

ETUDE DANS LA SERIE DES RADICAUX HETEROCYCLIQUES—X¹

RÉACTION DE PSEUDO-GOMBERG: DÉCOMPOSITION EN MILIEU PROTIQUE ET APROTIQUE D'AMINO-2 THIAZOLES EN SÉRIE PYRIDINIQUE. NOUVELLE VOIE D'ACCÈS AUX THIAZOLYLPYRIDINES.

G. VERNIN,* M. A. LEBRETON, H. J. M. DOU et J. METZGER,
avec la collaboration technique de MME G. VERNIN

Laboratoire de Chimie Organique A. Associé au CNRS, LA 126, Université de Droit, d'Economie et des Sciences
d'Aix-Marseille, Centre de St-Jérôme, 13013 Marseille, France

(Received in France 5 June 1974; received in the UK for publication 10 June 1974)

Résumé—La décomposition d'amino-2 thiazoles en présence de nitrite d'isoamyle a été étudiée dans une dizaine de substrats pyridiniques, donnant des thiazolypyridines et de nombreux produits secondaires identifiés par CPV/SM. L'emploi de la méthode compétitive nous a permis d'une part, de mettre en évidence un important effet de solvation des intermédiaires diazoaminés dans les substrats pyridiniques fortement basiques et d'autre part, de confirmer le caractère électrophile des radicaux thiazolyl-2. La plus grande réactivité des substrats pyridiniques di ou triméthylés peut être mise à profit pour synthétiser de nouvelles thiazolypyridines ayant des propriétés insecticides intéressantes. En milieu acide, contrairement à ce que l'on observe avec d'autres sources de radicaux, ces substrats présentent des réactivités relatives au benzène très faibles par suite d'un mécanisme de décomposition en cage des composés diazoaminés.

Abstract—The decomposition of 2-aminothiazoles in the presence of isoamyl nitrite has been studied with pyridine substrates. GLC/MS allows the identification of thiazolypyridines and by-products. An important solvation effect and the electrophilic nature of thiazol-2-yl radicals in strongly basic substrates have been demonstrated. The greater reactivity of di or trimethyl pyridines can be exploited to synthesize new thiazolypyridines having interesting insecticidal properties. In acidic media, contrary to what is observed with other radical sources, these substrates show a poor reactivity relative to benzene, which may be related to the cage decomposition mechanism of diazoamino compounds.

Alors que le comportement des substrats pyridiniques vis à vis des radicaux aryle²⁻⁴ et alkyle⁵ est bien connu, très peu de travaux^{6,7} ont été consacrés à la substitution homolytique de ces substrats par des radicaux hétéroaromatiques. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier la décomposition d'amino-2 thiazoles, d'autant plus que les thiazolypyridines ont, d'après un brevet récent, une activité insecticide très spécifique.⁸

La source de radicaux thiazolyl-2 choisie est la décomposition thermique des sels de diazonium correspondants, obtenus par action du nitrite d'isoamyle sur l'amino-2 thiazole ou ses dérivés substitués. Nous avons précédemment montré que cette voie est une des plus accessibles aux radicaux hétérocycliques, les amines hétéroaromatiques étant pour la plupart des produits commerciaux et les rendements obtenus étant généralement supérieurs à ceux observés avec la méthode de Gomberg. D'autre part, d'après les études de réactivité effectuées en série aromatique, les pourcentages en produits de substitution et les réactivités relatives au benzène sont identiques quelque soit la source utilisée, ce

qui apporte une confirmation du caractère homolytique de cette réaction.^{9,10}

RESULTATS ET DISCUSSION

Milieu neutre. Le mode opératoire et le schéma global de la décomposition de l'amino-2 thiazole et de ses dérivés substitués en positions 4 et 5 en présence de nitrite d'isoamyle et dans les substrats pyridiniques, sont identiques à ceux décrits en série aromatique.^{1b}

Cette décomposition a été étudiée dans les substrats pyridiniques substitués en position 4 par des groupements alkyle, acétyle et cyano (R = Me, Pr, t-Bu, COMe, CN dans 3 à 7) ainsi que la méthyl-4 pyridine N-oxyde 18, les diméthyl-3,5 19 et -2,6 pyridines 20 et la triméthyl-2,4,6 pyridine 21.

Quelques rendements obtenus par substitution homolytique des radicaux thiazolyl-2 sur ces substrats sont indiqués dans le Tableau 1.

Tous ces composés, à l'exception de la pyridine (trois isomères) et de la triméthyl-2,4,6 pyridine (un seul produit) donnent deux isomères facilement séparables par

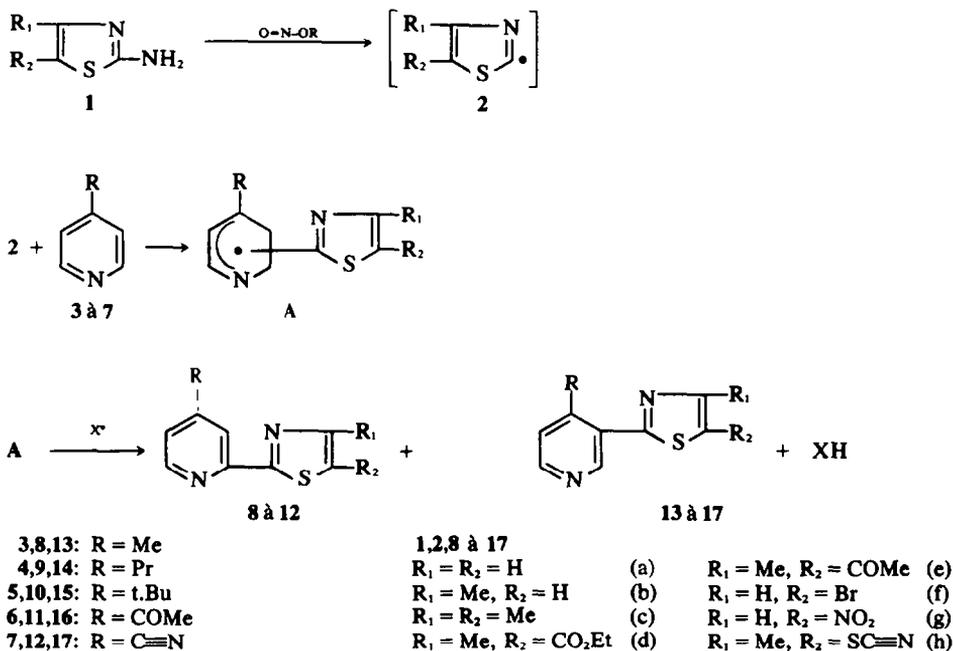


SCHÉMA I. Décomposition de l'amino-2 thiazole et des ses dérivés substitués en -4 et -5 en série pyridinique.

