

Tableau V. Spectres de masse des composés 3-6.

Composé	m/z (%) [*]
3a	257 M ⁺ (79), 242(21), 224(51), 200(26), 172(24), 147(18), 146(100), 132(22), 131(22), 43(29)
3b	258 M ⁺ (100), 215(27), 197(50), 173(35), 147(27), 119(30), 118(25), 112(55), 70(18), 43 (86)
3c	259 (M + 1) ⁺ (9), 258 M ⁺ (51), 243(14), 225(30), 215(12), 201(28), 173(22), 112(100), 70(14), 43(64)
4a	241 (M + 1) ⁺ (16), 240 M ⁺ (100), 225(40), 198(16), 197(78), 156(23), 132(38), 131(19), 63(15), 43(31)
4b	241 M ⁺ (100), 242(16), 213(30), 198(39), 171(15), 170(35), 142(18), 129(31), 118(21), 43(64)
4c	242 (M + 1) ⁺ (14), 241 M ⁺ (78), 226(34), 199(17), 198(100), 142(11), 129(9), 89(8), 52(10), 43(49)
5a	273 M ⁺ (71), 242(12), 241(23), 226(18), 214(18), 213(100), 198(71), 171(22), 170(20), 146(29)
5b	275 (M + 1) ⁺ (17), 274 M ⁺ (88), 214(14), 199(22), 186(100), 171(56), 145(15), 144(24), 143(17), 43(56)
5c	274 M ⁺ (64), 242(30), 227(21), 215(16), 214(100), 199(66), 172(22), 135(14), 128(32), 43(54)
6a	287 M ⁺ (71), 241(19), 214(18), 213(100), 198(61), 171(20), 170(16), 146(21), 131(16), 43(19)
6b	289 (M + 1) ⁺ (17), 288 M ⁺ (92), 214(15), 199(19), 187(14), 186(100), 171(46), 144(16), 143(16), 43(45)
6c	288 M ⁺ (64), 243(11), 242(27), 227(15), 215(16), 214(100), 199(49), 173(13), 142(23), 43(31)

* Limités aux 10 pics de plus grande intensité.

à 30,9 ppm pour les 1-méthylbenzimidazoles, 34,3 ppm pour les 1-méthylbenzotriazoles et 43,3 ppm pour les 2-méthylbenzotriazoles.

Spectres de masse (tableau V)

Tous les composés étudiés donnent le pic moléculaire qui représente toujours entre 50 et 100 % de l'intensité relative. Pour la série du 1-méthylbenzotriazole (composés 3b-6b) la fragmentation précédemment indiquée [6] est d'intensité comprise entre 10 et 30 %; pour les dérivés présentant en outre une fonction ester (5b, 6b) une fragmentation ultérieure se produit avec perte d'une molécule d'alcool.

Pour tous les composés étudiés la fragmentation la plus importante concerne la chaîne latérale dans les positions α et β . La tendance à la coupure de la liaison en position β du noyau aromatique est fortement influencée par la nature des substituants attracteurs sur la double liaison.

Ainsi pour le composé 3b (schéma 2), la coupure β donne un fragment cationique m/z 147 (27 %, voie a); par évolution ultérieure avec gain d'un hydrogène on obtient une molécule neutre m/z 112 (55 %, voie b). Cette même coupure conduit sélectivement à la voie a ou à la voie b respectivement pour les composés 3a-6a

d'une part et les composés 3c-6c d'autre part. Enfin les deux évolutions précédentes disparaissent dans le cas de la présence d'un groupement cyano, conséquence, sans doute, de son caractère particulièrement attracteur.

Partie expérimentale

Les points de fusion ont été mesurés au banc de Kofler sans correction. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Specord M 80 (Carl Zeiss, Iéna) en pastilles de KBr (0,5 mg pour 300 mg KBr). Les spectres UV ont été enregistrés avec un appareil Specord M 40 (Carl Zeiss, Iéna) dans le méthanol (concentration 10^{-4} mol dm⁻³) avec une cuve d'épaisseur 2 mm. Les spectres de RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés à 298,15 K dans le DMSO deutérié sur un appareil Varian VXR-300 avec l'hexaméthyldisiloxane comme étalon interne pour ¹H et en prenant comme référence le DMSO deutérié ($\delta = 39,5$ ppm) comme référence pour ¹³C. Les spectres de masse ont été enregistrés sur l'appareil MS 902S (Kratos, Manchester) avec une source de 70 eV à des températures d'ionisation de 120 à 170 °C suivant la tension de vapeur du composé étudié.

