301. *S*-Alkylation en série hétérocyclique par catalyse par transfert de phase: thioalkyl-2-thiazoles, thioalkyl-2-Δ-4-thiazolines et thioalkyl-2-benzothiazoles

par **Henri J.M. Dou, Parina Hassanaly, Jacky Kister, Gaston Vernin** et **Jacques Metzger**

Laboratoire de Chimie Moléculaire, Associé au C.N.R.S., L.A. N° 126, Faculté des Sciences et Techniques de St-Jérôme, Rue Henri Poincaré, F-13397 Marseille Cédex 4

(19 XII 77)

S-Alkylation in heterocyclic serie by phase transfer catalysis: 2-alkylthiothiazoles, 2-alkylthio-Δ-4-thiazolines and 2-alkylthiobenzothiazoles

Summary

Some Δ-4-thiazoline-, thiazolidine-, and benzothiazoline-2-thiones have been *S*-alkylated by phase transfer catalysis; yields averaged 80 to 90%. With halogenated heterocyclic compounds of poor reactivity, the main reaction consisted in a dequaternization of the catalyst by the thiones acting as nucleophiles.

Introduction. – Alors que la catalyse par transfert de phase a été largement utilisée en série aliphatique [1], les exemples restent peu nombreux en série hétérocyclique [2–4] et concernent surtout la *N*-alkylation. Nous avons étendu des résultats de *S*-alkylation [5] [6] aux Δ-4-thiazolinethiones-2 **1**, à la thiazolidinethione-2 (**2**) et à la Δ-4-benzothiazolinethione-2 (**3**). En effet, si la réactivité nucléophile du soufre en milieu neutre a été utilisée de façon extensive pour préparer des thioéthers du thiazole [7], cette méthode ne donne pas toujours de très bons résultats. D'autre part, outre leur intérêt comme accélérateurs de vulcanisation [8], les produits obtenus peuvent servir d'intermédiaires pour la synthèse de sulfoxydes [9] à propriétés thérapeutiques intéressantes [10] et de sulfones dont l'utilisation en synthèse organique ne cesse de s'accroître [11].

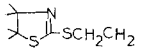
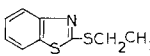
Résultats. – Les Δ-4-thiazolinethiones-2 **1**, la thiazolidinethione-2 (**2**), la benzothiazolinethione-2 (**3**) traitées par un halogénure d'alkyle en présence de soude aqueuse à 50% et d'une quantité catalytique de chlorure de triéthylbenzylammonium (CTEBA) ou de bromure de tétrabutylammonium (BTBA) conduisent avec d'excellents rendements aux dérivés *S*-alkylés **4**, **5** et **6**.

La structure des produits obtenus *(cf. Tableau 1)* a été déterminée à l'aide des spectres ^{1}H-RMN. et dans certains cas des spectres de mase *(cf. Tableau 2)*.

La condensation d'un hétérocycle halogéné et d'un alkylmercaptan a également été effectuée. Le bromo-2-thiazole (**7**) *(cf. Schéma 2)* condensé avec le butylmercaptan, le thiophénol ou la Δ-4-thiazolinethione-2 (**1a**), dans des conditions identiques à celles utilisées précédemment, donne les thioéthers **4** correspondants mais avec des

Tableau 1. *Préparation par catalyse par transfert de phase des alkylthio-2-thiazoles, alkylthio-2-Δ-2-thiazolines et alkylthio-2-benzothiazoles à partir des thiones correspondantes*

