

## QUATERNARISATION DE L'ATOME D'AZOTE DE SYSTEMES TAUTOMERES DE LA SERIE DES OXO-4 THIAZOLES. CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES 1,3 DES THIAZOLES MESOIONIQUES FORMES *IN SITU*

A. ROBERT,\* M. FERREY et A. LE MARÉCHAL

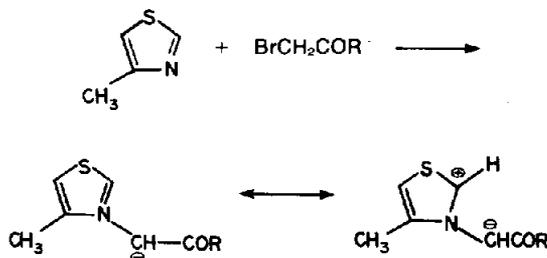
Groupe de Recherches de Chimie Structurale, Equipe associée au C.N.R.S., Université de Rennes, B.P. 25A, 35042  
 Rennes Cedex, France

(Received in France 29 January 1979)

**Résumé**—Les hydroxy-4 thiazoles et les N-acétylimino-2 thiazolidinones-4 sont des systèmes tautomères comparables aux azalactones. Cependant leurs réactions avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle ou le éthyl vinyl éther procèdent selon un mécanisme fondamentalement différent. Nous montrons que dans la série du thiazole l'atome d'azote est d'abord quaternarisé. Le thiazole mésoionique intermédiaire est ensuite piégé par une seconde molécule de dipolarophile.

**Abstract**—4-Hydroxythiazoles and N-acylimino 4-thiazolidinones show similar tautomeric behaviour to azlactones. However, the mechanism of their reaction with dimethylacetylenedicarboxylate or with ethyl vinyl ether differs fundamentally. In the thiazole series, the first step is the quaternization of the nitrogen atom. The mesoionic thiazole intermediate is then trapped by a second molecule of the dipolarophile.

L'action des dérivés halogénés sur de nombreux hétérocycles azotés conduit à la formation de sels puis, en milieu basique, à des ylures de l'azote.<sup>1</sup> Le méthyl-4 thiazole réagit ainsi avec la bromo-2 acétophénone pour donner le bromure de thiazolium correspondant qui, en présence de triéthylamine conduit à un ylure d'azométhine piégé *in situ* par divers dipolarophiles.<sup>2</sup>

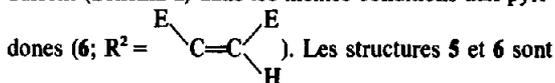


L'acétylène dicarboxylate de méthyle réagit également avec le thiazole ou ses dérivés alcoylés<sup>3,4</sup> et avec les Δ-2 thiazolines.<sup>5,6</sup> La quaternarisation de l'atome d'azote est suivie dans ces cas de réarrangements.

Des résultats que nous avons évoqués dans une note préliminaire<sup>7</sup> nous permettaient de penser que ce type de

réaction, appliqué à des systèmes tautomères de la série des thiazolidinones, pouvait constituer une méthode originale de formation de nouveaux thiazoles mésoioniques.<sup>8,9</sup> Nous nous proposons de décrire ici l'action de l'acétylène dicarboxylate de méthyle et du vinyl éthyl éther sur les hydroxy-4 thiazoles 1<sup>10</sup> et sur les imino-2 thiazolidinones 2 et 3.<sup>11</sup>

Les hydroxy-4 thiazoles 1a peuvent théoriquement s'écrire sous une forme tautomère hydroxy-4 anhydro hydroxyde de thiazolium 1b. Nous avons montré que les composés 1a réagissent sous une forme mésoionique 1b avec le maléate ou le fumarate de méthyle pour conduire à des produits de cycloaddition dipolaire-1,3<sup>7</sup> analogues à ceux obtenus à partir de thiazoles mésoioniques.<sup>12,13</sup> Les hydroxy-4 thiazoles (1a; R<sub>1</sub> = Ph) réagissent avec le double de la quantité stoechiométrique d'acétylène dicarboxylate de méthyle 4 pour donner les thiophènes 5 tandis que les hydroxy-4 thiazoles (1a; R<sub>1</sub> = H) conduisent (Schéma 2) dans les mêmes conditions aux pyridones (6; R<sup>2</sup> =



établies à partir des analyses centésimales et des données spectrales du Tableau 1. Si on rapproche ces résultats de ceux observés lors de l'addition d'acétylène dicarboxyl-

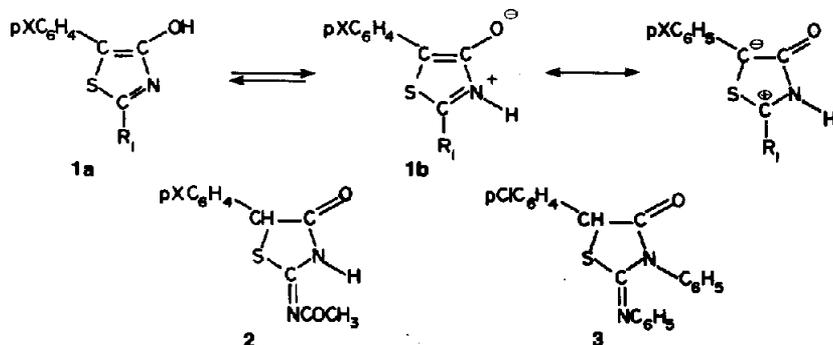


Tableau 1.

|                         |                     | Thiophènes <b>5</b> |            | Pyridones <b>6</b>                                                                |                                      |
|-------------------------|---------------------|---------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                         |                     |                     |            | $R_2 = \begin{array}{c} E \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ E \\ H_b \end{array}$ |                                      |
| X                       | H                   | Cl                  | Cl         | OCH <sub>3</sub>                                                                  |                                      |
| IR(CCl <sub>4</sub> )   | $\nu_{CO}$          | 1730 F              | 1728 F     | 1740(F), 1676(F)                                                                  | 1736(F), 1667(F)                     |
|                         | $\delta_{OCH_3}$    | 3,72(s)(3)          | 3,76(s)(3) | 3,62(s)(3)<br>3,79(s)(3)<br>3,80(s)(3)                                            | 3,63(s)(3)<br>3,97(s) } x<br>4,00(s) |
| RMN(CDC <sub>13</sub> ) | $\delta_{H_a}$      |                     |            | 8,04(s)(6)                                                                        | 8,50(s)(1)                           |
|                         | $\delta_{H_b}$      |                     |            | 6,4 (s)(1)                                                                        | 6,74(s)(1)                           |
|                         | $\delta_{pXC_6H_4}$ | 7,50(m)(5)          | 7,40(m)(4) | 7,20(m)(4)                                                                        | 7,40(m)(4)                           |

x Ces deux signaux ont une intensité globale (12) et correspondent à 4 OCH<sub>3</sub>.

