

**3. Etude dans la série des radicaux hétérocycliques. Partie XV<sup>1)</sup>.  
Décomposition aprotique de l'amino-6-éthyl-2-benzothiazole dans des  
substrats aromatiques et hétéroaromatiques: préparation des mésityl-6- et  
furyl-6-éthyl-2-benzothiazoles, des sels quaternaires et des  
spiropyranes correspondants**

par Gaston Vernin<sup>2)</sup>, Jacky Kister 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

(4.III.77)

---

**Study of heteroaromatic radicals. Part XV<sup>1)</sup>.**

**Aprotic decomposition of 6-amino-2-ethylbenzothiazole in aromatic and heteroaromatic substrates:  
preparation of 6-mesityl- and 6-furyl-2-ethylbenzothiazoles and of the corresponding quaternary  
salts and spiropyranes**

*Summary*

In the presence of excess isopentyl nitrite in aprotic solvent, the 6-amino-2-ethylbenzothiazole leads to 6-aryl- and 6-heteroaryl-2-ethylbenzothiazoles **1** to **14** in *ca.* 20–50% yield (*Scheme 1*, *Table 1*). The 2-ethyl-6-benzothiazolyl radicals generated during these reactions exhibit a weak electrophilic character (*Table 2*).

Preparatively this method has been applied to the synthesis of 6-mesityl- and 6-furyl-2-ethylbenzothiazoles **6** and **7**, which were used to prepare the corresponding quaternary salts **15**, **16** and the spiropyranes **19**, **20** (*Scheme 4*).

---

**1. Introduction.** – Les radicaux éthyl-2-benzothiazolyles-6 libérés au sein de substrats aromatiques et hétéroaromatiques sont susceptibles de conduire à de nouvelles bases benzothiazoliques substituées en position 6 par des groupements aryles et hétéroaryles **1** à **14**; celles-ci peuvent être utilisées pour la synthèse de spiropyranes benzothiazoliques, composés photochromes que nous étudions depuis plusieurs années [2]. La méthode étant générale nous décrirons seulement la synthèse des mésityl-6- et furyl-6-éthyl-2-benzothiazoles **6** et **7**, des sels quaternaires et des spiropyranes correspondants.

Nous avons choisi ces substituants pour les raisons suivantes: d'une part, la méthode de synthèse utilisée impose le choix de substrats symétriques ne donnant qu'un seul produit de substitution (mésitylène, *p*-xylène ...) ou de substrats ayant une position particulièrement réactive vis-à-vis des réactifs homolytiques telle que

<sup>1)</sup> Partie XIV: *cf.* [1].

<sup>2)</sup> Auteur de correspondance.

la position 2 du furanne [3]; d'autre part, *Goetz & Hase* [4] ont trouvé pour les spiropyranes substitués en position 6 par un groupement thiényl-2 un meilleur pouvoir photosensibilisateur que pour leurs homologues phénylés. Ceci confirme l'influence importante des substituants en 6 sur la vitesse de cyclisation de la mérocyanine, forme ouverte colorée obtenue par excitation photonique des spiropyranes [5]. Nous avons donc mesuré par la technique de photolyse éclair [2] [5], les constantes de vitesse de cyclisation des photomérocyanines dérivées des mésityl-6- et furyl-6-éthyl-2-benzothiazoles **6** et **7** et les fonctions thermodynamiques (enthalpie et entropie d'activation) de cette réaction.

**2. Résultats et discussion.** - 2.1. *Décomposition aprotique de l'amino-6-éthyl-2-benzothiazole dans des substrats aromatiques et hétéroaromatiques. Synthèse des mésityl-6- et furyl-6-éthyl-2-benzothiazoles 6 et 7.* Les radicaux éthyl-2-benzothiazolyles-6 sont libérés par décomposition aprotique de l'amine correspondante en présence d'un excès de nitrite d'isopentyle. L'amine est facilement accessible par réduction [6] de l'éthyl-2-nitro-6-benzothiazole. La nitration de l'éthyl-2-benzothiazole [7] fournit principalement l'isomère nitré en 6 qui doit être séparé de 2 isomères représentant environ 25% du total.

Pour les études qualitatives, nous avons décomposé à 80°, l'amine *A* en présence de nitrite d'isopentyle, dans un excès de substrat aromatique ou hétéroaromatique (*cf. Schéma 1* et *Tabl. 1*). La limitation des rendements à 40-50% est liée à la formation d'éthyl-2-benzothiazole par désamination nitreuse de l'amine, à la recombinaison des radicaux éthyl-2-benzothiazolyles-6 et éthyl-2-benzothiazol-

Schéma 1. Aryl-6- et hétéroaryl-6-éthyl-2-benzothiazoles obtenus par décomposition aprotique de l'amino-6-éthyl-2-benzothiazole dans des substrats aromatiques et hétérocycliques.

Dans le cas d'isomères, la position de la substitution est indiquée par (a), (b), (c) par ordre décroissant d'importance

