Structure et propriétés chimiques de la «base méthylène» dérivée du 2-méthyl benzothiazole

Par H. LARIVE et R. DENNILAULER

Laboratoires de Recherches de Chimie Organique, Kodak-Pathé, Vincennes
(Communication nº 2096 V des Laboratoires de Recherches Kodak)

Résumé

Suivant les conditions opératoires, les sels quaternaires du 2-alcoyl benzothiazole sont susceptibles de conduire à des aminothiophénols acétylés par ouverture hydrolytique du cycle ou à des bases 2-alcoylidène par perte de l'ion et d'un proton fixé sur le carbone alpha contigu à l'atome d'azote. Ces bases sont d'ailleurs accessibles par cyclisation directe à partir d'aminothiophénols substitués.

La configuration moléculaire attribuée jusqu'ici à la base méthylène pour expliquer l'anomalie de sa masse moléculaire, est vraisemblablement erronée. Par des moyens physiques et chimiques, il a été établi qu'elle ne pouvait pas correspondre à celle du dimère cyclo-butanique communément admise. Une configuration dissymétrique permet de rendre compte des propriétés chimiques observées : addition sur la double liaison, réactivité de l'hydrogène méthinique, ouverture du cycle benzothiazoline. Elle permet également d'interpréter les réactions de formation de colorants notamment ceux qui appartiennent aux cyanines triméthiniques et mérocyanines substituées en méso qui, jusqu'à maintenant, n'avaient pas été explicitées.

Summary

Depending on the procedures used, the quaternary salts of 2-alkyl benzothiazole are likely to lead to acetylated amino thiophenols by hydrolytic opening of the ring, or to 2-alkylidene bases by loss of the ion and a proton attached to the alpha carbon adjacent to the nitrogen atom. Besides, these bases can be obtained by direct ring-closure, starting from substituted amino thiophenols.

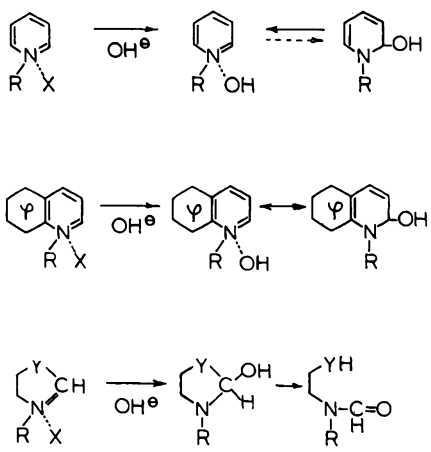
The molecular structure attributed up to now to the methylene base for explaining the anomaly of its molecular weight is probably erroneous. By physical and chemical methods, it was established that it could not correspond to that, currently admitted, of the cyclobutane dimer. A dissymmetrical structure enables to account for the observed chemical properties : addition on the double link, reactivity of methinic hydrogen, opening of the benzothiazoline ring. It enables also to interpret the reactions of dye formation, notably of those belonging to the mesosubstituted merocyanines and trimethyl cyanines, which had not been explained up to now.

Introduction

Depuis les travaux de HANTZSCH datant de la fin du siècle dernier, de nombreux auteurs se sont efforcés de résoudre le problème de l'équilibre entre une base hydroxyle d'un hétérocycle ammonium quaternaire et sa forme carbinol ou pseudo-base correspondante.

Il semble assez bien établi maintenant qu'il s'agisse là d'une question d'espèce qui dépende avant tout de la nature de l'hétérocycle considéré.

Lorsqu'on a affaire à un noyau pyridine, l'équilibre serait nettement en faveur de la forme hydroxyle de pyridinium; lorsqu'on passe au quinoléinium, cet équilibre aurait tendance à se déplacer du côté du carbinol; enfin dans le cas des thiazoliniums ou benzothiazoliniums, l'équilibre se situerait uniquement en faveur de la pseudo-base cyclique ou acyclique :



Le caractère d'aromaticité du noyau, la stabilisation due à la résonance, la tension du cycle ainsi que la fragilité de la liaison C–S ou C–O interviennent à des degrés divers sans qu'une hierarchie dans l'ordre de ces différents facteurs puisse être dès maintenant dégagée de façon précise.

