

PREPARATION DE THIAZOLIDINES DEUTERIEES
EN POSITIONS 2,3,4 et 5.*

Michel GUILIANO*, Gilbert MILLE, Jacques CHOUTEAU

Université de Droit, d'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille
Centre de Spectroscopie Infrarouge. Centre St. Charles;
3, place Victor Hugo. 13331 Marseille. Cedex 3.

Jean-Louis LARICE et Jean-Pierre ROGGERO.

Faculté des Sciences d'Avignon. Laboratoire de Chimie Organique;
33, rue Louis Pasteur. 84000 Avignon.

Received November 23, 1976

SUMMARY

Two methods of synthesis of thiazolidinic cycle without substituent have been tested. For the classic cysteamine-formaldehyde reaction we have shown that it was possible to obtain thiazolidine without passing through a chlorydrate intermediate (yield 50-60%). For Bestian's method (ethyleneimine-formaldehyde reaction followed by H₂S saturation), we have generalized a mode of operation which was applied up to now to obtain thiazolidine substituted in position -2 only.

It's with the last method that we have prepared the 2,2 d₂ thiazolidine, the 4,4,5,5 d₄ thiazolidine and the 2,2,4,4,5,5 d₆ thiazolidine. (Rating of deuteration upper than 95%).

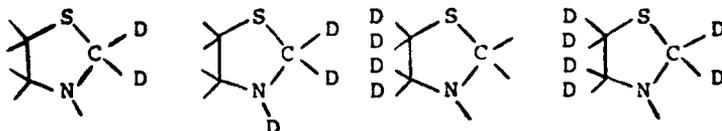
By exchange with with D₂O in acid medium we have prepared the 2,2,3 d₃ thiazolidine. (Rating of deuteration on nitrogen atom : 97%).

* Avec la collaboration technique de Madame J. Neumann, boursière des Collectivités Locales du département de Vaucluse.

* Ce travail recouvre une partie de la thèse de Doctorat ès Sciences Physiques en cours de M. Guiliano.

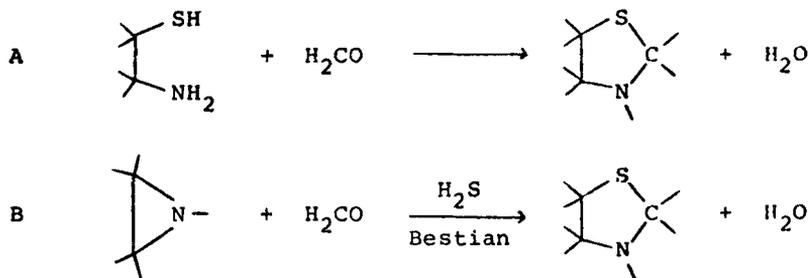
INTRODUCTION

En vue d'études en résonance magnétique nucléaire et en spectrométrie de masse et afin de poursuivre l'analyse expérimentale et théorique des modes normaux du cycle thiazolidinique (1,2), nous avons synthétisé quatre nouvelles thiazolidines deutériées : 2,2 thiazolidine d₋₂; 2,2,3 thiazolidine d₋₃; 4,4,5,5 thiazolidine d₋₄ et 2,2,4,4,5,5 thiazolidine d₋₆.