Le 2-éthoxyméthylène-3-oxobutanenitrile a été préparé par réaction entre l'orthoformate d'éthyle et la cyanoacétone (elle-même obtenue sans isolement par hydrolyse acide du 3-aminobut-2-énénitrile, [4]). Les 3-(éthoxyméthylène)pentane-2,4-dione, 2-(éthoxyméthylène)-3-oxobutanoates de méthyle et d'éthyle ont été préparés de la même manière par condensation de l'orthoester et du composé à méthylène activé convenable [1].

Les 1-méthyl-5-nitrobenzimidazole et benzotriazole ont été obtenus respectivement par réaction sur la 4-nitro-N-méthylbenzène-1,2-diamine de l'acide formique [7] ou du nitrite de sodium en présence d'acide sulfurique à 80% [8]. Le 2-méthyl-5-nitrobenzotriazole a été isolé du mélange réactionnel résultant de la méthylation du 5(6)-nitrobenzotriazole par le sulfate de diméthyle en milieu alcalin (schéma 1) [9].

Dérivés N-(méthylbenzazolylés) des 4-aminobut-3-én-2-ones substitués en 3

• Mode opératoire général

Le 5-nitrométhylbenzazole (10 mmol) dans 100 mL de méthanol en présence de nickel de Raney (obtenu à partir de

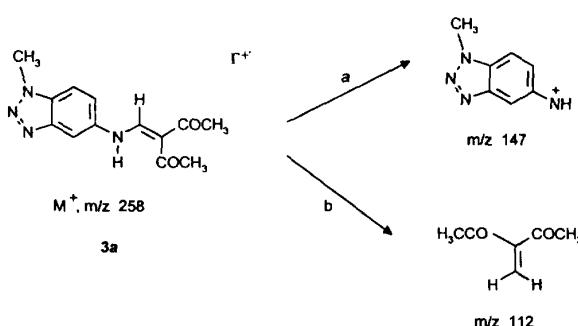


Schéma 2

2 g d'alliage), soumis à l'agitation magnétique, est hydrogéné sous une pression de 120 kPa jusqu'à consommation de la quantité théorique (\sim 660 mL de H_2). Après élimination du catalyseur, le filtrat auquel on a ajouté 10 mmol du dérivé éthoxyméthylène approprié est porté à reflux 1 h et les composés **3** ou **4** qui cristallisent par refroidissement du mélange réactionnel sont recristallisés respectivement dans l'éthanol et le DMF. Pour les composés **5** et **6** le milieu réactionnel est analysé en CCM (Silufol 254 UV, éluant chloroforme/éthanol 100:1 ou 1:1) puis après évaporation du solvant on réalise une chromatographie sur colonne. Les rendements et les points de fusion des composés isolés sont reportés dans le tableau I.

Remerciements

Les auteurs remercient Mmes M Hroboňová et S Markusová pour l'enregistrement des spectres UV et IR et Mme M Ondrejkovicová pour les analyses élémentaires.

Références

- 1 Claisen L, *Ber Dtsch Chem Ges* (1983) 26, 2729
- 2 Albrecht R, *Progress Research* (1977) 21, 9
- 3 Couchouron B, Le Saint J, Courtot P, *Bull Soc Chim Fr* (1983) 66
- 4 Milata V, Ilavský D, Goljer I, Leško J, Chahinian M, Henry-Basch E, *Coll Czechoslov Chem Commun* (1990) 55, 1038
- 5 Milata V, Ilavský D, Goljer I, *Coll Czechoslov Chem Commun* (1989) 54, 713
- 6 Parter QN, *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*, 2nd ed, Wiley, New York, 1985, p 798
- 7 Leandri G, Mangini A, Montanari F, Passerini R, *Gazz Chim Ital* (1955) 85, 769
- 8 Kamel M, Ali MI, Kamel MM, *Liebigs Ann Chem* (1970) 115, 733
- 9 Schellhammer CW, Schroeder J, Joop N, *Tetrahedron* (1970) 26, 497