Dans la série du benzothiazole, MILLS[1] montra le premier que lorsque un sel quaternaire est traité par une solution aqueuse alcaline, il s'ensuit une ouverture du cycle benzothiazolique et formation d'un acylalcoylaminothiophénol. Puis CLARK[2] établit que l'action d'un alcali sur un sel quaternaire possédant un méthyle en 2 pouvait conduire en plus de la forme ouverte prévue à une anhydro-base ou base méthylène déjà décrite par KÖNIG et MEIER[3].

Ce que l'on peut dire brièvement à ce sujet dans l'état actuel des connaissances, c'est que ces sels quaternaires dissous dans l'eau sont déjà partiellement hydrolysés puisque le *p*H est acide, le degré d'hydrolyse dépendant des substituants qu'ils comportent. Qu'il y ait ou non un carbinol intermédiaire entre le thiophénol, résultat ultime de la scission du cycle et le sel quaternaire de départ, on constate l'existence d'un équilibre entre les deux formes acyclique et cyclique, fonction uniquement du *p*H du milieu.

Les courbes de titration suivantes qui ont été tracées ne laissent planer aucun doute à ce sujet (fig. 1).

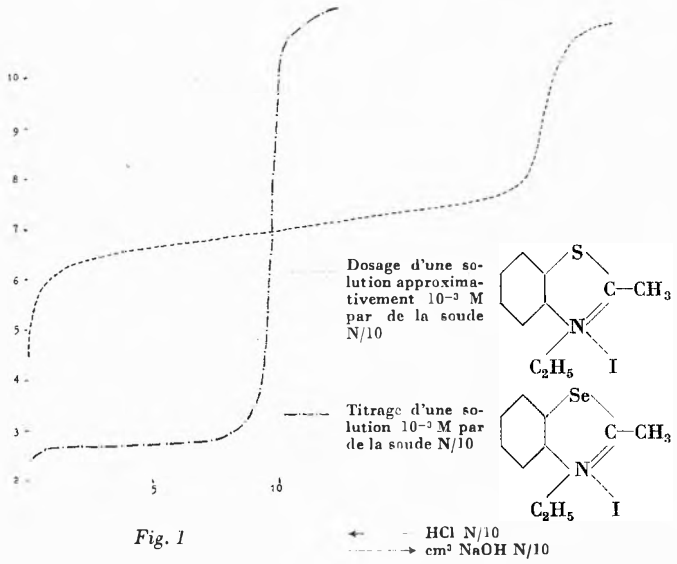


Fig. 1

Une molécule de soude intervient pour ouvrir le cycle, et la deuxième est utilisée pour neutraliser le thiophénol formé. L'action d'un acide permet de refaire le chemin inverse, c'est-à-dire de cycliser le sel de sodium du thiophénol; les deux courbes sont très exactement superposables.

Lorsque la base méthylène est suffisamment insoluble elle précipite. C'est le cas pour celle du benzosélénazole en présence de soude N/10 alors qu'avec de la soude 10 fois plus diluée, la courbe de titration est normale.

Quel est le mécanisme mis en jeu au cours de ces réactions ?

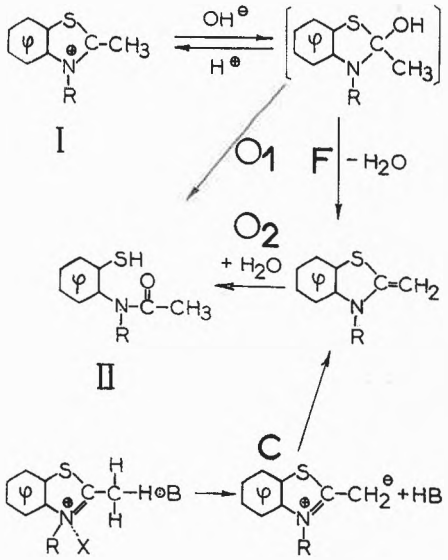


Fig. 2

D'après le schéma ci-dessus, il se formerait intermédiairement de la base carbinol qui, suivant les concentrations, évoluerait spontanément soit par O soit par F.

