

**ACTION DES ISOCYANATES ET DES THIOISOCYANATES
SUR LES N-CYANOMÉTHYLBENZIMIDATES**
Nouvelle voie de synthèse de dérivés thiazoliques

M. KAMMOUN, B. HAJJEM, H. ZANTOUR, B. BACCAR

*Laboratoire de synthèse organique, Département de chimie,
Faculté des sciences de Tunis, Campus universitaire, 1060 Tunis, Tunisie.*

(Soumis en mai 1995, accepté en juillet 1995)

RESUME

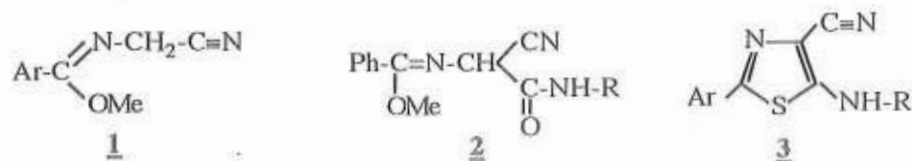
Traités successivement par le diisopropylamide de lithium (LDA) puis par un isocyanate ou un thioisocyanate, les N-cyanométhylimidates **1** conduisent respectivement à des N-cyanoamidométhylimidates **2** stables et à des thiazoles **3**.

ABSTRACT

Treatment of N-cyanomethylbenzimidate **1** by LDA, followed by the action of the isocyanate and thioisocyanate, leads respectively to N-cyanoamidomethylimidate **2** and thiazoles **3** in good yields.

INTRODUCTION:

Bien qu'ils soient potentiellement de bons précurseurs pour la synthèse de nombreux composés hétérocycliques, les N-cyanométhyl-iminoesters ont donné lieu à très peu de travaux. L'analyse des données bibliographiques montre cependant qu'ils ont été utilisés comme produits de base pour l'accès à des dérivés imidazoliques (1-4), oxazoliques (5) et triaziniques (6). Nous montrons dans ce travail que le traitement des imidates **1** successivement par le LDA puis par un isocyanate ou un thioisocyanate conduit respectivement à des N-cyanoamidométhyl-imidates **2** et à des thiazoles **3**.

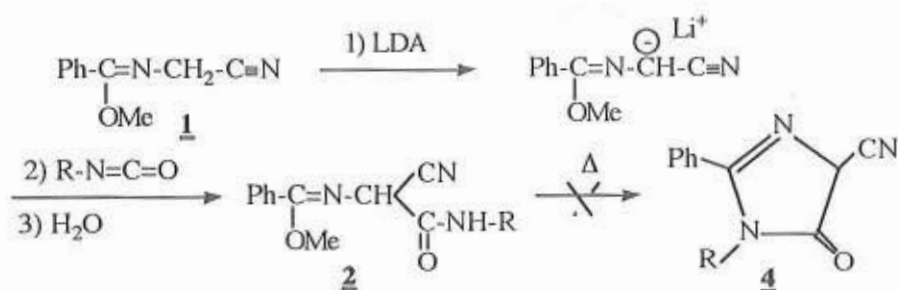


RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le groupement CH_2 des imidates **1** a un comportement similaire à celui des méthylènes du type malonique. En présence de bases fortes (LDA, organométalliques, potasse,...) il a pu être formylé (7) et alkylé (5).

L'introduction, par un processus similaire, d'un groupement amido ou thioamido en α du $\text{C}=\text{N}$ permettrait l'accès à des iminoesters contenant en position -5 du carbone imidique un site nucléophile (l'azote, l'oxygène ou le soufre) susceptible de conduire par cyclisation à des dérivés hétérocycliques à cinq chaînons.

Les traitements successifs d'un imidate du type **1** par un équivalent molaire de LDA puis d'isocyanate permet effectivement l'accès au composé de substitution **2** attendu (schéma-1); mais le N-cyanoamidométhylimidate formé est très stable et n'est pas cyclisable en dérivé hétérocyclique même après plusieurs heures de chauffage à reflux du toluène.



2a R = n. Bu, **2b** R = t. Bu, **2c** R = p.Cl-Ph

Schéma-1

Si on remplace, dans la réaction précédente, les isocyanates par des thioisocyanates on isole, même en opérant à très basse température (-60°C), des solides dont les spectres de RMN du ^1H révèlent l'absence des protons relatifs aux groupements méthoxy (MeO) et méthyléniques et la présence de ceux attribuables aux substituants de l'imidate et du thioisocyanate. Ces données suggèrent que le N-cyanothioamido-méthyliminoester issu de l'action du thioisocyanate sur **1a** se cyclise au fur et à mesure de sa formation soit en thiazole **3** (Schéma 2 voie a) soit en imidazole **3'** (Schéma 2 voie b).