Composés[a]) **4**	R^1	R^2	R^3	Formule brute[b])	Rt. %	F.° ou Eb.°/Torr	Réf.	^{1}H-RMN. ($CDCl_3$)[c])
a	CH_3	H	H	$C_4H_5NS_2$ (131,2)	85	71/10	[12a] [14]	
b	C_2H_5	H	H	$C_5H_7NS_2$ (145,2)	90	70/2	[14]	7,61 (*d*, J=3, 1H); 7,17 (*d*, J=3, 1H); 3,25 (*qa*, J=7, 2 H); 1,4 (*t*, J=7, 3 H)
c	*i*-C_3H_7	H	H	$C_6H_9NS_2$ (159,3)	80	66/5	[14]	7,73 (*d*, J=3, 1 H); 7,25 (*d*, J=3, 1 H); 3,8 (*sept*, 1 H); 1,43 (*d*, J=7, 6 H)
d	CH_2=CH−CH_2	H	H	$C_6H_7NS_2$ (157,2)	87	121	[13]	7,53 (*d*, J=3, 1 H); 7,06 (*d*, J=3, 1 H); 5,85 (*m*, 1 H); 5,14 (*d*, J=18, 1 H); 5,0 (*d*, J=10, 1 H); 3,72 (*d*, J=7,2 H)
e	*n*-C_4H_9	H	H	$C_7H_{11}NS_2$ (173,3)	75	80–82/1		7,62 (*d*, J=3, 1 H); 7,15 (*d*, J=3, 1 H); 3,2 (*t*, J=7, 2 H); 1,9–1,1 (*m*, 4 H); 0,9 (*t*, J=7, 3 H)
f	$C_6H_5CH_2$	H	H	$C_{10}H_9NS_2$ (207,3)	85	162/2	[14]	7,45 (*d*, J=3, 1 H); 6,85 (*d*, J=3, 1 H); 7,3–7,0 (*m*, 5 H); 4,23 (*s*, 2 H)
g	C_6H_5	H	H	$C_9H_7NS_2$ (193,3)	50[d])	145/3	[15]	7,65 (*d*, J=3, 1 H); 7,15 (*d*, J=3, 1 H); 7,5–7,2 (*m*, 5 H)
h		H	H	$C_6H_4N_2S_3$ (200,3)	40[d])	128–130/1		7,86 (*d*, J=3,5, 2 H); 7,44 (*d*, J=3,5, 2 H)
i	CH_3	C_6H_5	H	$C_{10}H_9NS_2$ (207,3)	85	90	[16]	8,0–7,8 (*m*, 2 H); 7,50–7,20 (*m*, 3 H); 7,22 (*s*, 1 H); 2,75 (*s*, 3 H)
j	C_2H_5	C_6H_5	H	$C_{11}H_{11}NS_2$ (221,3)	90			8,0–7,7 (*m*, 2 H); 7,50–7,22 (*m*, 3 H); 7,20 (*s*, 1H); 3,22 (*qa*, J=7, 2 H); 1,42 (*t*, J=7, 3 H)
k	*n*-C_4H_9	C_6H_5	H	$C_{13}H_{15}NS_2$ (249,5)	85		–	8,07–7,8 (*m*, 2 H); 7,55–7,22 (*m*, 3 H); 7,22 (*s*, 1 H); 3,25 (*t*, J=7, 2 H); 1,95–1,25 (*m*, 4 H); 0,95 (*t*, J=7, 3 H)
l	*n*-C_4H_9	*p*-$CH_3C_6H_4$	H	$C_{14}H_{17}NS_2$ (263,4)	55		–	7,8 (*d*, J=9, 2 H); 7,18 (*s*, 1 H); 6,92 (*d*, J=9, 2 H); 3,80 (*s*, 3 H); 3,25 (*t*, J=7, 2 H); 1,95–1,2 (*m*, 4 H); 0,92 (*t*, J=7, 3 H)
m	*n*-C_4H_9	*p*-ClC_6H_4	H	$C_{13}H_{14}ClNS_2$ (283,8)	60		–	7,80 (*d*, J=9, 2 H); 7,38 (*d*, J=9, 2 H); 7,32 (*s*, 1 H); 3,30 (*t*, J=7,2 H); 1,95–1,25 (*m*, 4 H); 0,98 (*t* élargi, 3 H)
n	*n*-C_4H_9	*p*-$CH_3OC_6H_4$	H	$C_{14}H_{17}NOS_2$ (279,4)	80		–	7,75 (*d*, J=9, 2 H); 7,20 (*s*, 1 H); 7,18 (*d*, J=9, 2 H); 4,37 (*s*, 3 H); 3,24 (*t*, J=7, 2 H); 1,95–1,20 (*m*, 4 H); 0,95 (*t* élargi, 3 H)