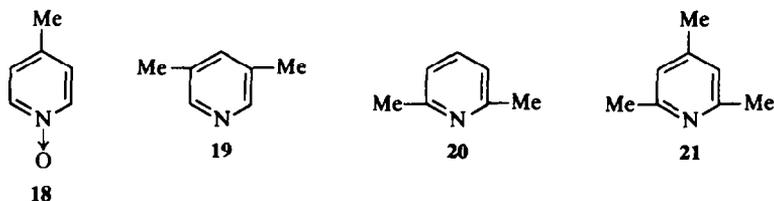


Tableau 1. Rendements en thiazolypyridines obtenues par décomposition de l'amino-2 thiazole et de ses dérivés substitués dans les substrats pyridiniques

Substrats	Radicaux ^b	Rendement ^a (%)
Pyridine ^c	Thiazolyl-2	15
Méthyl-4 pyridine	Thiazolyl-2	12
Diméthyl-3,5 pyridine	Thiazolyl-2	65
	Me-4 (CO ₂ Et) ₅ ...	48
	Br-5	40
Diméthyl-2,6 pyridine	Thiazolyl-2	36
Triméthyl-2,4,6 pyridine	Thiazolyl-2	40
	Me-4 (CO ₂ Et) ₅ ...	45
	Br-5	35

^a Pourcentage en poids par rapport à l'amino-2 thiazole de départ. Ces rendements ont été déterminés par CPV par la technique de l'étalon interne.

^b Avec les autres radicaux substitués tels que (NO₂)-5 et Me-4 thiocyanato-5, thiazolyl-2 ces rendements sont très faibles par suite d'un diazotation incomplète des amino-2 thiazoles de départ.

^c Les rendements obtenus dans le cas de l'aniline sont de 35%.

chromatographie en phase gazeuse sur des colonnes d'Apiézon L, de Carbowax 20 M ou 4000 ou de polyphényl'éther à six cycles sur support silanisé imprégné ou non de potasse. Les pourcentages relatifs de ces thiazolypyridines isomères sont rassemblés dans le Tableau 2.

Leur identification a été réalisée par spectrométrie de masse, couplée avec la chromatographie en phase gazeuse.

Les spectres de ces composés sont dominés par les fragments **23** résultant de la rupture du cycle thiazolique suivant les liaisons I_{1,2} et I_{3,4}:

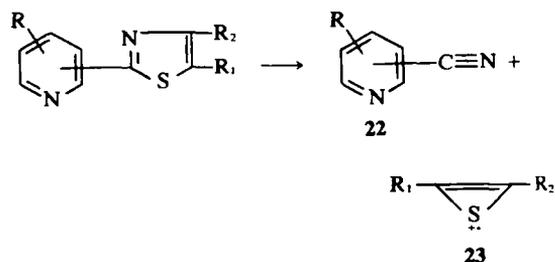


Tableau 2. Pourcentages en thiazolypyridines isomères obtenues par action des radicaux thiazolyl-2 sur divers substrats pyridiniques à 70–80°C^a

Substrats	% en isomères au positions nucléaires	
	2	3 + 4
Pyridine	54.5	45.5
Méthyl-4 pyridine	47.0	53.0
Propyl-4 pyridine	50.0	50.0
t-butyl-4 pyridine	94.0	6.0
Méthyl-4 pyridine N → 0	99.0	1.0
Cyano-4 pyridine	45.0	55.0
Acétyl-4 pyridine	50.0	50.0
Diméthyl-2,6 pyridine	95.0	5.0
Diméthyl-3,5 pyridine	70.0	30.0
Triméthyl-2,4,6 pyridine	100	

^a Les radicaux thiazolyl-2 ont été libérés par décomposition de l' amino-2 thiazole en présence d'un excès de nitrite d'isoamyle. Dans la plupart de ces mélanges réactionnels, il se forme au moins quatre produits secondaires représentant 15 à 20% des thiazolypyridines et dont les volumes de rétention relatif au phényl-2 thiazole, sur Apiézon L à 220°C sont α , = 2, 2.3, 2.65 et 3.1 (sans doute des produits de décomposition de l'intermédiaire réactionnel diazoaminé).

Ils comportent également les fragments caractéristiques du cycle pyridinique ($M^+ \cdot HCN$ ou RCN) et des substituants R , R_1 et R_2 ils seront discutés dans un autre mémoire.¹¹

Dans le cas de la pyridine, les isomères 3 et 4 n'ont pas été séparés.

La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus par phénylation des substrats pyridiniques avec cette même source de radicaux ou par décomposition thermique du peroxyde de benzoyle (Tableau 3), n'indique pas de différences essentielles dans le comportement de ces radicaux. Toutefois, les radicaux thiazolyl-2 étant faiblement électrophiles, on devrait observer une substitution légèrement plus importante aux positions les plus denses électroniquement. C'est effectivement ce que l'on constate dans les substrats suivants: pyridines substituées par des groupements électron-attracteur en position 4, mais aussi avec la propyl-4 et la diméthyl-2,6 pyridine. Dans le cas de la diméthyl-3,5 pyridine, on observe une légère augmentation de réactivité des positions 2 et 6 par rapport à la position 4. Quant à la plus forte substitution sur la position 2 de la tertio-butyl-4 pyridine, elle serait l'effet d'un encombrement stérique plus important du radical thiazolyl-2 par rapport au radical phényle. Les réactivités relatives reflètent beaucoup mieux que les pourcentages en isomères la polarité d'un radical. Celles-ci, ont été mesurées pour les substrats précédents, en prenant le benzène comme agent de compétition.

Les réactivités relatives au benzène, de la pyridine, des alkyl-4 pyridines et de la méthyl-4 pyridine N-oxyde sont environ deux fois plus faibles vis à vis des radicaux thiazolyl-2 qu'avec les radicaux phényle. Cette diminution de réactivité est encore accentuée dans le cas des acétyl-4

Tableau 3. Comparaison des réactivités relatives au benzène de divers substrats pyridiniques vis à vis des radicaux phényle et thiazolyl-2 (à 70–80°C)

Substrats pyridiniques	$\text{PyrR} \cdot \text{K}_{\text{PhH} \cdot \text{K}_{\text{Ph} \cdot}}$		$\text{PyrR} \cdot \text{K}_{\text{PhH} \cdot \text{K}_{\text{Th-2}}}$		
	Source = Peroxyde	Référence	Aniline + NOOR ^a		Amino-2 thiazole + NOOR ^b
			(i)	(ii)	
Pyridine	1.1	12, 13	1.5	1.2	0.45
Méthyl-4...	1.35	3a, 14	3.3	2.0	0.7
Méthyl-4 N → 0	—	—	—	45.0	23.0
Propyl-4...					0.7
t-Butyl-4...					0.6
Cyano-4...	6.4	3b, 4	10.0	6.0	1.6
Acétyl-4...	6.75	Cette étude	11.0	6.5	1.8
Diméthyl-2,6...	1.35	2, 15, 16a	2.7	2.0	7.5
Triméthyl-2, 4, 6...	2.0	16b	3.8	3.15	7.0
Diméthyl-3,5...	2.2–3.4	2, 15	11.0	10.0	5.0

^a Cette étude (i) en présence d'une quantité stochiométrique de nitrite par rapport à l'aniline (ii) en présence d'une quantité cinq fois plus importante de nitrite

^b Ces valeurs représentent la moyenne obtenue au cours d'au moins deux expériences de compétition en présence d'un léger excès de nitrite par rapport à l' amino-2 thiazole

et cyano-4 pyridines, par suite de l'effet électro-attracteur de ces substituants. Par contre, avec les substrats pyridiniques substitués par des groupements méthyl adjacents aux positions nucléaires 3 et 5, on observe un accroissement important de leur réactivité. Il en est de même pour la diméthyl-3,5 pyridine dont la réactivité est environ dix fois plus élevée que celle de la pyridine.