Tout au moins en ce qui concerne le benzothiazole, certains auteurs ont pensé mettre en évidence ce carbinol intermédiaire qui possèderait un spectre U.V. identique au sel quaternaire; seul le coefficient d'extinction moléculaire serait inférieur (HERZ et WEST)[4].

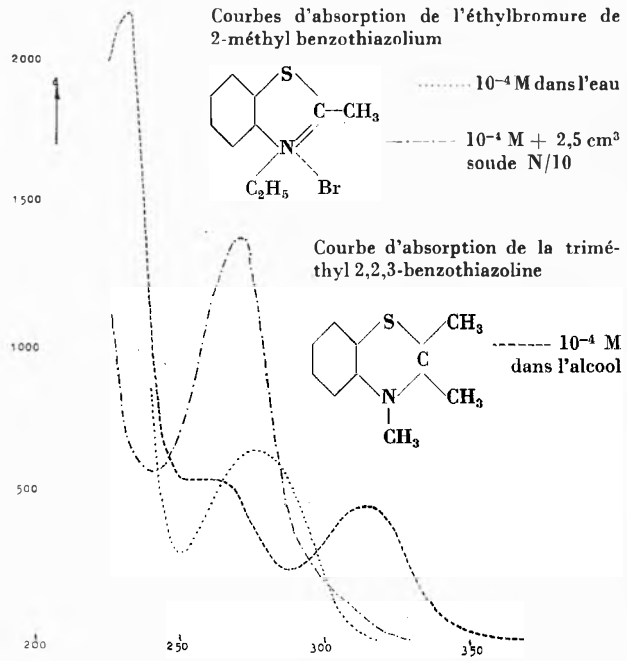


Fig. 3

[1] W. MILLS, *J. Chem. Soc. 1923*, 2353.
[2] L. CLARK, *J. Chem. Soc. 1928*, 2313.
[3] W. KÖNIG et W. MEIER, *J. prakt. Chem. 109* (1925) 2, 324.
[4] A. HERZ et W. WEST, Laboratoires Kodak, travaux non publiés.

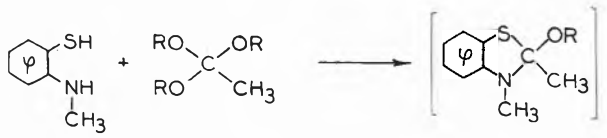
Cependant, pour le 2-méthyl benzothiazole, des arguments sérieux s'opposent à ces vues :

a) Il apparaît surprenant à priori qu'un cation organique où intervient une double liaison possédât le même spectre qu'une molécule organique semblable, uniquement pourvue de liaisons covalentes.

Il a été établi pour le benzimidazole par exemple que la base hydroxyle avait un spectre différent de celui de la base carbinol[5]. Mais il est évident que semblable démonstration ne peut être faite pour le benzothiazole puisque la base hydroxyle n'est pas accessible.

b) Le spectre de cette base carbinol devrait vraisemblablement avoir une parenté avec celui du noyau benzothiazoline trisubstitué, qui lui est semblable comme configuration moléculaire ; or on remarque qu'à toutes les gammes de *p*H, l'absorption immédiate mesurée à 320 mμ est stable et correspond à celle du sel quaternaire restant et du thiol formé (fig. 3).

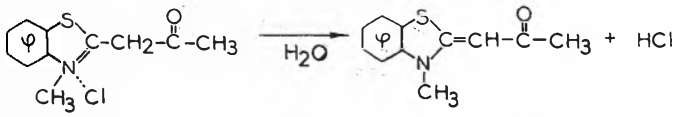
c) Il n'est pas invraisemblable de supposer que cette structure pourrait être stabilisée par remplacement du –OH par un groupe alcoxy. La N-méthyl 2-méthoxy 2-méthyl-benzothiazoline apparaît devoir être facilement accessible par action de l'*ortho*-acétate de méthyle sur le N-méthyl *ortho*-aminothiophénol. Apparemment il n'en est rien ; cette réaction conduit directement à la base méthylène, et si cette structure n'est pas isolable, on peut en déduire à fortiori que celle dont elle découle ne l'est pas non plus.