α -Thioxothioamides. Réactions de cycloaddition [4 + 2] avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle et le propiolate de méthyle

Évelyne Marchand, Georges Morel*

*Laboratoire de physicochimie structurale, URA CNRS n° 704, Université de Rennes-I,
Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France*

(Reçu le 10 avril 1996; accepté le 15 juillet 1996)

Summary — α -Thioxothioamides: [4 + 2] cycloaddition reactions with dimethyl acetylenedicarboxylate and methyl propiolate. The title compounds are prepared from methyl ketones through a three-step reaction: chlorination with thionyl chloride; amination of the resulting α -chloro- β -oxosulfenyl chlorides; and thionation of α -oxothioamides with Lawesson's reagent. Two competitive hetero-Diels-Alder processes were observed in the presence of acetylenic dienophiles according to the involved system, 1,4-dithiabutadiene or possible 1-thiabutadiene arrangement. Cycloaddition on dithiabutadiene gives unstable 1,4-dithiines which contract to thiophenes via sulfur extrusion. Cycloaddition on thiabutadiene yields the corresponding fused thiopyrans. The regiochemical preferences in these [4 + 2] cycloaddition and ring contraction reactions have been demonstrated.

1,4-dithiabutadiene / 1-thiabutadiene / 1,4-dithiine / sulfur extrusion / thiophene / benzo[c]thiopyran / thieno[2,3-c]thiopyran

Résumé — Ces composés sont obtenus à partir des composés acétylés selon un procédé en trois étapes : chloration par le chlorure de thionyle, amination des chlorures d' α -chloro- β -oxosulfényle correspondants et thionation par le réactif de Lawesson des α -oxothioamides formés. Deux réactions d'hétéro Diels-Alder compétitives sont observées en présence des diénophiles acétyléniques impliquant soit l'enchaînement 1,4-dithiabutadiène, soit un arrangement 1-thiabutadiène. La cycloaddition sur les dithiabutadiènes conduit à des thiophènes résultant de la régression de cycle, par élimination de soufre, des 1,4-dithiines intermédiaires. La cycloaddition sur les thiabutadiènes permet, quant à elle, d'obtenir des thiopyranes condensés. La régiochimie de ces cycloadditions [4 + 2] ainsi que la régiosélectivité des régressions de cycle ont été démontrées.

1,4-dithiabutadiène / 1-thiabutadiène / 1,4-dithiine / élimination de soufre / thiophène / benzo[c]thiopyrane / thiéno[2,3-c]thiopyrane

Introduction

Les réactions d'hétéro Diels-Alder qui consistent à opposer les hétérodiènes conjugués à des diénophiles pour accéder à des hétérocycles à six chaînons présentent généralement de très bonnes régio- et stéréosélectivités et leur intérêt synthétique a été largement démontré depuis quelques années [1]. Les hétérodiènes les plus fréquemment utilisés sont des aza- et diazabutadiènes [1-3] et certains composés soufrés, thiabutadiènes [4-6] et azathiabutadiènes [6-8]. Les dérivés 1,2-dithiocarbonylés sont beaucoup moins mentionnés dans la littérature, par suite probablement des difficultés liées à la préparation et à la stabilité de la plupart de ces composés [4a, 9]. Citons les 1,4-dithiabutadiènes symétriquement substitués par des groupes trifluorométhyle ou cyano qui ont été engagés dans quelques cycloadditions [4 + 2] à demande électronique normale ou inverse [4a]. On connaît également les tétrathio- et dithionooxalates de diméthyle qui conduisent à des 1,4-dithiines ou dihydrotihiines lorsqu'ils sont traités

par des diénophiles pauvres ou riches en électrons [10]. La thermolyse de certaines dithiines entraîne une régression de cycle avec perte de soufre pour donner un thiophène [11].

