

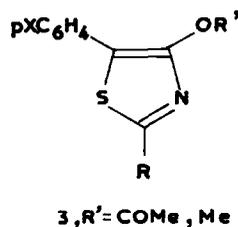
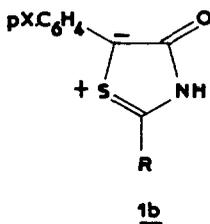
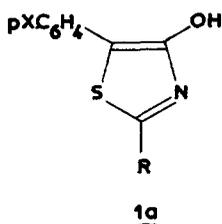
HYDROXY-4 THIAZOLES, YLURES DE THIOCARBONYLE POTENTIELS

Albert ROBERT, Maryvonne FERREY et A. FOUCAUD

Groupe de Recherches de Chimie Structurale, E.R.A. n° 389
 Université de Rennes, B.P. 25A, 35031 Rennes Cédex

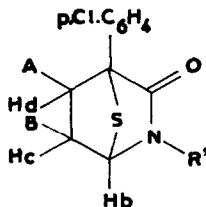
(Received in France 19 December 1974; received in UK for publication 17 March 1975)

Certaines Δ^2 oxazolinones-5 et Δ^2 oxazolinones-4 peuvent, sous une forme tautomère respectivement ylure d'azométhine (1) et ylure de carbonyle (2) donner des cycloadditions dipolaire-1,3. Nous avons montré, par extension de la méthode de synthèse des amino-2 thiazolinones (3), que les hydroxy-4 thiazoles étaient aisément accessibles. Leur structure 1a, démontrée par spectroscopie IR ($\nu_{\text{OH}}^{\text{CCl}_4} = 3570 \text{ cm}^{-1}$) ne permet pas de prévoir, a priori, l'existence d'une forme tautomère ylure de thiocarbonyle 1b. Il est, par suite, intéressant d'examiner la réactivité de 1a vis à vis des dipolarophiles.



L'addition du maléate de méthyle à 1a, R = H conduit aux aryl-4 dicarboxylates de méthyle-5,6 oxo-3 thia-7 aza-2 bicyclo (2.2.1) heptanes 2a et 2b et celle du fumarate de méthyle aux diastéréoisomères 2c et 2d. Lorsque X = Cl les isomères 2a-d sont purifiés par chromatographie sur gel de silice. Lorsque X = MeO, NO₂, seuls les diastéréoisomères les plus abondants, 2a et 2c sont purifiés par cristallisation.

Les structures des composés 2 sont en accord avec les spectres RMN, IR et les analyses centésimales. Les constantes de couplage J_{HcHd}, voisines de 10 Hz pour les composés 2a et 2b, et 4 Hz pour 2c et 2d, prouvent la position cis de Hc et Hd dans les isomères 2a et 2b et trans dans les isomères 2c et 2d (tableau).



A = B = CO₂Me

2a, R' = Ha, A, B endo

2b, R' = Ha, A, B exo

2c, R' = Ha, A exo, B endo

2d, R' = Ha, A endo, B exo

2e, R' = A-CH = C(A)

2f, R' = Me (EtO) CH

Il a été montré que les thiazoles mésoioniques s'additionnent stéréospécifiquement sur le maléate et le fumarate de méthyle mais, contrairement aux thiazoles 1a, ils ne donnent qu'un seul produit d'addition pour chaque dipolarophile (4). La configuration endo a été attribuée au produit d'addition avec le maléate, en s'appuyant sur l'effet de déblindage des protons exo relativement aux protons endo par l'atome de S du pont. Toutefois (tableau), Hc est le même pour 2a et 2b, ce qui montre qu'il n'est pas possible d'utiliser l'effet d'anisotropie du soufre pour préciser la position endo ou exo de Hc et Hd dans ces hétérocycles qui comportent un groupe amide. Les spectres de RMN des composés 2 protonés permettent de préciser ces structures.

TABLEAU : RMN de 2 a-d, X = Cl (CDCl₃)