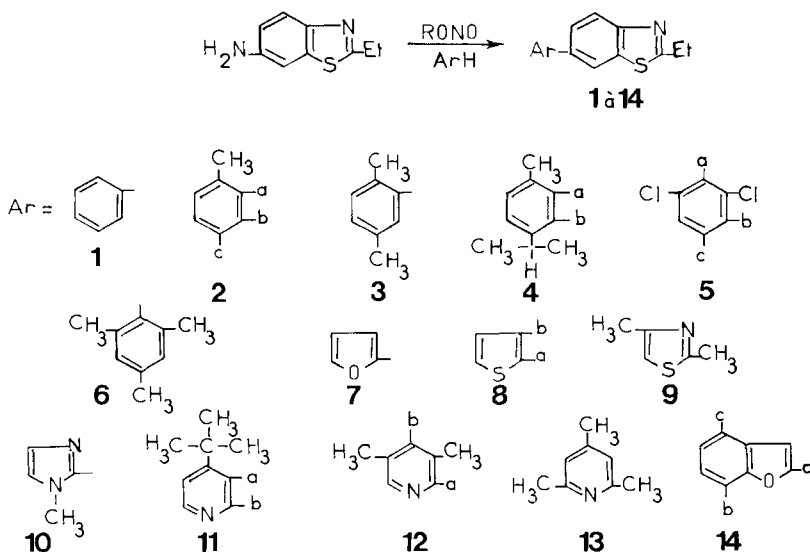


Tableau 1. Aryl-6- et hétéroaryl-6-éthyl-2-benzothiazoles obtenus par décomposition aprotique de l'amino-6-éthyl-2-benzothiazole dans des substrats aromatiques et hétérocycliques

Substrat	Rt. (%) <sup>a)</sup>	Produits (%)
Benzène	50	<b>1</b> (100)
Toluène	55	<b>2a</b> (55), <b>2b</b> + <b>2c</b> (45)
<i>p</i> -Xylène	55	<b>3</b> (100)
<i>p</i> -iPr-toluène	45	<b>4a</b> (70), <b>4b</b> (30)
Dichloro-1,3-benzène	40	<b>5a</b> (45,5), <b>5b</b> (42,5), <b>5c</b> (12)
Mésitylène	40	<b>6</b> (100)
Furanne	42	<b>7</b> (100)
Thiophène	45	<b>8a</b> et <b>8b</b> non séparés
Diméthyl-2,4-thiazole	50	<b>9</b> (100)
<i>N</i> -Méthylimidazole	20	<b>10</b> (100)
<i>t</i> -Butyl-4-pyridine	35	<b>11a</b> (87), <b>11b</b> (13)
Diméthyl-3,5-pyridine	45	<b>12a</b> (60), <b>12b</b> (40)
Triméthyl-2,4,6-pyridine	25	<b>13</b> (100)
Benzo( <i>b</i> )furanne	40	<b>14a</b> (70), <b>14b</b> , <b>14c</b> (30)

<sup>a)</sup> A partir de 1 mmol et déterminé en CG. par la technique de l'étalon interne. Les rendements en produits séparés à partir de 0,1 mol d'amine sont nettement inférieurs.

aminyles-6 libérés par décomposition thermique de l'intermédiaires triazénique [7], de colorants azoïques et de résines.

Les mésityl-6- et furyl-6-éthyl-2-benzothiazoles **6** et **7** ont été obtenus de façon préparative, mais dans les deux cas, les rendements après purification (10 à 20%) sont inférieurs à ceux déterminés par CG. Dans les spectres <sup>1</sup>H-RMN. de ces composés, la position des signaux des protons du groupement éthyle en position 2 est très voisine de celle observée dans la série des éthyl-2-benzothiazoles substitués en 6 [2]. L'identification de ces bases benzothiazoliques substituées en 6a, en outre, été réalisée par CG. en se basant sur l'additivité des incréments d'indice de Kováts [8] de l'éthyl-2-benzothiazole d'une part, des groupements aryle ou hétéroaryle d'autre part. Cette identification a été confirmée dans tous les cas par les spectres de masse. Une des caractéristiques essentielles de ces spectres est l'intensité du pic moléculaire, pic de base dans la plupart des cas, accompagné de (M + 1)<sup>+</sup> et

Schéma 2. Principaux schémas de rupture dans les éthyl-2-benzothiazoles diversement substitués en 6

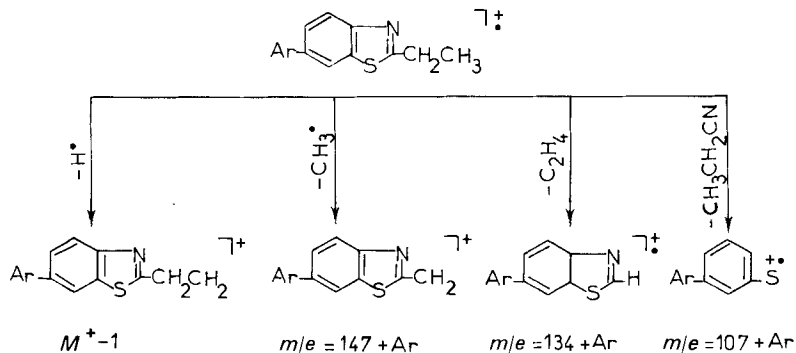


Tableau 2. Réactivités relatives de quelques substrats aromatiques vis-à-vis des radicaux éthyl-2-benzothiazolyles-6.

Substrats	Réactivité relative au benzène <sup>a)</sup>
Toluène	2,5
<i>p</i> -Xylène	4,0
Mésitylène	3,1
Dichloro-1,3-benzène <sup>b)</sup>	1,5

<sup>a)</sup> Les réactivités relatives sont calculées (CG.: OV 1, 220°) en faisant le rapport des quantités de produits de substitution sur le substrat à étudier et sur le benzène pris comme témoin.

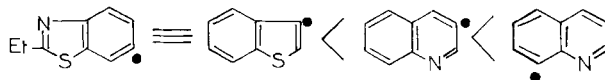
<sup>b)</sup> La valeur correspondante obtenue avec le radical phényle est K = 2,3.

