

*Journal of Organometallic Chemistry*, 406 (1991) 57–70  
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne  
JOM 21493

## Synthèse régiosélective par voie organomagnésienne de 2-(1,1-dialkylprop-2-ényl)-4,5-dihydrothiazoles et oxazoles, précurseurs d'acides $\beta$ -éthyléniques $\alpha,\alpha$ -disubstitués

Joëlle Laduranty, Francis Barbot et Léone Miginiac \*

*Laboratoire de Synthèse Organique associé au CNRS (URA 574), 40, avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers Cedex (France)*

(Reçu le 1 octobre 1990)

### Abstract

The synthesis of new 4,5-dihydrothiazoles (or oxazoles) starting from 2-methylthio-4,5-dihydrothiazoles (or oxazoles) and  $\beta,\beta$ -disubstituted allylic Grignard reagents has been described. Acidic hydrolysis of many of these heterocycles leads to the corresponding  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\beta$ -ethylenic carboxylic acids.

### Résumé

L'action d'organomagnésiens allyliques  $\beta,\beta$ -disubstitués sur les 2-méthylthio-4,5-dihydrothiazoles (ou oxazoles) conduit à de nouveaux 4,5-dihydrothiazoles (ou oxazoles)  $\beta$ -éthyléniques  $\alpha,\alpha$ -disubstitués en C(2). L'hydrolyse acide de certains de ces hétérocycles permet la préparation d'acides  $\beta$ -éthyléniques  $\alpha,\alpha$ -disubstitués.

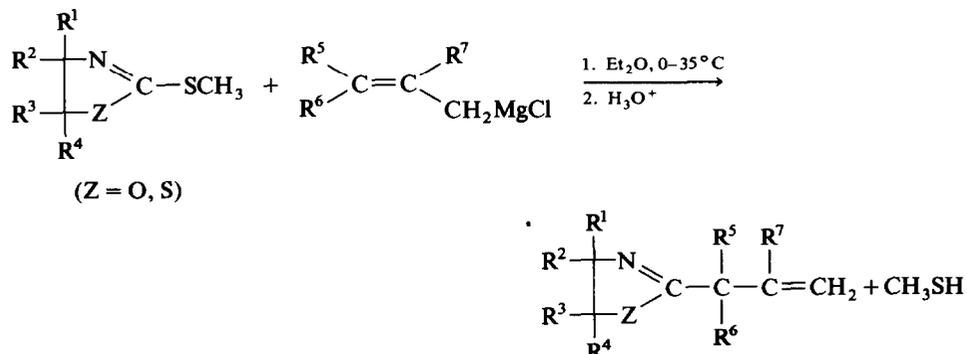
---

### Introduction

Nous avons montré précédemment que les organomagnésiens allyliques substitués réagissaient facilement avec les 4,5-dihydrothiazoles \* [1–3] conduisant généralement à des thiazolidines par une réaction d'addition: en particulier, au cours de cette étude, l'importance de l'encombrement stérique au niveau de l'un et/ou l'autre des réactifs a été démontrée, l'effet le plus notable étant sans doute l'encombrement créé par le magnésien lors de sa réaction avec transposition allylique totale [1–3]. Il nous a paru intéressant d'étendre nos recherches à la réaction entre un 2-méthylthiohétérocycle (4,5-dihydrothiazole ou oxazole \*) et un magnésien allylique  $\beta,\beta$ -disubstitué; une telle réaction pouvait conduire, après addition-élimination, à

\* Dans la suite du texte, ces composés seront appelés 2-thiazolines ou 2-oxazolines.

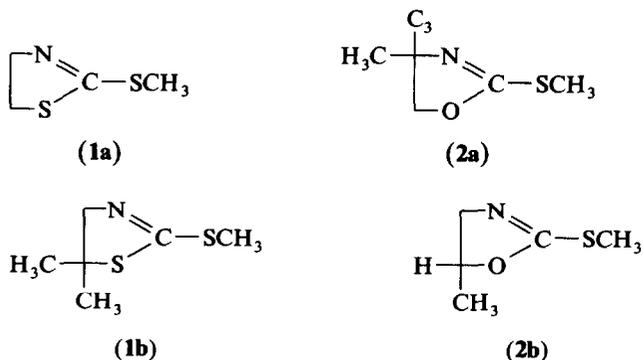
un hétérocycle (2-thiazoline ou 2-oxazoline) trop encombré en C(2) pour qu'une seconde molécule de magnésien réagisse à nouveau:



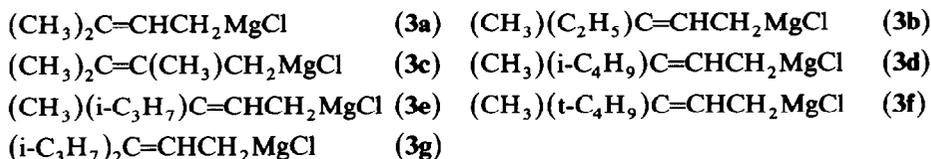
Outre la potentialité de tels hétérocycles insaturés en tant que produits d'intérêt biologique [10,24], ces composés sont également des précurseurs d'acides carboxyliques par hydrolyse acide [4-6]: il était donc possible d'accéder, par leur intermédiaire, à des acides  $\beta$ -éthyléniques  $\alpha,\alpha$ -disubstitués dont la synthèse n'a été, à notre connaissance, que peu abordée [7,8].