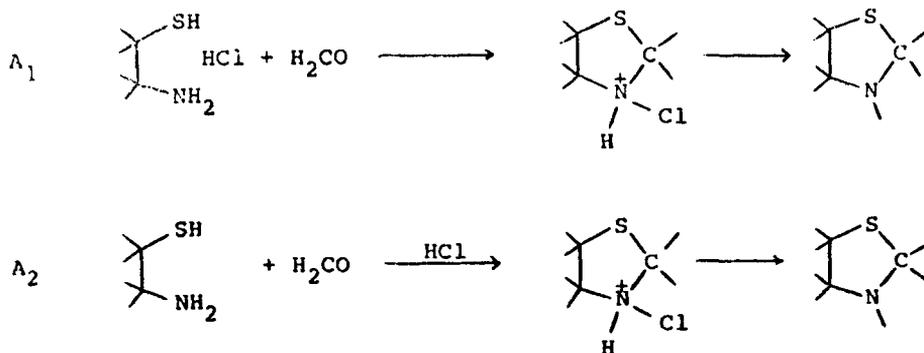


I. MISE AU POINT SUR LA PREPARATION DE LA THIAZOLIDINE NON SUBSTITUEE.

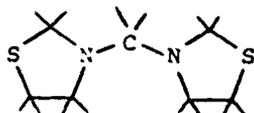
Les deux méthodes les plus couramment utilisées pour la préparation de dérivés thiazolidiniques font appel, comme produit de départ, soit à la cystéamine, conformément au schéma réactionnel A (3-7), soit à l'éthylène imine, selon la méthode B (6-11).



La plupart des synthèses déjà décrites de la thiazolidine non substituée au départ d'aminothiols (schéma A), impliquent l'obtention, comme produit intermédiaire, du chlorhydrate de thiazolidine et nécessitent donc le passage à la base libre. En effet, les réactions ont été réalisées, soit d'après le processus A₁, en partant du chlorhydrate de cystéamine (5,12), soit en partant de la cystéamine avec action d'acide chlorhydrique, selon le schéma réactionnel A₂ (13,14).



Les seules publications décrivant l'action de la cystéamine libre et de l'aldéhyde formique sans intervention d'acide chlorhydrique, sont un constat d'échec pour l'obtention de la thiazolidine, car le produit formé est le bis (3-thiazolidinyl) méthane (14,15).



La seule préparation de la thiazolidine selon une réaction de type BESTIAN (schéma B) a été faite par KOSTYANOVSKII (16) en utilisant l'aldéhyde formique gazeux et après isolement par distillation de N hydroxyméthylène aziridine formé intermédiairement.

Pour la préparation de thiazolidines deutériées en position 2,4 et 5, nous avons voulu écarter le passage par le chlorhydrate de thiazolidine (A₁ et A₂) qui implique une étape délicate supplémentaire ayant seulement un rendement de 60% (7) et nous devons utiliser des solutions de formol deutérié. Aussi nous avons tenté deux types de réaction :

a) action de la cystéamine libre sur le formol :

En présence d'un excès de formol, nous avons obtenu un produit solide de point de fusion 48-50° correspondant au bis (3-thiazolidinyl) méthane (14).

En utilisant des quantités sensiblement stoechiométriques de cystéamine et de formol, nous avons réussi à obtenir de la thiazolidine avec des rendements de 55% (milieu alcoolique) à 60% (milieu hétérogène benzénique). Ces rendements ont été obtenus en prenant le maximum de précautions quant à la pureté des produits de départ.

La meilleure solution semble être d'opérer avec un très léger excès de cystéamine et de se maintenir en milieu basique avant la distillation de la thiazolidine pour éviter la sublimation et la

précipitation de la cystéamine

b) réaction de BESTIAN :

L'action à froid de solution aqueuse de formol sur l'aziridine en solution dans l'éthanol, suivie d'une saturation par H₂S (à froid également) conduit à la formation de thiazolidine avec un rendement d'environ 60-70%.

Lors d'essais au cours desquels nous avons versé lentement l'aziridine sur le formol, nous avons obtenu un précipité insoluble dans les solvants habituels au point de fusion 108-110°C que nous n'avons pas identifié.

II. DEUTERIATION EN POSITIONS 2,4 ET 5.

1/ Pour préparer la 2,2 thiazolidine d-2, nous avons utilisé la réaction de BESTIAN en employant de l'éthylène imine fraîchement distillée et une solution de dideutéroformaldéhyde en solution à 30% dans l'eau lourde (produit MERCK).