(M + 2)<sup>+</sup> caractéristiques des isotopes <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N et <sup>34</sup>S. Parmi les fragments du cycle benzothiazolique [9], M<sup>+</sup> – H, M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>, M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> et M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CN sont les plus courants (*cf. Schéma 2*). Le dernier, correspondant à la rupture classique du cycle suivant 1–2 et 3–4, est très faible par rapport à celui observé en série thiazolique [10]. Dans le cas d'isomères (*cf. Schéma 1*) dont les spectres de masse sont très semblables (**4a**, **4b** par ex.), la position de la substitution est déterminée en se basant d'une part sur les temps de rétention en CG. (*o* < *m* < *p*) et d'autre part, sur les indices de valence libre. Ainsi, en série aromatique [11], l'indice de valence libre à la position *ortho* est pratiquement toujours le plus élevé (en l'absence d'encombrement stérique important). Il en est de même en série hétérocyclique [12] pour la position adjacente aux hétéroatomes O > S > N.

2.2. *Polarité des radicaux éthyl-2-benzothiazolyles-6*. Afin d'étudier le caractère polaire des radicaux éthyl-2-benzothiazolyles-6, nous avons appliqué la méthode compétitive et mesuré les réactivités relatives au benzène de substrats choisis pour leur caractère électron-donneur (toluène, *p*-xylène, mésitylène), ou électron-attracteur (dichloro-1,3-benzène).

Les résultats du *Tableau 2* montrent que ces radicaux ont un caractère électrophile faible mais net qui les apparente aux radicaux benzo(*b*)thiényles-3 [13]. Ce caractère électrophile est plus faible que celui observé avec les radicaux benzothiazolyles-2 [14] et *a fortiori* avec les radicaux quinolyles-3 et -8 [15]. De plus, avec le toluène et le dichloro-1,3-benzène, l'identité des pourcentages en isomères *ortho* obtenus d'une part avec les radicaux phényles et d'autre part, avec les radicaux éthyl-2-benzothiazolyles-6, montre que ces derniers ne présentent pas d'effet stérique particulier.

Schéma 3. Caractère électrophile croissant de radicaux hétérocycliques condensés



2.3. *Sels de benzothiazolium 15 et 16*. La quaternisation de l'éthyl-2-furyl-6-benzothiazole (**7**) a été réalisée avec le tosylate de méthyle, soit par fusion en ampoule scellée, soit par fusion sans solvant; dans le cas de l'éthyl-2-mésityl-6-benzothiazole (**6**), l'iode de méthyle s'est révélé un meilleur réactif. Les spectres

UV. des produits obtenus présentent les caractéristiques générales des sels de benzo-thiazolium [2]. Dans les spectres RMN. de **15** et **16**, les déplacements chimiques des protons du groupe éthyle en 2 et du méthyle de l'ammonium quaternaire traduisent une influence négligeable des groupements mésityle et furyle, par comparaison avec l'iodure de méthyl-3-benzothiazolium. Cette similitude de comportement se retrouve encore dans les constantes de vitesse de quaternisation par l'iodure de méthyle, déterminées pour les composés **6** et **7** par conductimétrie dans l'acétone, par rapport à l'éthyl-2-benzothiazole: elles ont été trouvées égales respectivement à 2,1 et 1,7 ( $\pm 0,7$  près). Cette faible précision tient à la présence d'impuretés ioniques dues à la filtration sur silice ou sur alumine.

De même, les vitesses de déquaternisation de **15** et **16** par rapport à celle de l'iodure d'éthyl-2-méthyl-3-benzothiazolium (mesurées à 150° en présence de triphénylphosphine dans le DMF [16]) sont particulièrement rapides puisque la disparition du signal à 4,34 ppm (N-CH<sub>3</sub>) en <sup>1</sup>H-RMN. est totale au bout de 5 min; ces vitesses, voisines de l'unité ( $k_{150^\circ} \simeq 0.8$ ) traduisent encore la faible influence des substituants mésityle-6 et furyle-6 sur l'azote nucléaire.

**2.4. Synthèse de spiropyranes.** Malgré de grandes variations dans les conditions expérimentales, le mésityl-6-spiropyranne **19** n'a été obtenu qu'avec un rendement faible (15%), par réaction du sel quaternaire **15** avec la nitro-5-*o*-vanilline en présence de pipéridine. Nous nous sommes également orientés vers la préparation de l'anhydrobase intermédiaire **17**. Ces composés sont habituellement obtenus par arrachement d'un proton sur un carbone en *a* du cycle, à l'aide d'une base [17] [18]: les résultats avec la pipéridine et la triéthylamine ont été peu satisfaisants et l'action de la potasse à chaud, en solution hydroalcoolique conduit à une dégradation du cycle benzothiazolique [19]. Finalement, l'utilisation du méthylate de sodium en solution méthanolique, proposée par *Alt* [20] pour la synthèse du benzylidène-2-méthyl-3-benzothiazole, nous a permis d'obtenir l'anhydrobase **17**. Son spectre <sup>1</sup>H-RMN. est conforme à ceux des anhydrobases benzothiazoliques [17] [21]. Mais, il n'y a pas eu cyclisation de l'anhydrobase **17** en spiropyranne **19** par chauffage à reflux prolongé avec une solution alcoolique de nitro-5-*o*-vanilline, vraisemblablement par suite de phénomène d'association intermoléculaire.

Dans des conditions identiques à celles utilisées pour le composé mésitylé, nous avons obtenu le furyl-6-spiropyranne **20** avec un rendement de 54%. Sa structure fermée a été établie par <sup>1</sup>H-RMN. et confirmée par IR. En effet, on ne retrouve pas dans ce spectre, les bandes caractéristiques des mérocyanines [22].

