

Gem dicyano époxydes équivalents synthétiques des dications cétènes : Synthèse de thiazolidinone-4 par réaction avec des thiourées substituées et évolution particulière en (aryl-cyanoformyl) méthylène-2 benzoxazole par réaction avec le thioxo-2 benzoxazole.

A. Majcen Le Maréchal (Faculté des Sciences techniques, Université de Maribor, 62 000 Maribor, Yougoslavie).

A. Robert * (Laboratoire de Chimie structurale, U.A. C.N.R.S. 704, Université de Rennes, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France).

I. Ležan (Département de Chimie et Chimie technologie, Université E. Kardelj, 61 001 Ljubljana, Yougoslavie).

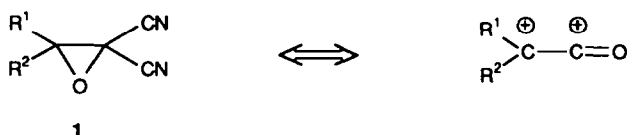
(Received in Belgium 23 October 1989)

Abstract - The nucleophilic ring opening of gem dicyano epoxides by N-substituted or N-N' disubstituted thioureas leads to 2-imino 4-thiazolidinones, via postulated cyanoformyl intermediates, compounds **7** can exist in tautomeric equilibrium with a tautomeric 2-amino 4-hydroxy thiazolines. However, the cyanoformyl intermediates evolve differently when dicyano epoxides are reacted with 2-thioxobenzoxazole, 2-(aryl cyanoformyl) methylene benzoxazoles.

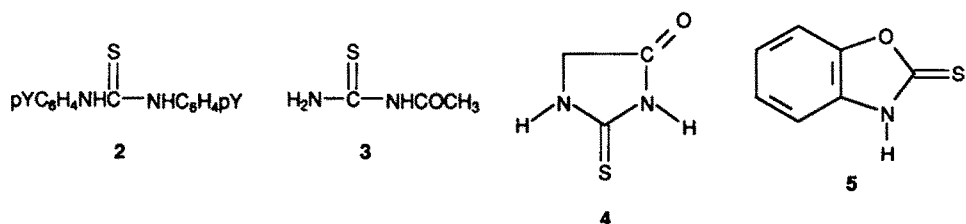
Résumé - L'ouverture nucléophile des gem dicyano époxydes par les thiourées N-substituées ou N-N' disubstituées, conduit via un intermédiaire cyanoformyle à des imino-2 thiazolidinone-4 pouvant être en équilibre avec la forme tautomère amino-2 hydroxy-4 thiazoline. L'intermédiaire cyanoformyle évolue cependant de façon différente lorsque les dicyano époxydes sont opposés au thioxo-2 benzoxazole et conduit à des (aryl cyanoformyl)-2 méthylène benzoxazoles.

L'intérêt présenté par la réactivité chimique et l'activité biologique des thiazolidinones ou de leurs formes tautomères est à l'origine de plusieurs mises au point récentes portant sur cette série de composés (1-5).

Nous avons montré que la réaction des dicyano époxydes **1** avec la thiourée ou les thioamides permet d'accéder aux amino-2 thiazolones-4 (6), aux hydroxy-4 thiazoles (7), ou aux thiazoles mésoioniques (8-10). Ces réactions font apparaître que les deux carbones du cycle des époxydes **1** sont des sites électrophiles potentiels et que ces époxydes peuvent être considérés comme des équivalents synthétiques des dications cétènes :



Il nous a semblé intéressant d'étudier le caractère de généralité de ces réactions et nous nous sommes proposés d'examiner la réaction des réactifs binucléophiles thiocarbonylés **2** à **5** avec les époxydes **1**.



Réaction des époxydes 1 avec les thiourées substituées 2 et 3

Les époxydes tétrasubstitués 1 (R^1 et $R^2 \neq H$) ne réagissent pas avec les thiourées substituées 2 et 3. En revanche, les époxydes 1 ($R^1 = Ar$, $R^2 = H$) réagissent à la température ambiante avec ces thiourées 2 et 3 pour donner après 24 à 48 h de réaction les imino-2 thiazolidinones 6 et 7 avec des rendements modestes variant de 31 à 58 % en produits purifiés (schéma 1).

