

OBTENTION D'AMINO-2 THIAZOLES-1,3 PAR ACTION

D'AMINES PRIMAIRES SUR DES  $\alpha$ -HALO  $\beta$ -THIOCYANATO ALCÈNES

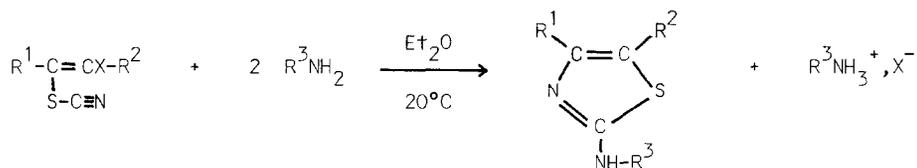
Michel GIFFARD et Jack COUSSEAU (Laboratoire de Chimie Organique,  
 Institut de Recherches Scientifiques et Techniques, Université d'Angers,  
 Boulevard Lavoisier, 49045 Angers Cedex, France)

Abstract . Action of primary amines on  $\beta$ -halo-thiocyanato alkenes  $R^1-C(-SCN)=CX-R^2$  affords 2-amino 1,3-thiazoles, the cyclisation taking place with migration of the sulphur atom on the C=C bond; thus 2-cyclohexylamino 5-propyl 1,3-thiazole is obtained from 2-bromo 1-thiocyanato 1-pentene and cyclohexylamine.

L'action d'amines sur des isothiocyanates vinyliques<sup>1</sup> ou saturés<sup>2</sup> porteurs d'un groupe partant X (X = halogène ou pseudo-halogène) en position  $\beta$  vis à vis de -NCS entraîne une substitution de X accompagnée d'une cyclisation qui conduit à des amino-2 thiazoles<sup>1</sup> ou à des amino-2 thiazolines<sup>2</sup>.

L'obtention de thiocyanates vinyliques ( $NCS-C=C$ ) est plus aisée que celle des isothiocyanates correspondants ( $SCN-C=C$ )<sup>3,4</sup>; en particulier nous venons de mettre au point un mode d'accès régiospécifique aux bromo-1 thiocyanato-2 alcènes-1 d'une part, et aux thiocyanato-1 bromo-2 alcènes-1 d'autre part<sup>4</sup>: il paraissait donc intéressant de tenter de réaliser à partir de composés à motif -SCN une réaction de cyclisation analogue à celle obtenue avec le groupe -NCS. Par ailleurs des amino-2 alkyl-4 thiazoles-1,3 ont été préparés récemment par addition d'amines sur des thiocyanato-1 alcynes-1.<sup>5</sup>

Des amino-2 thiazoles-1,3 (IIa-d) peuvent effectivement être obtenus après réaction entre des  $\alpha$ -halo  $\beta$ -thiocyanato alcènes (Ia-d)<sup>4</sup> et des amines primaires en solution étherée, suivant le schéma:



Ia:  $R^1 = R^2 = H, X = I$

Ib:  $R^1 = n-Pr, R^2 = H$

Ic:  $R^1 = H, R^2 = n-Pr$

Id:  $R^1 = -CH_2OMe, R^2 = H$

} X = Br

IIa:  $R^1 = R^2 = H, R^3 = -CH_2Ph$

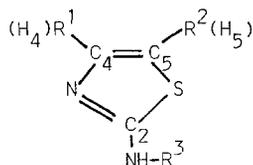
IIb:  $R^1 = n-Pr, R^2 = H, R^3 = \text{cyclohexyl}$

IIc:  $R^1 = H, R^2 = n-Pr, R^3 = \text{cyclohexyl}$

IId:  $R^1 = -CH_2OMe, R^2 = H, R^3 = -CH_2Ph$

Les rendements (voir tableau) sont un peu plus faibles que ceux observés à partir des isothiocyanates<sup>1,2</sup> en raison de la formation de produits secondaires dont nous n'avons pas actuellement établi la structure.