**2.5. Paramètres d'activation.** Aucun paramètre de la recyclisation thermique de la mérocyanine correspondant au spiropyranne **19** n'a pu être mesuré par photolyse éclair, la réaction d'ouverture photochimique étant trop lente. Par contre, la mérocyanine obtenue par ouverture photochimique du spiropyranne **20** a une constante de cyclisation thermique  $k = 12,49$  à 25° dans le toluène. Les paramètres d'activation sont respectivement:  $\Delta H^\ddagger = 21,2$  Kcal/mol et  $\Delta S^\ddagger = 18$  u.e. [2]. Ces valeurs, comparées à celles obtenues avec le spiropyranne benzothiazolinique **21** porteur d'un méthoxy en 6' et d'un phénoxy en 3, toutes choses égales par ailleurs ( $k_{25^\circ} = 2,35 \cdot 10^{-3}$  et  $\lambda_{\max} = 630$  nm dans le toluène) montrent le faible intérêt de la substitution en 6' par un groupement furyle ou mésityle aussi bien sur la colorabilité de la mérocyanine que sur la constante thermique de recyclisation.

En conclusion, les vitesses de quaternisation des bases benzothiazoliques étudiées ou de déquaternisation de leurs sels de benzothiazolium, de même que les constantes de cyclisation thermique des mérocyanines correspondantes, montrent la très faible influence des substituants aryle et hétéroaryle en position 6 sur la réactivité de l'azote nucléaire du cycle benzothiazolique.

Nous remercions le Dr. R. Gallo pour d'utiles discussions et la mesure des constantes de vitesse de quaternisation, Mmes M. C. Charlot, G. Vernin et R. M. Zamkotsian pour leur collaboration technique.

### Partie expérimentale

**Généralités.** Les produits suivants: (*Prolabo*) benzène, toluène, *p*-xylène, *p*-isopropyltoluène et mésitylène, (*Fluka*) furanne, thiophène, *N*-méthylimidazole, *t*-butyl-4-pyridine, triméthyl-2,4,6-pyridine, (*Merck*) diméthyl-3,5-pyridine et benzofuranne ont été utilisés tels quels. Le diméthyl-2,4-thiazole a été obtenu par condensation de la bromoacétone sur le thioacétamide [23].

**CCM.**: les plaques de silice *Merck* HF 254 + 366 ont été éluées avec le benzène seul ou additionné de 10% d'acétate d'éthyle. **CG.**: les analyses ont été réalisées sur un appareil à ionisation de flamme *Intersmat* IGC 15 équipé d'un intégrateur digital *Vidar-Autolab*, avec les colonnes suivantes: SE 30 à 10% (A) et OV 1 à 5% (B) (1,50 à 2,0 m, Chromosorb W AW HMDS 60/80 mesh), détecteur et injecteur 250°, colonnes 200 à 240°, gaz vecteur N<sub>2</sub>/He, débit 20 ml min<sup>-1</sup>. Quelques volumes de rétention relatifs des produits obtenus sont rassemblés dans le *Tableau 3*. **Couplage CG./SM.**: l'appareil est un *Varian Mat 111* à 80 eV couplé avec un chromatographe *Varian Aerograph 1400*: colonne SE 30 3%, 1,50 m sur Varaport 60/80 mesh; programmation 200 à 250° en 6°/min, injecteur 280°, interface 200°; débit 10 ml min<sup>-1</sup>. Les principaux fragments résultant de l'ionisation des aryl-6- et hétéroaryl-6-benzothiazoles sont rassemblés dans le *Tableau 3*. Les spectres UV. ( $\lambda_{\text{max}}$ , épaulement, nm( $\epsilon$ )) ont été enregistrés à l'aide d'un appareil *Cary 14*. Les spectres <sup>1</sup>H-RMN. ont été effectués sur des appareils *Varian HA 100*, XL 100 ou *Perkin Elmer R 32*, le TMS étant utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm et les constantes de couplage *J* en Hz; les abréviations utilisées sont les suivantes: *s*(singulet), *d*(doublet), *d*×*d*(doublet dédoublé), *t*(triplet), *q*(quadruplet), *m*(multiplet).

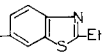
**1. Benzothiazoloylation.** - La solution de 1 mmol (= 0,2 g) d'amino-6-éthyl-2-benzothiazole et de 2 mmol de nitrite d'isopentyle dans 0,1 mol de substrat aromatique ou hétéroaromatique est portée pendant 30 min à une température voisine de la température d'ébullition du substrat ou 24 h à température ambiante dans le cas du furanne. Le substrat en excès est ensuite éliminé sous vide et le résidu soumis aux analyses (CCM., CG. et CG./SM.). Dans certains cas, la base benzothiazolique est séparée par chromatographie sur colonne de silice PF 254 + 366 (20 g) éluée avec éther de pétrole/benzène 4:1.

**Réactions compétitives.** Le mode opératoire est identique au précédent, mais on opère 3 h à 80° en présence d'un mélange équimolaire de substrats aromatiques (toluène, *p*-xylène, mésitylène ou dichloro-1,3-benzène) et de benzène.