### Réaction de magnésiens allyliques substitués sur des 2-méthylthio hétérocycles (2-thiazolines ou 2-oxazolines)

Nous avons réalisé notre étude à partir des 2-méthylthiohétérocycles:



et des magnésiens allyliques suivants:

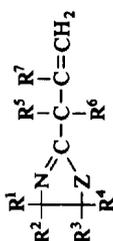


### Résultats

L'action de magnésiens allyliques **3** sur les méthylthiohétérocycles **1** et **2** nous a permis d'obtenir après hydrolyse des 2-(1,1-dialkylprop-2-ényl)-2-thiazolines **4** ou

Tableau 1

Préparation des 2-(1,1-dialkylprop-2-ényl)-2-thiazolines 4 et 2-(1,1-dialkylprop-2-ényl)-2-oxazolines 5



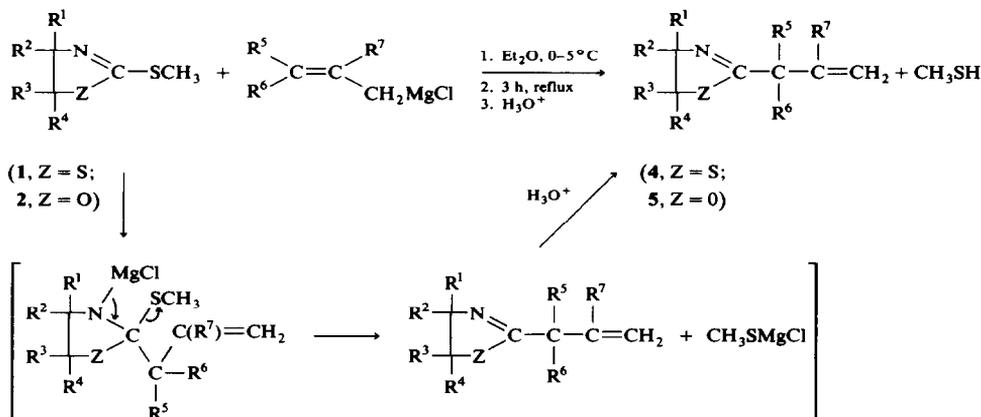
(Z = S, 4; Z = O, 5)

Hétérocycle	Magnésien							Hétérocycle	
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Rdt. (%) <sup>a</sup>	
1a	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	81	4aa
1a	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	84	4ab
1a	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	68	4ac
1a	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	62	4ad
1a	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	83	4ae
1a	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	53	4af
1a	H	H	H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	20 <sup>b</sup>	4ag
1b	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	90	4ba
1b	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	74	4bb
1b	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	60	4bd
1b	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	71	4be
2a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	70	5ab
2a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	76	5ac
2b	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	72	5ba
2b	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	84	5bc
2b	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	74	5bd
2b	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	41	5bf

<sup>a</sup> Les rendements indiqués correspondent aux produits isolés par distillation et n'ont pas été optimisés. <sup>b</sup> Produit isolé par CPG préparative à partir du mélange brut obtenu par évaporation-piégeage (50% 1a, 40% 4ag, 10% produit inconnu).

des 2-(1,1-dialkylprop-2-ényl)-2-oxazolines **5** avec de bons rendements ( $Z = S$ , Rdt 53–90%;  $Z = O$ , Rdt 41–84%) (Tableau 1). La présence de substituants sur le C(4) ou C(5) de l'hétérocycle ne semble pas avoir d'influence sur la réaction (**4aa**, **4ba**; **4ab**, **4bb**; **5ab**, **5ba**). Par contre, l'encombrement stérique de plus en plus important apporté par la molécule de magnésien allylique  $\beta,\beta$ -disubstitué (qui réagit toujours avec transposition allylique totale) semble diminuer le rendement, lorsqu'on utilise **3f** ou **3g** (**4af**, **4ag**, **5bf**).

Le mécanisme réactionnel est le suivant:



Nous avons donc mis au point une méthode rapide, effectuée à partir de réactifs aisément préparables et réalisée dans des conditions douces, permettant de préparer des 2-thiazolines ou 2-oxazolines à groupe  $\beta$ -éthylénique  $\alpha,\alpha$ -disubstitué en C(2).