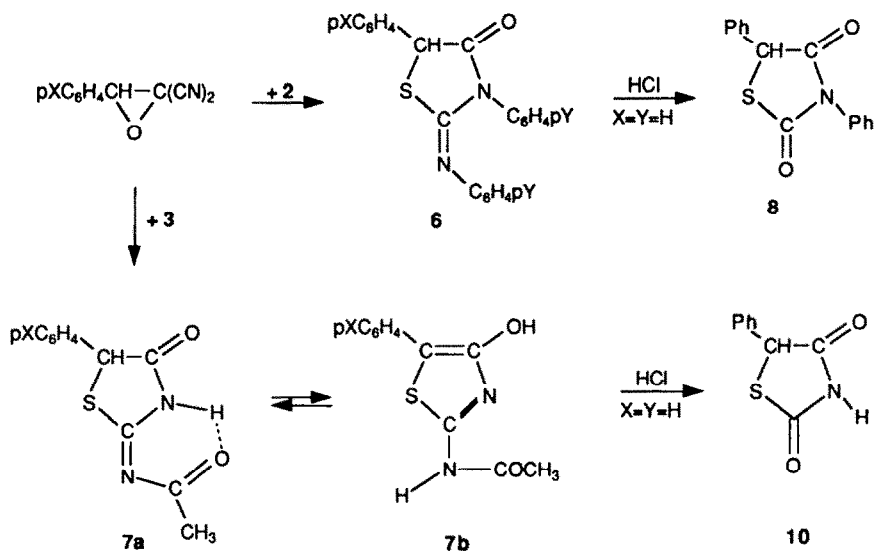


Schéma 1

La structure des composés 6 et 7 est établie à partir de leurs caractéristiques IR, RMN 1H , RMN ^{13}C et masse (tableau I et partie expérimentale). La thiazolidinone-4 6 ($X = Y = H$) présente les mêmes caractéristiques que celles décrites dans la littérature ⁽¹¹⁾ et son hydrolyse chlorhydrique conduit à la thiazolidinedione-2,4 8 attendue. Les caractéristiques IR (CCl_4) et RMN 1H et ^{13}C ($CDCl_3$) des thiazolidinones-4 6 démontrent l'existence décelable d'une seule forme tautomère oxo-4 dans ces conditions de solvants. Une seule forme tautomère oxo-4 7a est également observée pour les composés 7 ($X = H, Cl, CH_3, OCH_3$) à l'état solide ou en solution dans CCl_4 . La bande large observée en IR vers 3130 cm^{-1} aussi bien à l'état solide (Nujol) qu'en solution dans CCl_4 , traduit l'existence de la forme chélatée 7a. En revanche, la présence du groupement nitro fortement attracteur favorise la forme hydroxy-4 thiazole 7b qui est la seule forme observée par IR à l'état solide (tableau I). Les spectres de RMN 1H et ^{13}C enregistrés pour ces composés en solution dans $CDCl_3 + CF_3CO_2H$ mettent en évidence un équilibre, lent à l'échelle de la RMN, entre les

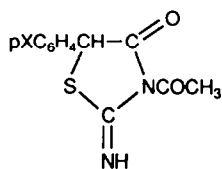
formes oxo-4 **7a** et hydroxy-4 **7b** et on note qu'un groupe donneur X favorise **7a** tandis qu'un groupement attracteur X favorise **7b** (tableau I).

Tableau I
Spectres IR et RMN (CDCl₃+CF₃CO₂H) des thiazolidinone-4 **7a** \rightleftharpoons **7b**

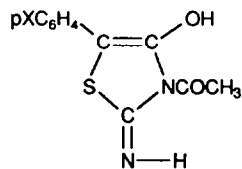
| X | | H | Cl ^a | CH ₃ | OCH ₃ | NO ₂ |
|---|--------------------------|---------|-----------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| RMN (ppm) | δ (H5) | 5,30 | 5,15 | 5,15 | 5,12 | 5,49 |
| | δ (CH3) | 2,47 | 2,44 | 2,41 | 2,40 | 2,53 |
| | 7a % ^d | 60 | 60 | 2,33 ^b 78 | 3,80 ^c 77 | 24 |
| IR (Nujol) ^e cm ⁻¹ | ν (NH) | 3130(L) | 3128(L) | 3162(L) | 3130(L) | 3542(L) ^f |
| | ν (C=O) | 1721(e) | 1721(m) | 1721(m) | 3435(L) | 1669(F) |
| | | 1712(F) | 1705(F) | 1700(F) | 1703(m) | |
| IR (CCl ₄) cm ⁻¹ | ν (NH) | 3130(L) | 3128(L) | 3165(L) | 3130(L) | g |
| | ν (C=O) | 1736(F) | 1737(e) | 1736(m) | 1732(F) | |
| | | 1719(e) | 1723(F) | 1719(F) | 1713(e) | |

a Spectre de RMN dans le DMSO comme solvant : δ (CH₃) = 2,19 (s) et 2,22 (s). δ (CH) = 5,39 (s) ; δ (NH), (OH) = 11 (s), 12 (s). b δ (pCH₃C₆H₄). c δ (OCH₃). d Pourcentage de **7a** relativement à **7b** déterminé par RMN en mesurant l'intensité relative de H₅ et CH₃. e L (large), F (fort), m (moyen), e (épaulement). f ν (OH). g Composé trop peu soluble.

Des spectres de masse, réalisés selon la technique MIKE⁽¹²⁾ ne nous ont pas permis de mettre en évidence les ions fragments caractéristiques permettant de confirmer la structure **7** et d'éliminer la forme isomère **9**. Un équilibre tautomère entre les formes **9a** et **9b** pourrait également rendre compte des résultats rassemblés dans le tableau I. Cependant un tel équilibre entre les formes **9a** et **9b** paraît peu probable puisque les composés que nous avons isolés ne sont que très difficilement hydrolysés en thiazolidinedione-2,4 **10** (partie expérimentale). Si une hydrolyse difficile du groupement N-acétyl imino est bien attendue pour des composés de structure **7** elle serait inattendue pour des composés **9**⁽¹⁾.



9a



9b

Pour confirmer la structure **7** nous avons préparé les diacétylthiazolidinones **11** et thiazoles **12** afin de comparer leurs spectres RMN ¹³C à ceux des composés **7a** et **7b**. La N-acétyl imino-2 acétyl-3 p.Cl-phényl-5 thiazolidinone-4 **11** est obtenue selon une réaction analogue à celle décrite dans le schéma 1, en faisant réagir l'époxyde correspondant avec la N-N' diacétyl thiourée. Le thiazole **12** est préparé soit par acétylation de **7** (X = Cl) soit par diacétylation de l'amino-2 thiazolinone **13**⁽⁶⁾ (schéma 2).