**2. Synthèses.** - *Ethyl-2-mésityl-6-benzothiazole (6)*. A 0,142 mol (25 g) d'amino-6-éthyl-2-benzothiazole dans 4 mol (480 g) de mésitylène, on ajoute sous agitation 0,3 mol (35 g) de nitrite d'isopentyle. Le mélange est maintenu sous agitation 24 h à température ambiante puis 1 h à 80°. Le substrat en excès et les produits volatils sont ensuite éliminés sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le résidu pâteux est extrait à l'éther et séché (MgSO<sub>4</sub>). Le chlorhydrate de la base est ensuite obtenu en faisant barboter HCl gazeux pendant 15 min dans la solution étherée. Le solide formé est filtré, repris à l'eau et neutralisé par une solution ammoniacale diluée. La base libre est extraite à l'éther. Après évaporation de l'éther, l'huile rouge est chromatographiée sur une colonne d'alumine basique (60 g) éluée avec éther de pétrole/benzène 9:1. Après évaporation du solvant, on obtient une masse pâteuse orangée; **6** cristallise au cours du temps. **Rt.**: 10 à 15%, **F.**: 72-74°. **CCM.**: **Rf**=0,36 (benzène/AcOEt 9:1). - **UV.** (éthanol): 215 ( $\epsilon$ , 7395), 258 (16084), 294 ( $\epsilon$ , 2218); (CHCl<sub>3</sub>): 260 (14206), 295,5 ( $\epsilon$ , 2161). - **<sup>1</sup>H-RMN.** (HA 100, CDCl<sub>3</sub>): 7,98 (*d*, *J*=9, H(4)), 7,56 (*d*, *J*=2,5, H(7)), 7,18 (*d*×*d*, *J*=2,5 et 9, H(5)), 6,90 (*s*, 2 H arom.), 3,13 (*q*, *J*=7,5, CH<sub>2</sub>), 2,30 (*s*, CH<sub>3</sub>' mésityle), 1,98 (*s*, 2 CH<sub>3</sub>" mésityle), 1,47 (*t*, *J*=7,5, CH<sub>3</sub>); (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 2,81 (*q*, *J*=7,5, 2 H), 2,26 (*s*, 1 CH<sub>3</sub> mésityle), 2,02 (*s*, 2 CH<sub>3</sub> mésityle), 1,22 (*t*, *J*=7,5, CH<sub>3</sub>). - **SM.**: (cf. *Tabl. 3*).

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NS (281) Calc. C 76,86 H 6,76 N 4,98% Tr. C 76,5 H 6,82 N 4,8%

Tableau 3. Volumes de rétention relatifs ( $a_r$ ) et spectres de masse des aryl-6- et hétéroaryl-6-éthyl-2-benzothiazoles

Substituant en position 6 	CG. ( $a_r$ ) <sup>a)</sup>		Spectres de masse <sup>b)</sup> Principaux fragments ( $m/e$ ), intensité relative (%)
	SE 30	OV 1	
H	0,4	–	165 (5), 164 (11), 163 (62), 162 (100), 148 (13), 109 (18), 108 (10), 69 (13), 58 (9), 45 (11)
NH <sub>2</sub>	1,0	–	180 (6), 179 (20), 178 (95), 177 (100), 163 (15), 150 (10), 119 (10), 96 (15)
Phényle 1	3,0	3,8	241 (6), 240 (18), 239 (100), 238 (10), 210 (9), 184 (16), 183 (15), 139 (20)
Me-2- <i>i</i> Pr-5-phényle 4b	4,9	6,3	297 (5), 296 (14), 295 (60), 294 (8), 280 (100), 265 (13), 225 (5), 192 (8), 140 (15), 138 (8)
Me-3- <i>i</i> Pr-6-phényle 4a	4,0	5,2	297 (3), 295 (50), 294 (7), 280 (100), 265 (26), 225 (12), 192 (15)
TriMe-2,4,6-phényle 6	3,8	5,0	283 (8), 282 (24), 281 (100), 280 (40), 266 (40), 211 (10), 193 (22), 179 (8), 178 (10)
Furyle-2 7	1,8	2,3	231 (8), 230 (22), 229 (100), 228 (64), 214 (42), 200 (10), 114 (14)
Thiényle-2 8	3,1	4,0	247 (12), 246 (20), 245 (100), 244 (70), 230 (34), 197 (12), 196 (8), 122 (16), 95 (8)
DiMe-2,4-thiazolyle-5 9	4,0	–	276 (12), 275 (18), 274 (100), 273 (18), 259 (8), 233 (44), 232 (20), 218 (24), 200 (18), 116 (8), 69 (8), 44 (10)
<i>N</i> -Me-imidazolyle-2 10	4,5	–	245 (8), 244 (22), 243 (95), 242 (100), 227 (26), 188 (10), 187 (14)
<i>t</i> -Bu-4-pyridyle-2 11b	8,0	–	298 (8), 297 (22), 296 (100), 295 (30), 281 (70), 240 (12), 140 (22), 126 (18)
<i>t</i> -Bu-4-pyridyle-3 11a	6,9	–	298 (7), 297 (24), 296 (100), 295 (35), 281 (29), 268 (13), 267 (14), 166 (15), 243 (24), 242 (26), 241 (60), 226 (15), 211 (12), 82 (18), 44 (40)
DiMe-3,5-pyridyle-2 12a	5,3	–	270 (5), 269 (14), 268 (60), 267 (100), 252 (11)
DiMe-3,5-pyridyle-4 12b	4,1	–	270 (6), 269 (21), 268 (100), 267 (66), 253 (13), 235 (13), 213 (11), 180 (15)
TriMe-2,4,6-pyridyle-3 13	3,6	–	284 (6), 283 (20), 282 (100), 281 (56), 267 (17,5), 194 (10)
Benzo( <i>b</i> )furyle-2 14a	–	–	281 (7,5), 280 (20), 279 (100), 278 (55), 264 (18), 139 (5)
DiMe-2,5-phényle 3	–	5,56	
<i>o</i> -tolyle 2a	–	3,65	
<i>m</i> - et <i>p</i> -tolyle 2b, 2c	–	4,9	
DiCl-2,6-phényle 5a	–	5,9	
DiCl-2,4-phényle 5b	–	7,0	
DiCl-3,5-phényle 5c	–	9,3	

<sup>a)</sup> ( $a_r$ ) est relatif à l'amino-6-éthyl-2-benzothiazole dont le temps de rétention sur la colonne de SE 30 à 220° est de 110 sec. Sur la colonne OV 1 les temps de rétention sont relatifs au diphenyle ( $t_R$  diphenyle à 220°: 60 sec).