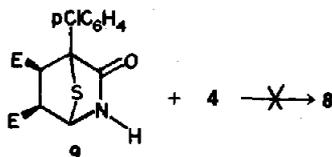
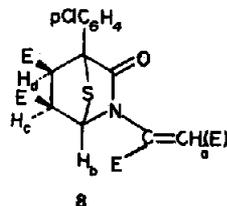
ate de méthyle aux hydroxy-4 anhydro hydroxydes de thiazolium<sup>14-16</sup> d'une part et aux azalactones<sup>17</sup> d'autre part (Schema 1), on peut être tenté d'admettre la formation d'un intermédiaire (7; R<sub>2</sub> = H) résultant d'une cycloaddition dipolaire-1,3 de 4 sur la forme tautomère 1b, puis une évolution de 7 selon la nature de R<sub>1</sub> pour donner les thiophènes 5 ou les pyridones (6; R<sub>2</sub> = H). La

formation des pyridones 6; R<sub>2</sub> =  $\begin{array}{c} E \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ E \\ H \end{array}$ , qui

sont les seules pyridones isolées, résulterait dans ce cas d'une nouvelle addition d'acétylène dicarboxylate de méthyle 4 sur les pyridones (6; R<sub>2</sub> = H).

Cette hypothèse ne permet cependant pas d'expliquer la nécessité d'utiliser le double de la stoechiométrie en acétylène dicarboxylate de méthyle 4 lorsque R<sub>1</sub> = Ph puisque dans ce cas on observe uniquement la formation des thiophènes 5. Il est également difficile, à partir de cette hypothèse, de rendre compte de la coloration intense (lie de vin) qui se développe au cours de cette réaction et disparaît en fin de réaction (l'apparition d'une telle coloration n'est pas observée lorsque le dipolarophile est le maléate ou le fumarate de méthyle).

Enfin, lorsqu'on réalise la réaction de (1a; R<sub>1</sub> = H, X = Cl) avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle en quantité stoechiométrique et en présence de quatre fois la quantité stoechiométrique de maléate de méthyle on isole le composé 8 dont la structure est établie à partir des spectres RMN, IR et de l'analyse centésimale. Ce composé 8 ne peut pas résulter de l'addition de 4 sur le

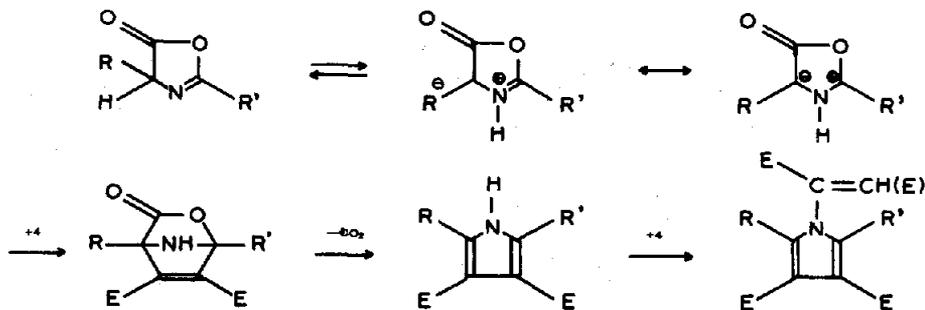


composé 9 correspondant. Nous avons en effet vérifié que 9, préparé par ailleurs,<sup>7</sup> ne réagit pas avec 4 dans les conditions où le composé 8 est isolé.

Ces résultats indiquent que l'acétylène dicarboxylate de méthyle réagit avec les hydroxy-4 thiazoles selon une voie fondamentalement différente de celle présentée dans le Schéma 1. Nous postulons la formation primaire

d'un thiazole mésoionique (10; R<sub>2</sub> =  $\begin{array}{c} E \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ E \\ H \end{array}$ ) qui fixe ensuite une seconde molécule de dipolarophile (Schéma 2).

Contrairement à l'acétylène dicarboxylate de méthyle 4, le vinyl éthyl éther 11 ne donne aucun produit d'ad-

Schéma 1. (E = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

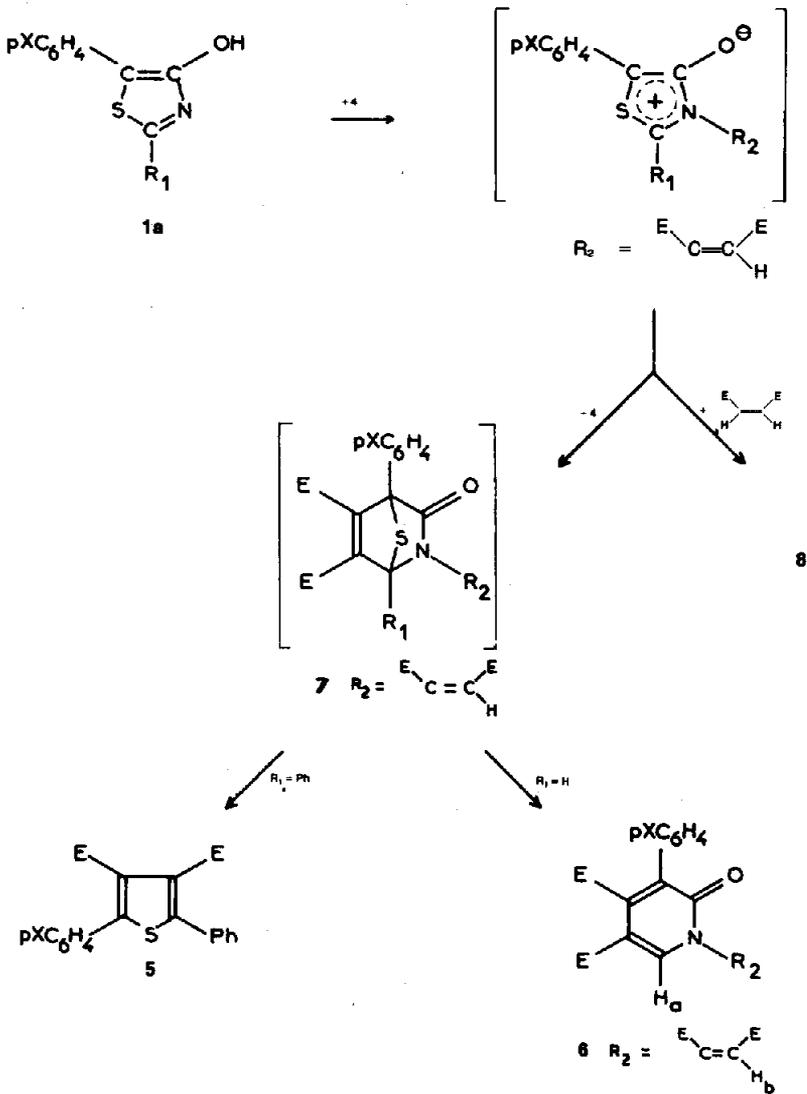


Schéma 2.

