

This article was downloaded by:

On: 28 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

### Action Des Mercaptoacetates D'alkyles Sur Les Imidates N-Cyanes, N-Acyles Et N-Ethoxycarbonyles: Synthese D'alcooxycarbonylthiazoles

Khaireddine Dridi; Mohamed Lotfi El Efrit; Hedi Zantour

**To cite this Article** Dridi, Khaireddine , Efrit, Mohamed Lotfi El and Zantour, Hedi(1998) 'Action Des Mercaptoacetates D'alkyles Sur Les Imidates N-Cyanes, N-Acyles Et N-Ethoxycarbonyles: Synthese D'alcooxycarbonylthiazoles', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 134: 1, 407 — 412

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426509808545481

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509808545481>

## PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

# ACTION DES MERCAPTOACETATES D'ALKYLES SUR LES IMIDATES N-CYANES, N-ACYLES ET N-ETHOXYSARBONYLES: SYNTHESE D'ALCOXYCARBONYLTHIAZOLES

KHAIREDDINE DRIDI, MOHAMED LOTFI EL EFRIT  
and HEDI ZANTOUR\*

*Laboratoire de synthèse Organique, Faculté des Sciences de Tunis, Campus  
Universitaire, le belvédère 1060 Tunis-Tunisie*

(Received 8 January, 1998; In final form 18 February, 1998)

N-cyano, N-acyl and N-ethoxycarbonyl imidates are well known as versatile reagents in the synthesis of heterocyclic compounds. These imidates react with alkyl mercaptoacetates, in basic medium, to lead to the formation of 4-amino-5-alcooxycarbonylthiazoles, 5-alcooxycarbonylthiazoles and 5-alcooxycarbonyl-4-hydroxythiazoles.

**Keywords:** Imidates; mercaptoacetates; thiazoles

## I. INTRODUCTION

Notre laboratoire s'intéresse depuis de nombreuses années à l'étude de la réactivité des imidates N-fonctionnalisés. Plusieurs travaux ont montré, entre autres, que ces substrats constituent d'excellents précurseurs de composés hétérocycliques tels que les oxazoles<sup>1</sup>, les triazoles<sup>2,3</sup>, les quinolines<sup>4</sup>, les benzoxazines<sup>5</sup>, les quinazolines<sup>6</sup> et les thiénopirimidines<sup>7</sup>.

Une étude récente<sup>8</sup>, utilisant comme substrats de départ des N-thiocarbamoylimidates, nous a permis d'accéder à des dérivés thiazoliques.

\* Corresponding Author.

Poursuivant cet axe de recherche, et dans le but de synthétiser une nouvelle famille d'alcooxycarbonylthiazoles qui prennent de l'importance, en raison notamment de leurs propriétés pharmacologiques<sup>9-15</sup>, nous avons fait réagir des mercaptoacétates d'alkyles sur les imidates N-cyanés, N-acylés et N-éthoxycarbonylés.

## II. RESULTATS ET DISCUSSION

Les imidates N-cyanés **1**, N-acylés **2** et N-éthoxycarbonylés **3** possèdent deux sites électrophiles en position 1,3: le carbone imidique et le carbone de la fonction greffée sur l'azote. Ils sont donc susceptibles de réagir avec les réactifs binucléophiles pour fournir des cycles pentaatomiques.

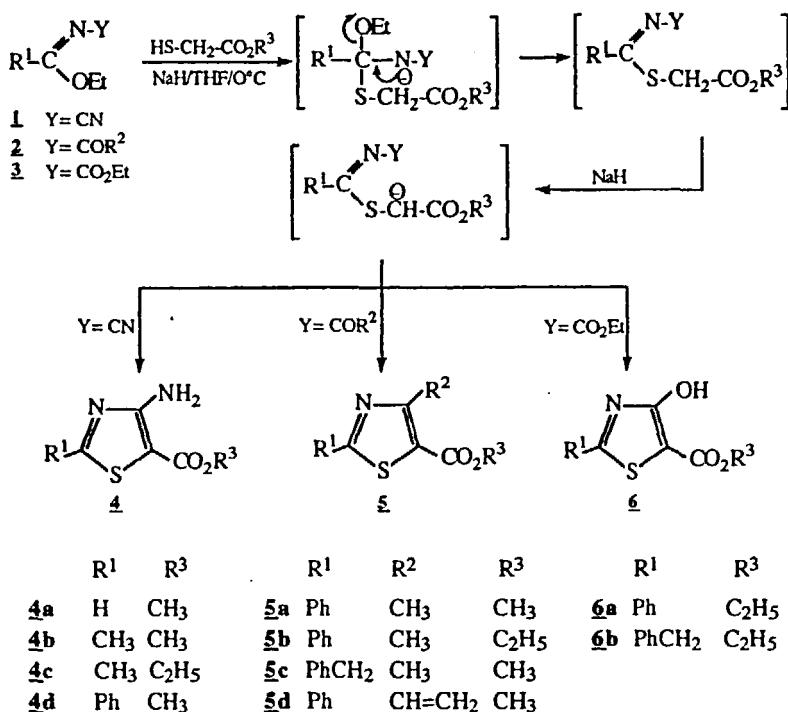
Lorsqu'ils sont soumis à l'action des mercaptoacétates d'alkyles en milieu basique et à température ambiante, ils engendrent respectivement des 4-amino-5-alcooxycarbonylthiazoles **4**, des 5-alcooxycarbonylthiazoles **5** et des 5-alcooxycarbonyl-4-hydroxythiazoles **6**.