<sup>b)</sup> Les pics moléculaires et les pics de base sont en italique.

**Ethyl-2-furyl-6-benzothiazole (7).** A 0,084 mol (15 g) d'amino-6-éthyl-2-benzothiazole dans 5 mol (320 g) de furane, on ajoute 0,15 mol (1,7 g) de nitrite d'isopentyle et on laisse 3 jours sous agitation à température ordinaire. Le furane en excès est éliminé sous pression réduite à l'évaporateur rotatif et l'huile rouge restante est extraite au benzène. La solution benzénique est chromatographiée sur une colonne de silice *Merck* PF 254+366 éluée au benzène. On obtient 3 g de 7 pur qui cristallise à froid: Rt. 20%, F. 16-18°. CCM.: Rf=0,20 (benzène) tache jaunissant à l'air. CG. (B, 220°): indice de Kováts I=2100. - UV. (éthanol): 205 (16778), 216 (15914), 232 (é, 11103), 254 (9129), 247 (9499), 305 (16408), 320 (é, 11596); (CHCl<sub>3</sub>): 249 (9869), 255 (9047), 298 (é, 15627), 307 (17477), 321 (é, 12131). - <sup>1</sup>H-RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 8,10 (d, J<sub>7,5</sub>=2,5, H(7')), 7,94 (d, J<sub>4,5</sub>=9, H(4')), 7,60 (d×d, J<sub>4',5'</sub>=9, J<sub>7',5'</sub>=2,5, H(5')), 7,47 (d, J<sub>4'',5''</sub>=2, H(5'')), 6,66 (d, J<sub>3'',4''</sub>=3, H(3'')), 6,48 (d×d, J<sub>3',4'</sub>=3, J<sub>4'',5''</sub>=2, H(4'')), 3,12 (q, J=7,5, CH<sub>2</sub>), 1,47 (t, J=7,5, CH<sub>3</sub>); (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 8,02 (d, J=2,5, H(7')), 7,99 (d, J=9, H(4')), 7,62 (d×d, J=9, H(5')), 7,22 (d, J=2, H(5'')), 6,44 (d, J=3, H(3'')), 6,24 (d×d, J=2 et 3, H(4'')), 2,82 (q, J=7,5, CH<sub>2</sub>), 1,24 (t, J=7,5, CH<sub>3</sub>). - SM.: (cf. Tabl. 3).

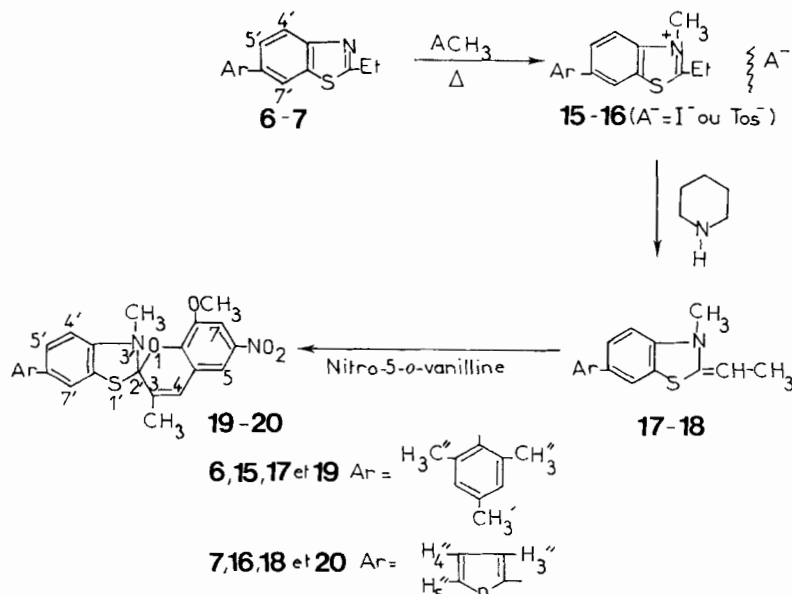
C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NOS (229) Calc. C 68,12 H 4,80 N 6,11% Tr. C 68,0 H 4,75 N 5,9%

**Sel quaternaire 16.** A 5 mmol (1,14 g) de 7, on ajoute 6 mmol (1,11 g) de tosylate de méthyle et on laisse 24 h à 140°. Le résidu est ensuite repris à chaud au benzène et dissous dans l'éthanol. La solution éthanolique est rapidement chromatographiée sur une colonne de silice *Merck* PF 254+366 (20 g) éluée à l'éthanol (200 ml). Après évaporation de l'éthanol, 16 qui cristallise partiellement est lavé à l'acétone, filtré et séché. Rt.: 45 à 50%. F. ≥ 260°. - UV. (éthanol): 219,5 (24292), 227 (é), 270,5 (13664), 293 (é), 309 (é), 335 (7591). - <sup>1</sup>H-RMN.: 8,40 (d, J<sub>7',5'</sub>=2, H(7')), 8,22 (d×d, J<sub>4',5'</sub>=9, H(5')), 8,0 (d, J<sub>4',5'</sub>=9, H(4')), 7,82 et 7,30 (d, J=9, 4 H arom. TsO<sup>-</sup>), 7,60 (d, J<sub>4'',5''</sub>=2, H(5'')), 6,96 (d, J<sub>3'',4''</sub>=3, H(3'')), 6,60 (d×d, J=2 et 3, H(4'')), 4,32 (s, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3,52 (q, J=7,5, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2,42 (s, CH<sub>3</sub> TsO<sup>-</sup>), 1,72 (t, J=7,5, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (415) Calc. C 60,70 H 5,06 N 3,37% Tr. C 60,5 H 4,95 N 3,4%