IR : 3326 (νNH), massif entre 3000 et 2850 cm⁻¹ (νCH₂), massif entre 2250 et 2090 cm⁻¹ (νCD₂), 1456 et 1445 cm⁻¹ (δCH₂) 1428 cm⁻¹ (δNH).

RMN : le spectre RMN montre entre 2,7 et 3,3 ppm une figure complexe correspondant aux protons en position 4 et 5 de la thiazolidine. On ne distingue pas de signal vers 4,2 ppm correspondant aux protons en 2. Le taux de deutériation peut donc être considéré comme supérieur à 95%.

Le spectre infrarouge montre également une absorption devant correspondre à une vibration de valence d'une liaison ND à 2445 cm⁻¹ (état liquide). Un échange hydrogène-deutérium avec, vraisemblablement, l'eau lourde de la solution de formol deutérié s'est donc produit au niveau de l'atome d'azote et ce, malgré la température assez basse à laquelle nous avons effectué la réaction.

Dans le spectre RMN, l'intégration du signal dû au proton fixé sur l'azote nous permet d'estimer à 14% le pourcentage de composé ND.

2/ Les préparations des thiazolidines deutériées en positions 4 et 5 ont été menées au moyen de la réaction de BESTIAN avec comme

produits de départ l'éthylène imine d-₄^{*} et des solutions soit de formaldéhyde, soit de dideutérioformaldéhyde (taux de deutériation > 95%.)

Pour la 2,2,4,4,5,5 thiazolidine d-₆, un léger échange NH—ND s'est produit comme dans le cas de la 2,2 thiazolidine d-₂. Le pourcentage de composé ND ne peut pas être calculé par RMN, mais les spectres infrarouges des 2,2 thiazolidine d-₂ et 2,2,4,4,5,5 thiazolidine d-₆ montrent qu'il est comparable pour les deux composés.

4,4,5,5 thiazolidine d-₄

IR: 3325 cm⁻¹ (νNH), massif entre 3000 et 2875 cm⁻¹ (νCH₂), massif entre 2250 et 2090 cm⁻¹ (νCD₂), 1456 cm⁻¹ (δCH₂), 1427 cm⁻¹ (δNH).

RMN:- singulet à 4,16 ppm dû aux protons en 2;
- signal large à 1,74 ppm correspondant à NH.

2,2,4,4,5,5 thiazolidine d-₆.

IR: 3328 cm⁻¹ (νNH), plus d'absorption entre 3000 et 2800 cm⁻¹ correspondant aux νCH₂, massif entre 2300 et 2080 cm⁻¹ (νCD₂), plus de bande fiable aux mouvements δCH₂, 1412 cm⁻¹ (δNH).

RMN: un seul pic à 1,74 ppm attribuable au proton fixé sur l'azote.

Les spectres infrarouges et de résonance magnétique nucléaire des différents composés sont reproduits respectivement sans les figures 1 et 2.

III. DEUTERIATION EN POSITION 3.

Nous avons préparé la 2,2,3 thiazolidine d-₃ par échange isotopique en milieu acide entre la 2,2 thiazolidine d-₂ et l'eau lourde suivant un mode opératoire déjà décrit (1,17), la thiazolidine ayant toutefois été obtenue par distillation.

Le rendement est d'environ 70%.

Le taux de deutériation sur l'atome d'azote déterminé par RMN est d'environ 87%.

* Ce produit nous a été fourni gracieusement par Monsieur le Professeur R.F. KLEMM (Research Council Canada). Nous le remercions très chaleureusement pour ce don qui nous a permis un gain précieux de temps et une sérieuse économie.