Tableau: Amino-2 thiazoles-1,3 (IIa-d) à partir de  $R^1-C(-SCN)-CX-R^2$  et de  $R^3NH_2$

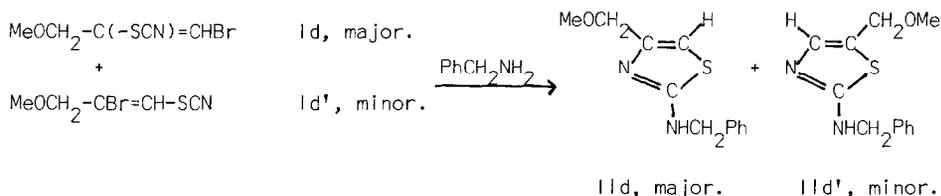


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rt (%)	F (°C)	RMN <sup>a</sup>				
						H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>
IIa	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	47	126 <sup>b,c</sup>	7,04 (d) <sup>3</sup> J(H <sub>4</sub> -H <sub>5</sub> )=3,6 Hz	6,47 (d)	170,5	139,0	106,9
IIb	n-Pr	H		36	203 <sup>d</sup> picrate		6,00 (t) <sup>4</sup> J(H-CH <sub>2</sub> )= 1,0 Hz	169,5	149,3	98,6 <sup>1</sup> J(C-H)= 190,4 Hz
IIc	H	n-Pr		22	149 <sup>e</sup> picrate	6,73 (s, large)		168,4	134,6 <sup>1</sup> J(C-H)= 179,7 Hz	126,3
IIId	MeOCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> Ph	43	168 <sup>d</sup> picrate		6,27 (t) <sup>4</sup> J(H-CH <sub>2</sub> )= 0,8 Hz			

a) solutions dans CDCl<sub>3</sub>; déplacements chimiques/TMS; s: singulet; d: doublet; t: triplet -  
b) litt.<sup>9</sup>: F = 126-127 - c) recrist. dans CHCl<sub>3</sub> + heptane - d) toluène - e) acétone + heptane.

Les produits obtenus à partir des éthyléniques Ib et Ic montrent que la cyclisation s'accompagne d'un réarrangement: dans les thiazoles II formés le soufre est lié au carbone qui portait l'halogène dans le composé initial I; ainsi on obtient le cyclohexylamino-2 propyl-4 thiazole-1,3 IIb à partir du bromo-1 thiocyanato-2 pentène-1 Ib, tandis que le thiazole isomère IIc substitué en -5 est obtenu à partir de l'éthylénique Ic (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = n-Pr). D'autre part, la formation du bromo-1 thiocyanato-2 méthoxy-3 propène-1 Id à partir de MeO-CH<sub>2</sub>-C≡CH est accompagnée de 15% de son régio-isomère MeO-CH<sub>2</sub>-CBr=CH-SCN Id' qui ne peut être séparé<sup>3,4</sup>; l'action de la benzylamine sur ce mélange de thiocyanates Id + Id' conduit, en accord avec les autres observations, majoritairement au thiazole IIId associé à environ 15% du benzylamino-2 (méthoxyméthyl)-5

thiazole-1,3 IId' [RMN  $^1\text{H}$ : =CH-N:  $\delta = 6,72$  ppm] . (IId peut être séparé de son isomère IId' par recristallisation dans l'hexane).



L'attribution structurale proposée pour ces thiazoles est basée sur (voir tableau):

1) la RMN  $^1\text{H}$   $^{5-7}$ : un proton porté par le carbone  $\text{C}_4$  d'un cycle thiazole a un déplacement chimique plus grand que celui d'un proton porté par le carbone  $\text{C}_5$ .

2) la RMN  $^{13}\text{C}$   $^6$ : les carbones du cycle thiazole résonnent dans l'ordre des déplacements chimiques décroissants  $\text{C}_2 > \text{C}_4 > \text{C}_5$ , et l'observation du couplage géminé  $^1\text{J}(\text{C-H})$  permet ensuite de déterminer lesquels de ces carbones sont substitués.

Partie expérimentale: On dissout successivement dans 10 ml d'éther anhydre 10 mmoles de thiocyanate éthylénique Ia-d et 20 mmoles d'amine primaire  $\text{R}^3\text{NH}_2$ . Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 h., puis étendu d'éther et filtré pour éliminer l'halogénure d'ammonium formé conjointement aux thiazoles IId-a-d. La solution éthérée est extraite par un excès d'acide chlorhydrique N, puis la phase aqueuse acide est basifiée par un excès de soude 2N; le thiazole précipité est réextrait à l'éther, et les restes d'amine initiale sont éliminés par lavages répétés à l'eau, ou mieux avec une solution tampon pH 7. L'éther est évaporé après séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre.