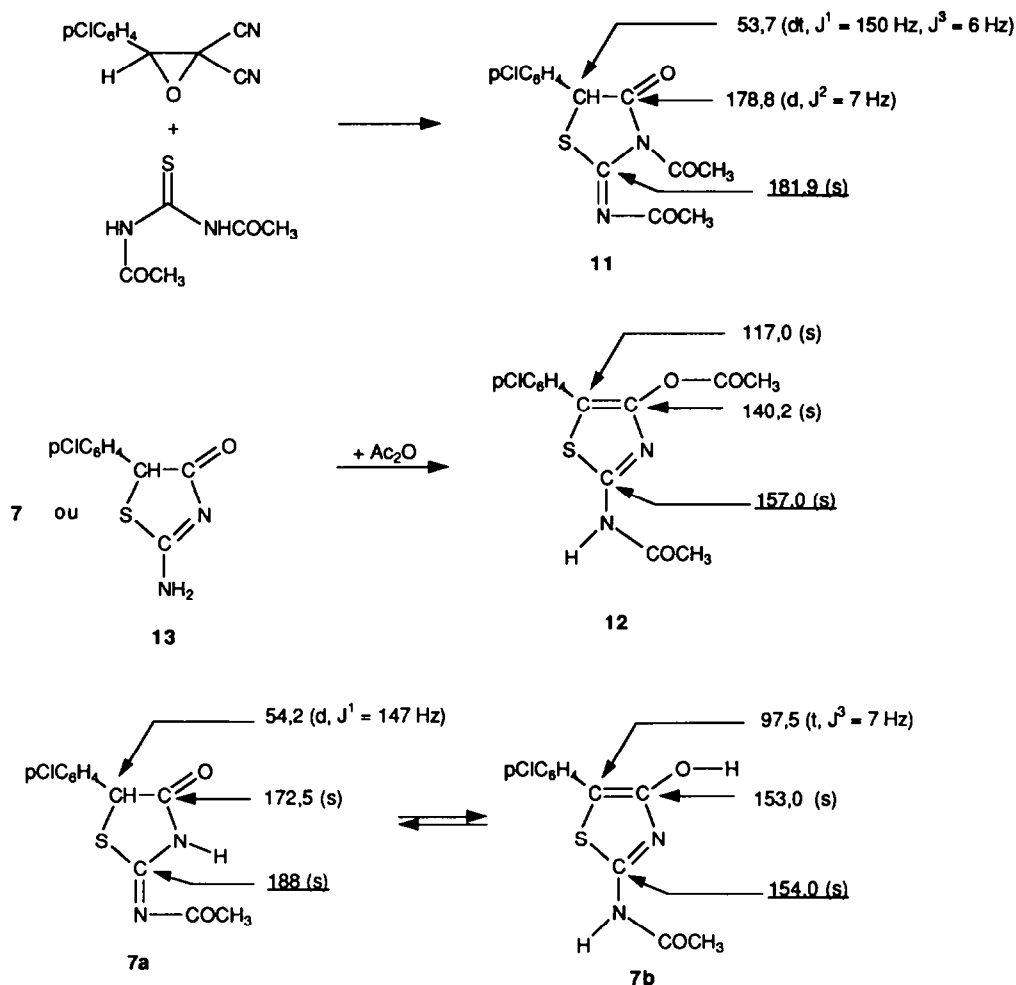


Schéma 2

Comparaison des spectres RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) des composés **11**, **12**, **7a** et **7b**. Autres signaux observés : **11** δ COCH_3 23,8 (q, $J^1 = 131 \text{ Hz}$), 23,9 (q, $J^1 = 132 \text{ Hz}$); 170,5 (q, $J^2 = 6 \text{ Hz}$); 172,2 (q, $J^2 = 7 \text{ Hz}$); pClC_6H_4 δ = 127,9; 129,7; 130,2; 139). **12** δ COCH_3 22,8 (q, $J^1 = 131 \text{ Hz}$); 20,4 (q, $J^1 = 138 \text{ Hz}$); 170,2 (q, $J^2 = 7,4 \text{ Hz}$); 172,9 (q, $J^2 = 6 \text{ Hz}$); pClC_6H_4 126,5; 129,4; 130,4; 136,4. **7a** δ COCH_3 23,7 (q, $J^1 = 130 \text{ Hz}$); 181,3 (q, $J^2 = 7 \text{ Hz}$); pClC_6H_4 128,7; 130,3; 132,7; 135. **7b** δ COCH_3 22,5 (q, $J^1 = 128 \text{ Hz}$); 166,7 (q, $J^2 = 7 \text{ Hz}$); δ pClC_6H_4 126,5; 128,5; 131,9; 128,8.

La structure des diacétylthiazoles **11** et **12** est confirmée dans la partie expérimentale (IR, RMN ^1H , Masse). Dans les conditions d'enregistrement des spectres RMN, une seule forme tautomère est observée aussi bien pour **11** que pour **12**. Le composé **11** existe sous une forme oxo et possède nécessairement une structure N acétyl imino-2 thiazole. Nous avons souligné dans le schéma 2 la valeur des δ du carbone 2 pour **11**, **12**, **7a** et **7b**. Ce carbone apparaît respectivement à 181,9 et 188 ppm lorsqu'un groupement N-acétyl imino occupe la position 2 dans **11** et **7a** et à 157 et 154 ppm lorsque la position 2 est occupée par un groupement acétyl amino dans **12** et **7b**. Les δ ^{13}C que nous observons pour les carbones 2 substitués par un

groupement imino sont comparables à ceux décrits pour d'autres imino-2 thiazoles (13-14). Un équilibre entre **9a** et **9b** doit être exclu puisqu'il imposerait, pour **9a** aussi bien que pour **9b** un groupement imino en position 2. On sait que les amino-2 thiazolone-4 peuvent s'écrire sous plusieurs formes tautomères (15) mais à notre connaissance un équilibre entre des formes tautomères du type **7a** **7b** n'avait pas encore été observé.

Mécanisme de la réaction des thioamides substitués avec les dicyano époxydes

L'action de la thiourée sur les époxydes est une méthode générale de préparation des thiiranes (16). Cependant, les époxydes substitués sur le cycle par des groupements fonctionnels ont souvent une réactivité particulière qui dépend de la nature de ces substituants. Ainsi avec les époxycétones ou les époxysters, la thiourée donne des amino-2 thiazolinone-4 (17-18) tandis que des amino-2 thiazoles sont obtenus avec les esters glycidiques α -chlorés (19-20). Nous avons, quant à nous, montré que la réaction des thioamides N-substitués avec les époxydes dicyano conduit à des thiazoles mésoioniques via un intermédiaire tétrahédrique (21). Compte tenu de ces précédents, il nous paraît raisonnable de proposer la suite des réactions du schéma 3 pour interpréter la formation des thiazolidinone-4 **6** et **7**.