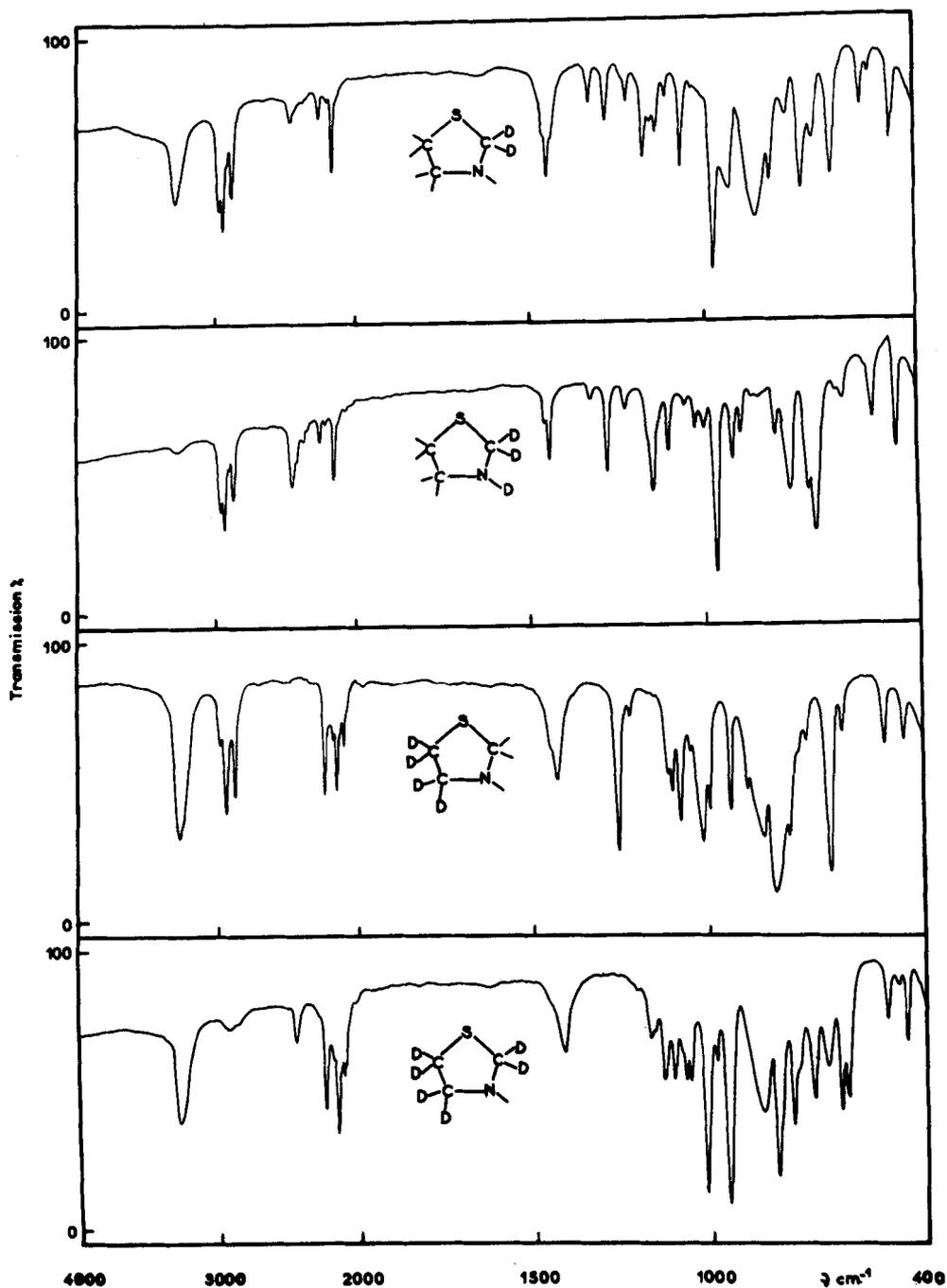


Figure 1. Spectres infrarouges des deutério thiazolidines (état liquide).