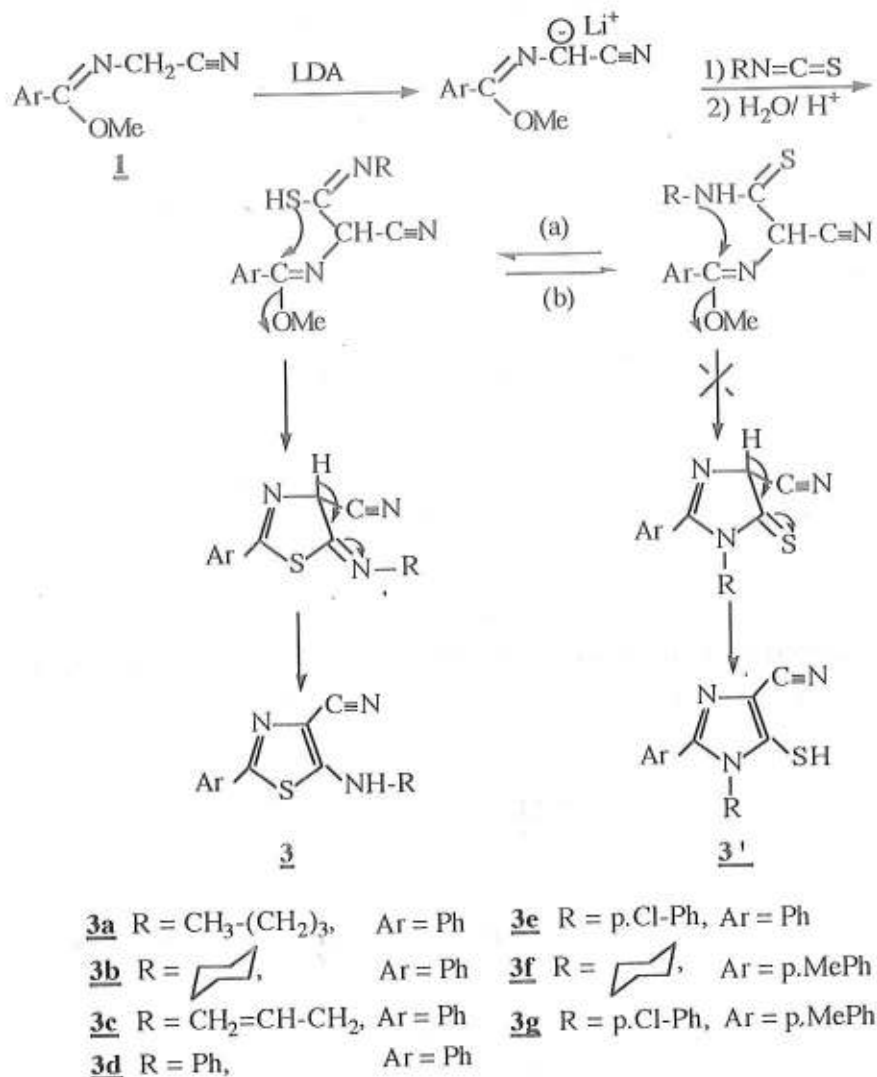


Schéma-2

Les données de la spectroscopie infrarouge sont en faveur d'une structure du type thiazole **3**. Les sept composés isolés présentent en effet, dans la région de 3400 cm⁻¹, une absorption qui pourrait être attribuée à un vibreur NH. Ce choix est confirmé par une étude aux RX réalisée sur le composé **3b** (8) (voir ORTEP, Fig-1)

Ce composé cristallise dans le système monoclinique avec 4 molécules par maille. Sa masse volumique est 1,2 g/cm³. Les paramètres exprimés en (Å) sont: a = 9.199, b = 5.731, c = 28.812 et β = 95.08°.

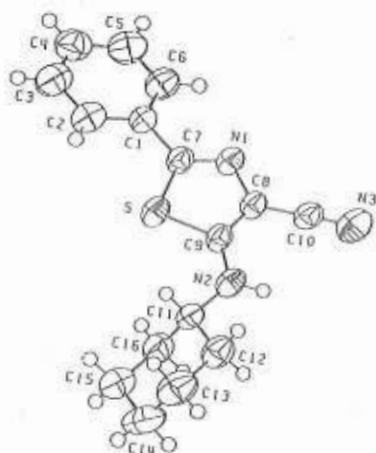


Fig.1:Projection de la molécule **3b** (ORTEP)

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont déterminés en capillaire avec un appareil Büchi et donnés en degrés celsius.