Dans le cadre d'un travail plus général sur la réactivité des hétérodiènes [12], ou des sels d'iminium correspondants [13], nous avons effectué la synthèse des α -thioxothioamides 1 et nous avons examiné leur comportement en présence de plusieurs diénophiles électrophiles. Nous rapportons ici les résultats que nous avons obtenus avec les esters α -acétyléniques. Les 1,4-dithiabutadiènes 1 sont stabilisés par la présence du substituant diméthylamino donneur et leur manipulation ne présente aucune difficulté. Leur utilisation dans des additions de type Diels-Alder peut constituer un accès intéressant à divers hétérocycles originaux. En effet, les composés 1 pour lesquels R représente un groupement aromatique offrent la possibilité d'une compétition entre deux processus de cycloaddition A et B, mettant en jeu respectivement le système dithiabutadiène et un système thiabutadiène (fig 1). La voie A conduirait à

* Correspondance et tirés à part. E.mail : Georges.Morel@univ-rennes1.fr.

Tableau I. Synthèse des α -thioxothioamides 1.

Produits	Thionation de 5		Rdt % ^a par rapport à 5	Rdt % ^a par rapport à 2	RMN ^{13}C ^b	
	Solvant	Durée (reflux) (h)			R-C=S ^c (J, Hz)	Me ₂ N-C=S m
1a	DME	16	80	50	258,8	201,7
1b	toluène	2	70	62	228,4	200,4
1c	toluène	2	87	70	226,3 t (4,5)	200,7
1d	toluène	2	72	59	226,7 t (4,6)	200,2
1e	DME	6	63	54	225,6 t (4,2)	200,1
1f	toluène	2	67	56	217,2 dl	199,4

^a Rendements en produits isolés après chromatographie sur colonne de silice. ^b Valeurs caractéristiques, les déplacements chimiques indiqués pour 1a, b étant ceux de la littérature [14]. ^c Triplet ou doublet par suite du couplage $^3\text{J}_{\text{CCCH}}$.

des 1,4-dithiines puis à des thiophènes fonctionnalisés et la voie B à des thiopyranes condensés. Il sera intéressant d'étudier les facteurs qui peuvent influencer cette orientation et les régiosélectivités de toutes les réactions observées.

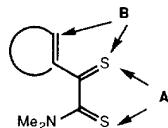


Fig 1

Quelques réactions de cycloaddition [4 + 2] thermique entre des arylthiocétones ou thiénylthiocétones et des diénophiles déficients en électrons ont déjà été publiées dans la littérature [4b]. Nous allons examiner l'éventualité d'un processus analogue B au départ des 1,4-dithiabutadiènes 1 porteurs d'un substituant aryle ou thiényle.

Résultats et discussion

Préparation des α -thioxothioamides 1

Les hétérodiènes 1 sont obtenus à partir des composés acétylés 2 selon un procédé en trois étapes, déjà décrit dans la littérature [14], que nous avons repris et généralisé à de nouveaux exemples (fig 2) :

- chloration des cétones 2 (pinacolone, acétophénones substituées par un groupe électrodonneur ou électro-attracteur, 2-acétylthiophène) par le chlorure de thionyle [15] à la température ambiante. Voss et al ont montré que ce traitement conduit à un mélange de chlorure de sulfényle α -chloré 3 et de trisulfure tétrachloré 4 qu'il n'est pas nécessaire de séparer pour la suite des opérations [14, 16]. Le substituant R ne doit présenter aucun atome d'hydrogène sur le carbone en α du carbonyle.
- addition des composés 3 et 4 sur un large excès de diméthylamine en solution aqueuse. Les α -oxothioamides 5 sont généralement isolés avec d'excellents rendements.
- thionation des dérivés carbonylés 5 par le réactif de Lawesson (LR) dans le toluène ou le DME à reflux [17, 18]. Les α -thioxothioamides attendus 1 sont

purifiés par chromatographie sur colonne de silice. Les déplacements chimiques des carbones des deux groupes thioxo, donnés dans le tableau I, sont en bon accord avec les valeurs précédemment trouvées pour les composés 1a et 1b [14]. Les conformations *s-cis* ou *s-trans* des hétérodiènes 1 et 5 en solution n'ont pas été déterminées.