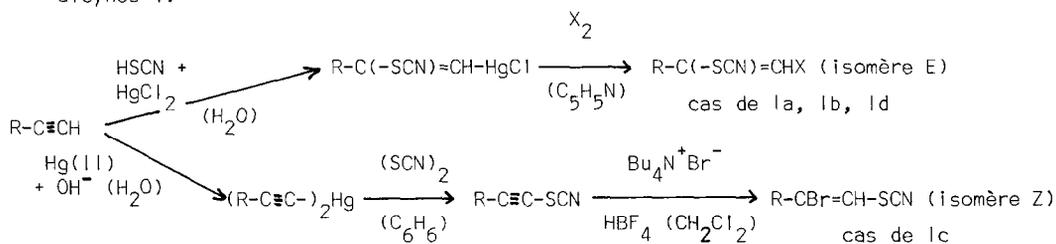
Outre les données RMN qui figurent dans le Tableau, on observe le proton -NH- sous forme d'une bande large ( $\delta \sim 5-6$  ppm). En infra-rouge,  $^{6,8}$  tous les composés II (suspension dans le nujol) présentent une bande vers  $3150-3200 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ) et vers  $1550 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=N}}$ ).

Le composé IId a déjà été préparé par une autre méthode<sup>9</sup>. La formule brute des thiazoles IId-a-d est établie à partir de leurs spectres de masse: IId,  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ , m/e calc.: 190,056466 - tr.: 190,0562; IIb,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ , m/e calc.: 224,134712 - tr.: 224,1348; IIc,  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ , m/e tr.: 224,1339; IId,  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ , m/e calc.: 234,082679 - tr.: 234,0822, et pour les composés IIb-d par l'analyse élémentaire de leurs picrates (Service Central de Microanalyse du CNRS). Préparation des picrates: on dissout le thiazole IIb-d dans un minimum d'éther anhydre, puis on additionne une solution éthérée saturée d'acide picrique; le sel précipité est lavé avec un peu d'éther puis recristallisé.

Nous remercions les Drs Guénot et Sinbandhit (Rennes) et le Pr. J. Fournier (Angers) pour l'enregistrement des spectres de masse et  $^{13}\text{C}$ .

### Références et notes

- 1 - E. Zbiral et H. Hengstberger, Liebigs Ann. Chem., (1969), 721, 121
- 2 - R.C. Cambie, H.H. Lee, P.S. Rutledge et P.D. Woodgate, J.C.S., Perkin I, (1979), 765
- 3 - M. Giffard et J. Cousseau, J.C.S., Chem. Comm., (1979), 1023;  
M. Giffard, J. Cousseau et L. Guoin, Tetrahedron (sous presse)
- 4 - Les composés de départ la-d proviennent de l'action de sels mercuriques sur des alcyne-1:



La formation de la a été présentée dans une communication préliminaire:

- M. Giffard et J. Cousseau, J. Organometal. Chem., (1980), 201, C1, qui sera complétée sous peu par un article plus détaillé.
- 5 - R.L.P. de Jong, J. Meijer, R.S. Sukhai et L. Brandsma, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, (1982), 101, 310
  - 6 - J.V. Metzger, "Thiazole and its Derivatives", J. Wiley, New-York, 1979:  
J.V. Metzger et E.J. Vincent, Vol. I, chap. 1, p. 53-81; R. Barone,  
M. Chanon et R. Gallo, Vol. II, chap. 6, p. 23-27
  - 7 - L.M. Werbel, Chem. Ind. London, (1966), 39, 1634
  - 8 - L.J. Bellamy, "The infra-red spectra of complex molecules", Methuen, Londres, 1966,  
p. 268-270
  - 9 - I.A. Kaye et C.L. Parris, J. Amer. Chem. Soc., (1952), 74, 2271 et 2921

(Received in France 24 July 1983)