Les réactivités relatives des substrats pyridiniques vis à vis des radicaux phényle ne sont pas tout à fait les mêmes suivant que l'on utilise le peroxyde de benzoyle ou la décomposition aprotique de l'aniline (première et deuxième colonne du Tableau 3). Dans ce dernier cas, les réactivités varient avec la quantité nitrite utilisée. Ces observations nous ont conduit à reprendre ces réactions compétitives, en utilisant comme agent de compétition, non plus le benzène, mais la pyridine d'une part (Tableau 4) et la triméthyl-2,4,6 pyridine d'autre part (Tableau 5).

Les résultats de ces expériences montrent dans le cas des substrats fortement basiques, des différences importantes entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées à l'aide de la relation générale (1)¹⁷:

$$\frac{P_{\text{Pyr}}^{\text{R}} K_{\text{X}}}{P_{\text{PyrH}}^{\text{R}} K_{\text{X}}} = \frac{P_{\text{PhH}}^{\text{R}} K_{\text{X}}}{P_{\text{PhH}}^{\text{R}} K_{\text{X}}} \cdot \frac{P_{\text{Pyr}}^{\text{H}} K_{\text{X}}}{P_{\text{Pyr}}^{\text{H}} K_{\text{X}}} \quad (1)$$

en prenant respectivement $\frac{P_{\text{PhH}}^{\text{R}} K_{\text{Th-2}}}{P_{\text{PhH}}^{\text{R}} K_{\text{Th-2}}} = 0.45$ et $\frac{P_{\text{Pyr}}^{\text{H}} K_{\text{Ph}}}{P_{\text{Pyr}}^{\text{H}} K_{\text{Ph}}} = 1.1$ avec le peroxyde de benzoyle et 1.2 avec l'aniline.

Ainsi, les valeurs calculées des réactivités relatives à la pyridine, de la diméthyl-2,6 pyridine et de la triméthyl-2,4,6 pyridine sont environ 4 fois supérieures aux valeurs expérimentales que l'on doit de ce fait considérer comme les plus proches de la réalité. Ce différences traduisent un effet de solvation important des intermédiaires diazoaminés dans les substrats pyridiniques fortement basiques. Si l'on admet que l'action d'un nitrite d'alkyle

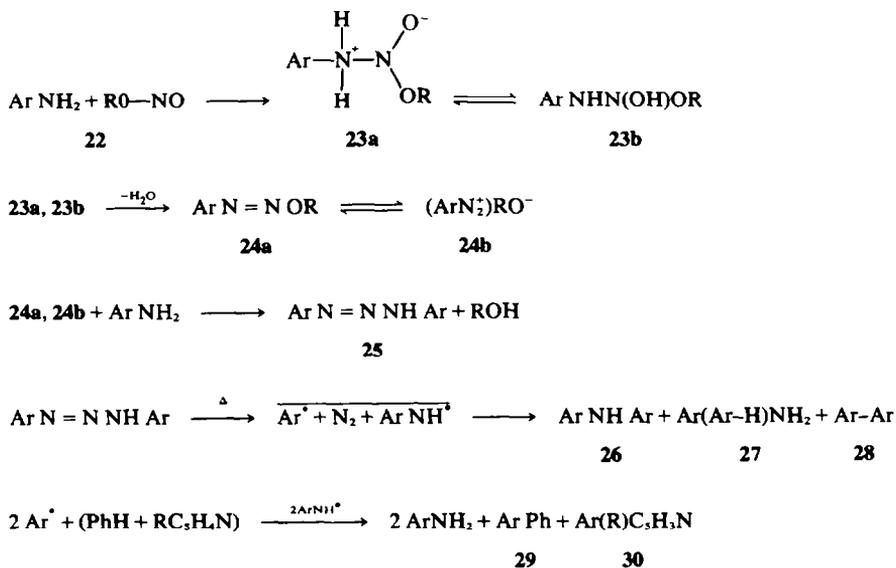
Tableau 4. Comparaison des réactivités relatives à la pyridine des divers substrats pyridiniques vis à vis des radicaux phényle et thiazolyl-2

Substrats	$\frac{P_{\text{Pyr}}^{\text{R}} K_{\text{Th-2}}}{P_{\text{PyrH}}^{\text{R}} K_{\text{Th-2}}}$		$\frac{P_{\text{Pyr}}^{\text{R}} K_{\text{Ph}}}{P_{\text{PyrH}}^{\text{R}} K_{\text{Ph}}}$	
	exp.	calc ^a	(i) calc ^a	(ii)
Pyridine	1.0	1.0	1.0	1.0
Méthyl-4	0.92	1.5	1.67	1.23
Méthyl-4 N-oxyde	16.5	51.0	37.5	36.0
Acétyl-4	2.5	4.0	5.4	6.1
Cyano-4	2.3	3.5	5.0	5.4
Diméthyl-3,5	9.5	11.0	5.8	4.5
Diméthyl-2,6	3.9	16.7	1.65	1.1
Triméthyl-2,4,6	4.5	15.6	2.6	1.8

^a Calculées suivant les indications du texte en divisant les valeurs expérimentales du Tableau 4 par la réactivité relative au benzène de la pyridine. (i) La source utilisée est la décomposition de l'aniline en présence d'un excès de nitrite. (ii) Valeurs obtenues avec le peroxyde de benzoyle dans ce cas, les valeurs calculées doivent normalement refléter les valeurs expérimentales.