o	CH_3	C_6H_5	C_6H_5	$C_{16}H_{13}NS_2$ (283,4)	80		[10]	8,3–7,3 (*m*, 10 H); 2,7 (*s*, 3 H)
	R^1 dans **5**=							
a	CH_3			$C_4H_7NS_2$ (132,2)	90	60/3	[12b]	4,22 (*t*, J=7, 2 H); 3,40 (*t*, J=7, 2 H); 3,5 (*s*, 3 H) (CCl_4)
b	C_2H_5			$C_5H_9NS_2$ (147,2)	90	65/0,9	[12b]	4,25 (*t*, J=7, 2 H); 3,5–2,85 (*m*, 4 H); 1,65 (*t*, J=7, 3 H)
c	*s*-C_4H_9			$C_7H_{13}NS_2$ (175,3)	95	95/4		4,15 (*t*, J=7, 2 H); 3,5–2,9 (*m*, 4 H); 1,8–1,2 (*m*, 4 H); 0,95 (*t*, J=7, 3 H)
d	*n*-C_4H_9			$C_7H_{13}NS_2$ (175,3)	85	104–105/2		4,15 (*t*, J=7, 2 H); 3,3 (*t*, J=7, 2 H); 2,5 (*t* élargi, 2 H); 1,8–1,2 (*m*, 4 H); 1,0 (*t* élargi, 3 H)
e	$C_6H_5OCH_2CH_2$			$C_{11}H_{14}NOS_2$ (240,3)	90	52		non enregistré[e])
f				$C_8H_{12}N_2S_3$ (264,4)	85	126		4,1 (*t*, J=7, 4 H); 3,5–3,1 (*m*, 8 H)
	R^1 dans **6**=							
a	CH_3			$C_8H_7NS_2$ (181,3)	90	45–46 177/22	[18]	8,0–7,65 (*m*, 2 H); 7,5–7,2 (*m*, 2 H); 2,75 (*s*, 3 H)
b	C_2H_5			$C_9H_9NS_2$ (195,3)	94	26 140–145/2	[18]	7,8 (*m*, 2 H); 7,4 (*m*, 2 H); 3,3 (*qa*, J=7, 2 H); 1,45 (*t*, J=7, 3 H)
c	*n*-C_3H_7			$C_{10}H_{11}NS_2$ (229,3)	85	126/1 100–102/0,05	[18]	8,0–7,0 (*m*, 4 H); 3,2 (*t*, J=7, 2 H); 1,7 (*m*, 2 H); 1,1 (*t*, J=7, 3 H)
d	*s*-C_4H_9			$C_{11}H_{13}NS_2$ (223,4)	70	125/1		non enregistré
e	*n*-C_4H_9			$C_{11}H_{13}NS_2$(223,4)	90	163–165/6		8,0–7,1 (*m*, 4 H); 3,0 (*t*, J=7, 2 H); 1,3 (*m*, 4 H); 0,8 (*t*, J=7, 3 H)
f	$C_6H_5OCH_2CH_2$			$C_{15}H_{13}NOS_2$ (271,4)	90	86		6,6–5,4 (*m*, 9 H); 2,9 (*t*, J=7,2 H); 2,3 (*t*, J=7, 2 H)
g				$C_{16}H_{12}N_2S_3$ (360,5)	90	142		7,95–7,1 (*m*, 8 H); 3,8 (*s*, 4 H)

a) Tous ces composés ont été obtenus à partir des bromures d'alkyle correspondants, à l'exception des dérivés méthylés préparés à partir de l'iodure de méthyle (dans ce cas, la quantité d'iodure est double par rapport aux composés sulfurés de départ).

b) Tous les produits donnent des microanalyses satisfaisantes. C ± 0,3%, H ± 0,1% et N ± 0,15%.

c) Enregistrés sur des appareils XL 100 ou R 32:δ ppm TMS, J Hz; les abréviations sont les suivantes: *s* singulet, *d* doublet, *t* triplet, *qa* quadruplet, *sept* septuplet.

d) Ces deux composés ont été obtenus par condensation du bromo-2-thiazole respectivement avec le thiophénol et la Δ-4-thiazolinethione-2.

e) ^{13}C-RMN. de **5e** (DMSO-D_6/TMS), δ ppm: 162,96 (C=N); 158,02 (1 C arom.); 120,84 (1 C arom.); 114,45 (2 C arom.); 65,85 (C(4)); 63,96 (C(5)); 35,35 (CH_2O–); 31,16 (CH_2S–).