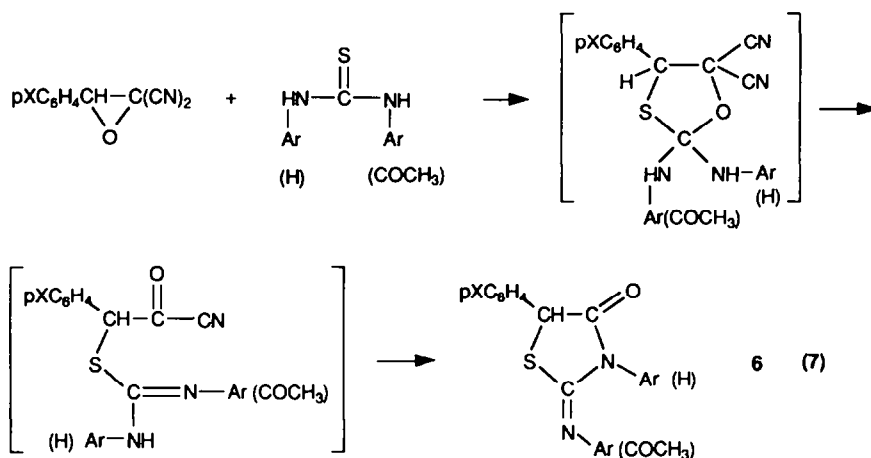


Schéma 3

Mécanisme de la formation des thiazolidinone-4 **6** et **7**

Nous ne pouvons pas exclure que l'oxathiole intermédiaire proposé évolue vers le thiazole **6** via un cétène intermédiaire comme cela avait été démontré dans un cas similaire (21). Nous avons cependant montré qu'il était parfois possible de piéger des intermédiaires cyanoformyles sous la forme d'énols protégés (22).

Lorsque l'époxyde est opposée à la N-acétylthiourée, on remarquera que l'intermédiaire tétrahédrique conduit à un dérivé cyanoformyle qui subit une hétérocyclisation pour donner **7**. Conformément à ce qui est attendu pour une réaction évoluant selon le schéma 3, on note que c'est l'azote le plus nucléophile (non substitué par un acyle) qui conduit à l'hétérocyclisation finale pour donner **7**. Ce résultat nous a conduit à réexaminer la structure des composés issus de la réaction des dicyano époxydes avec la thiohydantoïne **4**.

Réaction des dicyano époxydes avec la thiohydantoïne **4**

Nous avons déjà décrit cette réaction dans le cadre d'un travail relatif à la synthèse de thiazoles mésoioniques condensés (10) et nous avons attribuée la structure **14** à l'hétérocycle condensé obtenu. Les

spectres RMN ^1H et ^{13}C sont compatibles avec les structures **14** et **15** et les spectres de masse ne permettent pas de mettre en évidence un ion fragment caractéristique de l'une ou l'autre de ces structures. Nous avons proposé la structure **14** en tenant compte des spectres IR qui faisaient apparaître des carbonyles qui semblaient couplés [1770 cm^{-1} (m) et 1720 cm^{-1} (F)]. L'azote le plus nucléophile de la thiohydantoïne est situé en α d'un CH_2 et l'hétérocyclisation d'un dérivé cyanoformyle analogue à celui décrit dans le schéma 3 devrait conduire à **15** et non pas à **14**. Cette contradiction nous a conduit à préciser la structure des composés obtenus en étudiant le spectre de diffraction X du composé ($\text{X} = \text{CH}_3$)⁽²³⁾. Le composé préparé possède la structure **15** et sa formation est en bon accord avec un mécanisme invoquant l'hétérocyclisation d'un intermédiaire **16** (schéma 4).

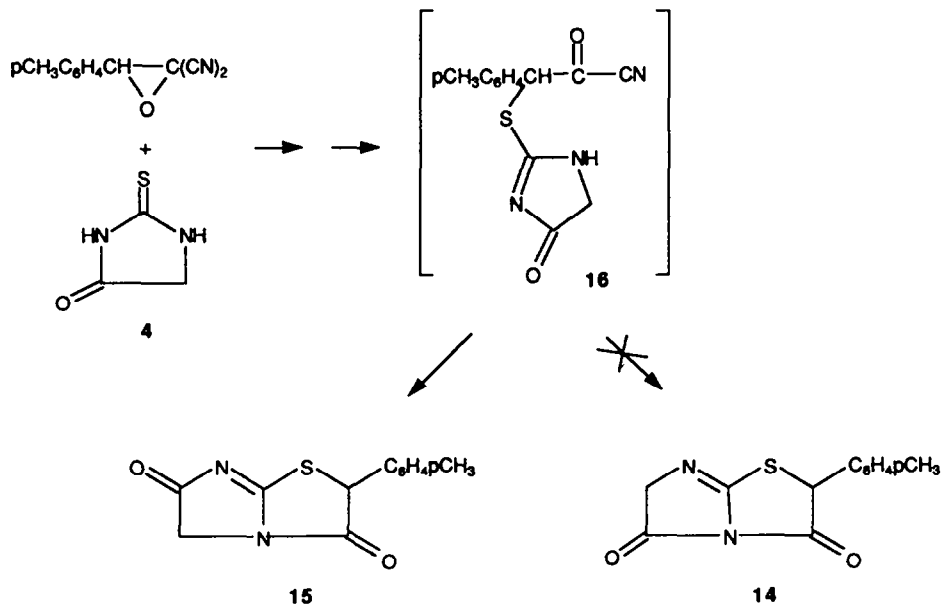


Schéma 4

Réaction des époxydes **1** avec le thioxobenzoxazole **5**

Une réaction du thioxobenzoxazole **5** avec les époxydes **1**, analogue à celle décrite dans les schémas 3 et 4, devrait conduire à un dérivé cyanoformyle intermédiaire **17** dont l'hétérocyclisation en benzoxazolothiazole mésoionique **18** devrait être relativement lente puisque l'azote du cycle benzoxazole dans **17** n'est que faiblement nucléophile (schéma 5). Il était donc intéressant de voir dans quelle mesure cette réaction nous permettrait d'isoler l'intermédiaire cyanoformyle que nous postulons.

Les époxydes **1** ($\text{R}^1 = \text{Ar}$, $\text{R}^2 = \text{H}$) réagissent avec des quantités stoechiométriques de thioxobenzoxazole **5** pour donner les benzoxazoles substitués **20** dont la structure est établie par IR, RMN ^1H et ^{13}C et par diffraction X pour le composé **20** ($\text{X} = \text{H}$) (partie expérimentale). L'intermédiaire cyanoformyle **17a** (ou sa forme tautomère **17b**) n'est pas isolé.

En dépit de la faible nucléophilie de l'azote dans **17** qui empêche l'hétérocyclisation en **18**, **17** reste trop réactif pour être isolé. La structure du composé **20** que nous isolons nous conduit à proposer une évolution de **17** en thiirane **19** puisqu'il est bien connu que des thiiranes substitués par des groupements attracteurs perdent facilement un atome de soufre en donnant les éthyléniques correspondants⁽²⁴⁾.