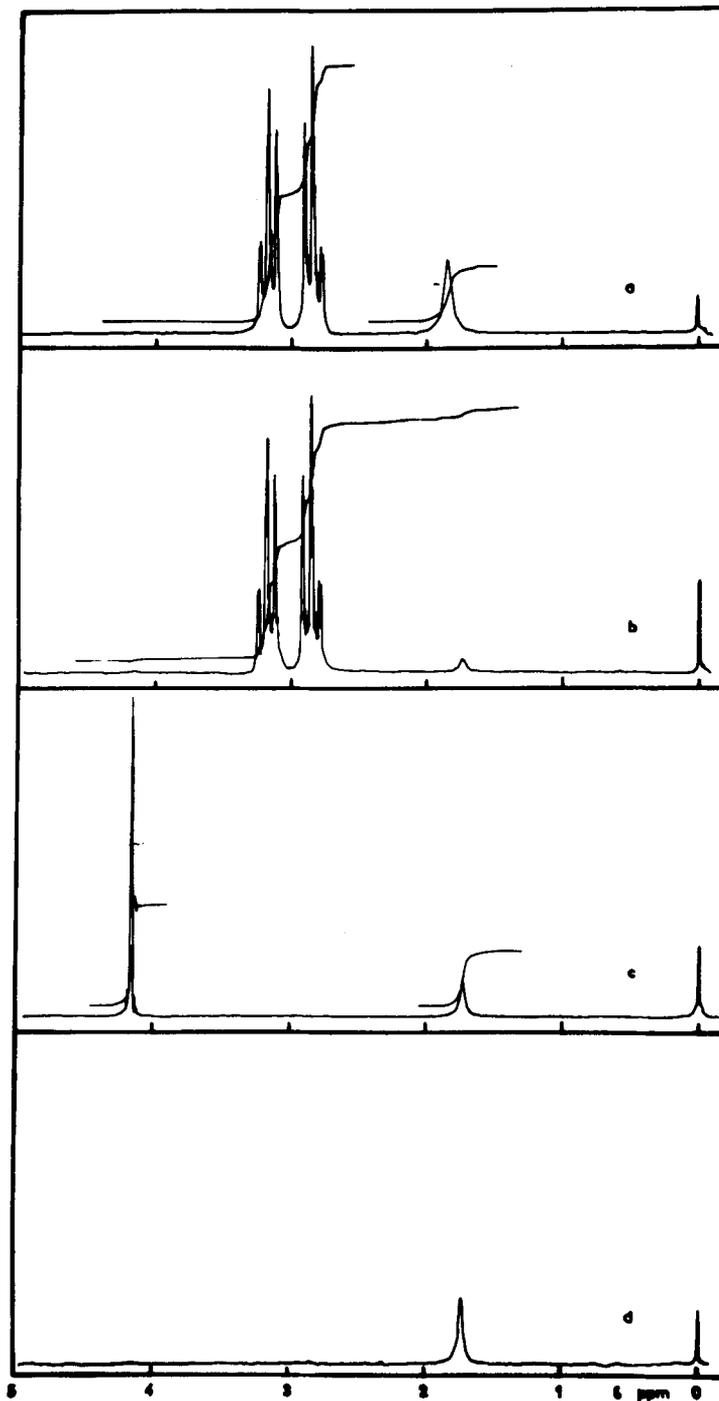


Figure 2. Spectres RMN des deutério thiazolidines; a : 2,2 thiazolidines d_2 ; b : 2,2,3 thiazolidine d_3 ; c : 4,4,5,5 thiazolidine d_4 ; d : 2,2,4,4,5,5 thiazolidine d_6 .

IR: massif entre 3000 et 2850 cm^{-1} (νCH_2), 2470 cm^{-1} (νND), massif entre 2250 et 2140 cm^{-1} (νCD_2), 1455 et 1443 cm^{-1} (δCH_2), 1145 cm^{-1} (δND).

RMN: massif entre 2,7 et 3,3 ppm correspondant aux protons en 4 et 5 (cf. figures 1 et 2).