Jusqu'à preuve du contraire, nous considérons la forme carbinol du 2-méthyl benzothiazole comme étant beaucoup trop instable ou d'une durée de vie beaucoup trop courte pour être isolée si elle existe. Elle se réarrange instantanément soit en thiophénol soit en base méthylène suivant les conditions opératoires.

Il existe une deuxième hypothèse non moins vraisemblable : l'anhydro-base pourrait être formée directement à partir du sel quaternaire par perte d'un proton. On connaît en effet des réactions où des hydrogènes acides sont arrachés par des bases pour former un carbanion tel que C (fig. 2). De telles réactions sont facilitées par la force de l'agent alcalin et par la grande acidité du proton[6].

Elles peuvent même être spontanées dans le cas où l'H est rendu suffisamment acide par un groupement acétyle électro-négatif, assez puissant pour attirer le doublet. C'est ainsi que le méthylchlorure de 2-acétyl-méthyl N-méthyl benzothiazole s'hydrolyse en milieu aqueux ou hydro-alcoolique, en donnant l'acétylméthylène N-méthyl benzothiazoline et une molécule d'acide chlorhydrique sans qu'il faille l'intervention d'un agent alcalin.



III IV

Enfin, une troisième éventualité découlant de cette dernière pourrait être envisagée. La forme acyclique ouverte proviendrait de l'action directe de l'eau sur la base méthylène, qui jouerait ainsi le seul rôle d'intermédiaire isolable dans la transformation du sel quaternaire. Nous avons montré en effet que O_2 s'opère facilement (fig. 2).

Or si cette transformation O_2 a été effectivement réalisée comme on le verra par la suite, sa vitesse apparemment plus lente que celle de l'ouverture directe du cycle en solution diluée devrait permettre de mettre facilement en évidence la base méthylène. Celle-ci possède en effet un maximum d'absorption à 320 mμ, région où ni le sel quaternaire ni le thiol n'absorbent sensiblement. Nous n'avons pu déceler une absorption appréciable à 320 mμ (fig. 4).

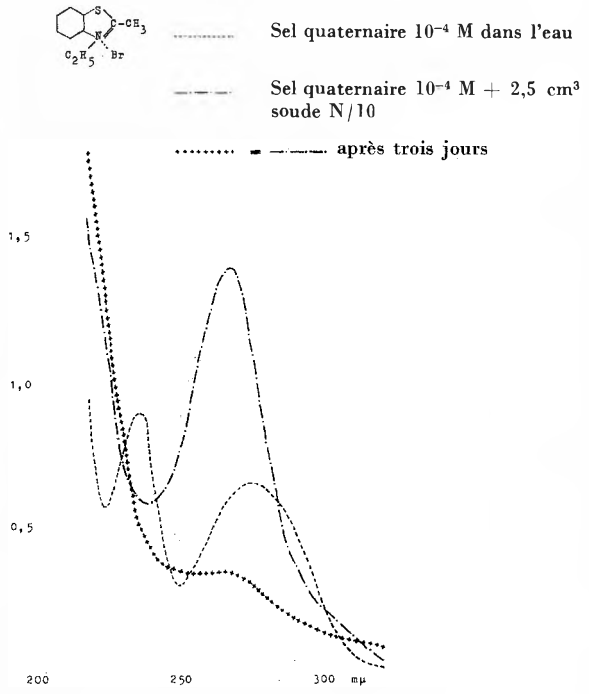


Fig. 4. Courbes d'absorption dans l'U. V.