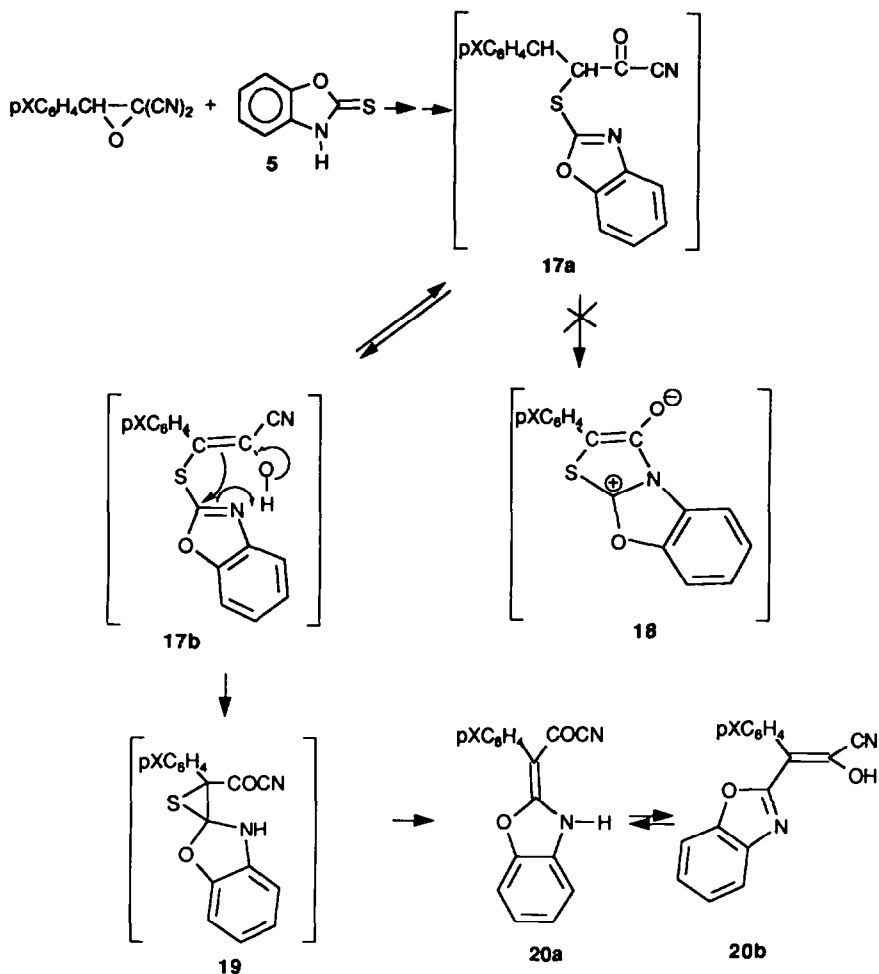


Schéma 5

Conclusion

Les gem dicyano époxydes se comportent comme des équivalents synthétiques des dications cétènes lorsqu'ils sont opposés aux thiourées N-substituées ou N,N' disubstituées. Ils conduisent aux thiazolidinone-4 qui résultent de l'hétérocyclisation d'un dérivé cyanoformyle mettant en jeu l'azote le plus nucléophile. Ce résultat reste vérifié lorsque la thiohydantoïne est opposée aux dicyano époxydes. En revanche, la réaction de ces époxydes avec le thio-2 benzoxazole évolue de façon particulière pour donner des aryl cyanoformyl méthylène-2 benzoxazoles. L'hétérocyclisation de 17 en 18, a priori difficile puisque l'azote du cycle benzoxazole est peu nucléophile, n'est pas observée. Nous proposons dans ce cas une évolution de 17 en thirane 19 qui perd un atome de soufre pour donner 20.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ^1H sont enregistrés avec un spectrographe Bruker WP 80 ou un spectrographe Jeol 90 QFX et les spectres de RMN ^{13}C avec un spectrographe Bruker WP 80 DS. Les résultats sont donnés en 10^{-6} (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (référence interne). Les conventions sont les suivantes : s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet. Les spectres infra-rouge sont enregistrés avec les spectrophotomètres à réseau Perkin Elmer n° 225 et n° 1420 ou avec un spectromètre IR à transformée de Fourier Digilab FTS 15/80, les composés étant en suspension solide dans le nujol, ou en solution dans CCl_4 . Les résultats sont donnés en cm^{-1} avec les conventions suivantes : F : bande forte ; f : faible ; m : moyenne ; L : large. Les spectres de masse sont enregistrés avec un spectromètre de masse Varian Mat 311. Les spectres de diffraction X sont obtenus à partir d'un spectromètre Nonius CAD-4. Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc Kofler.

Les dicyano époxydes **1** sont aisément préparés selon une méthode mise au point dans notre laboratoire (9,25). Les dérivés thiocarbonyles **2** à **5** sont des composés commerciaux.

Synthèse des thiazolidinones-4 **6**

1 g d'époxyde **1** et la quantité stœchiométrique de N,N', diphényl thiourée sont dissous dans 40 ml d'acétone. Après 24 h (X = H, Cl) ou 48 h (X = MeO) de réaction à la température ambiante, on isole les thiazolidinones **6**, Y = H. Lorsque Y = CH_3 , la réaction est réalisée au sein du DMF à l'ébullition (16 h). Après dilution et extraction à l'éther on isole les thiazolidinones **6**, Y = CH_3 . Les composés **6** sont purifiés par recristallisation dans de l'éthanol.

6. X = Y = H ; Rdt 55 % ; F = 135°C (litt F = 111°C (11)) ; RMN (CDCl_3) 5,19 (s, 1H) ; 6,9-7,40 (m, 15H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 1732 F ; 1642 L. Masse M⁺Calc. (tr.) 344,0983 (344,098). Analyse : Calc. (tr.) C % 73,45 (73,39) ; H % 4,65 (4,69) ; N % 8,13 (8,29).

6. X = Cl ; Y = H ; Rdt 49 % ; F = 190°C ; RMN (CDCl_3) 5,32 (s, 1H) ; 7-7,65 (m, 14H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 1729 F ; 1638 L. Masse M⁺Calc. (tr.) 378,0593 (378,0593).