**Sel quaternaire 15.** On fait réagir en ampoule scellée à 140° pendant 48 h 0,04 mol (≈ 0,7 g) d'iodeure de méthyle avec 0,00236 mol (1 g) de 6. Le résidu repris à l'acétone donne le sel quaternaire

Schéma 4. Synthèse de spiropyrannes à partir de bases benzothiazoliques





**15.** Rt.: 65%. F.  $\approx 260^\circ$  (banc de Koffler). – UV. (éthanol): 215 ( $5,64 \cdot 10^4$ ), 241 ( $1,7 \cdot 10^4$ ), 292,5 ( $9,87 \cdot 10^3$ ). –  $^1\text{H-RMN}$ . (HA 100, TFA): 8,2–7,6 (*m*, H(4'), H(5'), H(7')), 7,0 (*s*, 2 H arom. mésityle), 4,34 (*s*,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 3,56 (*q*,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2,22 (*s*, 1  $\text{CH}_3$  mésityle), 1,95 (*s*, 2  $\text{CH}_3$  mésityle), 1,70 (*t*,  $J=0,6$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) (cf. Schéma 4).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$  (423) Calc. C 53,9 H 5,2 N 3,30% Tr. C 53,6 H 5,1 N 3,20%

**Anhydrobase 17.** A la solution de 10 mmol de **15** dans 10 ml de méthanol anhydre refroidie par un bain de glace, on ajoute sous agitation et goutte à goutte 10 mmol de méthylate de sodium dans 10 ml de méthanol. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 3 h puis l'anhydrobase **17** précipitée en très faible quantité par addition d'eau distillée (20 ml) est lavée à l'éthanol et séchée. Rt.  $\approx 10\%$ . F.  $290 \pm 10^\circ$ . – UV. (spectre qualitatif dans l'éthanol): 216, 250, 290 ( $\epsilon$ ), 317 ( $\epsilon$ ) et 343. –  $^1\text{H-RMN}$ . (A 60,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,70–6,75 (*m*, 5 H), 4,16 (*s*,  $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{}$ ), 3,48 (*s*,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 2,30 (*s*, 1  $\text{CH}_3$  mésityle), 2,0 (*s*, 2  $\text{CH}_3$  mésityle), 1,80 (*s*,  $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{}$ ). Des essais de condensation de l'anhydrobase **17** avec la nitro-5-*o*-vanilline, plusieurs heures à reflux dans le toluène, se sont soldés par des échecs.

**Spiropyranne 19.** On porte 3 h à reflux 0,44 mmol de **15** et 0,44 mmol de nitro-5-*o*-vanilline en solution éthanolique (25 ml) en présence de 0,5 mmol de pipéridine. Après élimination sous vide de l'éthanol, on laisse une nuit à  $0^\circ$ . Le précipité marron-orangé de **19** est ensuite filtré et séché. Rt.: 15%, F.  $132^\circ$ . – UV. spectre qualitatif (éthanol): 221, 232 ( $\epsilon$ ), 256, 314, 339; ( $\text{CDCl}_3$ ): 257, 316, 240. – IR. (KBr): 1340 ( $\text{NO}_2$ ), 1245 ( $\text{C}-\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-RMN}$ . (A 60,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,08 (*s*, H(5') aromatique de la partie pyranique), 7,72 (*s*, H(7) aromatique de la partie pyranique), 6,74 (*q*,  $J=1,3$ , H(4') vinylique de la partie pyranique), 7,70–6,33 (*m*, 3 H benzothiazolique + 2 H mésityle<sup>4</sup>), 3,82 (*s*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,03 (*s*,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 2,23 (*s*, 1  $\text{CH}_3$  mésityle), 2,12 (*d*,  $J=1,3$ , 1  $\text{CH}_3$  en 3 de la partie pyranique), 2,02 (*s*, 2  $\text{CH}_3$  mésityle) (cf. Schéma 4).

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (474) Calc. C 68,35 H 5,48 N 5,90% Tr. C 68,05 H 5,57 N 5,83%

**Spiropyranne 20.** A 1 mmol de **16** dans 20 ml d'éthanol, on ajoute 1 mmol de nitro-5-*o*-vanilline et 1 mmol de pipéridine et porte 1 h à reflux sous agitation. Le précipité orangé de **20** obtenu après refroidissement est filtré et séché. Rt.: 54%. F.  $163^\circ$ . – UV. spectre qualitatif (éthanol): 252, 295, 366 ( $\epsilon$ ), 355 ( $\epsilon$ ); ( $\text{CHCl}_3$ ): 258 (34551), 300 (26639), 334 ( $\epsilon$ ), 354 ( $\epsilon$ ). –  $^1\text{H-RMN}$ . (XL 100,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>4</sup> partie benzothiazolique: 7,65 (*d*,  $J=1,3$ , H(7')), 7,45 (*d*  $\times$  *d*,  $J=1,3$  et 7,5, H(5')), 6,65 (*d*,  $J=7,5$ , H(4'))); partie pyranique: 7,66 (*s*, H(5) arom.), 6,60 (*q*,  $J=1,3$ , H(4) vinylique); partie furylique: 7,44 (*d*, H(5'')), 6,46 (*d*  $\times$  *d*, H(3'')), 6,42 (*d*, H(4'')); divers: 3,82 (*s*,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,08 (*s*,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 2,08 (*d*,  $J=1,3$ ,  $\text{CH}_3$  vinylique de la partie pyranique).