A. Configuration moléculaire de la «base méthylène»

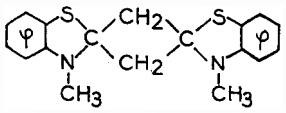
Mumm[7] mesura la masse moléculaire de cette base méthylène dans différents solvants et pour tenir compte

[5] K. Hofmann, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds—Imidazoles and its Derivatives*, Interscience, New York 1953, p. 281.

[6] E. Alexander, *Principles of Ionic Organic Reactions*, John Wiley, New-York 1950, p. 130.

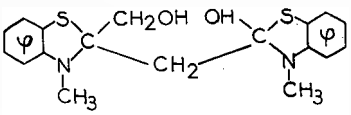
[7] O. Mumm, H. Hinz et J. Diederichsen, *Chem. Ber. 72* (1939) 2107.

qu'elle était le double de celle qu'il escomptait, proposa la formule cyclobutanique suivante :

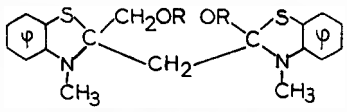


Celle-ci ne semble pas avoir été mise en doute depuis par les auteurs qui se sont occupés de ce sujet et notamment par l'école russe de KIPRIANOV[8].

MUMM crut pouvoir être en mesure de prouver cette structure par l'obtention de produits d'oxydation en milieu aqueux et alcoolique auxquels il attribua les formules suivantes :

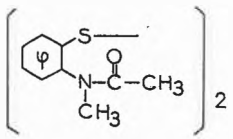


V

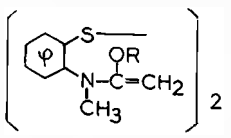


VI

Nous avons reproduit les expériences de MUMM. Les deux produits isolés dans ces conditions sont en réalité les deux disulfures suivants dont la synthèse a été faite par une toute autre voie ; leur véritable structure ne saurait être mise en doute :



VII



VIII

Par conséquent, il est très probable que le dimère cyclobutane n'existe pas, d'autant plus que le spectre infrarouge ne décèle aucune des bandes situées dans la région 940–1000 mμ caractéristique de cette structure (fig. 5).

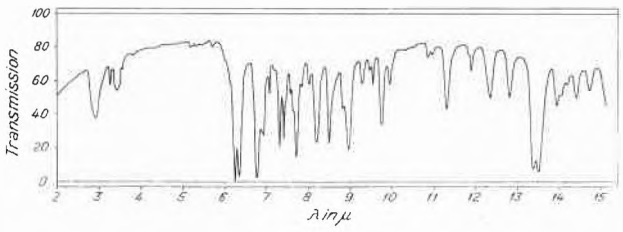


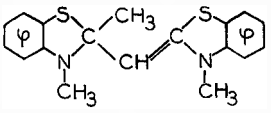
Fig. 5

[8] A. KIPRIANOV et F. BABITCHEV, *J. Gen. Chem. URSS 20* (1950) 145.

La formule dimère de MUMM parfaitement symétrique ne permet pas de prévoir l'addition d'isothiocyanate ou d'isocyanate de phényle ainsi que celle du sulfure de carbone qui apportent la preuve d'un H réactif dans la molécule.

Plus encore, elle ne permet aucunement de prévoir et d'expliquer un certain nombre de réactions et d'anomalies que nous préciserons par la suite. Nous n'avons pu non plus mettre en évidence un équilibre quelconque dimère-monomère dont la formule monomère serait réactive.

C'est pourquoi, en nous basant surtout sur des arguments chimiques, nous pensons qu'une structure de benzothiazoline disubstituée rend mieux compte des propriétés observées :



IX

mais il est bien évident que la véritable identité de cette structure ne sera définitivement démontrée qu'à partir du moment où on aura réuni suffisamment d'arguments physiques par l'étude de la maille cristalline aux rayons X et celle du spectre de résonance magnétique nucléaire par exemple. Déjà au point de vue spectre U.V. des différences notables apparaissent. Nous avons en effet comparé les spectres U.V. de la base méthylène, de la base éthylidène et de la 2,2,3-triméthyl benzothiazoline dissoutes dans le tétrachlorure de carbone. On pourrait s'attendre à ce que les spectres des deux premières pré-