### Hydrolyse acide de 2-(1,1-dialkylprop-2-ényl)-2-thiazolines et 2-oxazolines

Les 2-alkyl-2-thiazolines conduisent par hydrolyse acide aux  $\beta$ -aminothiols primaires [9,10], le sous-produit de la réaction étant l'acide carboxylique correspondant. Par ailleurs, Meyers et al. [5,6,11] ont utilisé fréquemment les 2-alkyl-2-oxazolines (fonctionnelles ou non) pour accéder aux acides carboxyliques correspondants. Pour notre part, nous pouvions, à partir des hétérocycles **4** et **5**, obtenir par hydrolyse des acides  $\beta$ -éthyléniques  $\alpha,\alpha$ -disubstitués **6**:

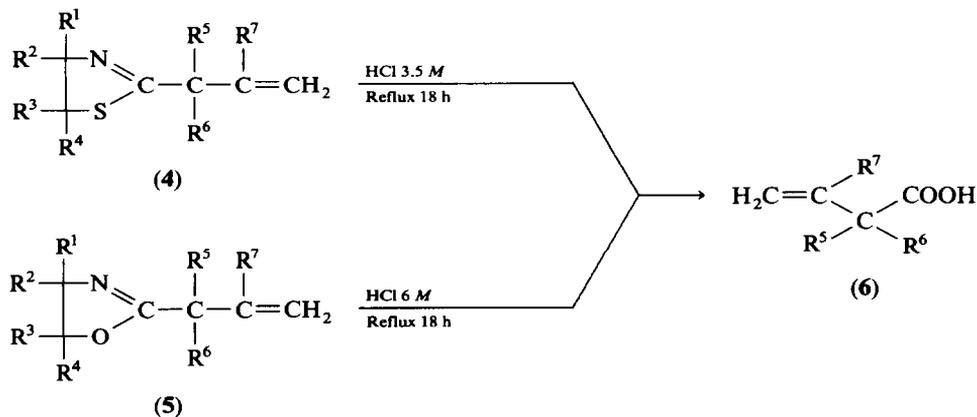
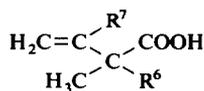




Tableau 2

Préparation d'acides 2,2-dialkylbut-3-énoïques **6**

(6)

Essai Nr.	Hétérocycle	Acide			Rdt. (%) <sup>a</sup>
		R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>		
1	<b>4aa</b>	CH <sub>3</sub>	H	<b>6a</b>	56
2	<b>4ab</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>6b</b>	60
3	<b>4ac</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>6c</b>	0
4	<b>4ad</b>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	<b>6d</b>	60
5	<b>4ae</b>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	<b>6e</b>	0
6	<b>4bd</b>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	<b>6d</b>	0
7	<b>5ba</b>	CH <sub>3</sub>	H	<b>6a</b>	60
8	<b>5ab</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>6b</b>	60
9	<b>5bc</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>6c</b>	0
10	<b>5bd</b>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	<b>6d</b>	77
11	<b>5ae</b>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	<b>6e</b>	57
12	<b>5bf</b>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	<b>6f</b>	17 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Les rendements indiqués correspondent aux produits isolés par distillation et n'ont pas été optimisés.

<sup>b</sup> Temps de chauffage 44 h. Produit **6f** isolé par CPG préparative à partir du mélange brut (35% **6f** à côté de 2 produits non identifiés).

Nous avons pu, pour notre part, isoler l'intermédiaire A (Z = O, R<sup>6</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) en partant de la 2-oxazoline **5ab** (voir Partie expérimentale), confirmant ainsi le mécanisme proposé antérieurement.

## Conclusion

Nous avons pu préparer très aisément, par voie organomagnésienne, de nombreux hétérocycles (2-thiazolines ou 2-oxazolines)  $\alpha,\alpha$ -disubstitués  $\beta$ -éthyléniques en C(2) qui sont des composés nouveaux. Certains d'entre eux nous ont permis de réaliser, par hydrolyse acide, la synthèse de nouveaux acides  $\alpha,\alpha$ -disubstitués  $\beta$ -éthyléniques.

## Partie expérimentale

### Généralités

Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées avec un appareil Intersmat IGC 12M (détecteur à conductibilité thermique) équipé de colonnes analytiques de 2 m (diamètre: 0.63 cm), remplissage soit 20% SE 30, soit 20% Carbowax 20M sur Chromosorb W, ou un appareil 90 P 3 Aérograph (détecteur à conductibilité thermique) équipé de colonnes préparatives de 3 m ou 6 m (diamètre: 0.95 cm) avec les mêmes phases de remplissage.

Les spectres Infrarouge ont été enregistrés sur les produits à l'état pur entre lames de chlorure de sodium ou en suspension dans le Nujol avec un appareil IR 4240

Beckman. Les fréquences sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ . Intensités des bandes: tF, très forte; F, forte; m, moyenne; f, faible; tf, très faible.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés en solution dans le tétrachlorure de carbone à 60 MHz sur un appareil Perkin-Elmer R24A. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

Le spectre de masse a été effectué sur un spectromètre Varian Mat 311 avec couplage CPG à 70 eV.

Les produits nouveaux ont donné des résultats analytiques correspondant à la formule brute à  $\pm 0.3\%$  près.