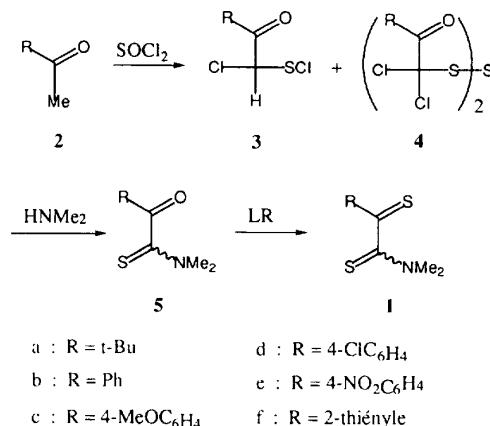


Fig 2

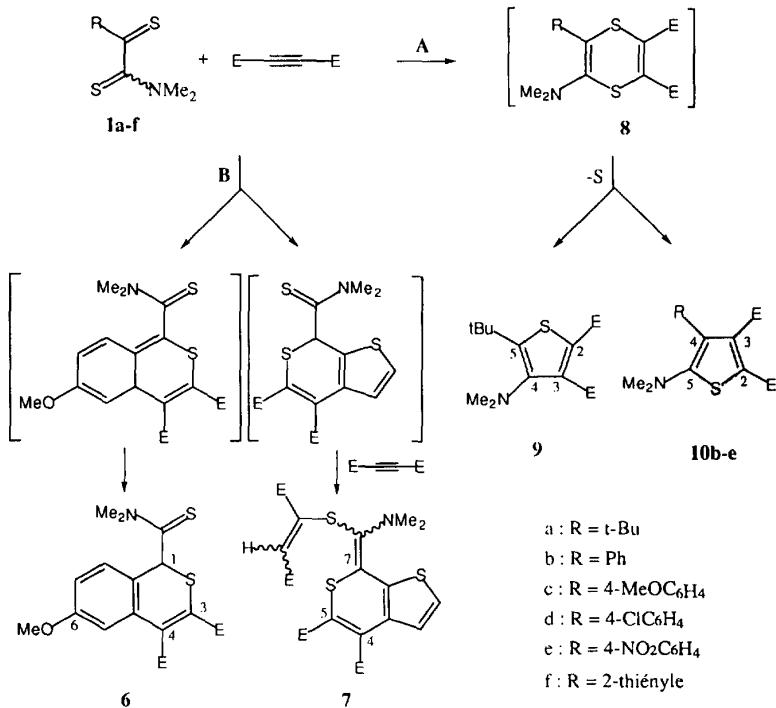
Réactions avec l'acétylénedicarboxylate de méthyle (ACDM)

Nous avons constaté que les composés 1b, d, e réagissent avec l'ACDM à la température ambiante uniquement selon la voie A (tableau II; entrées 2,4,5) alors que les composés 1c, f s'additionnent partiellement (entrée 3) ou exclusivement (entrée 6) selon la voie B dans les mêmes conditions. Le processus B permet d'isoler le benzothiopyrane 6 après aromatisation par prototropie-1,3 ou le thiénothiopyrane 7 qui résulte d'une nouvelle addition de l'ACDM sur la fonction thioamide (fig 3). Plusieurs isomères 7 *cis* et *trans* sont ainsi obtenus. La voie A conduit aux 1,4-dithiines 8 qui ne sont jamais isolées car elles subissent spontanément la perte de soufre pour donner un thiophène. Nous avons vérifié la formation d'un dépôt de soufre dans le milieu réactionnel. Cette décomposition est régiosélective : on obtient uniquement le 4-(diméthyl-

Tableau II. Réactions des α -thioxothioamides **1** avec l'ACDM et le propiolate de méthyle^a.

Entrée	Composés de départ	Conditions ^b	Processus	Produits isolés Rdt %
1	1a , ACDM	64 h, 20 °C	A	9 (59)
2	1b , ACDM	24 h, 20 °C	A	10b (65)
3	1c , ACDM	3 j, 20 °C	A, B	6 (33); 10c (19)
4	1d , ACDM	16 h, 20 °C	A	10d (71)
5	1e , ACDM	3 h, 20 °C	A	10e (82)
6	1f , ACDM	4 h, 20 °C	B	7 (68)
7	1b , Prop Me	21 h, reflux	A,B	11b (30); 15b (18); 15b + 16b (10)
8	1c , Prop Me	16 h, reflux	A,B	11c (60)
9	1d , Prop Me	9 h, reflux	A,B	11d (7); 15d (23); 16d (16) ^d
10	1e , Prop Me	7 j, 20 °C	A	15e (33); 16e (20) ^e
11	1e , Prop Me	24 h, reflux	A	15e (35); 16e (29)
12	1f , Prop Me	3 j, 20 °C	B	12 (56)