dition avec **1a** lorsqu'une solution dans le toluène de **1a** et de **11** est portée à reflux durant 4 h. Par contre, si on chauffe dans les mêmes conditions, un mélange **1a** + **11** + maléate de méthyle, on isole le composé bicyclique **12**. Ce résultat s'interprète encore en admettant la formation primaire d'un thiazole mésoionique (**10**;  $\text{R}_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{OEt}$ ). Le vinyl éthyl ether **11** n'étant pas un bon

dipolarophile ne réagit pas avec (**10**;  $\text{R}_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{OEt}$ ) et en l'absence de maléate de méthyle on récupère **1a**, dans le mesure ou la formation du dérivé mésoionique **10** correspond à une réaction réversible (Schéma 3).

Il est intéressant de noter que dans les mêmes conditions de réaction mais en l'absence de vinyl éthyl ether, on récupère la quasi totalité des produits de départ

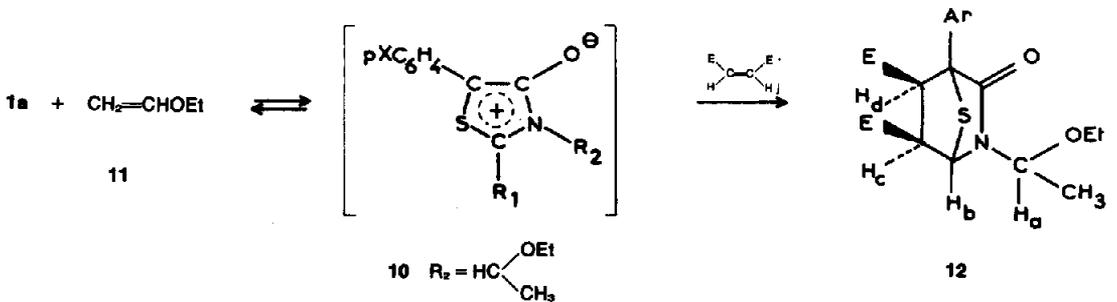


Schéma 3.

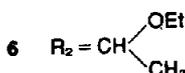
(maléate de méthyle et **1a**, X = Cl). Le produit **9** n'est obtenu qu'après 15 h d'ébullition dans le xylène d'un mélange **1a** et maléate de méthyle.

Nous avons également fait réagir l'hydroxy-4 thiazole **1a** (X = Cl, R<sub>1</sub> = H) avec la quantité stoechiométrique d'acétylène dicarboxylate de méthyle **4** et quatre fois la quantité stoechiométrique de vinyl éthyl-éther **11**. Après 4 h d'ébullition dans le toluène on isole exclusivement de l'hydroxy-4 thiazole (**1a**; X = Cl, R<sub>1</sub> = H) n'ayant pas

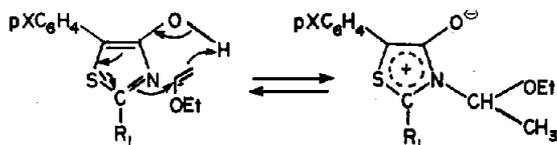
réagi et la pyridone (**6**; R<sub>2</sub> = CH(CH<sub>3</sub>)(OEt)). Dans ces condi-

tions, l'acétylène dicarboxylate de méthyle se comporte donc exclusivement comme dipolarophile et conduit à une cycloaddition dipolaire 1,3 avec le thiazole

mésioionique intermédiaire (**10**; R<sub>2</sub> = CH(CH<sub>3</sub>)(OEt)).



Quel est le mécanisme de formation des thiazoles mésioioniques intermédiaires **10**? Le fait que **1a** réagisse à la fois avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle (réactif électrophile) et avec le vinyl éthyl-éther (réactif nucléophile) suggère que la réaction pourrait être une ène réaction<sup>18</sup> du type.



Si on considère l'éventualité d'une attaque nucléophile par l'atome d'azote du thiazole **1a** on doit admettre que cette attaque a lieu sur la forme protonnée du vinyl éthyl-éther. Cette possibilité ne peut pas être actuellement exclue. Il est cependant intéressant de noter que l' $\alpha$ -cyanophénylacrylonitrile, qui additionne bien les réactifs nucléophiles et qui est également un dipolarophile ne réagit pas avec **1a**. On notera également qu'un seul isomère géométrique est obtenu pour les composés **6** ou

**8**. Nous n'avons cependant pas établi que dans R<sub>2</sub> les groupements esters sont en position *cis*. Le cyclohexène est un ène couramment utilisé,<sup>18</sup> il est par contre en général un mauvais dipolarophile. Il était par suite intéressant d'opposer le cyclohexène à l'hydroxy-4 thiazole (**1a**; R<sub>1</sub> = Ph). Dans ce cas, on pouvait en effet espérer isoler le thiazole mésioionique **10** correspondant (R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>) puisqu'il est connu que des thiazoles mésioioniques **10** de structures proches sont parfaitement stables (c'est le cas par exemple du composé **10**, X = NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = Et).<sup>19</sup> Nous n'avons pas observé de réaction entre le cyclohexène et le thiazole mésioionique (**1a**; X = Cl, R<sub>1</sub> = Ph).

Les N-acétyl imino-2 thiazolidinones-**4** **2** sont des systèmes tautomères<sup>11</sup> dont la réaction avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle **4**, ou avec le vinyl éthyl-éther **11** pourrait également conduire à des thiazoles mésioioniques. Les composés **2**, en solution dans l'acétonitrile, réagissent avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle à la température d'ébullition du solvant et conduisent à des mélanges complexes à partir desquels nous avons isolés les thiophènes **13** et les N-acétyl amino-2 thiazoles **14**. Les composés **14** sont aisément identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques.<sup>11</sup> La structure des thiophènes **13** est établie à partir des spectres IR, RMN et de masse (Tableau 2). Il est clair que le thiazole **14** proviennent d'un intermédiaire formé dans le milieu en présence de l'acétylénique **4**. Nous avons montré, en effet, que les thiazolidinones **2** en solution dans de l'acétonitrile, sont stables en l'absence de **4**. Nous avons observé que les thiazoles **14** se forment également lorsqu'une solution des composés **2** dans l'acétonitrile est portée à reflux en présence de vinyl éthyl-éther. Une chromatographie sur couche mince effectuée dans ce cas sur le produit brut de la réaction permet de distinguer les tâches *a, b, c, d, e, f* ci-dessous (gel de silice G selon Stahl, et 80% éther 20% éther de pétrole comme éluant):

| Tâches   | Coefficient de migration | Composés (X = NO <sub>2</sub> ) |
|----------|--------------------------|---------------------------------|
| <i>a</i> | 0.03                     | <b>2</b>                        |
| <i>b</i> | 0.35                     | <b>14</b>                       |
| <i>c</i> | 0.40                     | non identifié                   |
| <i>d</i> | 0.50                     | <b>15</b>                       |
| <i>e</i> | 0.6                      | <b>16</b>                       |
| <i>f</i> | 0.8                      | <b>17</b>                       |