L'appareillage classiquement utilisé est constitué par un ballon à trois tubulures de volume convenable, muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à eau, d'un thermomètre, d'une ampoule à pression égalisée pour l'introduction des réactifs liquides et d'un dispositif permettant de travailler sous atmosphère d'azote. Toutes les réactions sont réalisées sous une hotte bien ventilée.

L'éther utilisé a été préalablement desséché et désoxygéné par distillation sur benzophénone/sodium, sous courant d'azote sec.

Les produits commerciaux sont en général redistillés avant utilisation.

### Préparation des 2-méthylthiohétérocycles

#### 1. 2-Méthylthio-2-thiazolines 1

Elles sont préparées par action du diméthylsulfate en milieu aqueux basique sur les thiazolidine-2-thiones correspondantes [12]. La première est commerciale ( $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ), et la seconde est obtenue selon [13] par action du thiocyanate de potassium sur le chlorure de méthallyle, puis action d'acide sulfurique 18 M à froid sur l'isothiocyanate de méthallyle obtenu ( $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = \text{CH}_3$ ).

Leurs constantes physicochimiques sont rapportées dans le Tableau 3.

#### 2. 2-Méthylthio-2-oxazolines 2

Elles sont préparées selon [12] à partir des oxazolidine-2-thiones correspondantes qui sont elles-mêmes obtenues par réaction d'un  $\beta$ -aminoalcool avec le disulfure de carbone en autoclave selon [16] (6 h,  $110^\circ\text{C}$ ).

*Remarque:* selon [16], l'action du disulfure de carbone sur un  $\beta$ -aminoalcool conduit uniquement à une thiazolidine-2-thione dans les conditions utilisées. En

Tableau 3

Constantes physicochimiques des 2-méthylthiohétérocycles

Hétérocycle	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rdt. (%)	Eb. ( $^\circ\text{C}/\text{Torr}$ )	$n_D^{20}$	Réf.
1a	S	H	H	H	H	64	87/8	1.5930	14
1b	S	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	71	101/16	1.5475	
2a	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	53	75/21	1.4870	15
2b	O	H	H	H	CH <sub>3</sub>	63	78/18	1.4990	

pratique, nous obtenons un mélange d'oxazolidine-2-thione et de thiazolidine-2-thione dans lequel le composé oxazolidinique est très majoritaire (> 90%). L'alkylation au moyen du diméthylsulfate est effectuée à partir de ce mélange, les deux hétérocycles résultants étant alors séparés par distillation sous pression réduite (colonne Krismer de 25 cm de hauteur).

Les spectres IR et RMN des 2 composés ainsi séparés lorsque  $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ,  $R^4 = CH_3$ ,  $Z = O, S$ , ont été comparés à ceux d'échantillons obtenus par une autre voie ( $Z = O$  [12,17];  $Z = S$  [12,18,19]).

Les constantes physicochimiques des composés **2** figurent dans le Tableau 3.

### 3. Caractéristiques spectrales des 2-méthylthiohétérocycles

#### (a) Composés thiazoliniques 1:

IR. 1560–1565tF (C=N) [20].

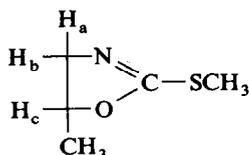
RMN <sup>1</sup>H. 2-Méthylthio-2-thiazoline **1a**: 3.8–4.3 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N=); 3.1–3.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S); 2.4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). 5,5-Diméthyl-2-méthylthio-2-thiazoline **1b**: 3.7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N=); 2.4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S); 1.5 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

Spectre de masse, **1b** (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NS<sub>2</sub>): M théorique 161.03329; M trouvée 161.0322 m/e (%): 163 (9.22) \*, 162 (8.82), 161 (M<sup>+</sup>, 100), 88 (55), 87 (70), 72 (60), 59 (34), 55 (67), 54 (38), 41 (28) inter alia.

#### (b) Composés oxazoliniques 2:

IR. 1600–1605tF (C=N) [20].

RMN <sup>1</sup>H. 4,4-Diméthyl-2-méthylthio-2-oxazoline **2a**: 3.9 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O); 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S); 1.2 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). 5-Méthyl-2-méthylthio-2-oxazoline **2b**: 4.35–5.0 (m,



1H, H<sub>c</sub>C–O); 3.8 et 3.2 (2dd, 2H, H<sub>a</sub>C–N, H<sub>b</sub>C–N,  $J_{ab}$  13.3,  $J_{ac}$  8.8,  $J_{bc}$  7.3 Hz); 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>S); 1.3 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  6.2 Hz).

#### Préparation des magnésiens allyliques 3

Ils sont préparés selon [3,21] au sein de l'éther anhydre désoxygéné (250 ml) à partir de magnésium (0.41 mol, 10 g) et d'un mélange de chlorures allyliques ((R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)C=C(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>Cl et H<sub>2</sub>C=C(R<sup>7</sup>)C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)Cl)(0.1 mol), lui-même obtenu à partir de l'alcool allylique tertiaire selon [22].