^a Les cycloadditions sont effectuées dans un milieu anhydre (1M) en présence d'un excès de diénophile (2 fois la quantité stoechiométrique; 3 fois pour l'entrée 6). Solvant utilisé : MeCN pour les réactions des entrées 7,8,9 et CH₂Cl₂ dans tous les autres cas. ^b Conditions nécessaires pour entraîner la consommation totale de **1**. ^c Rendements après purification des cycloadduits par chromatographie sur colonne et (ou) recristallisation. ^d La réaction conduit également à divers produits non identifiés. ^e L'analyse par RMN ¹H du produit brut de cette réaction révèle la formation de la dithiine **14e** et du thiophène **15e** (38:62) mais les composés **15e** et **16e** sont seulement récupérés après chromatographie.

**Fig 3.** ($E = CO_2Me$).

amino)thiophène-2,3-dicarboxylate de diméthyle **9** au départ du thioamide **1a** ($R = t\text{Bu}$) et les 5-(diméthylamino)thiophènes correspondants **10** au départ des thioamides **1b-e** ($R = \text{aryle}$). Notons l'accélération de la réaction et son orientation vers le processus **A** lorsque le substituant R est électroattracteur ($R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ou $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, entrées 4,5).

Tous ces cycloadduits sont identifiés par leurs caractéristiques spectroscopiques et analytiques décrites

dans la partie expérimentale. En particulier, des effets Overhauser, faibles mais vérifiés 3 fois sur 3 échantillons différents, ont été observés dans les spectres de RMN ¹H des thiophènes **9** et **10e** (fig 4). La possibilité d'un effet analogue n'a pas été examinée avec les autres composés **10** dont les spectres de RMN ¹H et ¹³C (tableau III) présentent de grandes similitudes avec ceux de **10e**. Dans le cas du 4-(diméthylamino)thiophène **9**, l'irradiation à la fréquence de résonance des protons du sub-

Tableau III. Spectres RMN ^{13}C des thiophènes : déplacements chimiques et multiplicités des carbones caractéristiques^{a,b}.

N°	$C-5$	$C-4$	$C-3$	$C-2$	C_{arom}^c
9	157,5 m	145,9 m	140 s	123,6 s	—
10b	161,4 m	120,9 l	142,2 s	112,1 s	134,5 m
10c	161,3 m	120,9 t (3,8) ^d	142,3 s	112 s	126,6 t (7,9) ^d
10d	161,6 m	119,5 t (3) ^d	141,8 s	112,5 s	133 m
10e	162,8 m	118,7 t (3,6) ^d	141,7 s	114,1 s	142,1 t (8) ^d
15b	161,9 m	124,3 dt (4) ^{d,e}	137,5 d (168) ^f	117,7 d (3,8) ^e	136,6 tl (7,1) ^d
15d	162,1 m	123 dt (3,9) ^{d,e}	137d (168) ^f	118,2 d (3,7) ^e	134,9 td (7,6 et 1,8) ^d
15e	163,8 m	121,6 dt (3,9) ^{d,e}	136,4 d (168) ^f	119 d (3,4) ^e	143,2 td (7,9 et 1,8) ^d
16b^g	130,9 td (4,3 et 8,4) ^d	148,2 m	126,1 d (168) ^f	127,7 d (3,4) ^e	133t (7,6) ^d
16d	129,5 (masqué)	148,5 m	126,3 d (169) ^f	128,1 d (3,4) ^e	131,5 t (8) ^d
16e	128,4 td (4,2 et 8,5) ^d	151,7 m	127,7 d (170) ^f	131,8 d (3,3) ^e	141,1 t (8) ^d

^a Spectres effectués à 75,5 MHz (**9**, **10b-10d**) ou à 50,3 MHz (autres cas). ^b Les carbones endocycliques sont numérotés de façon à placer le substituant diméthylamino en position 5 (**10**, **15**) ou 4 (**9**, **16**). ^c Carbone quaternaire aromatique directement lié à l'hétérocycle. ^d $^3J_{\text{CCCH}}$ en Hz. ^e $^2J_{\text{CCH}}$ en Hz. ^f 1J en Hz. ^g Dans un mélange des thiophènes **15b** et **16b**.