Schéma 1. *S-Alkylation de Δ-4-thiazolinethiones-2* (**1**), *de la thiazolidinethione-2* (**2**) *et de la benzothiazolinethione-2* (**3**) *par catalyse par transfert de phase* (CTP.) (R^1, R^2 et R^3 sont donnés dans le *Tableau 1*)

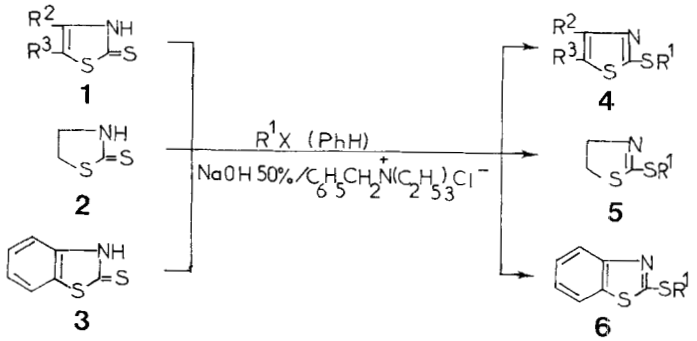


Schéma 2

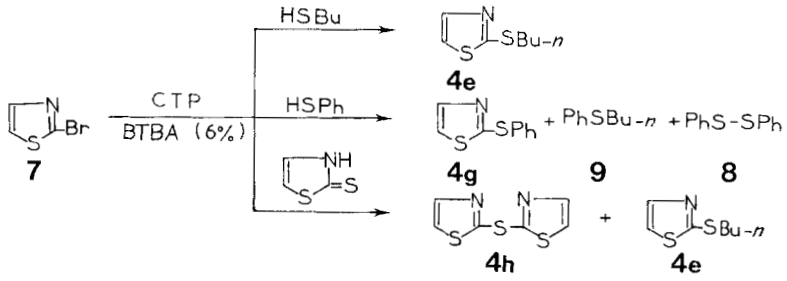


Tableau 2. *Spectres de masse des hétérocycles thioalkylés en 2:* principaux fragments (intensité relative)

4e	*173* (13), 144 (9), 131 (11), 126 (27), *117* (100), 98 (3), 90 (7), 86 (4), 72 (4), 58 (13), 57 (4), 41 (16)
4g	194 (10), *193* (30), 192 (100), 148 (4), 140 (2), 109 (6), 97 (2), 77 (6), 65 (6), 58 (19), 51 (6)
4h	202 (15), 201 (10), *200* (100), 167 (26), 155 (5), 143 (3), 142 (4), 135 (47), 124 (11), 116 (7), 111 (8), 90 (5), 72 (29), 58 (45), 45 (10)
4i	209 (9), 208 (15), *207* (100), 206 (15), 175 (9), 174 (59), 135 (9), 134 (82), 102 (15), 90 (15), 89 (15)
4j	*221* (9), 206 (21), *207* (100), 193 (29), 128 (75), 135 (18), 134 (79), 103 (7), 102 (8), 90 (14), 89 (18)
4k	*249* (35), 220 (15), 207 (26), 202 (69), 194 (22), *193* (100), 192 (22), 174 (13), 135 (17), 134 (61), 90 (9), 89 (13)
4l	*263* (63), 234 (18), 221 (32), 216 (59), *207* (100), 149 (9), 148 (41), 147 (36), 115 (14), 91 (4), 77 (2)
4m	285 (21), *283* (42), 256 (8), 254 (6), 243 (10), 241 (26), 238 (21), 236 (63), 229 (42), *227* (100), 210 (5), 208 (10), 192 (21), 191 (10), 170 (21), 168 (47), 134 (18), 133 (18), 89 (21), 41 (26)
4n	*279* (78), 250 (22), 237 (30), 232 (61), *223* (100), 208 (6), 204 (17), 192 (9), 165 (15), 164 (48), 149 (43), 121 (17), 77 (9), 41 (13)
8	221 (16), 220 (10), *218* (100), 185 (22), 154 (31), 140 (9), 110 (34), *109* (100), 77 (12), 69 (12), 66 (14), 65 (37), 51 (9), 39 (16)
9	*166* (45), 123 (23), 111 (10), *110* (100), 109 (11), 77 (6), 66 (9), 65 (9), 57 (6), 45 (15), 41 (9)

Tableau 3. *Déquaternisation du catalyseur en catalyse par transfert de phase, dans le cas d'halogénures d'hétéroaryle peu réactifs*