#### Mode opératoire général pour la préparation des hétérocycles β-éthyléniques en C(2) 4 et 5: action de magnésiens allyliques sur les 2-méthylthiohétérocycles 1 et 2

La solution étherée de magnésien est placée dans un ballon de 1000 ml (montage classique séché au préalable à la flamme sous courant d'azote sec), puis refroidie à 0–5°C. Une solution étherée de méthylthiohétérocycle (0.04 mol dans 30 ml d'éther) est additionnée goutte à goutte à cette température puis le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 h. Après refroidissement à 0–5°C, le

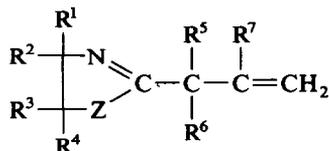
\* Ce pourcentage confirme la présence de 2 atomes de soufre.

milieu est hydrolysé "in situ" par addition de 150 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite par l'éther (4 × 50 ml). Les phases étherées rassemblées sont séchées sommairement sur sulfate de magnésium puis concentrées aux trois quarts de leur volume. A la phase organique restante, on ajoute 100 ml d'acide chlorhydrique 1 M et, après agitation, la phase acide est recueillie puis refroidie par quelques glaçons. Elle est rendue basique par addition de 100 ml de soude 2.5 M. L'huile surnageante est séparée et la phase aqueuse basique est extraite par l'éther (3 × 50 ml). Après séchage puis évaporation du solvant, l'huile résiduelle est distillée sous pression réduite.

Les constantes physicochimiques des composés 4 et 5 sont rassemblées dans le Tableau 4.

*Caractéristiques spectrales des hétérocycles  $\alpha,\alpha$ -disubstitués  $\beta$ -éthyléniques en C(2) 4 et 5*

*IR.* Elles peuvent être résumées de la façon suivante quels que soient les groupes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  [20,23]:



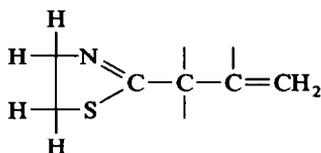
$R^5 = CH_3$ ,  $R^6 = alkyle$ ,  $R^7 = H$ ,  $Z = S$ : 3080–3090m, 1635–1640m, 990–1010tF, 910–920F ( $H_2C=CH$ ); 1610–1620tF ( $C=N$ ).

$R^5 = R^6 = R^7 = CH_3$ ,  $Z = S$ : 3090m, 1635m, 890F ( $H_2C=C$ ); 1615tF ( $C=N$ ).

$R^5 = CH_3$ ,  $R^6 = alkyle$ ,  $R^7 = H$ ,  $Z = O$ : 3090–3100m, 1645m, 995–1005F, 915–920F ( $H_2C=CH$ ); 1640–1660tF ( $C=N$ ).

$R^5 = R^6 = R^7 = CH_3$ ,  $Z = O$ : 3095m, 1645m, 895F ( $H_2C=C$ ); 1655tF ( $C=N$ ).

*RMN  $^1H$ :*



**4aa:** 5.90 (dd, 1H,  $HC=$ ,  $J_{trans}$  18,  $J_{cis}$  10 Hz); 4.75–5.2 (m, 2H,  $H_2C=$ ); 4.05 (t apparent, 2H,  $CH_2N=$ ,  $J$  9 Hz); 3.05 (t apparent, 2H,  $CH_2S$ ,  $J$  9 Hz); 1.25 (s, 6H,  $CH_3$ ).

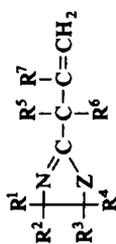
**4ab:** 5.90 (dd, 1H,  $HC=$ ,  $J_{trans}$  17,  $J_{cis}$  10 Hz); 4.75–5.2 (m, 2H,  $H_2C=$ ); 4.1 (t apparent, 2H,  $CH_2N=$ ,  $J$  8 Hz); 3.1 (t apparent, 2H,  $CH_2S$ ,  $J$  8 Hz); 1.6 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J$  7 Hz); 1.25 (s, 3H,  $CH_3$ ); 0.8 (t, 3H,  $CH_3CH_2$ ,  $J$  7 Hz).

**4ac:** 4.65–4.95 (m, 2H,  $H_2C=$ ); 4.1 (t apparent, 2H,  $CH_2N=$ ,  $J$  8 Hz); 3.1 (t apparent, 2H,  $CH_2S$ ,  $J$  8 Hz); 1.65 (s apparent, 3H,  $CH_3-C=$ ); 1.3 (s, 6H,  $CH_3$ ).

**4ad:** 5.95 (dd, 1H,  $HC=$ ,  $J_{trans}$  18,  $J_{cis}$  10 Hz); 4.8–5.3 (m, 2H,  $H_2C=$ ); 4.1 (t apparent, 2H,  $CH_2N=$ ,  $J$  8 Hz); 3.1 (t apparent, 2H,  $CH_2S$ ,  $J$  8 Hz); 1.4–2.0 (m, 3H,  $CH_2CH$ ); 1.3 (s, 3H,  $CH_3$ ); 0.85 (d, 6H,  $(CH_3)_2CH$ ,  $J$  6 Hz).

