	6,82 6,7	15,62 15,5		1605, 1580, 1490	2,48; s	2,51 s
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	C ₁₁ H ₁₀ ClNOS	90	77°	55,34 55,3	4,20 4,2	5,84 5,8	13,38 13,5	14,79 14,8	1603, 1580, 1485	2,50; s	2,53 s

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur spectromètre Spectromaster Grubb-Parsons ou Perkin-Elmer 257, les spectres de résonance magnétique nucléaire (rmn) sur spectromètre Varian A 60 A, Bruker WP 60 ou WH 90. Les positions des maxima d'absorption sont données en cm^{-1} pour l'ir. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthyl silane utilisé comme étalon interne, et les constantes de couplage J en hertz. Les abréviations s, d, t, q, correspondant à singulet, doublet, triplet, quadruplet.

 α -Oxobenzèthioacétamides, **3**.

Une solution de 0,5 moles de nitrile **1** dans 10 parties d'éther éthylique avec 5 cm^3 de triéthylamine est refroidie à + 5°. On y fait barboter de l'acide sulfhydrique pendant une heure, puis laisse remonter la température, toujours sous barbotage. L'acide sulfhydrique et l'éther éthylique sont éliminés sous vide, ce qui permet d'isoler le composé **3** qui est recristallisé dans: chloroforme 8-tétrachlorure de carbone 2.

Composé **3** Ar = C_6H_5 .

Ce composé fond à F = 98° voir(5).

Composé **3**, Ar = *p*-ClC₆H₄.

Ce composé fond à F = 150°, rendement, 64%.

Anal. Calculé pour C₈H₆ClNOS: C, 48,12; H, 3,03; S, 16,05. Trouvé: C, 48,0; H, 3,0; S, 16,1.

Composé **3**, Ar = *p*-FC₆H₄.

Ce composé fond à F = 105°, rendement, 55%.

Anal. Calculé pour C₈H₆FNOS: C, 52,45; H, 3,30; S, 17,50. Trouvé: C, 52,5; H, 3,5; S, 17,4.

Dihydro-2,5 méthylthio-4 phényl-5 oxazolols-5, **4**.

A un mélange de: 0,2 moles de thioamide **3**, 0,22 moles de carbonate de potassium et 0,28 moles d'iodure de méthyle dans 100 cm^3 d'éther éthylique on ajoute à + 10°, en agitant, 30 cm^3 d'une solution aqueuse à 30% de formaldéhyde. Après 24 heures à température ambiante on

décante, lave la solution éthérée à l'eau, puis la sèche et élimine l'éther éthylique sous vide. On purifie le produit **4** par chromatographie sur Kieselgel 60 (élution chlorure de méthylène 9-acétone 1).

Pour les autres dérivés **4** on remplace la solution de formaldéhyde par: 100 cm^3 d'acétaldéhyde (recristallisation finale dans éther isopropylique 2 tétrahydrofuranne 1), ou 0,24 moles de cyclohexanone, ou 150 cm^3 d'acétone, en l'absence d'éther éthylique, (recristallisation finale dans l'acétate d'éthyle).

Dihydro-2,5 méthoxy-5 méthylthio-4 phényl-5 oxazoles, **6**.

Une solution de 0,11 moles d'oxazolol **4** dans 100 cm^3 de méthanol avec 0,19 moles d'orthoformiate de méthyle et 1,5 g d'acide paratoluène sulfonique est agitée 48 heures à température ambiante, puis additionnée de 3 cm^3 de quinoléine et concentrée sous vide. L'huile résiduelle chromatographiée sur Kieselgel 60 (élution: chlorure de méthylène 9 acétate d'éthyle 1) livre l'éther méthylique **6**.

Méthylthio-4 phényl-5 oxazoles, **7**.

On abandonne à température ambiante pendant 30 minutes une solution de 0,1 mole de **4** (R₂ = H) dans 4 parties d'acide sulfurique concentré (66° Bé). On verse ensuite sur eau et glace, extrait avec du chlorure de méthylène, lave la solution à l'eau puis la sèche, et élimine le chlorure de méthylène sous vide. L'huile obtenue est chromatographiée sur Kieselgel 60 (élution: chlorure de méthylène 9-acétone 1).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) O. Achmatowicz, O. Achmatowicz, *Roczn. Chem.*, **35**, 813 (1961).
- (2) J. F. Normant, C. Piechucki, *Bull. Soc. Chim. France*, 2402 (1972).
- (3) F. Pochat, *Tetrahedron Letters*, **43**, 3813 (1977).
- (4) J. Thesing, *Angew. Chem.*, **68**, 338 (1956).
- (5) F. Asinger, F. Gentz, *ibid.*, **75**, 577 (1963).
- (6) F. Asinger, F. Gentz, *Monatsh. Chem.*, **96**, 1474 (1965).

English Summary.

The carbonyl-containing compounds react with the amides of phenyl-1-thioglyoxalic acids (**3**), and if methyl iodide is present, cause cyclisation into 4-methylthio-5-phenyl-2,5-dihydrooxazol-5-ols (**4**). The ketal hydroxyl group of the latter can be methylated. When a hydrogen atom exists in the 2-position (cyclisation with an aldehyde), its elimination provides an oxazole **7**.