Sur le plan mécanistique, il y a d'abord attaque du motif -SH sur le carbone imidique pour donner, dans un premier temps, un produit d'addition sur la double liaison C=N. L'élimination du groupe alcoxyle fournit alors un thioimidate N-fonctionnalisé qui se cyclise par la suite, sous l'action de l'hydrure de sodium, en thiazole correspondant (Schéma 1).

Le schéma réactionnel proposé est justifié par le protocole expérimental. En effet, lorsqu'on effectue la réaction avec des quantités équimoléculaires d'hydrure de sodium et de mercaptoacétate d'alkyle, il n'est pas possible d'isoler le thioimidate issu de l'attaque de l'ion thiolate sur le carbone imidique. Cet intermédiaire se cyclise au fur et à mesure de sa formation en thiazole correspondant avec des rendements faibles. Il semble que la base arrache simultanément les deux hydrogènes mobiles du mercaptoacétate d'alkyle.

Après hydrolyse, nous avons récupéré, à côté du produit de cyclisation, l'imidate et le mercaptoacétate qui n'ont pas réagi. L'utilisation de deux équivalents de NaH pour un équivalent d'imidate, nous a permis d'accéder aux thiazoles avec de bons rendements.

Ce processus réactionnel est en parfait accord avec des travaux récents menés dans notre laboratoire<sup>16</sup> qui ont montré que les thiols s'additionnent à froid sur les carbones imidiques, lorsque l'azote est porteur d'un groupement attracteur.



SCHEMA 1

### III. ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

La spectroscopie Infrarouge nous a permis d'identifier sans équivoque, les différents groupes fonctionnels des alcoxycarbonylthiazoles **4**, **5** et **6** synthétisés. Les données relatives à la RMN du <sup>1</sup>H et du <sup>13</sup>C sont conformes à celles de la littérature<sup>17</sup>.

En RMN du <sup>13</sup>C, nous remarquons que pour les trois types de composés synthétisés, les carbones C<sub>1</sub> et C<sub>3</sub> du cycle thiazolique résonnent respectivement vers 160 ppm et 95–105 ppm. Par contre, le déplacement chimique du carbone C<sub>2</sub> est assez variable et dépend de la nature du substituant qu'il porte (NH<sub>2</sub>, OH, alkyle).

TABLEAU I RMN  $^{13}\text{C}$  des 4-amino-5-alcooxycarbonylthiazoles **4**

		$\text{R}^1$	H	$\overset{5}{\text{CH}_3}$	$\overset{5}{\text{CH}_3}$	Ph		
		$\text{R}^3$	$\overset{6}{\text{CH}_3}$	$\overset{6}{\text{CH}_3}$	$\overset{6}{\text{CH}_2}\text{-}\overset{7}{\text{CH}_3}$	$\overset{6}{\text{CH}_3}$		
	$\text{C}_1$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$	$\text{C}_5$	$\text{C}_6$	$\text{C}_7$	$\text{Carom}$
<b>4a</b>	159,2	163,5	108,2	168,2	---	60,5	---	---
<b>4b</b>	162,1	165,2	95,4	169,8	23,2	60,9	---	---
<b>4c</b>	163,2	167,3	95,3	169,1	23,1	60,8	14,1	---
<b>4d</b>	156,2	159,8	107,2	169,3	---	60,3	---	122,4-133,1