Les composés **2** et **14** sont identifiés en comparant leur coefficient de migration avec celui d'échantillons authen-

Tableau 2.

| X                        | NO <sub>2</sub>                   |                           | Cl                        |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                          | F°C (EtOH)                        | 204                       | 130                       |
| IR (CCl <sub>4</sub> )   | $\nu_{\text{NH}}$                 | 3281(m)                   | 3288(m)                   |
|                          | $\nu_{\text{CO}}$                 | 1739(F); 1700(e); 1683(F) | 1738(F); 1700(e); 1679(F) |
| RMN (CDCl <sub>3</sub> ) | $\delta_{\text{CDCH}_3}$          | 2,29(s)(3)                | 2,38(s)(3)                |
|                          | $\delta_{\text{CO}_2\text{CH}_3}$ | 3,78(s)(3); 3,84(s)(3)    | 3,78(s)(3); 3,86(s)(3)    |
|                          | M <sup>+</sup> calc.              | 378,052163                | 367,02809                 |
| Masse                    | tr.                               | 378,0526                  | 367,0272                  |

tiques. Les composés **15** et **17** sont isolés par chromatographie sur couche épaisse, et leur structure est établie à partir de spectres IR, RMN et de masse. Le composé **16** qui correspond à la tâche *e* de schéma précédent est fortement coloré en rouge violet. En extrayant rapidement ce composé par de l'acétone on obtient une solution très colorée en rouge violet. Cette coloration disparaît avant que le solvant ne soit complètement évaporé. Le solide obtenu après évaporation du solvant correspond à de la thiazolidinone **2** ( $X = \text{NO}_2$ ). Le composé **2** ( $X = \text{NO}_2$ ) ainsi obtenu provient nécessairement d'un produit **16** qui s'est décomposé sur la plaque (et dans le solvant) puisque dans les conditions d'éluion utilisées, **2** ( $X = \text{NO}_2$ ) correspond à la tâche *a* nettement distincte de *e*. La coloration intense du composé **16** et son évolution en thiazolidinone (**2**;  $X = \text{NO}_2$ ) est tout à fait compatible avec une structure mésoionique. Nous avons en effet indiqué plus haut, que les hydroxy-4 thiazoles additionnent le vinyl éther de façon réversible. Si l'on reprend l'hypothèse d'une ène réaction, avancée plus haut (cas des hydroxy-4 thiazoles **1a**), la formation des composés **15-17** correspond à l'addition du vinyl éther sur les trois sites possibles de la thiazolidinone **2** (Schéma 4).

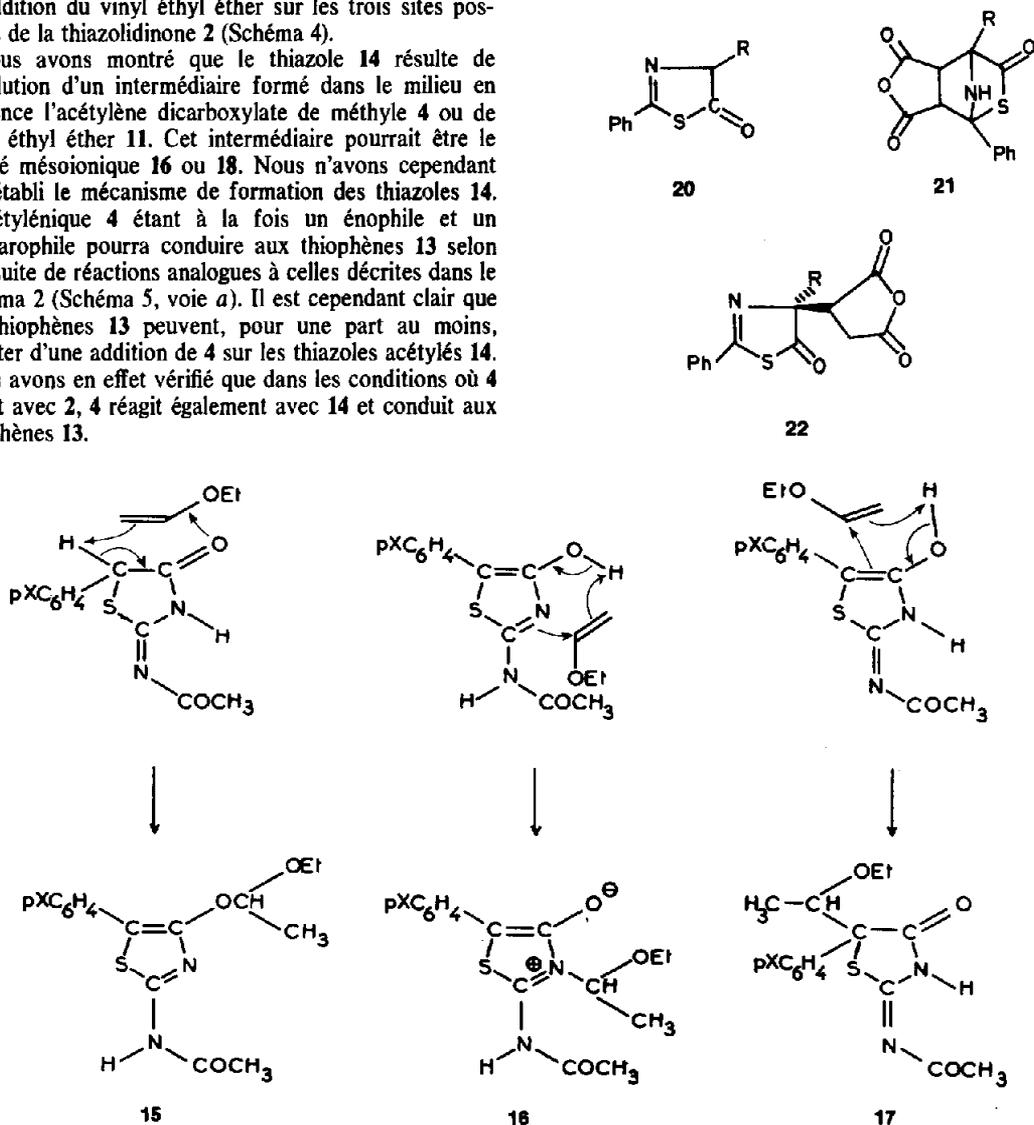
Nous avons montré que le thiazole **14** résulte de l'évolution d'un intermédiaire formé dans le milieu en présence l'acétylène dicarboxylate de méthyle **4** ou de vinyl éther **11**. Cet intermédiaire pourrait être le dérivé mésoionique **16** ou **18**. Nous n'avons cependant pas établi le mécanisme de formation des thiazoles **14**. L'acétylénique **4** étant à la fois un énophile et un dipolarophile pourra conduire aux thiophènes **13** selon une suite de réactions analogues à celles décrites dans le Schéma 2 (Schéma 5, voie *a*). Il est cependant clair que les thiophènes **13** peuvent, pour une part au moins, résulter d'une addition de **4** sur les thiazoles acétylés **14**. Nous avons en effet vérifié que dans les conditions où **4** réagit avec **2**, **4** réagit également avec **14** et conduit aux thiophènes **13**.