Les spectres IR ont été enregistrés soit en solution dans le chloroforme, soit en suspension dans un hydrocarbure perfluoré, sur un appareil Perkin-Elmer 681 qui donne la position des bandes avec une précision de 2 cm^{-1} .

L'enregistrement des spectres de RMN du ^1H a été effectué en solution dans CDCl_3 ou dans le DMSO-d_6 sur un appareil Jeol C-HL 60 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et sont comptés positivement vers les champs faibles par rapport au TMS pris comme référence interne.

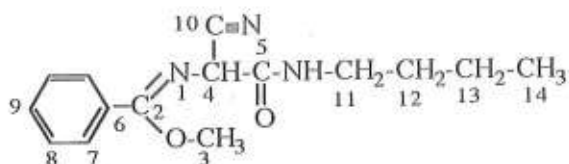
L'enregistrement des spectres du ^{13}C des produits dissous dans CDCl_3 ou dans le DMSO-d_6 a été réalisé sur un appareil Bruker WM 300 à 75,45 MHz.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service de microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Synthèse des N-Cyanoamidométhylimidates 2

Dans un tricol, muni d'un réfrigérant à reflux et une ampoule à brome, on prépare 0,025 mole de LDA dans l'hexane (9). On additionne goutte à goutte et à froid (-60°C) 0,025 mole d'imidate **1** dans 30 ml de THF anhydre. On laisse 3 heures sous agitation mécanique puis on ajoute 0,03 mole d'isocyanate. Après 12 heures, on

hydrolyse par une solution aqueuse froide de chlorure d'ammonium. On extrait deux fois à l'éther. On sèche la solution étherée sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration et élimination du solvant on récupère un produit solide que l'on recristallise dans le méthanol.



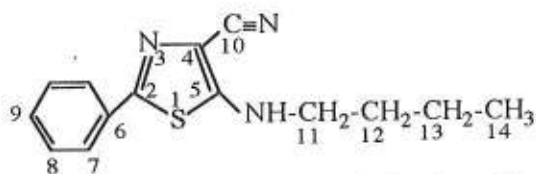
2a: Rdt: 64%; F: 100°C. IR (CHCl₃): $\nu_{C=N}$ = 2240, $\nu_{C=O}$ = 1650, ν_{NH} = 3395, $\nu_{C=O}$ = 1695. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7.46 (m, 5H); 7.07 (s, 1H); 4.74 (s, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.34 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.33 (m, 2H); 0.95 (t, 3H). RMN ¹³C C2 163,7; C3 54,3; C4 160,4; C5 168,4; C6 129,5; C7 127,5; C8 126,6; C9 131,2; C10 116,7; C11 39,6; C12 31,4; C13 20,1; C14 13,7.

2b: Rdt: 50%. F: 70°C. IR (CHCl₃): $\nu_{C=N}$ = 2240, $\nu_{C=O}$ = 1650, ν_{NH} = 3375, $\nu_{C=O}$ = 1700. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7.5 (s, 5H), 4.5 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 1.5 (s, 9H).

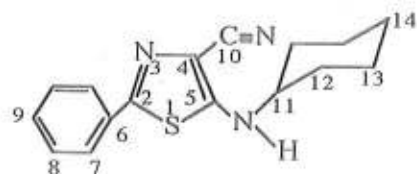
2c: Rdt: 40%. F: 110°C. IR (CHCl₃): $\nu_{C=N}$ = 2240, $\nu_{C=O}$ = 1650, ν_{NH} = 3375, $\nu_{C=O}$ = 1710. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7.4 (m, 9H), 6.2 (s large, 1H), 4.9 (s, 1H), 4 (s, 3H).

Synthèse des thiazoles 3

Le mode opératoire est le même que pour la synthèse des N-cyanoamidométhylimidates 2. Après évaporation du solvant on isole des solides que l'on recristallise dans l'éthanol.

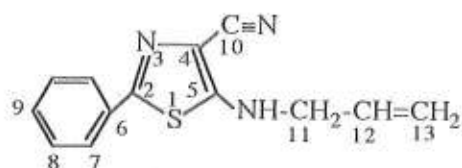


2-Phényl-4-cyano-5-butylaminothiazole 3a: Rdt: 68%. F: 100°C. IR (CHCl₃): $\nu_{C=N}$ = 2200, ν_{NH} = 3400. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7.5 (m, 5H); 5.1 (t, 1H); 3.25 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 0.96 (t, 3H). RMN ¹³C C2 163,4; C4 101,6; C5 150; C6 132,9; C7 128,9; C8 125,6; C9 129,5; C10 115,9; C11 49,6; C12 31,0; C13 19,9; C14 13,7.