Tableau 5. Réactivité relative à la triméthyl-2,4,6 pyridine de quelques substrats pyridiniques

Substrats	$\frac{P_{\text{Pyr}}^{\text{R}} K_{\text{Th-2}}}{T_{\text{Tri(Me)2,4,6Pyr}}}$	
	exp.	calc.
Triméthyl-2,4,6 pyridine	1	1
Diméthyl-3,5.....	1.2	2.1
Méthyl-4.....	0.12	0.2
Cyano-4.....	0.46	0.5
Diméthyl-2,6.....	0.8	0.87



SCHEMA 2. Décomposition des amines aromatiques ou hétéroaromatiques (Ar = Ph ou thiazolyl-2) dans les substrats pyridiniques (RC₃H₄N) en compétition avec le benzène.

sur les amines aromatiques et hétéro-aromatiques conduit à la formation d'intermédiaires diazoaminés de formule générale **25** (ce qui a effectivement été montré dans le cas de l'aniline et des aminopyridines¹), la décomposition en cage de ces derniers libère les radicaux phényle et anilino selon un mécanisme analogue à celui proposé par certains auteurs pour la décomposition thermique du phényl-azotriphénylméthane et de la N-nitrosoacétanilide.^{19,20} Ces radicaux de très courte durée de vie vont soit se recombinaer entre eux pour donner des produits de type **26**, **27** et **28** (qui ont été isolés dans les cas où Ar = phényle ou pyridyle), soit se substituer sur les molécules de pyridines les plus proches, par suite de la plus grande solvation des intermédiaires réactionnels dans ces substrats. Cet effet sera d'autant plus important que le substrat pyridinique sera plus basique. Les résultats inverses obtenus en milieu acide et exposés dans le paragraphe suivant, sembleraient confirmer cette hypothèse. On peut aussi évoquer la formation d'un sel de pyridinium par attaque du cation diazonium **24b** sur l'azote du substrat pyridinique (Schéma 3) **31** qui par rupture homolytique libère le radical Ar', de l'azote et le radical cation pyridinium **32** selon un mécanisme analogue à celui proposé par Abramovitch et Saha¹⁸ pour la décomposition du tétrafluoroborate de phényldiazonium dans la pyridine. Les radicaux Ar' peuvent réagir non seulement sur les substrats pyridiniques et le benzène en compétition selon le processus habituel, mais aussi sur les cations pyridinium **31** dont on sait que la réactivité est fortement accrue par rapport à la pyridine.

La décomposition et l'oxydation ultérieure du complexe intermédiaire **33** conduit aux aryl (ou hétéroaryl) pyridines dont les proportions relatives au biaryle ArPh se trouvent ainsi augmentées. Ces réactions ont également été étendues aux radicaux thiazolyl-2 diversément substitués en positions 4 et 5. La décomposition des

amino-2 thiazoles correspondants dans les pyridines substituées en position 4 ne nous a pas toujours permis d'obtenir les thiazolylpyridines correspondantes en quantité suffisante pour en permettre un dosage précis. Leur présence a pu néanmoins être établie grâce au couplage CPV/SM. Avec la pyridine, la diméthyl-3,5 pyridine et la triméthyl-2,4,6 pyridine, les résultats sont résumés dans le Tableau 6.

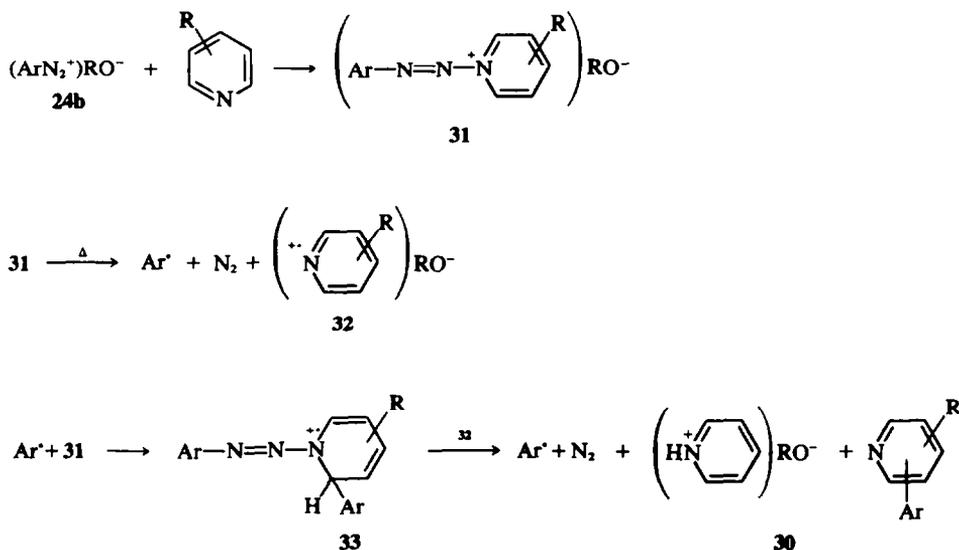
Dans ce Tableau, nous n'avons pas fait figurer les pourcentages en isomères (pour la pyridine et la

Tableau 6. Réactivités relatives au benzène de la pyridine, de la diméthyl-3,5 pyridine et de la triméthyl-2,4,6 pyridine vis à vis des radicaux thiazolyl-2 diversément substitués^a

Substrats	Radicaux	$\frac{\text{PyrR}}{\text{PhH}} \text{K}_{\text{Th-2}}$
Pyridine	Thiazolyl-2	0.45
	Me-4.....	0.50
	Me-4 (CO ₂ Et) _s	0.40
	Me-4 (COMe) _s	0.35
	Br-5.....	0.10
Diméthyl-3,5 pyridine ^b	Thiazolyl-2	5.0
	Me-4.....	3.0
	Me-4 (CO ₂ Et) _s	2.9
	Me-4 (COMe) _s	3.5
	Br-5.....	4.0
Triméthyl-2,4,6 pyridine	Thiazolyl-2	7.0
	Me-4 (CO ₂ Et) _s	7.0

^aCes radicaux ont été obtenus par décomposition des amino-2 thiazoles correspondants en présence de nitrite d'isoamyle. Dans le cas des radicaux bromo-5 et thiocyanato-5 thiazolyl-2, les réactivités relatives n'ont pas toujours pu être mesurées.

^bLes pourcentages en isomères sont identiques aux erreurs d'expérience près, quelque soit le radical (2 + 6 = 71 ± 1% et 4 = 29 ± 1%).



SCHEMA 3. Mécanisme de l'arylation des sels de pyridinium.

diméthyl-3,5 pyridine) car ils sont identiques, aux erreurs d'expérience près, à ceux obtenus avec les radicaux thiazolyl-2. Quant aux réactivités relatives au benzène, elles ne reflètent pas l'influence des substituants sur la polarité du radical.