A la différence des composés **1a** et **2**, la phényl-3 N-phényl imino-2 thiazolidinone-**4** **3** est un système tautomère qui ne pourra conduire à un thiazole mésoionique par addition de **4** ou de **11** que dans la mesure où la réaction a lieu sur l'atome d'azote exocyclique.

On peut remarquer par ailleurs, qu'une ène réaction conduisant à un thiazole mésoionique doit être difficile dans ce cas, pour des raisons géométriques (Schéma 6) et électroniques (mise en jeu de 8 électrons).

Le composé **3** en solution dans du benzène, et en présence de triéthyl amine réagit avec l'acétylènedicarboxylate de méthyle pour donner la thiazolidinone **19**.

Des produits d'addition analogues ont récemment été rapportés dans le cas de systèmes tautomères de la série des phényl-2 thiazolidinones-**5** **20**. L'anhydride maléique réagit avec les composés **20** pour donner un mélange des produits de cycloaddition **21** et d'addition de Michael **22**.<sup>20</sup> La formation de **22** selon une ène réaction est considérée comme peu probable dans la mesure où la formation des composés **22** est favorisée par addition de soude au milieu réactionnel.<sup>20</sup>



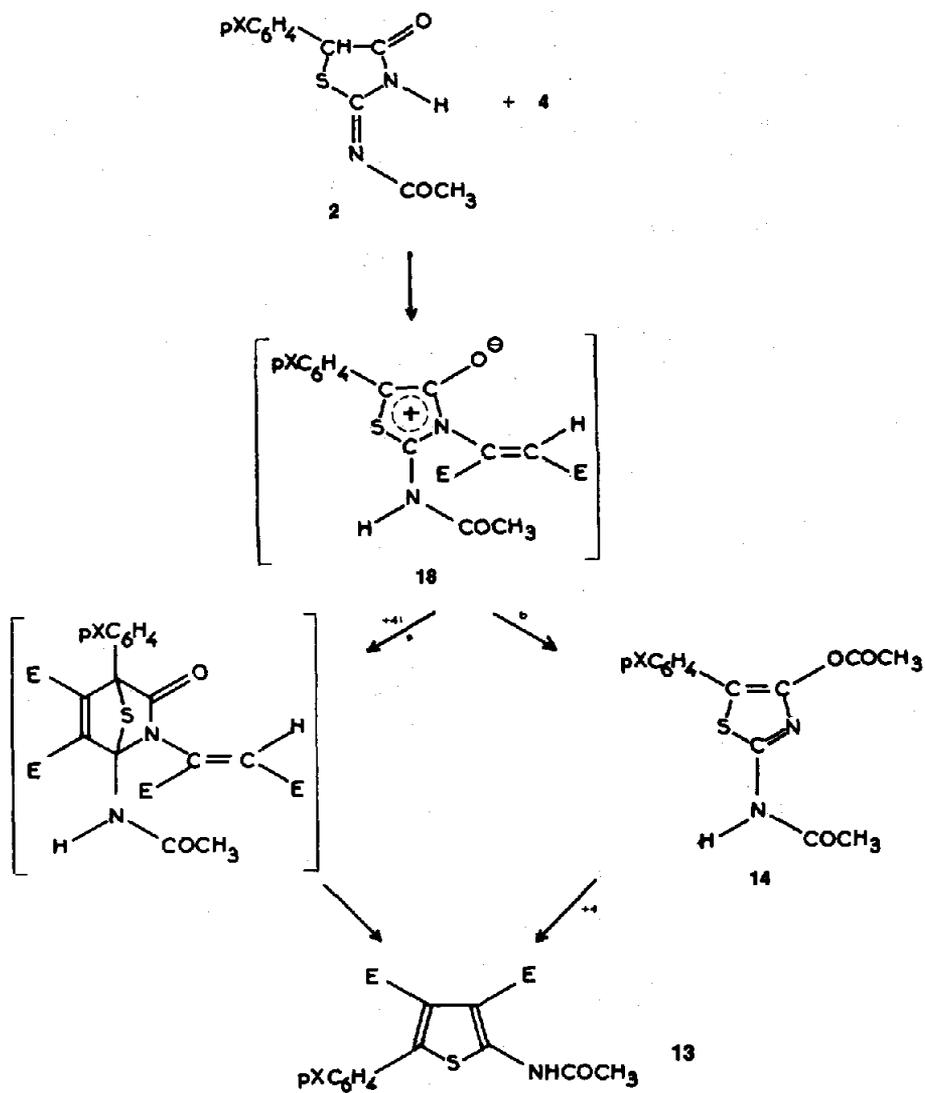


Schéma 5.

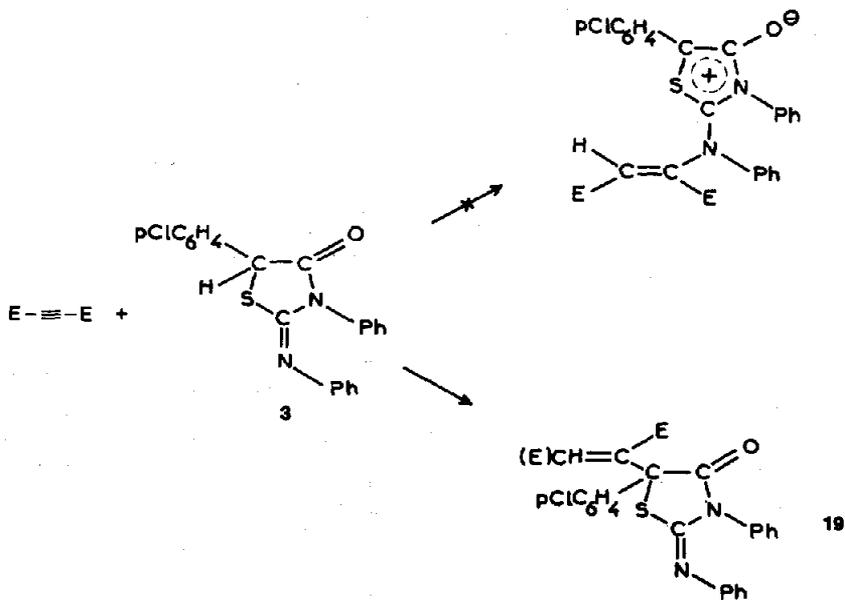


Schéma 6.