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (422) Calc. C 62,55 H 4,26 N 6,63% Tr. C 62,5 H 4,3 N 6,75%

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. Vernin, C. Siv, S. Treppendahl & J. Metzger, Helv. 59, 1705 (1976); G. Vernin, Bull. Soc. chim. France 1976, 1257.
- [2] R. Guglielmetti, E. Pretelli & J. Metzger, Bull. Soc. chim. France 1967, 2812; A. Samat, R. Guglielmetti & J. Metzger, Helv. 55, 1782 (1972); R. Guglielmetti, Thèse Marseille 1967; A. Samat, Thèse Marseille 1973; J. Kister, Thèse Marseille 1974.
- [3] L. Benati, N. La Barba, M. Tiecco & A. Tundo, J. chem. Soc. B, 1969, 1253.
- [4] J. Goetze & M. Hase, Agfa A.G. Ger. Pat. 1053309, Appl. 28 Mars 1957.
- [5] J. Kister, A. Blanc, E. Davin & J. Metzger, Bull. Soc. chim. France 1975, 2297; A. Samat, J. Kister, F. Garnier, J. Metzger & R. Guglielmetti, Bull. Soc. chim. France 1975, 2627.

<sup>3</sup>) Ces deux bandes sont caractéristiques de la forme fermée spiropyranique alors que la forme ouverte est caractérisée par les bandes entre 1200–1300 ( $\text{C}-\text{O}$ ) et 1290 ( $\text{NO}_2$ ) [22].

<sup>4</sup>) L'attribution des protons du massif entre 7,7 et 6,40 a été effectuée lors de l'étude complète d'une série de 17 spiropyranes benzothiazoliques [2]. La numérotation est celle du Ring Index.

- [6] I.K. Ushenko & L.I. Chovnick, *Ž. obšč. Chim.* 30, 2658 (1960), Chem. Abstr. 55, 11851c (1961); J.S. Buck & N.S. Ide, 'Organic Synthesis' Coll, Vol. 2, 130 (1943); R.M. Gitina, A.L. Prokhoda, I.P. Yudina, Y.L. Zaitseva & V.A. Krongauz, *Chimya. Geterot. Soedin.* 12, 1639 (1973); Chem. Abstr. 81, 50073u (1974).
- [7] G. Vernin, C. Siv, J. Metzger & C. Párkányi, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. 284, C, 253 (1977); G. Vernin, H.J.M. Dou & J. Metzger, *Bull. Soc. chim. France* 1974, 1079.
- [8] E. Kováts, *Helv.* 41, 1915 (1958).
- [9] B.M. Millard & A.F. Temple, 'Org. Mass. Spectrom.' 1, 285 (1968); G. Salmona, R. Guglielmetti & E.J. Vincent, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. 271, C, 1416 (1970).
- [10] G. Vernin & J. Metzger, *J. Chim. physique* 6, 865 (1974).
- [11] C. Sandorfy, *Bull. Soc. chim. France* 1949, 615; G. Williams, 'Homolytic Aromatic Substitution', Pergamon Press London 1960.
- [12] G. Vernin, H.J.M. Dou & J. Metzger, *Bull. Soc. chim. France* 1972, 1173 et réf. citées.
- [13] L. Benati, G. Marielli, P. Spagnolo & M. Tiecco, *J. chem. Soc. B*, 1969, 472.
- [14] G. Vernin, R. Jauffred, C. Ricard, H.J.M. Dou & J. Metzger, *J. chem. Soc. Perkin II* 1972, 1145.
- [15] P. Hassanaly, G. Vernin, H.J.M. Dou & J. Metzger, *J. heteroc. Chemistry* 12, 703 (1975).
- [16] U. Berg, R. Gallo & J. Metzger, *J. org. Chemistry* 41, 21 (1976).
- [17] J. Carrière, A. Samat & R. Guglielmetti, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. 274, C, 2004 (1972).
- [18] A.J. Kipriano & A.A. Shulezhko, *Ž. obšč. Chim.* 2, 1852 (1966), Chem. Abstr. 66, 47297e (1967).
- [19] M. Vorsanger, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 2124.
- [20] G.H. Alt, *J. org. Chemistry* 33, 2858 (1968).
- [21] J. Metzger, H. Larivé, E.J. Vincent & R. Dennilaule, *J. Chim. physique* 61, 944 (1963).
- [22] M. Guliano, G. Mille, J. Chouteau, J. Kister & J. Metzger, *Analytica chimica Acta* 93, 33 (1977).
- [23] R.P. Kurkijy & E.V. Brown, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 5778 (1952).

#### 4. <sup>13</sup>C-NMR. Analysis of Dihydrogranaticin Methyl Ester. A Case of Mixed Biogenesis<sup>1)</sup>

by Alberto Arnone, Lorenzo Camarda, Rosanna Cardillo, Giovanni Fronza, Lucio Merlini<sup>2)</sup>,  
Rosanna Mondelli<sup>3)</sup> and Gianluca Nasini

Istituto di Chimica del Politecnico, 20133 Milano, Italy<sup>4)</sup>

and Jan St. Pyrek

Institut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, Poland

(26.IX.78)

---

#### Summary

The <sup>13</sup>C-NMR. spectrum of dihydrogranaticin methyl ester has been completely analysed. Feeding experiments of CH<sub>3</sub> <sup>13</sup>COONa to a culture of *Streptomyces olivaceus* have shown that only a sixteen carbon moiety of the antibiotic granaticin is of polyketide origin, thus confirming the hypothesis of a mixed biogenesis for this natural substance.

---

<sup>1)</sup> Part V of a series on <sup>13</sup>C-NMR. Spectroscopy of Natural Substances. For Part IV see [1].

<sup>2)</sup> Istituto di Biochimica Generale, Università di Milano.

<sup>3)</sup> To whom correspondence should be addressed.

<sup>4)</sup> Centro di Studio del C.N.R. per le Sostanze Organiche Naturali.