Tableau 4

Constantes physicochimiques des 2-(1,1-dialkylprop-2-ényl)-2-thiazolines 4 et 2-oxazolines 5



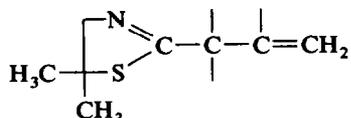
Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Nr.	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Eb. (° C/Torr)
S	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4aa	1.5133	85/16
S	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4ab	1.5142	94/12
S	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4ac	1.5150	91/10
S	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	4ad	1.5069	67/0.04
S	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	4ae	1.5154	106/11
S	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	4af	1.5198	70/0.07
S	H	H	H	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	4ag	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>
S	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4ba	1.4902	89/15
S	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4bb	1.4931	105/15
S	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	4bd	1.4901	68/0.01
S	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	4bc	1.4968	115/15
O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	5ab	1.4481	80/16
O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	5ac	1.4549	89/10
O	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5ba	1.4503	65/14
O	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5bc	1.4578	78/14
O	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	5bd	1.4572	55/0.04
O	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	5bf	1.4690	45/0.02

<sup>a</sup> Produit isolé par CPG préparative.

**4ae:** 5.6–6.2 (m, 1H, HC=); 4.7–5.3 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 4.05 (t apparent, 2H, CH<sub>2</sub>N=, *J* 8 Hz); 3.05 (t apparent, 2H, CH<sub>2</sub>S, *J* 8 Hz); 1.65–2.35 (m, 1H, CH); 1.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.8 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, *J* 7 Hz).

**4af:** 6.0–6.6 (m, 1H, HC=); 4.75–5.2 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 4.15 (t apparent, 2H, CH<sub>2</sub>N=, *J* 8 Hz); 3.0 (t apparent, 2H, CH<sub>2</sub>S, *J* 8 Hz); 1.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.95 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**4ag:** 5.7–6.25 (m, 1H, HC=); 4.75–5.35 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 4.15 (t apparent, 2H, CH<sub>2</sub>N=, *J* 8 Hz); 3.05 (t apparent, 2H, CH<sub>2</sub>S, *J* 8 Hz); 2.25 (hept, 2H, CH, *J* 7 Hz); 0.78 et 0.9 (2d, 12H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, *J* 7 Hz).

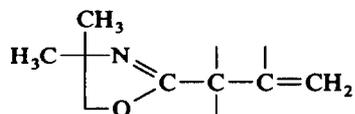


**4ba:** 5.85 (dd, 1H, HC=, *J*<sub>trans</sub> 17, *J*<sub>cis</sub> 10 Hz); 4.75–5.2 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 3.7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N=); 1.4 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-S); 1.25 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**4bb:** 5.85 (dd, 1H, HC=, *J*<sub>trans</sub> 17, *J*<sub>cis</sub> 10 Hz); 4.75–5.2 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 3.7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N=); 1.3–1.9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.4 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-S); 1.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.8 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7 Hz).

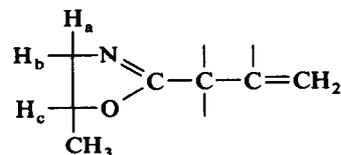
**4bd:** 5.90 (dd, 1H, HC=, *J*<sub>trans</sub> 17, *J*<sub>cis</sub> 10 Hz); 4.75–5.2 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 3.7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N=); 1.2–2.0 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH); 1.4 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-S); 0.85 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, *J* 6 Hz).

**4be:** 5.6–6.2 (m, 1H, HC=); 4.7–5.2 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 3.7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N=); 2.0 (hept, 1H, CH, *J* 7 Hz); 1.4 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-S); 1.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.85 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, *J* 7 Hz).



**5ab:** 5.9 (dd, 1H, HC=, *J*<sub>trans</sub> 17, *J*<sub>cis</sub> 10 Hz); 4.7–5.25 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 3.7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 1.2–1.9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.15 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-N); 0.75 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7 Hz).

**5ae:** 5.65–6.2 (m, 1H, HC=); 4.75–5.2 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 3.7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 1.65–2.3 (m, 1H, CH); 1.15 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-N); 1.1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.8 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, *J* 6 Hz).



**5ba:** 5.9 (dd, 1H, HC=, *J*<sub>trans</sub> 17, *J*<sub>cis</sub> 10 Hz); 4.75–5.2 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 4.15–4.8 (m, 1H, H<sub>c</sub>); 3.75 et 3.20 (2dd, 2H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, *J*<sub>ab</sub> 13.5, *J*<sub>ac</sub> 9, *J*<sub>bc</sub> 7 Hz); 1.2 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-O, *J* 6 Hz); 1.2 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

**5bc:** 4.5–4.85 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 4.1–4.8 (m, 1H, H<sub>c</sub>); 3.75 et 3.15 (2dd, 2H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, *J*<sub>ab</sub> 13.3, *J*<sub>ac</sub> 8.6, *J*<sub>bc</sub> 7.0 Hz); 1.65 (s apparent, 3H, CH<sub>3</sub>-C=); 1.25 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 1.17 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-O, *J* 6 Hz).