6. X = OCH_3 ; Y = H ; Rdt 57 % ; F = 158°C ; RMN (CDCl_3) 3,72 (s, 3H) ; 5,53 (s, 1H) ; 6,85-7,30 (m, 14H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 1730 F ; 1634 F. Masse M⁺Calc. (tr.) 374,1088 (374,1089).

6. X = H ; Y = CH_3 ; Rdt 48 % ; F = 96°C ; RMN (CDCl_3) 2,29 (s, 3H) ; 2,36 (s, 3H) ; 5,24 (s, 1H) ; 6,8-7,20 (m, 13H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 1730 F ; 1634 F. Masse M⁺Calc. (tr.) 372,1296 (372,129). Analyse : Calc. (tr.) C % 74,19 (74,74) ; H % 5,37 (5,65) ; N % 7,53 (7,60).

6. X = Cl ; Y = CH_3 ; Rdt 50 % ; F = 138°C ; RMN (CDCl_3) 2,28 (s, 3H) ; 2,34 (s, 3H) ; 5,16 (s, 1H) ; 6,85-7,45 (m, 12H) ; IR CCl_4 (cm^{-1}) 1733 F ; 1637 F. Masse M⁺Calc. (tr.) 406,0906 (406,0905). Analyse : Calc. (tr.) C % 67,89 (68,02) ; H % 4,67 (4,91) ; N % 6,88 (6,99).

6. X = OCH_3 ; Y = CH_3 ; Rdt 50 % ; F = 100°C ; RMN (CDCl_3) 2,27 (s, 3H) ; 2,35 (s, 3H) ; 3,75 (s, 3H) ; 5,19 (s, 1H) ; 6,80-7,40 (m, 12H). Masse M⁺Calc. (tr.) 402,1402 (402,140).

Hydrolyse chlorhydrique en thiazolidinedione **8**

1 g de thiazolidinone-4 **6**, X = Y = H est portée à l'ébullition durant 13 h dans un mélange éthanol (40 ml) acide chlorhydrique 4N (10 ml). Au refroidissement, 0,6 g de thiazolidinedione **8** précipite. F = 175°C (EtOH). Litt. 174°C (11).

IR (CCl₄) 1763 cm⁻¹ (m) ; 1700 cm⁻¹ (F). RMN (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 5,52 ppm (s, 1H) ; 7,40 ppm (m, 10H). Masse M⁺ calc. 269,05105, tr. 269,051.

Synthèse des N-acétylimino-2 thiazolidinones 7

1 g d'époxyde **1** est laissé 18 h à la température ambiante dans 10 ml de DMF, en présence de la quantité stoechiométrique (0,58 g) de N-acétylthiourée. La thiazolidinone **7** précipite après évaporation du solvant et addition d'une faible quantité d'éthanol. **7** est recristallisé dans de l'éthanol.

7. X = H ; Rdt 44 % ; F = 245°C ; Masse M⁺ calc. (tr.) 234,0463 (234,046).

7. X = Cl ; Rdt 54 % ; F = 257°C ; Masse M⁺ calc. (tr.) 268,0073 (268,007).

7. X = CH₃ ; Rdt 48 % ; F = 266°C ; Masse M⁺ calc. (tr.) 248,0619 (248,063). Analyse calc. (tr.) C % 57,98 (58,06) ; H % 5,40 (4,83) ; N % 10,97 (11,29).

7. X = OCH₃ ; Rdt 31 % ; F = 212°C ; Masse M⁺ calc. (tr.) 264,0569 (264,057).

7. X = NO₂ ; Rdt 58 % ; F = 270°C ; Masse M⁺ calc. (tr.) 279,0314 (279,031).

Hydrolyse des N-acétylimino-2 thiazolidinones 7

Des conditions énergiques d'hydrolyse sont nécessaires pour transformer les composés **7** en thiazolidinediones **10**. C'est ainsi que la thiazolidinone **7**, X = Cl (0,4 g) est incomplètement hydrolysée après 2 h 30 d'ébullition dans HCl concentré (15 ml). Une hydrolyse totale n'est observée qu'après 15 h d'ébullition dans HCl concentré.

10. X = H ; Rdt 70 % ; F = 127°C (litt 127°C⁽⁶⁾) ; RMN (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (m, 5H) ; IR Nujol (cm⁻¹) 3174 L ; 1747 F ; 1685 F.

10. X = Cl ; Rdt 77 % ; F = 132°C ; RMN (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 5,46 (s, 1H) ; 7,42 (s, 4H) ; IR Nujol (cm⁻¹) 1750 m ; 1685 F.

Synthèse de la thiazolidinone 11

La thiazolidinone **11** est obtenue à partir de la réaction de l'époxyde **1**, X = Cl, avec la N,N' diacétyl thiourée.

Une solution d'époxyde (1 g) et de N,N' diacétylthiourée (0,73 g) en solution dans du DMF (10 cm³) est abandonnée à la température ambiante pendant 24 h. Après distillation sous vide du solvant et addition d'acétone, on isole un précipité qui est recristallisé dans de l'acétone. F = 245°C. Rdt = 20 %.

11 est caractérisé par son spectre RMN C¹³ (schéma 2) ; RMN ¹H (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 2,45 et 2,47 ppm (6H) ; 5,20 (s, 1H) ; δ (C₆H₄pCl) - 7,40 (m, 4H) et IR Nujol (cm⁻¹) : 1705 (F), 1698 (F).

Synthèse des thiazoles 12

On sait que les hydroxy-4 thiazoles présentent certaines propriétés de phénols et qu'ils peuvent en particulier être acétylés. Nous avons préparé les thiazoles **12** (X = Cl, NO₂) en faisant réagir les thiazolidinones **7** (X = Cl, NO₂) (1 g) avec de l'anhydride acétique (20 cm³) pendant 6 h au reflux. En plus du spectre de RMN ¹³C décrit plus haut (schéma 2), les thiazolidinones **11** sont caractérisés par spectroscopie IR, RMN ¹H et masse. Nous avons vérifié que le thiazole **12** (X = Cl) peut être préparé en faisant réagir l'amino-2 thiazolinone-4 **13** (X = Cl)⁽⁶⁾ (1 g) avec l'anhydride acétique (20 cm³) au reflux pendant 19 h. F = 214°C (EtOH), Rdt = 80 %.

