

ACTIVATION DU METHYL-2 BENZOTHAZOLE PAR METALLATION

MARIA VIRGINIA COSTA et PIERRE LOCHON

Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire CNRS U.A. 04-494 ENSIC-INPL, 1 rue Grandville-54042 Nancy Cedex (France)

(Reçu le 30 octobre 1984)

Summary

The α -metalation of 2-methylbenzothiazole is studied with the aim of obtaining quantitatively an anionic intermediate which is able to react fully with benzaldehyde. The relative importance of the factors which influence the formation and reactivity of this intermediate are examined: the nature of the metalating agent, the solvent, the temperature and the reaction time.

Butyllithium and phenyllithium, in the presence of linear or cyclic ethers at -78°C , allow quantitative transformation into 2-benzothiazolylmethyllithium, a highly reactive agent at low temperatures (-78 to -35°C), but non-reactive at 0°C . The addition of complexing bases raises the maximum temperature at which the reaction is possible. This method is applicable to 2-benzylbenzothiazole and induces a stereoselective attack on benzaldehyde.

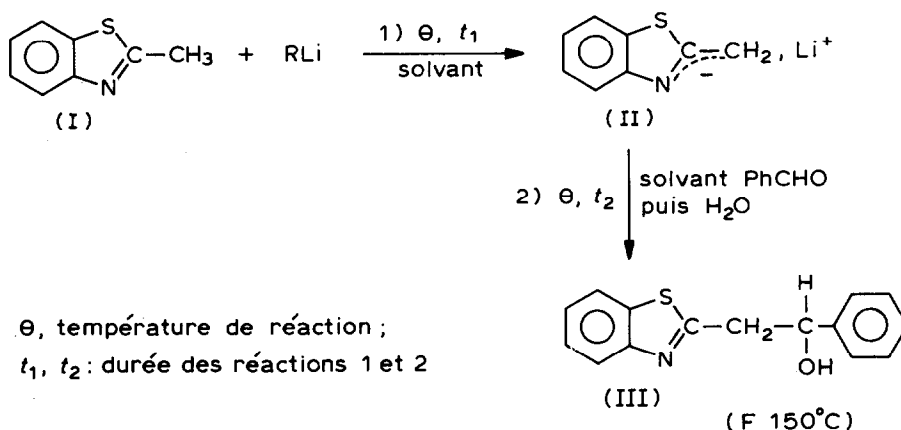
Résumé

Etude systématique de la métallation en α du méthyl-2 benzothiazole pour obtenir quantitativement un intermédiaire anionique, réagissant totalement sur le benzaldéhyde. Les facteurs affectant la formation et la réactivité de cet intermédiaire sont mis en évidence: nature de l'agent métallant, solvant, température et temps de réaction.

Le butyllithium, et surtout le phényllithium, en présence d'éthers linéaires ou cycliques à -78°C permettent la transformation quantitative en (benzothiazolyl-2) méthyllithium, très réactif à basse température (-78 à -35°C), mais inactif à 0°C . L'addition de bases complexantes élève la température maximum de réactivité. La méthode est applicable au benzyl-2 benzothiazole en provoquant une attaque stéréosélective sur le benzaldéhyde.

Introduction

La métallation du substituant hydrocarboné (principalement le groupe méthyle) des bases hétérocycliques alkylées en α (ou γ) de l'azote a déjà été expérimentée



SCHEMA 1

dans des conditions opératoires très diverses variant d'un hétérocycle à l'autre [1]. Les composés les plus étudiés comportent un cycle pyridinique (pyridines et quinoléines) [2–13] et le carbanion formé peut ensuite réagir sur certaines fonctions polaires. Très peu de travaux concernent le benzothiazole et son homologue méthylé en 2 [14–16]: ils proposent des conditions difficilement généralisables (ammoniac liquide par exemple) ou décrivent des essais ponctuels.