CONCLUSION

Ce travail a permis la préparation de quatre nouvelles thiazolidines deutériées qui serviront de base à des études ultérieures. Il a montré également qu'il était possible de réaliser le passage cystéamine-thiazolidine sans passer par l'intermédiaire d'un chlorhydrate, avec un rendement compris entre 50 et 60% et a contribué à la généralisation d'un mode opératoire appliqué jusqu'à présent à la seule obtention à partir d'aziridine de thiazolidines substituées obligatoirement en position 2.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les composés synthétisés ont été identifiés et leurs taux de deutériation contrôlés par IR (appareil Perkin-Elmer 225, à l'état pur et en solution dans CCl_4 , C_2Cl_4 et le cyclohexane) et par RMN (appareil Varian XL 100, en solution dans CdCl_3).

2,2 thiazolidine d-₂

Une solution à 30% dans l'eau lourde de dideutérioformaldéhyde (1,62 g; 0,0505 mole) diluée dans l'éthanol absolu (10 ml) est versée lentement sur l'aziridine (2,61 ml; 0,0505 mole) diluée dans l'éthanol (20 ml). La température de la réaction est maintenue entre 7 et 10° C. La saturation par H_2S est effectuée à une température inférieure à 10° C. Après une nuit de repos à froid, le mélange est distillé en présence de benzène pour éliminer l'eau par entraînement azéotropique. L'excès de benzène est éliminé par distillation sous pression réduite ($\text{Eb}_{120}=30^\circ\text{C}$). La distillation, poursuivie sous 15mm Hg dans un Claisen sous forte agitation, permet de recueillir 2,75 g de 2,2 thiazolidine d-₂ ($\text{Eb}_{15}=56^\circ\text{C}$), soit un rendement de 60%.

4,4,5,5 thiazolidine d-₄

Le mode opératoire est identique. On utilise l'aziridine d-₄ (2,5 g; 0,0532 mole). Nous avons obtenu 3,2 g de produit, soit un rendement de 65%.

2,2,4,4,5,5 thiazolidine d-₆

L'éthylène amine d-₄ (2,0 g; 0,0425 mole) et le formol d-₂ (1,36 g; 0,0425 mole) ont permis d'isoler 2,3 g de produit, soit un rendement de 60%.

2,2,3 thiazolidine d-₃

Le mode opératoire de la réaction d'échange à partir de la 2,2 thiazolidine d-₂ est identique à celui déjà décrit dans (1).

BIBLIOGRAPHIE

1. Guiliano M., Davidovics G., Chouteau J., Larice J-L. et Roggero JP. J. Molec. Struct. 25: 329(1975)
2. Guiliano M., Davidovics G., Chouteau J., Larice J-L. et Roggero JP. J. Molec. Struct. 25: 343(1975)
3. Schubert M.P., J. Biol. Chem. 111:671(1935)
4. Schubert M.P., J. Biol. Chem. 114: 341(1936)
5. Ratner S. et Clarke H.T. J. Amer. Chem. Soc. 59:200(1937)
6. Bergmann E.D. et Kaluszyner. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 78:289(1959)
7. Larice J.L., Thèse Sciences. Marseille, 1972
8. Bestian H. Ann. Chem. 566:210(1949)
9. Larice J.L., Roggero JP et Metzger J., Bull. Soc. Chim. Fr. 3637(1967)
10. Larice JL., Torrese T. et Roggero JP, C.R. Acad.Sc.269:650(1969)
11. Larice et Roggero JP., Bull Soc. Chim. Fr. 2053(1971)
12. Tondeur R., Sion R. et Deray E., Bull. Soc. Chim. Fr. 2493(1964)
13. Hillers S., Likado M. et Makava E.Ya, Imifos 11(1968)
14. Tagushi T., Takatori T. et Kodima M., Chem. Pharm. Bull. 10:245 (1962)
15. Brevet britannique n°1.059.677 (Cl. C. 07 d), 22 février 1967.
16. Kostyanovskii P.G., Dokl.Akad.Nauk S.S.S.R., 135:853(1960)
17. Hawthorne M.F., J. Amer. Chem. Soc. 76:6358(1954)