Par contre, si comme précédemment, on réalise ces réactions de compétition entre deux substrats pyridiniques, alors des différences peuvent apparaître entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées selon la relation (1) qui sont d'autant plus importantes que ce substrat est plus basique, comme le montrent les réactivités relatives à la pyridine, des diméthyl-3,5 et triméthyl-2,4,6 pyridines vis à vis de différents radicaux

Radicaux X ^o =	TriMe-2,4,6 Pyr K ^x		DiMe-3,5 Pyr K ^x	
	exp ^a	calc ^a	exp ^b	calc ^a
Phényle	1.5	1.8 ^c 2.6 ^b	2.25	4.5 ^c
o-Biphényle	2.0	—	2.4	—
p-Biphényle	—	—	2.6	—
Thiazolyl-2	4.5	15.6 ^b	9.5	11.0 ^b
Méthyl-4.....	—	—	—	—
Carboxyéthyl-5.....	7.5	15.6 ^b	9.0	—
Benzothiazolyl-2	10.0	—	13.0	—

^a D'après la relation 1

^b Avec les amines correspondantes, en présence d'un excès de nitrite d'isoamyle comme source de radicaux.

^c Avec le peroxyde de benzoyle comme source de radicaux phényle.

On constate dans le cas des radicaux phényle que que les valeurs calculées qui se rapprochent le plus des valeurs expérimentales sont celles obtenues avec le peroxyde de benzoyle.

Milieu acide. Nous pensons pouvoir utiliser l'accroissement de réactivité des substrats pyridiniques en milieu acide^{5,21,22} pour augmenter le rendement en thiazolyl pyridines. Les premières expériences effectuées dans un milieu fortement acide tel que le mélange ternaire acide acétique, anhydride acétique et acide chlorhydrique préconisé par Bonnier et Court²² ayant révélé une réactivité très faible des substrats pyridiniques vis à vis des radicaux thiazolyl-2 libérés par décomposition de l'aniline en présence de nitrite, ces expériences ont été reprises dans l'acide acétique.

Ces résultats sont consignés dans le Tableau 7. Bien que la protonation même partielle des bases hétéroaromatiques accroisse leur déficience électronique et par suite diminue leur réactivité vis à vis des réactifs électrophiles, les valeurs obtenues avec les radicaux thiazolyl-2 sont beaucoup trop faibles pour pouvoir être attribuées au seul caractère électrophile de ces derniers. En effet, si l'on compare les résultats des expériences de phénylation de ces substrats en milieu acide avec deux sources différentes de radicaux phényle, on constate, contrairement au milieu neutre, que les valeurs obtenues par décomposition de l'aniline sont plus faibles que celles obtenues avec le peroxyde.

D'autre part, on ne peut incriminer une modification du radical thiazolyl-2, en milieu acétique puisque des

Tableau 7. Réactivité en milieu acétique des substrats pyridiniques vis à vis des radicaux phényle et thiazolyl-2 libérés par décomposition des amines correspondantes en présence de nitrite d'isoamyle

Substrats	PyrR _{PHH} K _{Th-2} ^a	(i)		(ii)	
Pyridine	0.2	1.6	3.0	3.0	—
Méthyl-4	0.3	1.5	3.0	3.0	—
Méthyl-4 N → 0	0.8	1.0	—	—	—
t-butyl-4	0.25	1.2	2.5	2.5	—
Cyano-4	0.08	0.3	0.7	0.7	—
Diméthyl-2,6	0.6	1.0	1.5	1.5	—
Diméthyl-3,5	1.65	2.0	10.0	10.0	—
Triméthyl-2,4,6	0.3	1.25	1.5	1.5	—

^a Dans la plupart de ces réactions, la quantité de produits secondaires est accrue par rapport au milieu neutre (=60% par rapport aux thiazolylpyridines).

^b Phénylation par l'aniline en présence de nitrite (i) et par décomposition du peroxyde de benzoyle (ii).

réactions de thiazolylation effectuées dans ce milieu sur des substrats aromatiques en compétition avec le benzène, n'ont montré aucune différence (entre le pourcentage en isomères et les réactivités relatives) obtenues en milieu acétique et en milieu neutre.¹

Les différences observées sont compatibles avec le mécanisme de décomposition en cage proposé précédemment en milieu neutre. En effet, les molécules de pyridine étant partiellement protonées, elles sont moins susceptibles que le benzène d'être substituées homolytiquement par les radicaux phényle ou thiazolyl-2, par suite de leur répulsion électrostatique avec les cations phényl (ou thiazolyl-2) diazonium.

Dans un milieu plus fortement acide dans lequel les molécules de pyridine sont totalement protonées, le phénomène est encore plus accentué et se traduit par une absence complète de discrimination entre les radicaux phényle et thiazolyl-2.

Par exemple, la réactivité relative au benzène de la diméthyl-3,5 pyridine dans un milieu acide fort est égale à 0,4 pour les deux types de radicaux étudiés.

L'action des radicaux thiazolyl-2 diversement substitués sur la diméthyl-3,5 pyridine en milieu acétique confirme cette baisse générale de réactivité en milieu acide (Tableau 8).

On observe également dans ce milieu une légère diminution des pourcentages relatifs en isomères 2 et 6, quelque soit la nature du radical.

Réactions secondaires

Dans toutes ces réactions, comme dans les autres réactions radicalaires du même genre, nous avons identifié, outre les produits de polysubstitution, un certain nombre de produits secondaires dont la nature dépend de la source et du substrat. Ainsi, dans les réactions de phénylation de tous nos substrats pyridiniques utilisant la décomposition de l'aniline en présence de nitrite comme source de radicaux phényle, nous avons identifié les o- et

Tableau 8. Variation des pourcentages en isomères et des réactivités relatives en fonction du milieu. Cas de la diméthyl-3,5 pyridine

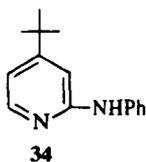
Substrats	Radicaux	Milieu	% en isomères		P ₂₊₆ ^R / ₄ K _X
			2 + 6	4	
Diméthyl-3,5 pyridine	Ph°	Neutre	68.0	32.0	7.0
		AcOH	65.0	35.0	2.0
	Th-2	Neutre	70.0	30.0	5.0
		AcOH	67.0	33.0	1.65
	Br-5 Th-2	Neutre	71.5	28.5	4.0
		AcOH	67.0	33.0	1.0
	Me-4 Th-2	Neutre	69.0	31.0	3.0
		AcOH	66.5	33.5	1.5
	Me-4(CO ₂ Et) ₂ Th-2	Neutre	72.5	27.5	2.9
		AcOH	65.3	34.7	0.8
	Me-4(COMe) ₂ Th-2	Neutre	71.0	29.0	3.5
		AcOH	68.0	32.0	1.0

^a Par décomposition des amines correspondantes en présence de nitrite (à 70°C)

p-aminobiphényles et la diphenyle amine résultant de la décomposition du diazoaminobenzène.¹

En présence d'un excès de nitrite, la diazotation de ces composés et la décomposition des intermédiaires réactionnels conduit à des terphényles et quaterphényles isomères.^{1a}

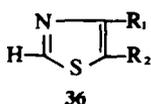
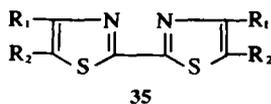
Dans le cas de la tertibutyl-4 pyridine, nous avons mis en évidence des quantités relativement importantes (14% par rapport à la phényl-2 tertibutyl-4 pyridine) d'un produit dont le spectre de masse permet d'attribuer la structure **34** qui résulterait donc de la substitution homolytique des radicaux anilino sur la position 2 de la *t*-butyl-4 pyridine.