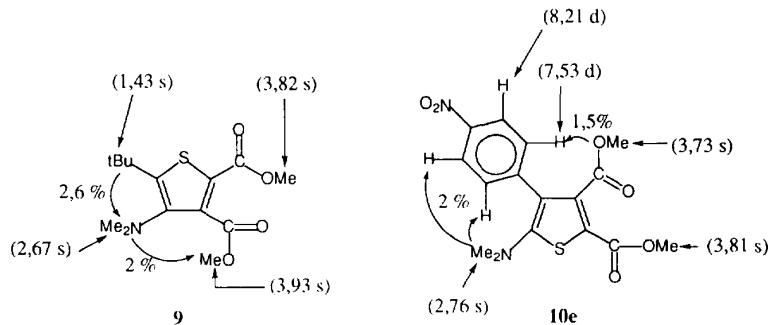


Fig 4. RMN ^1H des thiophènes **9** et **10e** et augmentation de l'intensité des signaux par irradiation sélective (NOEDIFF).

stituant NMe₂ augmente l'intensité du signal attribué à l'un des groupements méthoxycarbonyle (δ 3,93 ppm). Dans le cas du 5-(diméthylamino)thiophène **10e**, une irradiation similaire se traduit uniquement par une modification de l'intensité des signaux aromatiques et une irradiation sélective à 3,73 ppm augmente l'intensité du doublet attribué aux protons *ortho* (δ 7,53 ppm). Les structures **9** et **10e** ainsi établies sont en bon accord avec le déblindage des carbones C-2 et C-4 dans le thiophène **9** porteur du groupe diméthylamino donneur en position 4 (tableau III).

La régression des 1,4-dithiines en thiophènes a déjà été mentionnée dans la littérature mais elle se produit généralement à des températures nettement plus élevées (supérieures à 100 °C) [19]. L'expulsion du soufre S-1 semble facilitée par la présence d'un substituant aryle en position 5 et par celle d'un groupe électroattracteur en position 3. Ces substitutions favoriseraient la formation d'une liaison entre les carbones C-2 et C-6 et conduiraient à un intermédiaire bicyclique instable où un cycle thiirane serait accolé à une entité dipolaire du type ylure de thiocarbonyle [20, 21].

Par un mécanisme analogue, la décomposition des 1,4-dithiines **8b-e** en thiophènes **10** apparaît entièrement gouvernée par la présence sur le carbone-5 du substituant diméthylamino donneur (fig 5). D'une façon plus inattendue, l'élimination du soufre S-4 dans le cycloadduit **8a** se révèle plutôt influencée par la

présence en position 6 du groupement *tert*-butyle dont l'encombrement stérique pourrait contrarier la délocalisation des électrons représentée dans la figure 5.

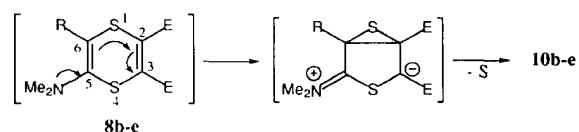


Fig 5. (E = CO₂Me; R est un aryle).

Réactions avec le propiolate de méthyle

Ce diénophile s'est révélé inactif en présence de l' α -thioxothioamide **1a** qui est totalement récupéré après plusieurs jours de reflux dans le dichlorométhane. Les résultats obtenus avec les dérivés **1b-f** traduisent la possibilité des deux modes de cyclisation **A** et **B** selon le motif concerné, dithiabutadiène ou thiabutadiène (fig 6 et tableau II). Les deux processus sont en compétition au départ de **1b-d** (entrées 7-9) mais **1e** et **1f** réagissent uniquement et respectivement suivant les modes **A** et **B**. Comme précédemment, la réaction est nettement orientée vers la voie **A** au départ des composés **1d,e** qui