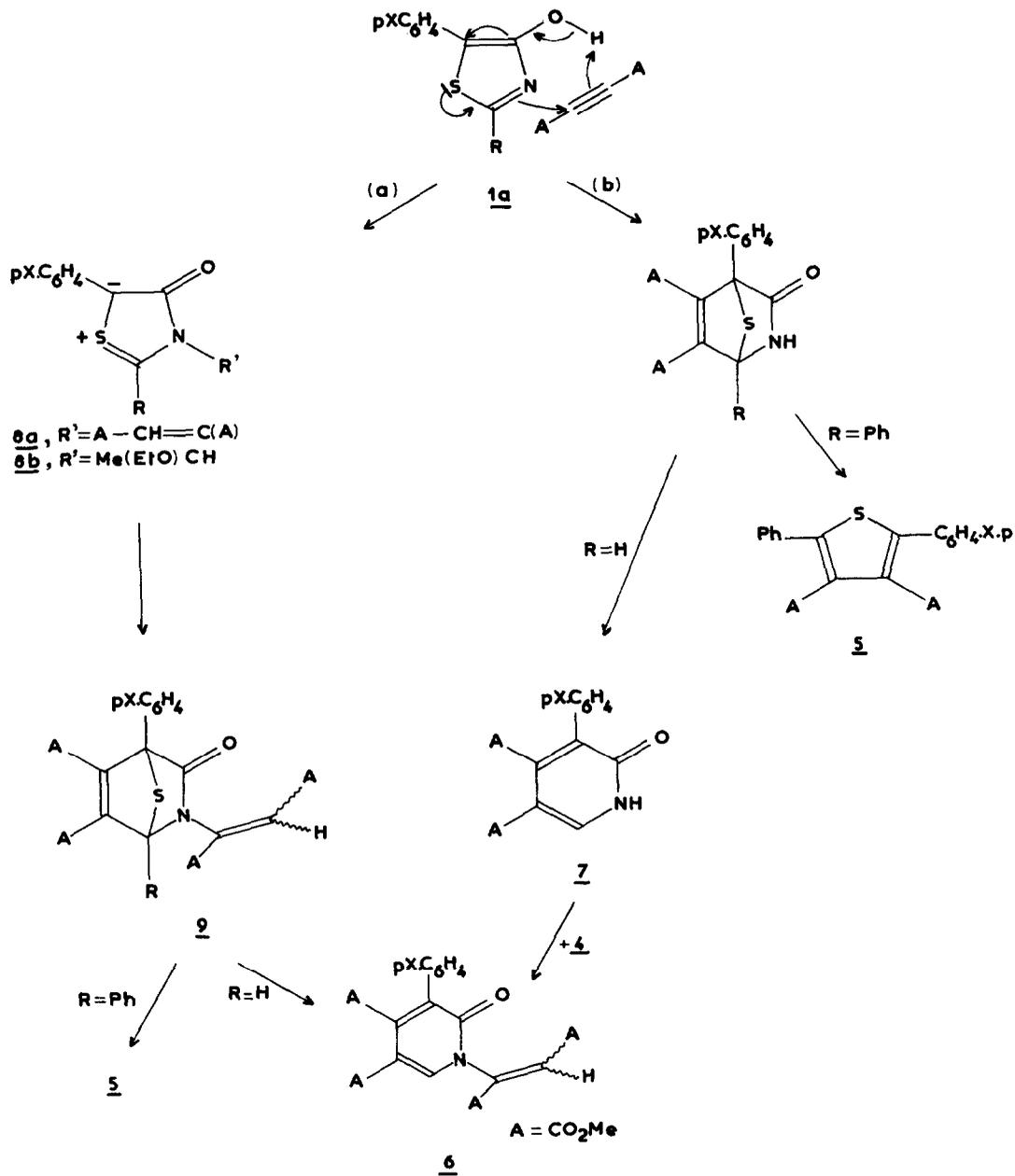
Isomères **	F°C	δ(ppm)				J (Hz)				Δδ(OCH ₃)
		Ha	Hb	Hc	Hd	OCH ₃	HaHb	HbHc	HcHd	
<u>2a</u>	204	8,06	5,34	4,03	3,97*	3,28 3,60	1	0	9	0,24 0,22
<u>2b</u>	176	7,80	5,16	4,03	4,17	3,67 3,71	3	1,9	10,5	0,07 0,07
<u>2c</u>	160	7,90	5,27	3,88	4,24	3,38 3,80	3	1	4	0,10 0,06
<u>2d</u>	189	8,04	5,28	4,20	3,78	3,60 3,78	2	2	4	0,10 0,06

* Dans ce cas, JHbHc ≈ 0 et on ne reconnaît pas la partie Hb de la partie Hc du système HcHd.

** Un dosage RMN montre qu'il se forme environ 60 % d'isomère 2a (ou 2c) et 40 % d'isomère 2b (ou 2d). Ces proportions sont du même ordre de grandeur pour X = CH₃O et NO₂.