Il est vraisemblable que le composé **19** résulte également d'une addition de Michael de la thiazolidinone **3** sur l'acétylénique **4**. Il est, en effet, intéressant de noter qu'aucune réaction n'est observée dans le benzène en l'absence de triéthylamine. De plus, contrairement aux composés **1a** et **2**, la thiazolidinone **3** ne réagit pas avec le vinyl éthyl éther.

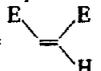
#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN sont enregistrés à 100 MHz. avec un spectrographe Jeolco MH 100. Les résultats sont donnés en  $10^{-6}$  (ppm) par rapport au tetramethylsilane (référence interne). Les spectres IR sont enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin Elmer 225. Les spectres de masse sont enregistrés avec un spectromètre de masse Varian MAT 311. Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc Kofler ou d'une platine chauffante équipée d'un microscope.

#### Addition de l'acétylène dicarboxylate de méthyle **4** aux hydroxy-4 thiazoles **1a**

**Hydroxy-4 thiazole (1a; R<sub>1</sub> = Ph; X = H, Cl).**  $2 \times 10^{-3}$  mole de (**1a; R<sub>1</sub> = Ph, X = H, Cl**) et  $4 \times 10^{-3}$  mole d'acétylénique **4** en solution dans  $20 \text{ cm}^3$  de toluène sont portés à ébullition durant 48 h (X = H) ou 120 h (X = Cl) sous atmosphère d'azote. Après évaporation du toluène, le résidu est repris par de l'éther et le thiophène **5** précipite. **5, X = H, F = 167°** (EtOH) Litt. F = 167°,<sup>14</sup> Rdt 28%; **5, X = Cl, F = 112°** (EtOH), Rdt 10%. Masse:  $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{SCl}$ . Calc. 386.037952; tr. 386.0377. Les principales caractéristiques IR et RMN de ces composés sont rassemblées dans le Tableau 1.

**Hydroxy-4 thiazole (1a; R<sub>1</sub> = H, X = Cl, OCH<sub>3</sub>).**  $2 \times 10^{-3}$  mole d'hydroxy-4 thiazole (**1a; R = H, X = Cl, OCH<sub>3</sub>**) et  $4 \times 10^{-3}$  mole d'acétylénique **4** sont dissoutes dans  $25 \text{ cm}^3$  de toluène. Après 4 h d'ébullition, le solvant est évaporé et le résidu repris par de

l'éther. La pyridone (**6; R<sub>2</sub> = ** précipite; **6, X = Cl, F**

$210^\circ\text{C}$  (EtOH); Rdt 45%; analyse  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NCl}$ . C calc. 54.37, tr. 54.36; H Calc. 3.88, tr. 4.09; N calc. 3.02, tr. 2.90%. **6, X = OCH<sub>3</sub>, F 188°** (EtOH), Rdt 12%. Analyse  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ . C calc. 57.52, tr. 57.39; H Calc. 4.57, tr. 4.60; N Calc. 3.05, tr. 2.90%. Les caractéristiques IR et RMN de ces composés sont données dans le Tableau 1.

#### Synthèse du composé **8**

$2 \times 10^{-3}$  Mole d'hydroxy-4 thiazole (**1a; R<sub>1</sub> = H, X = Cl**),  $2 \times 10^{-3}$  mole d'acétylène dicarboxylate de méthyle **4** et  $8 \times 10^{-3}$  mole de maléate de méthyle sont dissoutes dans  $25 \text{ cm}^3$  de toluène. Après 4 h d'ébullition, la solution est refroidie et est additionnée d'éther et d'éther de pétrole. Le précipité obtenu correspond au composé **1a** n'ayant pas réagi. Le solvant est évaporé et le résidu est repris par de l'éther. Le composé **8** précipite. F = 167° (EtOH), Rdt = 20%. Analyse:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{NSCl}$ . C Calc. 50.65, tr. 50.49; H calc. 4.02, tr. 4.17; N calc. 2.81, tr. 3.09%. IR (CCl<sub>4</sub>) 1750 (large et dissymétrique avec des épaulements à 1720 et 1715  $\text{cm}^{-1}$ ) RMN (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H)  $\delta_{\text{OCH}_3}$ : 3.38 (s) (3); 3.72 (s) (3); 3.76 (s) (3); 3.88 (s) (3).  $\delta_{\text{H}_c}$ : 5.56 (singulet élargi) (1);  $\delta_{\text{H}_e}$ ,  $\delta_{\text{H}_d}$ : 3.98 (2)  $J_{\text{H}_c\text{H}_d} = 9.5 \text{ Hz}$ ;  $\delta_{\text{H}_a}$ : 5.78 (s) (1);  $\delta_{\text{pCH}_2\text{CH}_2}$ : 7.28 (m) (4). On remarquera la valeur élevée de la constante de couplage  $J_{\text{H}_c\text{H}_d}$  qui traduit la position simultanément endo ou exo des protons H<sub>c</sub> et H<sub>d</sub>. Nous n'avons pas précisé dans ce cas si les protons H<sub>c</sub> et H<sub>d</sub> occupent une position endo ou exo.<sup>13</sup>

#### Le composé **9** n'est pas un intermédiaire pouvant donner **8**

L'addition du maléate de méthyle à l'hydroxy-4 thiazole (**1a; R<sub>1</sub> = H, X = Cl**) conduit à deux isomères **9** possédant deux groupements esters en position cis (ces groupements esters occupent tous les deux une position endo, ou tous les deux une position exo).<sup>7,13</sup>  $10^{-3}$  Mole de l'un ou l'autre de ces isomères et  $10^{-3}$  mole d'acétylène dicarboxylate de méthyle en solution dans  $20 \text{ cm}^3$  de toluène sont portés à reflux durant 15 h. L'analyse par RMN du résidu obtenu après évaporation du toluène montre qu'il

est uniquement constitué par les produits de départ **9** et **4**. On ne décèle pas la présence de **8**.