12. X = Cl ; Rdt 70 % ; F = 214°C ; RMN (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 2,35 (s, 3H) ; 2,40 (s, 3H) ; 7,40 (s, 4H) ; IR (CCl₄ (cm⁻¹) 3418 F ; 3283-3171 L ; 1783 F ; 1698 m ; Masse M^t Calc. (tr.) 310,0179 (310,018).

12. X = NO₂ ; Rdt 69 % ; F = 236°C ; RMN (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 2,45 (s, 3H) ; 2,48 (s, 3H) ; 7,96 (q, 4H) ; IR (CCl₄ (cm⁻¹) 3405 F ; 1786 F ; 1704 m ; Masse M^t Calc. (tr.) 321,0419 (321,042).

Synthèse des dioxo-3,6 imidazo (1,2-b) thiazolidinones 15

1 g d'époxyde 1 et la quantité stoechiométrique de thiohydantoïne 4 sont mis en solution dans 20 ml de DMF. Après 18h à la température ambiante on évapore le solvant. L'huile obtenue, reprise par EtOH conduit aux composés 15 cristallisés.

15. X = H ; Rdt 50 % ; F = 208°C (EtOH) ; RMN (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 4,62 (s, 2H) ; 5,78 (s, 1H) ; 7,46 (m, 5H) ; IR CCl₄ (cm⁻¹) 1772 m ; 1744 F ; Masse M^t Calc. (tr.) 232,0306 (232,031).

15. X = Cl ; Rdt 53 % ; F = 207°C (EtOH) ; RMN ¹H (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 4,62 (s, 2H) ; 5,80 (s, 1H) ; 7,40 (m, 4H) ; RMN ¹³C (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 49,4 (t, J¹ = 151 Hz) ; 55,2 (dt, J¹ = 150 Hz, J³ = 5 Hz) ; δ_{Ar} 131 (dt, J¹ = 170 Hz, J³ = 5 Hz) -129 (dd, J¹ = 170 Hz, J³ = 5 Hz) -133 (t, J³ = 7 Hz) -134 (t, J³ = 8 Hz) ; 166 (d, J² = 7 Hz) ; 185,5 (t, J² = 5 Hz) ; 185,9 (d, J³ = 3 Hz) ; IR CCl₄ (cm⁻¹) 1771 m ; 1744 F ; 1720 e ; Masse M^t Calc. (tr. 265,9917 (265,992). Analyse calc. (tr.) C % 49,71 (49,91) ; H % 2,27 (2,87) ; N % 10,54 (10,54).

15. X = NO₂ ; Rdt 40 % ; F = 245°C (EtOH) ; RMN (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 4,38 (s, 2H) ; 5,63 (s, 1H) ; 8 (m, 4H) ; IR (cm⁻¹) 1750 m ; 1717 F ; Masse M^t Calc. (tr.) 277,0156 (277,017).

15. X = CH₃ ; Rdt 47 % ; F = 266°C (EtOH) ; RMN (CDCl₃ + CF₃CO₂H) 2,33 (s, 3H) ; 4,40 (s, 2H) ; 5,56 (s, 1H) ; 7,25 (m, 4H) ; IR CCl₄ (cm⁻¹) 1770 m ; 1744 F ; Analyse calc. (tr.) C % 58,76 (58,59) ; H % 3,71 (3,55) ; N % 11,42 (11,30).

Synthèse des benzoxazoles 20

1 g d'époxyde 1 et la quantité stoechiométrique de thioxo-2 benzoxazole 5 réagissent à la température d'ébullition du benzène (40 cm³) pour donner, au bout de 20 h, le benzoxazole 20 bien cristallisé. Après isolation du précipité, le filtrat est évaporé et le résidu est additionné d'une faible quantité d'acétone. Un second jet moins pur du composé 20 est alors isolé. 20 est également obtenu, mais avec des rendements plus faibles, en mélangeant des quantités stoechiométriques d'époxyde 1 et du thioxo-2 benzoxazole 5 et en les portant au bain d'huile à 160-170°C pendant 30 min.. Le solide obtenu est repris par de l'acétone. Le spectre de diffraction X du composé 20 (X = H) met en évidence une forme tautomère 20a à l'état solide et l'existence d'une liaison H entre les groupes NH et carbonyle (26). La forme 20a est caractérisée par IR lorsque les spectres sont enregistrés à l'état solide dans KBr (νCN, trop peu intense n'est cependant pas observée). Seule la forme 20b est observée par IR et par RMN lorsque le solvant est CCl₄ ou le DMSO.

Il est connu que les dérivés cyanofornyles réagissent très facilement avec les réactifs nucléophiles (27). Nous avons vérifié que 20 (X = H) réagit avec l'ammoniaque pour donner l'amide correspondant 21.

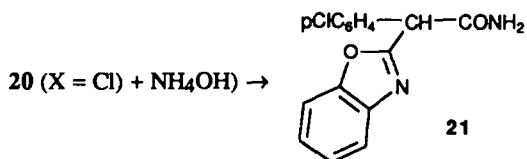
20. X = H ; Rdt 82 % ; F = 223°C ; IR KBr (cm⁻¹) (tautomère 20a) 1597 F ; 3441 L ; IR (CCl₄) (cm⁻¹) (tautomère 20b) 3200 L ; 2238 m ; RMN ¹H (DMSO) (20b) 7,3 - 7,7 (m) ; Analyse calc. (tr.) C % 73,28 (73,76) ; H % 3,84 (3,68) ; N % 10,68 (10,75).

20. X = Cl ; Rdt 75 % ; F = 232°C ; IR KBr (cm⁻¹) (20a) 1558 F ; 3300 L ; IR (CCl₄) (cm⁻¹) (20b) 3200 L ; 2239 m ; RMN (DMSO) (20b) 7,0 - 7,6 (m, 8H) ; 9,7 (L, 1H) ; Analyse calc. (tr.) C % 64,74 (64,68) ; H % 3,06 (3,48) ; N % 9,44 (9,32).