TABLEAU II RMN  $^{13}\text{C}$  des 5-alcooxycarbonylthiazoles **5**

		$\text{R}^1$	Ph	Ph	$\text{Ph}\text{-}\overset{8}{\text{CH}_2}$	Ph		
		$\text{R}^2$	$\overset{5}{\text{CH}_3}$	$\overset{5}{\text{CH}_3}$	$\overset{5}{\text{CH}_3}$	$\overset{9}{\text{CH=}}\overset{10}{\text{CH}_2}$		
		$\text{R}^3$	$\overset{6}{\text{CH}_3}$	$\overset{6}{\text{CH}_2}\text{-}\overset{7}{\text{CH}_3}$	$\overset{6}{\text{CH}_3}$	$\overset{6}{\text{CH}_3}$		
	$\text{C}_1$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$	$\text{C}_5$	$\text{C}_6$	$\text{C}_7$	$\text{C}_{9,10,arom}$
<b>5a</b>	157,4	143,2	106,5	168,3	21,8	61,2	---	---
<b>5b</b>	159,2	139,6	102,2	169,1	22,6	62,4	15,4	---
<b>5c</b>	157,6	142,1	105,7	170,2	24,3	61,9	---	45,3
<b>5d</b>	156,2	142,7	108,4	169,7	22,9	62,6	---	128,1-133,2

TABLEAU III RMN  $^{13}\text{C}$  des 5-alcooxycarbonyl-4-hydroxythiazoles **6**

		$\text{R}^1$	Ph	$\text{Ph}\text{-}\overset{7}{\text{CH}_2}$				
		$\text{R}^3$	$\overset{5}{\text{CH}_2}\text{-}\overset{6}{\text{CH}_3}$	$\overset{5}{\text{CH}_3}$				
	$\text{C}_1$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$	$\text{C}_5$	$\text{C}_6$	$\text{C}_7$	$\text{C}_{arom}$
<b>6a</b>	162,3	166,2	102,4	168,2	60,8	15,1	---	123,2-133,6
<b>6b</b>	161,8	165,4	103,9	170,3	61,3	---	44,9	128,7-132,9

## PARTIE EXPERIMENTALE

### 1. Appareillage

Les spectres IR ont été réalisés dans le chloroforme sur un spectromètre Perkin-Elmer Paragon 1000 PC. Les nombres d'onde sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ . Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en solution dans le  $\text{CDCl}_3$  sur un Brucker 300 en utilisant le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les températures de fusion ont été déterminées par la méthode des capillaires avec un appareil Büchi.

### 2. Synthèse

Le mode opératoire que nous décrivons est identique pour les trois types de thiazoles.

On ajoute à 25 mmol de  $\text{NaH}$  à 80 % dans 30 ml de THF anhydre, 12 mmol de mercaptoacétate d'éthyle. Après agitation pendant 30 minutes à la température ambiante, on additionne goutte à goutte 10 mmol d'imidate N-cyané, N-acylé ou N-éthoxycarbonylé<sup>18</sup> dissous dans 25 ml de THF. Le mélange est laissé sous agitation pendant 12 heures puis hydrolysé avec 20 ml d'eau. On obtient une seule phase que l'on sature avec du chlorure de sodium. On procède à l'extraction avec 3 fois 25 ml d'éther. La phase éthérée est ensuite séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation du solvant, le produit brut est recristallisé deux fois dans l'éther de pétrole.

4a:  $F = 153^\circ\text{C}$ .  $\text{Rdt} = 58\%$ . IR:  $\nu_{\text{NH}_2} = 3528, 3420$ ;  $\nu_{\text{CO}} = 1666$ ;  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1590$ . RMN  $^1\text{H}$  : 7,7(s, 1H); 3,9(s, 3H); 6,2(s large, 2H).

4b:  $F = 75^\circ\text{C}$ .  $\text{Rdt} = 57\%$ . IR:  $\nu_{\text{NH}_2} = 3528, 3420$ ;  $\nu_{\text{CO}} = 1657$ ;  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1590$ . RMN  $^1\text{H}$  : 5,6(s large, 2H); 3,9(s, 3H); 2,25(s, 3H).

4c:  $F = 78^\circ\text{C}$ .  $\text{Rdt} = 53\%$ . IR:  $\nu_{\text{NH}_2} = 3530, 3420$ ;  $\nu_{\text{CO}} = 1662$ ;  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1595$ . RMN  $^1\text{H}$  : 5(s large, 2H); 4,3(q, 2H,  $3J_{\text{HH}} = 7\text{Hz}$ ); 2,25(s, 3H); 1,35(t, 3H,  $3J_{\text{HH}} = 7\text{Hz}$ ).

4d:  $F = 146^\circ\text{C}$ .  $\text{Rdt} = 68\%$ . IR:  $\nu_{\text{NH}_2} = 3525, 3420$ ;  $\nu_{\text{CO}} = 1644$ . RMN  $^1\text{H}$  : 7,3-7,8(m, 5H); 3,9(s, 3H); 6,5(s large, 2H).

5a:  $F = 74^\circ\text{C}$ .  $\text{Rdt} = 63\%$ . IR:  $\nu_{\text{CO}} = 1663$ ;  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1598$ . RMN  $^1\text{H}$  : 7,8-7,3(m, 5H); 3,9(s, 3H); 2,2(s, 3H).