#### Addition du vinyl éthyl éther **11** à l'hydroxy-4 thiazole (**1a; R<sub>1</sub> = H, X = Cl**) en présence de maléate de méthyle

$5 \times 10^{-3}$  Mole d'hydroxy-4 thiazole (**1a; R<sub>1</sub> = H, X = Cl**),  $5 \times 10^{-3}$  mole de maléate de méthyle, et  $2 \times 10^{-2}$  mole de vinyl éthyl éther **11** sont dissoutes dans  $50 \text{ cm}^3$  de toluène et portées à ébullition durant 4 h. Après évaporation du solvant, on reprend le résidu solide par de l'éther et on essore le composé bicyclique **12**. Rdt 56%; F = 172°C (EtOH); IR (CCl<sub>4</sub>)  $\nu_{\text{CO}}$ : 1753 (F), 1717 (F). RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{OCH}_3}$ : 3.36 (s) (3), 3.68 (s) (3);  $\delta_{\text{CH}_3}$ : 1.44 (d) (3), J = 8 Hz;  $\delta_{\text{H}_c}$ : 5.28 (q) (1), (J = 8 Hz);  $\delta_{\text{H}_e}$ : 5.40 (s) (1)  $J_{\text{H}_c\text{H}_e} = 0$ ;  $\delta_{\text{H}_d}$ ,  $\delta_{\text{H}_a}$ : 3.80; 3.82;  $J_{\text{H}_c\text{H}_d} = 10 \text{ Hz}$ ;  $\delta_{\text{OCH}_2}$ : 3.44 (q) (2) J = 9 Hz;  $\delta_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ : 1.20 (t) (3). J = 9 Hz. La valeur élevée de la constante de couplage  $J_{\text{H}_c\text{H}_d}$  (10 Hz) traduit la position cis de ces 2 protons. Leur position endo ou exo n'a pas été précisée. Analyse:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{SCl}$ . C calc. 53.33; tr. 53.34; H Calc. 5.14; tr. 5.22; N calc. 3.27; tr. 3.16%. Dans les mêmes conditions de réaction mais en l'absence de maléate de méthyle on récupère intégralement (**1a; X = Cl**).

#### Addition du vinyl éthyl éther **11** à l'hydroxy-4 thiazole (**1a; R<sub>1</sub> = H, X = Cl**) en présence d'acétylène dicarboxylate de méthyle **4**

$2 \times 10^{-3}$  Mole de **1a** (**R<sub>1</sub> = H, X = Cl**),  $2 \times 10^{-3}$  mole d'acétylénique **4** et  $8 \times 10^{-3}$  mole de vinyl éthyl éther sont dissoutes dans  $25 \text{ cm}^3$  de toluène et portées à l'ébullition pendant 4 h. A la solution refroidie on ajoute de l'éther de pétrole ce qui permet d'essorer un premier précipité qui est de l'hydroxy-4 thiazole de départ **1a**. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'éther et on essore un deuxième jet du composé **1a**. Le

résidu dépose alors la pyridone (**6; X = Cl, R<sub>2</sub> = CH **) F = 155°, Rdt 12%. IR (CCl<sub>4</sub>) 1742 e, 1728 F, 1654 (F). RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{OCH}_3}$ : 3.69 (s) (3); 3.88 (s) (3);  $\delta_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ : 1.25 (t) (3) J = 10 Hz;  $\delta_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ : 3.51 (q) (2)  $\delta_{\text{CHCH}_3}$ : 1.53 (d) (3) J = 8 Hz  $\delta_{\text{CHCH}_3}$ : 6.12 (q) (1) J = 8 Hz  $\delta_{\text{CH}}$  (fixé sur le cycle) 8.48 (s) (1)  $\delta_{\text{pCH}_2\text{CH}_2}$ : 7.36 (m) (4). Masse:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{Cl}$ . M. Calc. 393.097905; tr. 393.0979.

#### Thiophènes **13** et thiazoles **14**

1 g de Thiazolidinone-4 (**2; X = NO<sub>2</sub>**), 0.70 g d'acétylène dicarboxylate de méthyle et  $40 \text{ cm}^3$  d'acétonitrile sont portés à reflux durant 22 h. L'huile obtenue après évaporation du solvant est reprise par de l'acétone et conduit à 0.1 g de thiazole acétylé (**14; X = NO<sub>2</sub>**) identique à un échantillon authentique.<sup>11</sup> Le filtrat, repris par un mélange éther-éther de pétrole (après évaporation de l'acétone) dépose ensuite 0.1 g de thiophène (**13; X = NO<sub>2</sub>**) (Tableau 2). Le thiophène (**13; X = Cl**) est obtenu selon le mode opératoire suivant: 1 g de thiazolidinone (**2; X = Cl**), 1.25 g d'acétylène dicarboxylate de méthyle et  $40 \text{ cm}^3$  d'acétonitrile sont portés à reflux durant 15 h 30 min. Après évaporation du solvant, on obtient une huile qui reprise par de l'acétone conduit à 60 mg de précipité correspondant au thiazole (**14; X = Cl**) identique à un échantillon décrit par ailleurs.<sup>11</sup> L'huile résiduelle correspond à un mélange qui est fractionné par chromatographie préparative sur plaque. Support: gel de silice G selon Stahl; éluant 50% éther-50% éther de pétrole. Après deux migrations successives on prélève la tâche qui correspond au composé dont le coefficient de migration  $R_f = 0.48$ . On isole ainsi 15 mg de thiophène (**13; X = Cl**) (Tableau 2).

#### Réaction du vinyl éthyl éther avec la thiazolidinone (**2; X = NO<sub>2</sub>**)

1 g de Thiazolidinone (**2; X = NO<sub>2</sub>**) et 3 g de vinyl éthyl éther sont portés à reflux dans  $40 \text{ cm}^3$  d'acétonitrile durant 72 h. Après évaporation du solvant une chromatographie plaque sur silice en couche épaisse permet d'isoler le thiazole (**15; X = NO<sub>2</sub>**) et la thiazolidinone (**17; X = NO<sub>2</sub>**). Les conditions de la chromatographie ont été décrites plus haut. Nous avons également indiqué que le composé **16** correspondant à la tâche e n'est pas stable et qu'il ne peut pas être isolé dans ces conditions (**15; X = NO<sub>2</sub>**), F = 258°C avec décomposition (CCl<sub>4</sub>), Rdt 6%; IR (CCl<sub>4</sub>)  $\nu_{\text{CO}}$  1706 (F)  $\nu_{\text{NH}}$  3420 (F) RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{COCH}_3}$ : 2.28 (s) (3);  $\delta_{\text{CH}}$ : 5.92 (q)