Dans le but d'améliorer et d'élargir les possibilités de synthèse à partir des bases hétérocycliques alcoylées nous avons entrepris une recherche systématique de conditions douces (solvants inerte, température $\leq 20^\circ\text{C}$) permettant la monométallation en α du méthyl-2 benzothiazole avec extension possible à d'autres alcoyl-2 benzothiazoles. L'objectif du travail n'est pas seulement d'observer l'échange hydrogène-métal mais de trouver le moyen de former quantitativement un dérivé organométallique (de type benzothiazole-2 méthanure) réactif. Le problème a été résolu par l'intermédiaire d'une réaction modèle d'attaque sur le benzaldéhyde (Schéma 1).

On peut ainsi relier la disparition de I et la formation de II au rendement en alcool final III en faisant varier les paramètres θ , t_1 , t_2 et la nature du solvant.

Nous avons d'abord cherché les conditions optimales de métallation par le butyllithium, composé très utilisé dans ce domaine, puis comparé les résultats obtenus avec d'autres agents de métallation de basicité décroissante.

Résultats et discussion

1. Action du butyllithium

L'action générale des éthers utilisés comme solvants résulte de la formation de complexes solvatés de l'organolithien [17–19] agissant sur la solubilité du carbanion. Les résultats obtenus (Nos. 1, 2, 3, Tableau 1) montrent une augmentation du rendement avec le pouvoir solvant de l'éther. En outre dans le THF et le monoglyme la forme II est totalement soluble. Une amplification de ces effets peut être obtenue par l'addition d'amines tertiaires dans le milieu réactionnel [20–21]. La comparaison des essais 1 et 4 (Tableau 1) montre que la présence de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) dans la proportion de 1 mole de TMEDA

TABLEAU 1

INFLUENCE DES CONDITIONS OPÉRATOIRES SUR LE RENDEMENT EN (HYDROXYL-2 PHÉNYL-2) ÉTHYL-2 BENZOTHIAZOLE (III) OBTENU PAR MÉTALLATION DU MÉTHYL-2 BENZOTHIAZOLE PAR LE BUTYLLITHIUM ET RÉACTION SUR LE BENZALDÉHYDE

Essais	Solvant	Temperature θ (°C)	Temps (h)		Réactifs de métallation	Rdt. (%) en III	Rdt. (%) de I récupéré
			t_1	t_2			
1	Ether	-40	1/4	1	BuLi	18	80.5
2	THF	-40	1/4	1	BuLi	36	62
3	Monoglyme	-40	1/4	1	BuLi	47	50
4	Ether	-40	1/4	1	BuLi/TMEDA	86	8.3
5	Ether	-78	1/4	1	BuLi/TMEDA	83	9.6
6	Ether	-78	1/4	1	BuLi	78	21
7	Ether	0	1/4	1	BuLi	Traces	95
8	THF	-78	1/4	1	BuLi	78	19.5
9	THF	0	1/4	1	BuLi	Traces	96
10	Ether	-78	1/4	5	BuLi	74	24
11	Ether	-78	1/4	24	BuLi	71	37
12	Ether	-78	4	5	BuLi	57	41

pour 1 mole de BuLi provoque une élévation considérable du rendement par complexation du cation Li^+ et libération partielle de l'anion du méthyl-2 benzothiazole sous forme active. La température a un rôle prépondérant dans les réactions des composés organométalliques [17]. Le Tableau 1 met en évidence la formation de complexes inactifs augmentant avec la température et l'affaiblissement du pouvoir complexant du solvant (essais Nos. 1, 2, 3, 4, 7, 9).