2-Phényl-4-cyano-5-cyclohexylaminothiazole 3b: Rdt: 72%. F: 137°C. IR

(CHCl₃): $\nu_{C=N} = 2200$, $\nu_{NH} = 3400$. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7.5 (m,5H); 5.1(t, 1H); 3.11 (m,1H); 1-2.1(m, 10H). Analyse: calculé pour C₁₆H₁₇N₃SCl (311,5): C 67,8, N 14,84, H 6; trouvé: C 67,65, N 14,98, H 5,96. RMN ¹³C C2 161,7; C4 102,1; C5 150,2; C6 132,9; C7 128,3; C8 125,6; C9 129,5; C10 115,8; C11 59,4; C12 32,8; C13 24,8; C14 25,2.

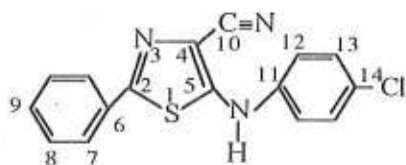


2-Phényl-4-cyano-5-allylaminothiazole 3c: Rdt: 40%. F: 195°C. IR (CHCl₃):

$\nu_{C=N} = 2225$, $\nu_{NH} = 3400$. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7.5 (m,5H); 6.05 (m,1H); 4.8-6.05(m, 5H). RMN ¹³C C2 154,8; C4 125,7; C5 128,0; C6 128,7; C7 129,4; C8 128,8; C9 130,6; C10 112,8; C11 48,2; C12 132,1; C13 118,5.

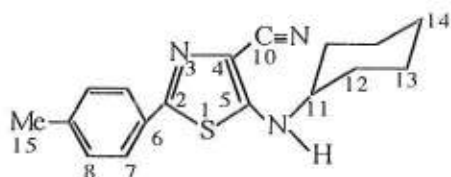
2-Phényl-4-cyano-5-phénylaminothiazole 3d: Rdt: 54%. F: 262°C. IR (HCPF):

$\nu_{C=N} = 2225$, $\nu_{NH} = 3400$. RMN ¹H (DMSO d₆) δ : 7.5 (m,11H).



2-Phényl-4-cyano-5-p.chlorophénylaminothiazole 3e: Rdt: 60%. F: 218°C. IR

(HCPF): $\nu_{C=N} = 2225$, $\nu_{NH} = 3400$. RMN ¹H (DMSO d₆) δ : 7.33 (m,10H). Analyse: calculé pour C₁₆H₁₀N₃SCl (311,5): C 61,63, N 13,48, H 3,21; trouvé: C 62,00, N 13,31, H 2,90. RMN ¹³C C2 154,2; C4 102,1; C10 113,1; C5 128,1; C(arom) 128,6-136,3.



2-p.Methylphényl-4-cyano-5-cyclohexylaminothiazole **3f**: Rdt: 75%. F: 140°C.

IR (CHCl₃): $\nu_{C=N}$ = 2200, ν_{NH} = 3400. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7.4 (m,5H); 5.1(s large, 1H); 3.11 (m,1H); 2,4 (s, 3H); 1.1-2.3 (m, 10H). RMN ¹³C C2 161,2; C4 102,1; C5 150,7; C10 115,7; C11 59,2; C12 32,8; C13 24,6; C14 25,2; C15 21,3; C(arom) 139,7-125,5.

2-p.Methylphényl-4-cyano-5-p.chlorophénylaminothiazole **3g**: Rdt: 50%. F:

218°C. IR (HCPF): $\nu_{C=N}$ = 2225, ν_{NH} = 3400. RMN ¹H (Pyridine d₅) δ : 7.4 (m, 9H). 2.1 (s, 3H).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) B. Hajjem, M. Kammoun et B. Baccar ; J. Soc. Chim. Tunisie, **3**, 355 (1993)
- (2) G. Shaw et D. N. Butler ; J. Chem. Soc., 1648 (1959).
- (3) G.L. Leese et Timmies ; J. Chem. Soc. 3816 (1961).
- (4) H.W. Van Meeteren et H. C. Vander Plas; Rec. Trav. Chim. Pays-Bas; **87**, 1089, (1968).
- (5) B. Hajjem et B. Baccar ; Synthetic Comm., **21**(14), 1501 (1991).
- (6) R. N. Naylor, G. Shaw, D. V. Wilson et D. N. Butler ; J. Chem. Soc., 4845 (1961).
- (7) J. W. Cornforth et R. H. Cornfroth ; J. Chem. Soc., 1960 (1948).
- (8) M. Kammoun, B. Hajjem, T. Jouini et B. Baccar ; Acta. Cryst. (sous presse)
- (9) F. Gaudemar-Bardone et M. Gaudemar ; Synthesis , 463 (1979).