Lors de la décomposition des amino-2 thiazoles, nous avons identifié la présence de dithiazolyl-2,2' **35** résultant de la dimérisation des radicaux thiazolyl-2 et celle de thiazoles non substitués **36** provenant de la désamination nitreuse des amino-2 thiazoles de départ a pu être clairement établie grâce au couplage CPV/SM.

Les quantités de dithiazolyl-2,2' sont d'autant plus importantes que la réactivité du substrat pyridinique est faible.

Dans les expériences de phénylation des alkyl et dialkyl pyridines par le peroxyde de benzoyle, les radicaux du type benzyle **38** (formés par abstraction d'un proton de la chaîne latérale par les radicaux benzoyloxy) peuvent



soit se dimériser, soit se substituer homolytiquement sur le substrat (cf Schéma 4).

Dans le cas de la diméthyl-2,6 pyridine, les produits de dimérisation **39** l'emportent sur les produits de substitution **40** dans une proportion de 3 pour 1. L'identification de ces produits par spectrométrie de masse confirme celle faite antérieurement par IR et RMN, par Bonnier et Court.³ Les proportions relatives aux phényl-pyridines de l'ensemble de ces produits sont respectivement de 14% pour la méthyl-4 pyridine, de 47% pour la propyl-4 pyridine, 14,5% pour la diméthyl-3,5 pyridine et 39% pour la diméthyl-2,6 pyridine.

En milieu acide, les proportions relatives de ces produits sont fortement diminuées par suite de l'accroissement de réactivité des positions 2 et 4 du cycle pyridinique vis à vis des radicaux phényle.

Par décomposition de l'aniline en présence de nitrite les produits secondaires précédents n'ont pas été observés. Par contre, avec la propyl-4 pyridine et la triméthyl-2,4,6 pyridine, il se forme des produits de substitution sur la chaîne latérale **41**, ce qui confirme d'une part, la plus grande mobilité des hydrogènes de ces chaînes latérales et d'autre part, le mécanisme de réaction en chaîne de ces radicaux. Mais les réactions secondaires les plus nombreuses, sont celles qui résultent de la décomposition intrinsèque du nitrite d'amyle ou d'isoamyle et de l'action du nitrite sur les substrats pyridiniques. Ainsi, dans les expériences de décomposition des amino-2 thiazoles, substitués ou non, dans la méthyl-4 pyridine, nous avons mis en évidence deux produits majeurs dont les masses sont respectivement 122 et 182.

Les principaux fragments résultant de l'ionisation de ces composés (*m/e* à 104, 94, 79, 78, 77, 52, 51 et 50) permettent de leur attribuer des structures pyridiniques **45a**, **45b** pour le premier et **46** pour le second (cf Schéma 5).

Ces produits résultent donc de l'action du nitrite d'isoamyle sur la méthyl-4 pyridine, comme l'ont confirmé des expériences effectuées par la suite, de décomposition du nitrite d'isoamyle dans la méthyl-4 pyridine, en

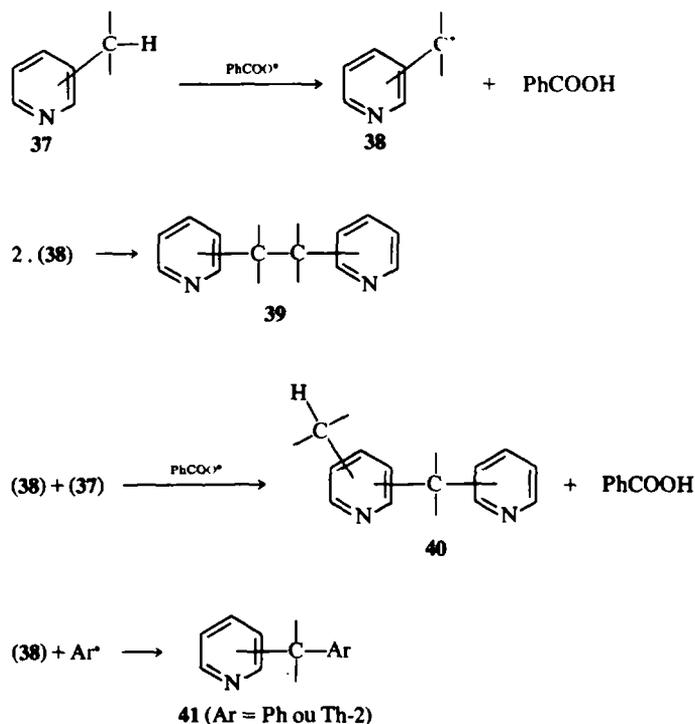


SCHÉMA 4.

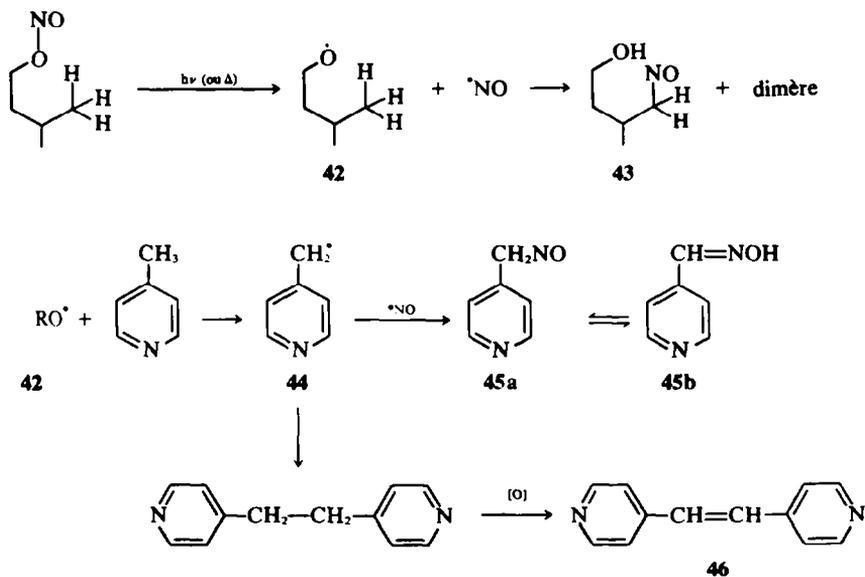


SCHÉMA 5. Décomposition thermique du nitrite d'isoamyle dans la méthyl-4 pyridine.

l'absence d'amine aromatique (on a également isolé dans ce cas, de l'acide isonicotinique).

On sait effectivement que la pyrolyse²³ et la photolyse²⁴ des nitrites d'alkyle conduisent tout d'abord à une rupture homolytique de la liaison RO-NO avec libération de radicaux alkoxy et de monoxyde d'azote.