Réactifs[a])	Conditions	Taux de déquaternisation du BTBA (%)[b])	*S*-hétéroarylés[c])	Rdt. (%) *S*-butylés[d])
Phényl-4-*Δ*-4-thiazolinethione-2/ chloro-2-phényl-4-thiazole	10 h, 50°	90	≃0	85
Thiophénol/bromo-2-thiazole	8 h, 50°	80	8 (**4g**)[e])	75 (**9**)
Thiophénol/trichloro-2,4,6-benzothiazole	4 h, 50°	44	15	35 (**9**)

[a]) En quantité équimolaire.
[b]) 6%, en mol par mol de réactif.
[c]) Par rapport aux réactifs de départ.
[d]) Par rapport au catalyseur de départ. Dans le cas du CTEBA, on obtient les dérivés *S*-benzylés.
[e]) Ce composé ainsi que les dérivés chloro-4 ont été obtenus par *Van Zwieten & Huisman* [17] par condensation à 180° du thiophénolate de sodium (ou du chloro-4) avec le bromo-2-thiazole et par condensation du chloro-4-thiophénol en milieu acide.

rendements beaucoup plus faibles (24% pour **4e**, 10% pour **4g** et traces pour **4h**) et des disulfures (**9** dans le cas du thiophénol) provenant de l'oxydation des mercaptans de départ. Par condensation du bromo-2-thiazole avec le thiophénol et la *Δ*-4-thiazolinethione-2, **4g** et **4h** ont été préparés avec de meilleurs rendements (40 à 50%) [17].

Avec le bromo-2-thiazole (**7**) moins réactif que les halogénures d'alkyle, on observe par catalyse par transfert de phase une réaction secondaire au niveau du catalyseur. En présence d'un réactif nucléophile doux du type $RS^{\ominus}$, le catalyseur se déquaternise et le rendement de la réaction est très diminué. Les expériences de déquaternisation du BTBA dans 3 systèmes différents illustrent bien ce phénomène *(cf. Tableau 3).* Ces résultats mettent en évidence la limitation de la méthode avec les halogénures d'alkyle, d'aryle ou d'hétéroaryle peu réactifs qui nécessitent des températures plus élevées et des durées de réaction plus longues. Avec ces réactifs, les méthodes de synthèse classique des sulfures de thiazolyle [17] sont plus appropriées.

Partie expérimentale

Généralités. - La *Δ*-4-thiazolinethione-2 **1a** a été préparée selon la méthode de *Backer & Buisman* [18] améliorée par *Chanon* [14] (F. 78–80°, Rdt. 70%). Les aryl-4-*Δ*-4-thiazolinethiones-2 ont été décrites [16] [17]. La thiazolidinethione-2 (**2**) a été préparée selon *Dewey & Bafford* [19] (F. 105–106°, Rdt. 70%). Le bromo-2-thiazole (**7**) a été obtenu par décomposition du sel de diazonium de l'amino-2-thiazole dans le mélange $CuSO_4$/NaBr [20]. La benzothiazolinethione-2 **3** *(Fluka)*, les halogénures d'alkyle et les catalyseurs *(Fluka)* sont des produits commerciaux.

Les appareils utilisés (CG.,CG./SM., ^{1}H-RMN.) sont décrits dans [21].

Synthèses. - 1. *Alkylation des Δ-4-thiazolinethiones-2.* Le mélange de 10 mmol de dérivé thiazolique **1**, 20 mmol d'halogénure d'alkyle ou de bromo-2-thiazole dans le cas **4h**, 0,6 mmol de BTBA, 25 ml de soude à 50% et 50 ml de benzène est agité énergiquement à 50°, environ 4 h. A la fin de la réaction (déterminée par CCM.), la couche organique est décantée, lavée 3 fois à l'eau pour éliminer le catalyseur et séchée ($MgSO_4$). Après évaporation, le résidu est soumis aux analyses habituelles (CPV., CCM., ^{1}H-RMN. et SM.). Dans la plupart des cas, les produits sont suffisamment purs; dans le cas contraire, ils sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice avec de l'éther de pétrole.

Les halogénures volatils sont utilisés en plus fort excès (20 à 30 mmol) et avec des temps de réaction plus longs: 6 h à 40° avec l'iodure de méthyle et 24 h à 25° avec le bromure d'éthyle.