Le processus étudié est constitué de deux réactions consécutives et il est difficile d'isoler le carbanion intermédiaire car il devient inactif au dessus de -35°C comme dans le cas des thiazoles [23]. Il a donc été nécessaire d'étudier séparément l'effet de la durée de la réaction de la première et de la deuxième étape (t_2). L'examen par RMN ^1H du milieu réactionnel dès l'addition du butyllithium montre une évolution rapide du pic caractéristique du groupe méthyle (2.65 ppm) et sa disparition au bout de 10 minutes environ déjà à -78°C . L'action immédiate sur le benzaldéhyde (essais Nos. 5, 6, 8, Tableau 1) conduit au composé III avec un rendement maximum; cette durée correspond donc à celle minimale nécessaire à la métallation. Mais si on maintient constant le temps t_2 de la deuxième réaction, on observe une baisse de rendement si l'on augmente t_1 (essais Nos. 10, 12, Tableau 1). Ce résultat s'explique encore par l'instabilité du carbanion II et sa transformation en une espèce inactive vis-à-vis du benzaldéhyde qui apparaît donc aussi bien par élévation de la température que par augmentation du temps de contact. On ne peut avancer l'hypothèse d'un autre processus car, après hydrolyse, on ne retrouve que les composés I, III et du benzaldéhyde: il y a attaque par le carbone en α ou pas de réaction. En revanche, pour une même durée de métallation, le temps t_2 de la deuxième étape, au delà d'un minimum d'environ une heure, n'a presque pas d'influence sur le rendement (essais Nos. 6, 10, 11, Tableau 1) et montre ainsi que la réaction d'attaque du benzaldéhyde est rapide et irréversible.

2. Autres réactifs de métallation

Le Tableau 2 résume les principaux essais réalisés avec d'autres agents de

TABLEAU 2

MÉTALLATION DU MÉTHYL-2 BENZOTHAIOLE PAR DIFFÉRENTS RÉACTIFS SUIVIE DE LA RÉACTION SUR LE BENZALDÉHYDE

Réactif de métallation	Température θ (°C)	Temps (h)		Solvant	Rdt. (%) en III
		t_1	t_2		
BuLi	-78	1/4	1	Ether	78
	0	1/4	1	Ether	Traces
PhLi	-78	1/4	1	Ether	100
	0	1/4	1	Ether	Traces
LiNH ₂	25	2	1	Ether	0
	25	2	1	HMPT	Traces ^a
	0 et 25	2	1	Ether	0
NaNH ₂	25	3	1	HMPT	25
	50	3	1	HMPT	Traces ^a
t-C ₅ H ₁₁ ONa	25	5	2	t-C ₅ H ₁₁ OH	35 ^b
t-BuONa	0 et 25	4	3	THF	0

^a Ouverture du cycle: formation d'*o*-aminothiophénol. ^b Styryl-2 benzothiazole F 112°C.

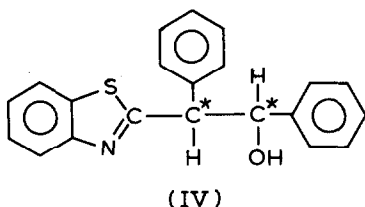
métallation de basicité moindre et décroissante. Le résultat remarquable est celui du phényllithium qui apparaît comme le meilleur réactif pour obtenir un rendement quantitatif si on opère à très basse température (-78°C). Les autres composés sont inactifs en dessous de 10°C et à température plus élevée ne conduisent qu'à de faibles rendements. Leur action en tant que base est accompagnée d'une attaque nucléophile sur la liaison >C=N- hétérocyclique avec ouverture du cycle et formation d'*o*-aminothiophénol. Cette réaction parasite favorisée par l'élévation de la température a déjà été observée sur les pyridines mais sans ouverture du cycle [21]. L'action des amidures, pourtant bases fortes, est gênée par le caractère hétérogène du milieu réactionnel. Le solvant idéal dans ce cas est l'ammoniac liquide [15] mais les rendements obtenus sont plus faibles et il n'est pas possible après métallation, de faire réagir le carbanion formé sur des fonctions polaires de natures très diverses (en particulier les chlorures d'acides). Certains travaux [22] préconisent le diméthylformamide à ébullition avec un large excès d'amidure, mais on observe des réactions indésirables et on ne peut conclure à une métallation intermédiaire importante. Une étude plus systématique de l'utilisation des amidures dans des solvants comme l'hexaméthylphosphotriamide devrait aboutir à des rendements convenables dans certains cas [24], mais néanmoins inférieurs à ceux des organolithiens.