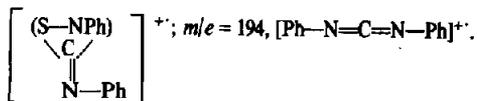
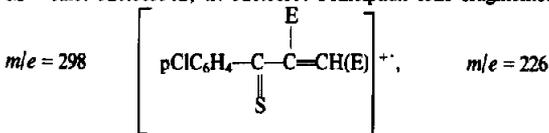
(1)  $J = 6$  Hz;  $\delta_{\text{CHCH}_3}$  1.50 (d) (1)  $J = 6$  Hz;  $\delta_{\text{OCH}_2\text{CH}_3}$  3.66 (m) (2);  $\delta_{\text{OCH}_2\text{H}_3}$  1.4 (t) (3)  $J = 6$  Hz. Masse  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ,  $M^+$  calc. 351.088884, tr. 351.0892. **17**,  $X = \text{NO}_2$ ,  $F = 210^\circ$  (avec décomposition) Rdt 9%; IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1735 (F); 1706 (m) 3128 (L); RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{COCH}_3}$  2.46 (s) (3);  $\delta_{\text{CH}}$  4.12 (q) (1)  $J = 6$  Hz  $\delta_{\text{CHCH}_3}$  1.24 (d) (3)  $J = 6$  Hz,  $\delta_{\text{OCH}_2\text{CH}_3}$  3.24 (m) (2)  $J = 7$  Hz  $\delta_{\text{OCH}_2\text{CH}_3}$  0.96 (t) (3)  $J = 7$  Hz. Masse  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ . (pic moléculaire très faible)  $M^+ \text{CH}_2 = \text{CHOEt}$  calc. 279.031374; tr. 279.0320. Conformément aux structures proposées **15** et **17** le pic moléculaire à  $m/e = 351$  est beaucoup plus faible pour le composé **17** que pour le composé **15**. Une étude de filiation des ions métastables indique clairement que l'ion moléculaire correspondant au composé **15** ou **17** se fragmente en perdant une molécule de vinyl éthyl éther, le schéma de fragmentation est ensuite identique à celui observé pour les thiazolidinones (2;  $X = \text{NO}_2$ ).

Les thiophènes **13** proviennent au moins pour une part des thiazoles acétylés **14**

1 g de Thiazole (**14**;  $X = \text{NO}_2$ ), 0.7 g d'acétylène dicarboxylate de méthyle, et 40  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile sont portés à reflux 22 h (la solution est colorée en rouge). Une chromatographie couche mince sur silice G selon Stahl (éluant 80% éther, 20% éther de pétrole) permet de mettre en évidence la présence du thiophène (**13**;  $X = \text{NO}_2$ ) (même coefficient de migration qu'un échantillon authentique).

#### Thiazolidinone 19

0.6 g de Thiazolidinone **3**, 0.04 g de triéthylamine et 0.44 g d'acétylène dicarboxylate de méthyle sont dissous dans 40  $\text{cm}^3$  de benzène. Après 8 jours à la température ambiante on extrait  $\text{NEt}_3$  du milieu par HCl 1/3. La phase aqueuse est épuisée à l'éther, et les phases benzéniques et étherées sont séchées sur CaCl puis évaporées. L'huile obtenue est reprise par de l'éther et on isole deux jets successifs (310 mg + 100 mg de cristaux blancs) du composé **19**, Rdt 43%,  $F 173^\circ\text{C}$  (EtOH). Le même composé **19** est obtenu lorsque 0.3 g de thiazolidinone **3**, 0.3 g d'acétylène dicarboxylate de méthyle et 40 mg de triéthylamine sont portés à l'ébullition dans 20  $\text{cm}^3$  de benzène durant 22 h. Il faut noter cependant, que dans ces dernières conditions, la purification de **19** est difficile. IR ( $\text{CCl}_4$ ):  $\nu_{\text{CO}}$  1730 (F) 1635 (F); RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{CH}}$  5.98 (s) (1)  $\delta_{\text{OCH}_3}$  3.70 (s) (3) 3.74 (s) (3); masse  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}$ .  $M^+$  calc. 520.085962; tr. 520.0859. Principaux ions fragments:



#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>I. Zugravescu et M. Petrovanu, *N-Ylid Chemistry*. McGraw Hill, New York (1976).
- <sup>2</sup>K. T. Potts, D. R. Choudhury et T. R. Westby, *J. Org. Chem.* **41**, 187 (1976).
- <sup>3</sup>R. M. Acheson, M. W. Foxton et G. R. Miller, *J. Chem. Soc.* 3200 (1965).
- <sup>4</sup>D. H. Reid, F. S. Skelton et W. Banthron, *Tetrahedron Letters* 1797 (1964).
- <sup>5</sup>J. Roggero et C. Divorner, *C.R. Acad. Sci.* **269C**, 870 (1969).
- <sup>6</sup>C. Divorner et J. Roggero, *Ibid.* **269C**, 615 (1969).
- <sup>7</sup>A. Robert, M. Ferrey et A. Coucaud, *Tetrahedron Letters* 1377 (1975).
- <sup>8</sup>M. Ohta et H. Kato, dans *Non-Benzenoid Aromatics*, Ed. J. P. Snyder. Academic Press, New York, 1969.
- <sup>9</sup>W. D. Ollis et C. A. Ramsden, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Eds. A. R. Katritzky et A. J. Boulton. Academic Press, New York 1976.
- <sup>10</sup>M. Ferrey, A. Robert et A. Foucaud, *Synthesis* 261 (1976).
- <sup>11</sup>Résultats non publiés.
- <sup>12</sup>K. T. Potts, J. Baum et E. Houghton, *J. Org. Chem.* **39**, 3631 (1974).
- <sup>13</sup>A. Robert, M. Baudy, A. Foucaud, L. Golic et B. Stanovnik, *Tetrahedron* **34**, 3525 (1978).
- <sup>14</sup>K. T. Potts, U. P. Singh et E. Houghton, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1129 (1969).
- <sup>15</sup>K. T. Potts, E. Houghton et U. P. Singh, *J. Org. Chem.* **39**, 3627 (1974).
- <sup>16</sup>M. Baudy, Thèse de 3ème Cycle, Rennes (1976).
- <sup>17</sup>H. O. Bayer, H. Gotthardt et R. Huisgen, *Chem. Ber.* **103**, 2356 (1970).
- <sup>18</sup>H. M. R. Hoffman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **8**, 556 (1969).
- <sup>19</sup>M. Baudy, A. Robery et A. Foucaud, *J. Org. Chem.* **43**, 3732 (1978).
- <sup>20</sup>G. C. Barrett et R. Walker, *Tetrahedron* **32**, 571 (1976).