2. *Alkylation de la thiazolidinethione-2* **2** *et de la Δ-4-benzothiazolinethione-2* **3**. Le mélange de 50 mmol de thione **2** ou **3**, 60 mmol d'halogénure d'alkyle, 2 mmol de BTBA, 15 ml de soude à 40% et 70 ml de benzène est agité 2 h à 75°. Les mélanges réactionnels sont ensuite traités comme précédemment.

3. *Dégradation du catalyseur.* a) Le mélange de 50 mmol (8,2 g) de bromo-2-thiazole (**7**), 50 mmol (5,5 g) de thiophénol, 3 mmol de BTBA, 100 ml de soude à 25% et 150 ml de benzène est agité 8 h à 50°. A la fin de réaction, la solution benzénique est décantée, lavée, séchée et soumise aux analyses habituelles. Les résultats sont consignés dans le *Tableau 3*.

b) Le mélange de 2 mmol (0,23 g) de thiophénol, 2 mmol (0,5 g) de trichloro-2,4,6-benzothiazole, 0,12 mmol de BTBA, 50 ml de soude à 25% et 50 ml de benzène est agité pendant 4 h à 50°. Après réaction, le mélange est traité de la façon habituelle *(cf. Tableau 3)*.

BIBLIOGRAPHIE

[1] *M. Makosza*, Pure appl. Chemistry *43*, 439 (1975); *J. Dockx*, Synthesis *1973*, 441; *E. V. Dehmlow*, Angew. Chem. *89*, 521 (1977), Int. Ed. *16*, 493 (1977); *H.J.M. Dou*, L'actualité chimique, France *1976*, 41.

[2] *H.J.M. Dou, P. Hassanaly & J. Metzger*, J. heterocycl. Chemistry *14*, 321 (1977).

[3] *W.J. Spillane, H.J.M. Dou & J. Metzger*, Tetrahedron Letters *1976*, 2269.

[4] *P. Hassanaly, H.J.M. Dou, J. Kister & J. Metzger*, Synthesis *1977*, 253.

[5] *H.J.M. Dou, P. Hassanaly, J. Kister & J. Metzger*, Phosphorus and Sulfur *3*, 355 (1977).

[6] *A.W. Herriott & D. Picker*, Synthesis *1975*, 447.

[7] *H. Kato, K. Tanaka & M. Ohta*, Bull. chem. Soc. Japan *39*, 1248 (1966).

[8] *J.J. d'Amico & T.W. Bartram*, J. org. Chemistry *25*, 1336 (1960).

[9] *G. Vernin & J. Metzger*, Bull. Soc. chim. France *1978*, à paraître.

[10] *T.E. Jackson*, U.S. Pat. 3388870, Chem. Abstr. *83*, 114 383w (1975).

[11] *P.D. Magnus*, Tetrahedron *33*, 2019 (1977).

[12] *D.S. Noyce & S.A. Fike*, J. org. Chemistry *38*, 3318 (1973).

[13] *W. Reifschneider*, U.S. Pat. 3228952, Chem. Abstr. *64*, 12 680g (1966).

[14] *P. Bastianelli, M. Chanon & J. Metzger*, Bull. Soc. chim. France *1967*, 1948; *M. Chanon & J. Metzger*, Bull Soc. chim. France *1968*, 2842.

[15] *M. Bosco, L. Forlani, V. Litturi, P. Riccio & P.E. Todesco*, J. chem. Soc. B *1971*, 1373; *M. Bosco, L. Forlani, P.E. Todesco & L. Troisi*, J. chem. Soc. Perkin II *1976*, 398.

[16] *E.B. Knott*, J. chem. Soc. *1947*, 1656; *G. Kjellin & J. Sandström*, Acta. chem. Scand. *23*, 2879 (1969); *G. Vernin & J. Metzger*, Bull. Soc. chim. France *1963*, 2498.

[17] *E.M. Gibbs & F.A. Robinson*, J. chem. Soc. *1945*, 925; *P.A. Van Zwieten & H.O. Huisman*, Rec. trav. chim. Pays-Bas *81*, 554 (1962).

[18] *H.J. Backer & J.A. Keverling Buisman*, Rec. trav. chim. Pays-Bas *64*, 102 (1945).

[19] *C.S. Dewey & R.A. Bafford*, J. org. Chemistry *30*, 491 (1965).

[20] *H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin & H. Meyer*, Helv. *33*, 1271 (1950).

[21] *G. Vernin, J. Kister & J. Metzger*, Helv. *61*, 2941 (1968).