En présence de t-pentanolate de sodium, la formation du dérivé styrylique par déshydratation de l'alcool III semble due à l'action catalytique bien connue en milieu protonique des bases sur les composés à méthyle réactifs (formation du carbanion en quantité catalytique et réaction de type aldolisation) et utilisée pour la préparation de certains colorants photosensibilisateurs.

3. Autres alcoyl-2 benzothiazoles

Pour examiner comment les conditions mises en évidence pouvaient être généralisées à d'autres alcoyl-2 benzothiazoles un essai a été réalisé sur le benzyl-2 benzothiazole. La métallation par le phényllithium à -78°C dans le THF (1 h), suivie de la réaction sur le benzaldéhyde (3 h), permet d'isoler avec un rendement de 80% l'(hydroxy-2 diphenyl-1,2) éthyl-2 benzothiazole (IV). La spectroscopie RMN

carbone 13 indique la présence de deux diastéréoisomères dans les proportions 30/70 et une stéréosélectivité non observée dans ce cas particulier lorsqu'on utilise d'autres méthodes [25].



Conclusion

Il est donc possible de métaller rapidement et quantitativement le méthyl-2 benzothiazole ainsi que le benzyl-2 benzothiazoles à l'aide du butyllithium et surtout du phényllithium dans les éthers linéaires ou cycliques en opérant rapidement à basse température ($\theta < -35^{\circ}\text{C}$).

La réaction sur le benzaldéhyde de l'anion complexe ainsi formé est rapide et totale. Cela constitue une activation du groupe alcoyle et permet d'envisager des réactions sur d'autres fonctions polaires débouchant sur des composés hétérocycliques polyfonctionnels non encore décrits ou difficile à obtenir par d'autres méthodes.

Partie expérimentale

Les réactifs de métallation sont des produits du commerce (MERCK) utilisés avec le titre indiqué par le fabricant (vérifié par RMN ^1H dans le cas du butyllithium). La manipulation de ces produits est réalisée avec les précautions habituelles (boîte à gants ou système à seringues-aiguilles et septums). Les produits formés sont décelés et identifiés par chromatographie sur couche mince d'après des échantillons purs et analysés. Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C sont enregistrés à l'aide d'un spectromètre JEOL JNM-FX 100 à la fréquence 100 MHz pour le proton et 25 MHz pour le carbone-13.

1. Métallation par les organolithiens et réaction sur le benzaldéhyde

A une solution de méthyl-2 benzothiazole (25 mmol) dans 90 ml de solvant anhydre (distillé sur sodium), refroidie à la température θ (carboglance ou cryostat) et sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte une solution de 25 mmol de butyllithium (15% en solution dans l'hexane) ou de phényllithium (1.4 M en solution dans 70% benzène, 30% éther). Au bout du temps t_1 , on obtient un précipité abondant jaune dans l'éther ou une solution limpide marron clair dans les autres cas.

On ajoute alors 25 mmol de benzaldéhyde fraîchement distillé, puis on dissout dans le minimum de solvant et on laisse sous agitation et atmosphère inerte. Au bout du temps t_2 , on traite sous agitation le milieu réactionnel avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl et additionnée d'ammoniaque 14 N jusqu'à pH 8. Après extraction à l'éther, puis élimination du solvant, on obtient des cristaux d'(hydroxy-2 phényl-2) éthyl-2 benzothiazole (III), que l'on purifie par simple lavage avec de l'éther de pétrole chaud ($F\ 152^{\circ}\text{C}$, litt. 155°C), RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, ppm): 3.4

(CH₂, doublet), 5.25 (CH, triplet), 4.35 (OH, singulet). Analyse élémentaire conforme.

La quantité de méthyl-2 benzothiazole n'ayant pas réagi est déterminée en évaporant l'éther de pétrole de lavage du produit brut et en dosant la base par acidimétrie.