Les réactions auxquelles donnent lieu ces radicaux, sont complexes et varient suivant leur mode de production. Il ressort, dans notre cas, que les radicaux alkoxy doivent réagir principalement par arrachement d'hydrogène soit intramoléculairement (réaction de Barton²⁵) soit intermoléculairement.

En effet, les hydrogènes du groupement méthyle en position 4 sur la pyridine doivent être suffisamment mobiles pour subir cette réaction. Les radicaux de type benzilyque ainsi obtenus **44** vont se combiner avec $\cdot\text{NO}$ qui sont des pièges de radicaux bien connus²⁶ pour conduire au dérivé nitroso **45a**. Ce dernier peut soit se dimériser, soit se réarranger en oxime **45b**. Les radicaux **44** qui auraient échappé à $\cdot\text{NO}$ peuvent se dimériser et conduire ensuite après oxydation au produit observé **46**. De nombreux autres produits sont formés au cours de cette réaction, en particulier des acides par oxydation des groupements méthyle des chaînes latérales et des pyridines $\text{N} \rightarrow \text{oxyde}$.

CONCLUSION*

Il ressort de cette étude que la méthode compétitive utilisée pour étudier la polarité d'un radical ne peut s'appliquer avec une source de radicaux de type pseudo-Gomberg et des substrats aza-aromatiques de p_k très différents en compétition avec le benzène. En effet, dans ce cas, un important effet de solvation des intermédiaires diazoaminés dans ces substrats a été mis en évidence. La méthode compétitive peut néanmoins être appliquée aux substrats pyridiniques, à condition de prendre comme agent de compétition au autre substrat pyridinique.

Dans ces conditions, les résultats obtenus avec la triméthyl-2,4,6 pyridine reflètent bien le caractère électrophile des radicaux thiazolyl-2. En outre, l'utilisation systématique du couplage CPV/SM nous a permis non seulement l'identification des thiazolyl-pyridines isomères mais également celle de très nombreux produits secondaires qui apportent des éclaircissements sur le mécanisme de cette réaction. Enfin, la possibilité de fixer un groupement thiazolyl-2 (substitué ou non en position 5) sur un cycle pyridinique substitué par un ou plusieurs groupements méthyle avec des rendements de l'ordre de 40 à 50% ouvre la voie à de nouvelles thiazolypyridines dont la synthèse par les moyens classiques est difficile à réaliser.

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les substrats pyridiniques liquides ont été séchés sur potasse et purifiés par distillation avant usage. Les pyridines suivantes: méthyl-4 (Carlo Erba), propyl-4, t-butyl-4, cyano-4, diméthyl-2,6, diméthyl-3,5 (Schuchardt), méthoxy-4 pyridine N-oxyde (Aldrich), méthyl-4 N-oxyde (Eastman Kodak), acétyl-4 (Merck Schuchardt) sont des produits commerciaux. La chloro-4 pyridine est isolée à partir du chlorhydrate commercial (Schuchardt) immédiatement avant son utilisation. La plupart des phénylpyridines diversement substituées sont connues et leurs caractéristiques physico-chimiques publiées.^{3,14,15}

La synthèse des amino-2 thiazoles et celle des phényl-2 thiazoles diversement substitués en positions 4 et 5 a été décrite dans le mémoire précédent.¹⁶

Très peu de thiazolypyridines ont jusqu'à présent été décrites dans la littérature^{8,27} aussi, la plupart des composés décrits dans ce mémoire sont-ils nouveaux. Ils ont été identifiés en CPV par leurs volumes de rétention relatif au phényl-2 thiazole. Ces valeurs sont, en effet, voisines de celles calculées pour les phénylpyridines

Tableau 9. Volumes de rétention relatif α , des phénylpyridines et des thiazolypyridines

Substrats	Isomères	Phényl-pyridines 200°C ^a	Thiazolyl-pyridines 180°C ^b
A—Apiézon L			
Pyridine	2	1.25	1.06
	3 + 4	1.38	1.2
Méthyl-4	3	1.3	1.45
	2	1.85	1.6
Propyl-4	3	2.16	2.05
	2	3.6	3.0
t-butyl-4	3	2.5	2.4
	2	3.6	3.1
Acétyl-4	3	2.1	2.3
	2	3.9	3.7
Cyano-4	3	2.0	
	2	2.85	
Méthoxy-4	3	2.7	
	2	3.3	
Diméthyl-2,6	3	1.32	
	4	1.9	
Diméthyl-3,5	4	1.8	1.6
	2	2.7	2.5
Triméthyl-2,4,6	3	1.5	1.45
B—Silicone SE 30. 180°C.			
Acétyl-4	3	2.4	2.2
	2	3.7	3.0
t-butyl-4	3	3.2	
	2	4.2	
Diméthyl-2,6	3	1.44	
	4	1.81	
Diméthyl-3,5	4		1.6(200°C)
	2		2.0(200°C)
Triméthyl-2,4,6	3	1.73	

^a α , relatif au diphenyle ($t_R = 310''$ à 180°C).

^b α , relatif au phényl-2 thiazole ($t_R = 380''$ à 180°C).

*Au cours de cette étude nous avons également utilisé une colonne de polyphényléther six cycles imprégnée à 10%, sur chromosorb W AW DMCS 60/80 de 3 m de long. T°: 200°–240°C. Sur cette colonne très performante, on n'observe aucun effet de traînée des dérivés thiazoliques ou pyridiniques contrairement aux colonnes de silicone SE 30.

relativement au diphenyle, comme le montrent les résultats du Tableau 9.

Dans tous les cas, cette identification a été confirmée par spectrométrie de masse couplée avec un chromatographe.¹¹ Les analyses chromatographiques en phase gazeuse et en couche mince, ainsi que le couplage CPV/SM ont été réalisés selon les techniques, l'appareillage et le schéma analytique décrit dans les précédents mémoires de cette série.

Mode opératoire pour les réactions de phénylation et de thiazolylation des substrats pyridiniques

Phénylation par le peroxyde de benzoyle. Pour la phénylation en milieu neutre et acide des pyridines diversement substituées en 4 (R = Pr, t-Bu, C = N et COMe) et la méthyl-4 pyridine N-oxyde, nous avons utilisé le mode opératoire décrit précédemment² pour les picolines et les lutidines. Les réactions de compétition ont été effectuées sur 1/50 de mole de ces substrats et 1/10 de mole de

*cf. Note des auteurs à rajouter ici ou avant les références.

benzène par décomposition du peroxyde de benzoyle (1/250 de mole) 10 h. à 78°C.

Phénylation par l'aniline en présence de nitrite d'isoamyle. Toutes les réactions de phénylation des substrats pyridiniques ont également été effectuées par décomposition de l'aniline en présence de nitrite en milieu neutre et acétique selon le mode opératoire décrit ci-dessous pour l'amino-2 thiazole ou ses dérivés substitués.