Lorsque le groupe ester B du C₅ est endo (cas de 2a et 2c), il occupe une position favorable pour conduire à une liaison H intramoléculaire avec Ha fixé sur l'azote. Or, en présence de CF₃CO₂H, le signal RMN de Ha est confondu avec celui de l'acide pour 2b et 2d, tandis qu'il en est distinct pour les isomères 2a et 2c. Si le site de protonation est l'oxygène de l'amide (5-6), on conçoit que l'échange entre Ha et le proton de l'acide soit ralenti dans la mesure où Ha est engagé dans une liaison H intramoléculaire. Il en résulte que le signal de Ha n'est pas confondu avec celui de l'acide. La valeur Δδ (différence des déplacements chimiques lorsque le solvant est CDCl₃ ou CDCl₃ + CF₃CO₂H, l'acide étant ajouté en quantité suffisante pour que Δδ soit maximum) observée pour les méthyles, est plus élevée pour 2a que pour 2b. Si on admet que Δδ résulte surtout de la protonation de l'amide, on comprend que cette variation de δ soit plus faible pour les groupes exo que pour les groupes endo. Ces résultats permettent de proposer les structures 2a, 2b, 2c, 2d.

Les thiazoles 3 obtenus par acétylation ou méthylation de 1a et qui présentent une forme diénique bloquée, ne réagissent pas avec le maléate ou le fumarate de méthyle dans les conditions où 1a donne des produits de cycloaddition. Il est donc peu probable que 2 résulte d'une réaction de Diels Alder sur 1a. L'entité réactive est donc 1b.



SCHÉMA

L'acétylène dicarboxylate de méthyle 4 réagit également avec 1a pour donner un thiophène si R = Ph ou la pyridone 6 si R = H. On peut admettre que 1a et 4 donnent un intermédiaire 7 qui fixe une seconde molécule de 4 pour donner 6 (1c) (voie b, schéma), mais on peut aussi considérer que 1a fixe 4 (voie a) pour conduire à un composé mésoionique 8a, puis, selon une cycloaddition dipolaire-1,3, un composé 9 qui évolue vers 5 ou 6 selon la nature de R, comme cela a déjà été observé dans des cas semblables (8). Or, lorsque le thiazole 1a est traité par un mélange de 4 et de maléate de méthyle en excès, on isole 2a (Rdt = 20 %) ; JHcHd = 10 Hz). Ce composé 2a ne peut pas résulter d'une cycloaddition dipolaire 1,3 de 1a avec le maléate de méthyle, suivie d'une addition des composés formés 2a et 2b sur 4, car dans les conditions de formation de 2a, le maléate de méthyle ne réagit pas de façon décelable (par RMN) sur 1a, X = Cl, R = H et d'autre part, 2a et 2b ne s'additionnent pas sur 4. Ces résultats prouvent clairement que la voie b (schéma) doit être exclue. Lorsque 1a, R = H, X = Cl est traité par un mélange de maléate de méthyle et d'éthoxyéthylène, on obtient le composé 2f (JHcHd = 10 Hz) dont la formation s'explique encore par la passage par l'intermédiaire 8b. Or, il est peu vraisemblable que 8b résulte d'une addition nucléophile de 1a sur l'éthoxyéthylène qui est nucléophile. Les composés 8 pourraient résulter d'une ène réaction à 8 + 2 électrons (9).

En conclusion, les hydroxythiazoles 1a sont des ylures de thiocarbonyle potentiel et, en présence d'énophiles, des sources de nouveaux composés mésoioniques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - a) H. GOTTHARDT, R. HUISGEN et H.O. BAYER, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 4340 (et réf. citées).
 b) H.O. BAYER, H. GOTTHARDT et R. HUISGEN, Chem. Ber., 1970, 103, 2356.
 c) R. HUISGEN, H. GOTTHARDT et H.O. BAYER, Chem. Ber., 1970, 103, 2368.
- 2 - K.T. POTTS et J. MARSHALL, Chem. Comm., 1972, p. 1000.
- 3 - M. FERREY, A. ROBERT et A. FOUCAUD, C.R. Acad. Sci. 1973, 277C, 1153.
- 4 - K.T. POTTS, J. BAUM et E. HOUGHTON, J. Org. Chem., 1974, 39, 3631.
- 5 - G.A. OLAH, A.M. WHITE et D.H. O'BRIEN, Chem. Rev. 1970, 70, 561.
- 6 - C.L. PERRIN, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 5628.
- 7 - K.T. POTTS et D. Mc KEOUGH, J. Amer. Chem. Soc., 1974, 96, 4268.
- 8 - K.T. POTTS, E. HOUGHTON et U.P. SINGH, J. Org. Chem., 1974, 39, 3627.
- 9 - H.M.R. HOFFMANN, Angew. Chem., Intern. Ed., 1969, 8, 556.