Le cas du benzyl-2 benzothiazole est traité de manière identique et donne 80% de cristaux blancs du composé IV sous la forme d'un mélange 70/30 de diastéréoisomères mis en évidence par RMN ¹³C (CDCl₃, TMS, ppm) sur le produit simplement lavé à l'éther de pétrole (F 148). 1er diastéréoisomère (30%): C α , 57.53; C β , = 75.60; 2e diastéréoisomère (70%): C α , 58.58; C β , 78.1 ppm; autres pics conformes.

2. Métallation par les amidures

On utilise les amidures commercialisés en suspension (NaNH₂) ou sous forme de poudre (LiNH₂). La réaction de métallation est suivie par le dégagement d'ammoniac, puis le mode opératoire est identique au précédent.

3. Métallation par les alcoolates

On introduit sous bonne agitation et atmosphère inerte 0.7 g de sodium dans 40 ml de l'alcool utilisé. Après reflux prolongé (6 h) l'alcoolate est utilisée dans l'alcool comme solvant (cas du t-pentanol) ou isolé par évaporation à sec et remplacé dans le solvant choisi (cas du t-butanol). Après réaction le solvant est éliminé, le résidu neutralisé par une solution de NH₄Cl/NH₄OH [cf. 1] et les produits formés analysés et isolés comme précédemment.

Bibliographie

- 1 J.M. Mallan et R.L. Bebb, Chem. Rev., 69 (1969) 693.
- 2 R. Beets, Chem. Weekblad., 39 (1942) 187; Chem. Abstr., 37 (1943) 5064.
- 3 P. Kloppenburg et J.P. Wibaut, Rec. trav. Chim. Pays-Bas 65 (1946) 393.
- 4 N.N. Goldberg, L.B. Barkley et R. Levine, J. Am. Chem. Soc., 73 (1951) 4301.
- 5 N.N. Goldberg et R. Levine, J. Am. Chem. Soc., 74 (1952) 5217.
- 6 N.J. Léonard et A.S. Hay, J. Am. Chem. Soc., 78 (1956) 1984.
- 7 C. Osuch et R. Levine, J. Am. Chem. Soc., 78 (1956) 1723.
- 8 H. Brown et W. Murphey, J. Am. Chem. Soc., 73 (1951) 3308.
- 9 A.D. Miller, C. Osuch, N.N. Goldberg et R. Levine, J. Am. Chem. Soc., 78 (1956) 674.
- 10 M.J. Weiss et C.R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 71 (1949) 2023.
- 11 H. Gilman et J.A. Bell, J. Am. Chem. Soc., 73 (1951) 774.
- 12 J.P. Wibaut, A.P. de Jonge, H.G.P. Vander Voort et P. Ph. H.L. Otto, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 70 (1951) 1054.
- 13 A.D. Miller et R. Levine, J. Org. Chim., 24 (1959) 1364.
- 14 C. Courtot et M.S. Tchelitchev, C.R. Acad. Sci. Paris, (1943) 201, 231
- 15 V. Dryanska et K. Ivanov, God. Soffii. Univ. Khim. Fak., 63 (1968-1969) 105.
- 16 F.J. Corey et S.L. Boger, Tetrahedron lett., 1 (1978) 5.
- 17 H. Gilman et S. Gray, J. Org. Chem., 23 (1958) 1476.
- 18 R. Waack et P. West, J. Am. Chem. Soc., 86 (1964) 4494.
- 19 J.F. Eastham et G.W. Gilson, J. Am. Chem. Soc., 85 (1963) 2171.
- 20 C.G. Screttas et J.F. Eastham, J. Am. Chem. Soc., 87 (1965) 3276.
- 21 C.G. Screttas, J.F. Eastham et C.W. Kamienski, Chimia, 24 (1970) 109.
- 22 V. Dryanska et K. Ivanov, C.R. Acad. Bulg. Sci., 23 (1970) 1227.
- 23 J. Beraud et J. Metzger, Bull. Soc. Chim. France, (1962) 2072.
- 24 V. Dryanska et K. Ivanov, Synthesis, 1 (1976) 37.
- 25 V. Dryanska et C. Ivanov et TS. Cholakova, Ann. de l'Univ. de Sofia, Fac. de Chim., 73 (1979) 177.