Thiazolylolation à partir des amino-2 thiazoles et du nitrite d'isoamyle. Au substrat pyridinique à étudier (1/10 de mole) ou à un mélange équimolaire de pyridine et de benzène (1/10 de mole de chaque) dans le cas des réactions compétitives, on ajoute 2×10^{-3} mole d'amino-2 thiazole (ou de ses dérivés substitués) et un excès de nitrite d'isoamyle (4×10^{-3}). On porte rapidement, sous agitation, le mélange à 70°C et on laisse la réaction se poursuivre d'elle-même pendant 2h.

Les réactifs et solvants en excès sont ensuite éliminés par distillation sous vide et le résidu est soumis aux analyses habituelles. Pour les réactions en milieu acétique, on a utilisé le même mode opératoire, mais en opérant en présence de 30 cm³ d'acide acétique tandis qu'en milieu plus fortement acide, on a utilisé le mélange ternaire AcOH, (Ac)₂O et HCl c (30:10:5) en volume.

Pour les composés solides: méthyl-4 pyridine N-oxyde, cyano-4 pyridine etc on a opéré sur 2×10^{-2} mole de ces substrats dans l'acétonitrile comme solvant (20 cm³).

Note des auteurs.

Dans le schéma 2, nous n'avons considéré qu'un mécanisme faisant intervenir des intermédiaires diazoaminés (cas des aryl amines), mais la formation d'anhydrides diazoïque (HarN = N)₂O, selon le mécanisme proposé par Rüchardt et colls²⁸ pour la décomposition des sels d'aryl diazonium (Réaction de Gomberg), n'est pas à exclure. En effet, des travaux récents²⁹ nous ont permis de mettre en évidence la formation d'éthers hétérocycliques (Har)₂O ou de dérivés hydroxylés HO(Har-H)Har, lors de la décomposition d'hétéroarylamines (amino-2 pyridines, amino-2 pyrazine, amino-2 pyrimidine) en présence de nitrite d'isoamyle.

Ces produits résulteraient donc de la décomposition thermique de ces anhydrides et de la recombinaison en cage des radioaux hétéroaryloxy (ou de leurs formes tautomères) avec les radicaux hétéroaryle. Mais, dans le cas des amino-2 thiazoles aucun produit résultant de la décomposition de ces intermédiaires n'ayant pu être identifié, il est pour l'instant impossible de trancher entre l'un ou l'autre de ces deux mécanismes.

REFERENCES

¹ Etudes dans la série des radicaux hétérocycliques: ^a P. Hassanaly, H. J. M. Dou, G. Vernin et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim.* 560 (1974) Partie VII, ^b G. Vernin, M. A. Lebreton, H. J. M. Dou et J.

- Metzger, *Bull. Soc. Chim.*, 1079, 1085 (1974). Parties VIII et IX
² G. Vernin, H. J. M. Dou et J. Metzger, *Compt. Rend.* 264, 1762 (1967); *Compt. Rend.* 265, 828 (1967)
^{3a} J. Bonnier et J. Court, *Bull. Soc. Chim.* 3310 (1965); ^b J. Court, S. Vidal et J. M. Bonnier, *Bull. Soc. Chim.* 3107 (1972); ^c J. M. Bonnier, J. Court et T. Fay, *Bull. Soc. Chim.* 1204 (1967)
⁴ A. Clerici, F. Minisci et O. Porta, *Tetrahedron*, (1973)
⁵ F. Minisci, R. Mondelli, G. P. Gardini et O. Porta, *Tetrahedron* 28, 2408 (1972)
⁶ G. Vernin, B. Barre, H. J. M. Dou et J. Metzger, *Compt. Rend.* 268, 2025 (1969)
⁷ A. L. Franck et J. V. Crawford, *Bull. Soc. Chim.* 419 (1958)
⁸ U. S. Patent, 140571 T 47 (09.11.1972); Uniroyal
⁹ G. Vernin, R. Jauffred, H. J. M. Dou et J. Metzger, *J. Chem. Soc.* 1678 (1970); *J. Chem. Soc.* 1094 (1973)
¹⁰ C. M. Camaggi, R. Leardini, M. Tiecco et A. Tundo, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1683 (1970)
¹¹ G. Vernin et J. Metzger, *J. Chim. Phys.* 865 (1974)
¹² R. L. Dannley, E. C. Gregg, R. E. Phelps et C. B. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 445 (1954)
¹³ D. H. Hey, L. J. Stirling et G. H. Williams, *J. Chem. Soc.* 3963 (1955); *J. Chem. Soc.* 1475 (1956)
¹⁴ R. A. Abramovitch et J. G. Saha, *J. Chem. Soc.* 2175 (1964)
¹⁵ J. M. Bonnier, J. Court et M. Gelus, *Bull. Soc. Chim.* 139 (1970); *Compt. Rend.* 263, 262 (1966); J. Court, *Thèse Sciences*, Grenoble, 1970
^{16a} G. Vernin, H. J. M. Dou, L. Bouscasse et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim.* 3387 (1967); ^b G. Vernin, *Thèse Sciences*, Marseille, (1968)
¹⁷ G. H. Williams, *Homolytic Aromatic Substitution*, Pergamon Press, Oxford, (1960)
¹⁸ R. A. Abramovitch et J. G. Saha, *Tetrahedron* 21, 3297 (1965)
¹⁹ J. F. Garst et R. S. Cole, *Tetrahedron Letters* 679 (1963)
²⁰ E. L. Eliel, M. Eberhardt, O. Simamura et S. Meyerson, *Tetrahedron Letters* 749 (1962)
²¹ H. J. M. Dou et B. M. Lynch, *Bull. Soc. Chim.* 3815 (1966); *Compt. Rend.* 262, 1537 (1966); G. Vernin, H. J. M. Dou et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim.* 3280 (1968)
²² J. M. Bonnier et J. Court, *Compt. Rend.* 265, 133 (1967)
²³ E. W. R. Steacie, *Atomic and Free Radical Reactions*, 2nd ed., Reinhold, New York (1954)
²⁴ A. L. Nursbaum et C. H. Robinson, *Tetrahedron* 17, 35 (1962)
²⁵ D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller et M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 2640 (1960)
²⁶ N. N. Semenov, *Angew. Chem.* 69, 775 (1957)
²⁷ P. Karrer et J. Shukri, *Helv. chim. Acta* 28, 820 (1945); R. F. Knott et J. Brekenridge, *Can. J. chem.* 32, 512 (1954); O. Y. Magidson, *Zhür. Obshch. Khim.* 26, 1137 (1956)
²⁸ C. Rüchardt et B. Freudenberg, *Tetrahedron Letters* 3623 (1964)
²⁹ G. Vernin, H. J. M. Dou, J. Metzger et C. Parkanyi, *Partie XII, J. Org. chem.* à paraître (1975)