**5b:** F = 82°C. Rdt=62%. IR:  $\nu_{CO}$  = 1666;  $\nu_{C=N}$  = 1598. RMN  $^1H$ : 7,8–7,3(m, 5H); 4,25(q, 2H,  $3J_{HH}$  = 6,9Hz); 2,3(s, 3H); 1,33(t, 3H,  $3J_{HH}$  = 6,9Hz).

**5c:** F = 57°C. Rdt = 58%. IR:  $\nu_{CO}$  = 1665;  $\nu_{C=N}$  = 1598. RMN  $^1H$ : 7,8–7,3(m, 5H); 4,32(s, 2H); 3,9(s, 3H); 2,4(s, 3H).

**5d:** F = 136°C. Rdt = 75 %. IR:  $\nu_{CO}$  = 1670;  $\nu_{C=N}$  = 1588;  $\nu_{C=C}$  = 1600. RMN  $^1H$  : 7,8–7,2(m, 5H); 5–4,5(s, 3H); 4,1(s, 3H).

**6a:** F = 123°C. Rdt = 62 %. IR( $CHCl_3$ ):  $\nu_{CO}$  = 1645;  $\nu_{C=N}$  = 1596;  $\nu_{OH}$  = 3200–3400. RMN  $^1H$ : 7,8–7,3(m, 5H); 4,7(s large, 1H); 4,25(q, 2H,  $3J_{HH}$  = 7Hz); 1,35(t, 3H,  $3J_{HH}$  = 7Hz).

**6b:** F = 116°C. Rdt = 58 %. IR:  $\nu_{CO}$  = 1647;  $\nu_{C=N}$  = 1596;  $\nu_{OH}$  = 3200–3400. RMN  $^1H$ : 7,8–7,3(m, 5H); 4,6(s large, 1H); 3,9(s, 3H).

## Références

- [1] B. Hajjem et B. Baccar, *Synth. Commun.* **21**(14), 1501 (1991).
- [2] M.L. El Efrit, N. Besbes et B. Baccar, *J. Soc. Chim. Alg.* **7**, 55 (1997).
- [3] M.L. El Efrit, A. Zarguil et B. Baccar, *J. Soc. Chim. Tun.* **3**(6), 361(1993). *Chem. Abstr.* **123**, 143740k (1995).
- [4] M.L. El Efrit, B. Hajjem, A. Chihi et B. Baccar, *Ind. J. Chem.* **34**B, 330 (1995).
- [5] M.L. El Efrit, B. Hajjem, H. Zantour et B. Baccar, *Synth. Commun.*, **26**(17), 3167 (1996).
- [6] M.T. Kaddachi, H. M'rabet et B. Baccar, *J. Soc. Chim. Tun.* **3**(9), 575 (1995).
- [7] B. Hajjem, M.L. Benkhoud et B. Baccar, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **101**, 445 (1992).
- [8] K. Dridi, M.L. El Efrit, B. Baccar et H. Zantour, accepté pour publication dans *synth. Commun.* (1997).
- [9] L.K. Hyek, K.D. Myon et Y.M. Sik, PCT int. Appl. WO 9310,123. *Chem. Abstr.* **117**, 48213h (1993).
- [10] M. Nakasawa, H. Iwagami, M. Yatagai, A. Hosoi, H. Nadra et T. Onuki, *Eur. Pat. Appl. EP 292,230. Chem. Abstr.* **110**, 231332r (1989).
- [11] S. Schneider, R. Enderman, K.G. Metzger et K.D. Brehme, *Eur. Pat. Appl. EP 477,717. Chem. Abstr.* **117**, 7736n (1992).
- [12] R.B. Currie et R.H. Beutel, US 2,850,504. *Chem. Abstr.* **53**, 4304c (1959).
- [13] Y. Komar, R. Green, D. Wise et LL Worting, *J. Med. Chem.* **36**, 3849 (1993).
- [14] K. Osato, N. Tamura et H. Masumori, *Eur. Pat Appl. EP 248,399. Chem. Abstr.* **108**, 167461m (1988).
- [15] N. Eiji, I. Osamu, H. Satoru, S. Noriko et D. Masahiko, *Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 04,112,890. Chem. Abstr.* **117**, 191585m (1992).
- [16] A. Harizi, H. Zantour et B. Baccar, accepté pour publication dans *J. Soc. Chim. Alg.* (1997).
- [17] B. Golankiewicz et P. Januszczak, *Tetrahedron* **41**, 5989 (1985).
- [18] R.M. Roberts et R.M. De Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2411 (1954).