20. X = CH₃ ; Rdt 60 % ; F = 207°C ; IR KBr (cm⁻¹) 1597 F ; 3440 L (20a) ; IR (CCl₄) (cm⁻¹) (20b) 3220 L ; 2238 m ; RMN ¹H (DMSO) (20b) 7,2 - 7,8 (m, 8H) ; 8 (L, 1H) ; RMN ¹³C (DMSO) 20,8 (q, J¹ = 172 Hz) ; 99 (s) ; 115,7 (s) ; 155 (s) ; 162 (s) ; δAr : 128 (s) ; 129 (d, J¹ = 160 Hz) ; 132 (d, J¹ = 156 Hz) ; 137 (s) ; 111 (d, J¹ = 165 Hz) ; 114 (d, J¹ = 170 Hz) ; 125 (d, J¹ = 165 Hz) ; 126 (d, J¹ = 167 Hz) ; 138 (s) ; 146 (s). Analyse calc. (tr.) C % 73,90 (74,09) ; H % 4,35 (4,32) ; N % 10,14 (9,80).

20. X = NO₂ ; Rdt 64 % ; F = 227°C ; IR KBr (cm⁻¹) 1582 F ; 3430 L (trop peu soluble dans CCl₄). RMN (DMSO) 7,3 - 8,3 (m, 8H) ; 6,5 (L, 1H) ; Analyse calc. (tr.) C % 62,54 (62,55) ; H % 2,95 (2,85) ; N % 13,68 (13,61).

Une suspension de benzoxazole 20 (X = Cl) dans 60 cm³ de NH₄OH (25 %) est portée à reflux pendant 24 h. Après refroidissement le solide obtenu est essoré puis lavé à l'eau et recristallisé dans du benzène



Rdt : 88 % ; F = 183°C. RMN ¹H (CDCl₃) 5,5 (s, 1H) ; 7,3-7,6 (m, 8H) ; 7,70 (L, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃) 52,2 (d, J¹ = 132 Hz) ; 163 (d, J² = 9 Hz) ; 169 (d, J² = 8 Hz) ; δAr 129,3 (d, J¹ = 167 Hz) ; 129,7 (d, J¹ = 162 Hz) ; 133,5 (s) ; 134,6 (s) ; 111 (d, J¹ = 171 Hz) ; 120 (d, J¹ = 168 Hz) ; 124,8 (d, J¹ = 168 Hz) ; 125,7 (d, J¹ = 163) ; 140,4 (s) ; 150,6 (s) ; IR Nujol (cm⁻¹) 3362 L, 3176 L, 1680 F ; analyse calc. (tr.) C % 62,81 (63,14) ; H % 3,86 (4,00) ; N % 9,77 (9,78).

Bibliographie

- 1 Brown, F.C., Chem. Rev. **1961**, *61*, 463-521.
- 2 Newkome, G.R. ; Nayak, A., Advances in Heterocyclic Chemistry Ed., Katritzky, A.R., Boulton, J.A., Academic Press, New York, **1979**, *25*, 83-112.
- 3 Roussel, C. ; Chanon, M. ; Barone, R., Thiazole and its derivatives Ed. J.V. Metzger, Wiley Interscience, New York **1979**, Part 2, 369-536
- 4 Singh, S.P. ; Parmat, S.S. ; Raman, K. ; Stenberg, V.I., Chem. Rev., **1981**, *81*, 175-203.
- 5 Barret, G.C., Tetrahedron **1980**, *36*, 2023-2054.
- 6 Ferrey, M. ; Robert, A. ; Foucaud, A., Compt. Rend. Acad. Sci. **1973**, *277C*, 1153-1155.
- 7 Robert, A. ; Ferrey, M. ; Foucaud, A., Synthesis **1976**, 261-262.
- 8 Baudy, M. ; Robert, A., J. Chem. Soc. Chem. Comm., **1976**, 912.
- 9 Baudy, M. ; Robert, A. ; Foucaud, A., J. Org. Chem. **1978**, *43*, 3732-3736.
- 10 Baudy, M. ; Robert, A., Synthesis **1981**, 981-983.
- 11 Aspelung, H., Acta Acad. Aboensis, Math. Phys. **1964**, p. 24-25.
- 12 Schlunegger, U.P., Angew. Chem., Int. Ed., **1975**, *14*, 679-688.
- 13 L'Abbé, G. ; Verhelst, G. ; Yu, C.C. ; Toppet, Z., J. Org. Chem., **1975**, *40*, 1728-1731.
- 14 L'Abbé, G. ; Timmerman, A. ; Martens, C. ; Toppet, Z., J. Org. Chem. **1978**, *43*, 4951-4955.
- 15 Elguero, J. ; Marzin, C. ; Katritzky, A.R. ; Linda, P., "The tautomerism of heterocycles", Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement I, Acc. Press **1976**.

- 16 Sander, M., *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 297-339.
- 17 Culvenor, C.C.J. ; Davies, W. ; Mac Laren, J.A. ; Nelson, P.F. ; Savige, W.E., *J. Chem. Soc.*, **1949**, p. 2573-2577.
- 18 Durden, J.A. , Jr. Stansaury, H.A. , Jr. Catlette, J. *Amer. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1943-1946.
- 19 Takeda, A. ; Wada, S. ; Fujii, M. ; Tanaka, H., *Bull. Soc. Chim. Jap.* **1970**, *43*, 2997-2998.
- 20 Takeda, A. ; Tsuboi, S. ; Wada, S. ; Kato, H., *Bull. Soc. Chim. Jap.* **1972**, *45*, 1217-1220.
- 21 Baudy, M. ; Robert, A., *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2517-2520.
- 22 Khamliche, L. ; Robert, A., *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2503-2512.
- 23 Leban, I. ; Golic, L. ; Majcen-Le Maréchal, A. ; Robert, A., *Acta Cryst.* **1987**, *C43*, 1816-1818.
- 24 Kempe, U.J. ; Kempe, T. ; Norin, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1978**, 1547-1550.
- 25 Pommeret, J.J. ; Robert, A., *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 2977-2987.
- 26 L'étude par diffraction X de ce composé fera l'objet d'une publication ultérieure.
- 27 Hünig, S. ; Schaller, R., *Angew. Chem., Intern. Ed.*, **1982**, *21*, 36-49.