**5bd:** 5.9 (dd, 1H, HC=, *J*<sub>trans</sub> 17, *J*<sub>cis</sub> 10 Hz); 4.7–5.2 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 4.1–4.8 (m,

1H, H<sub>c</sub>); 3.7 et 3.15 (2dd, 2H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, J<sub>ab</sub> 13.3, J<sub>ac</sub> 8.6, J<sub>bc</sub> 7 Hz); 1.2–2.0 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH); 1.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.18 (d, 3H, CH<sub>3</sub>C-O, J 6 Hz); 0.85 et 0.82 (2d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J 5.6 Hz).

**5be**: 5.9–6.5 (m, 1H, HC=); 4.15–5.2 (m, 3H, H<sub>2</sub>C=, H<sub>c</sub>); 3.75 et 3.2 (2dd, 2H, H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, J<sub>ab</sub> 13.3, J<sub>ac</sub> 8.8, J<sub>bc</sub> 7.3 Hz); 1.25 (d, 3H, CH<sub>3</sub>C-O, J 6.2 Hz); 1.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.9 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

*Préparation d'acides β-éthyléniques α,α-disubstitués 6 par hydrolyse d'hétérocycles β-éthyléniques α,α-disubstitués 4 ou 5 d'après [10]*

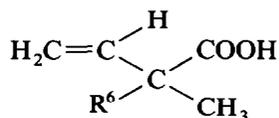
1. *A partir des composés thiazoliniques 4.* 0.05 mol de dérivé 4 et 50 ml d'acide chlorhydrique 3.5 M sont placés dans un ballon de volume convenable (montage classique) et chauffés au reflux pendant 18 h. Après retour à température ambiante et récupération de l'huile surnageante, la phase aqueuse est extraite au chloroforme (4 × 50 ml). L'ensemble des phases organiques est séché sur sulfate de magnésium, puis concentré et le résidu réactionnel est distillé sous pression réduite.

2. *A partir des composés oxazoliniques 5.* Dans ce cas, on utilise 0.05 mol de dérivé 5 et 100 ml d'acide chlorhydrique 6 M. Le temps de chauffage et les traitements sont identiques au cas précédent.

Les constantes physicochimiques des acides 6 figurent dans le Tableau 5.

*Caractéristiques spectrales des acides β-éthyléniques α,α-disubstitués 6*

*IR.* Tous les acides 6 obtenus ont en commun les bandes suivantes quel que soit le groupe R<sup>6</sup>: 3400–2400F large (OH); 1695–1700tF (C=O); 3080–3090m, 1640m, 995–1000m, 920F (H<sub>2</sub>C=CH).

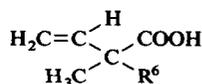


*RMN <sup>1</sup>H:*

**6a**: 12.4 (s, 1H, COOH); 6.0 (dd, 1H, HC=, J<sub>trans</sub> 17, J<sub>cis</sub> 10 Hz); 4.8–5.3 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 1.3 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

Tableau 5

Constantes physicochimiques des acides α,α-disubstitués β-éthyléniques 6



(6)

Acide	R <sup>6</sup>	Eb. (°C/Torr)	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Réf.
<b>6a</b>	CH <sub>3</sub>	80/9	1.4294	7
<b>6b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	54/0.01	1.4428	
<b>6d</b>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	67/0.01	1.4466	
<b>6e</b>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	61/0.01	1.4529	
<b>6f</b>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Produit isolé par CPG préparative.

**6b**: 12.3 (s, 1H, COOH); 5.95 (dd, 1H, HC=,  $J_{trans}$  18,  $J_{cis}$  10 Hz); 1.3–2.0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  $J$  7 Hz).

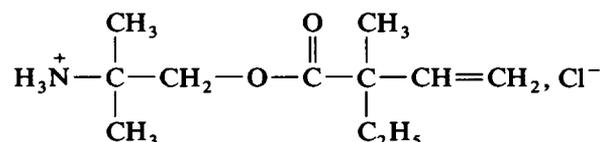
**6d**: 12.2 (s, 1H, COOH); 6.0 (dd, 1H, HC=,  $J_{trans}$  17,  $J_{cis}$  10 Hz); 4.8–5.25 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 1.3–2.1 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH); 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.86 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH,  $J$  6 Hz).

**6e**: 12.0 (s, 1H, COOH); 5.65–6.3 (m, 1H, HC=); 4.8–5.3 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 2.1 (hept, 1H, CH,  $J$  7 Hz); 1.1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.8 et 0.85 (2d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH,  $J$  7 Hz).

**6f**: 11.75 (s, 1H, COOH); 6.25 (dd, 1H, HC=,  $J_{trans}$  17,  $J_{cis}$  10 Hz); 4.75–5.25 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 1.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.95 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

### Isolement de l'intermédiaire A

Le chauffage au reflux de l'oxazoline **5ab** pendant 1.5 h au sein de l'acide chlorhydrique 3.2 M (25 ml) a permis, après traitements classiques, l'isolement de l'intermédiaire de semi-ouverture A (solide blanc, Rdt 61%, P.F. 164–165 °C) de structure:



IR. 3200–2400m large, 1595m (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1635f, 1010m, 915m, (HC=CH<sub>2</sub>); 1720F (C=O); 1130F (C–O–C), la bande d'élongation des "CH" vinyliques étant masquée par celle du motif NH<sub>3</sub><sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub>). 8.6 (s élargi, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 6.1 (dd, 1H, HC=,  $J_{trans}$  17,  $J_{cis}$  10 Hz); 4.8–5.3 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=); 4.1 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 1.3–2.0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.45 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-N-); 1.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.8 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  $J$  7 Hz).

### Bibliographie

- 1 J. Laduranty, F. Barbot et L. Miginiac, Bull. Soc. Chim. Fr., (1987) 837.
- 2 J. Laduranty, F. Barbot et L. Miginiac, J. Organomet. Chem., 335 (1987) 283.
- 3 J. Laduranty, F. Barbot et L. Miginiac, Bull. Soc. Chim. Fr., (1989) 850.
- 4 (a) R.B. Martin, S. Lowey, E.L. Elson et J.T. Edsall, J. Am. Chem. Soc., 81 (1959) 5089; (b) R.B. Martin, R.I. Hedrick et A. Parcell, J. Org. Chem., 29 (1964) 3197; (c) G.L. Schmir, J. Am. Chem. Soc., 87 (1965) 2743; (d) R.B. Martin et A. Parcell, J. Am. Chem. Soc., 83 (1961) 4830, 4835.
- 5 (a) A.I. Meyers et D.L. Temple, J. Am. Chem. Soc., 92 (1970) 6644; (b) D. Haidukewych et A.I. Meyers, Tetrahedron Lett., (1972) 3031; (c) A.I. Meyers, D.L. Temple, R.L. Nolen et E.D. Mihelich, J. Org. Chem., 39 (1974) 2778; (d) A.I. Meyers et E.D. Mihelich, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 15 (1976) 270.
- 6 M.A. Oglaruso et J.F. Wolfe, dans S. Patai (Ed.), The Chemistry of Acid Derivatives, Suppl. B, J. Wiley and Sons, New York, 1979, Chap. 7, p. 283 et références citées.
- 7 (a) H. Kwart et R.K. Miller, J. Am. Chem. Soc., 76 (1954) 5403. (b) P.S. Engel et M.A. Schexnayder, J. Am. Chem. Soc., 94 (1972) 4357; 97 (1975) 4825.
- 8 (a) A.P. Courtot, Bull. Soc. Chim. Fr., 35 (1906) 111; (b) J. Colonge et P. Dumont, Bull. Soc. Chim. Fr., (1947) 38; (c) J.C. Dalton et B.G. Stokes, Tetrahedron Lett., (1975) 3179.
- 9 H.A. Smith et G. Gorin, J. Org. Chem., 26 (1961) 820.
- 10 G.R. Handrick, E.R. Atkinson, F.E. Granchelli et R.J. Bruni, J. Med. Chem., 8 (1965) 762.
- 11 A.I. Meyers, Heterocycles in Organic Synthesis, J. Wiley, New York, 1974, p. 247.
- 12 T.A. Foglia, L.M. Gregory, G. Maerker et S.F. Osman, J. Org. Chem., 36 (1971) 1068.
- 13 H.A. Bruson et J.W. Eastes, J. Am. Chem. Soc., 59 (1937) 2011.
- 14 S. Gabriel, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 22 (1889) 1139.

- 15 R.C. Clapp, L. Long et T. Hasselstrom, *J. Org. Chem.*, 28 (1963) 1308.
- 16 L.B. Clapp et J.W. Watjen, *J. Am. Chem. Soc.*, 75 (1953) 1490.
- 17 A.A. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952) 2994.
- 18 M.T. Leffler et R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, 59 (1937) 2252.
- 19 P. Hirsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 23 (1890) 964.
- 20 P. Bassignana, C. Cogrossi et M. Gandino, *Spectrochim. Acta*, 19 (1963) 1885.
- 21 F. Barbot et Ph. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1977) 113.
- 22 I.D. Webb et W.G. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951) 777.
- 23 L.J. Bellamy, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, Chapman and Hall, Londres, 1975, p. 37.
- 24 Y. Robbe, J.P. Fernandez, J.P. Chapat, H. Sentenac-Roumanou, M. Fatome et G. Subra, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, 20 (1985) 16.