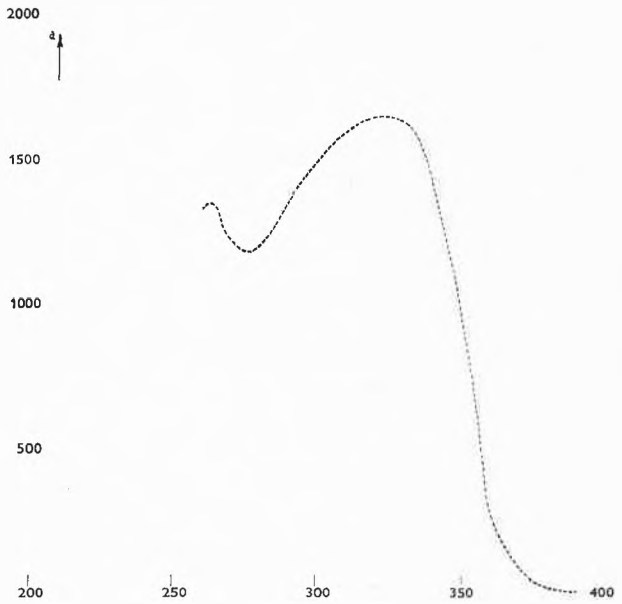


Fig. 6. Absorption de la «base méthylène» dans le tétrachlorure de carbone, $c = 10^{-4}$ M

sentent beaucoup d'analogie. Or ils sont très différents. Celui de la base éthylidène ne possède pas de bande d'absorption proprement dite, alors que celui correspondant à la base méthylène montre un maximum à 320 mμ et est assez similaire au spectre de la benzothiazoline (fig. 6).

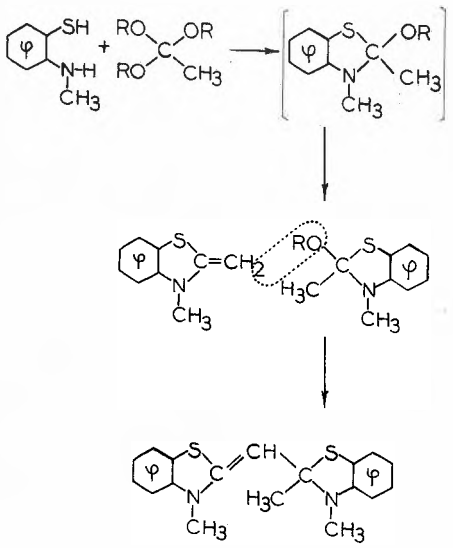
B. Préparation de la «base méthylène»

Les bases méthylènes dont nous nous sommes servis ont été préparées de façon autre que par la méthode proposée par Miss HAMER[9]. Lorsqu'on opère en effet en milieu aqueux par l'action d'un alcali sur un sel quaternaire, elles sont toujours plus ou moins souillées de thiols qui proviennent de l'ouverture du cycle.

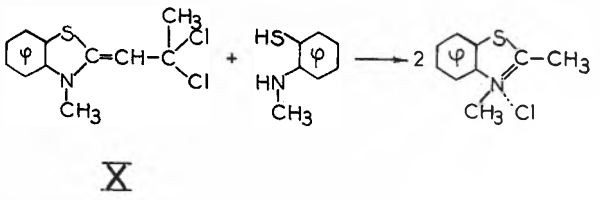
En milieu alcoolique anhydre, à une température inférieure à 20°, la base méthylène de la N-méthyl benzothiazoline précipite avec un excellent rendement par action de triéthylamine sur le sel quaternaire dissous. Après recristallisation dans l'acétone, le point de fusion est de 181° contre 167° indiqué par MUMM.

La base méthylène pure est stable et se conserve parfaitement tout au moins à l'abri de l'humidité et de l'action de l'oxygène de l'air.

On l'obtient également très pure par action directe d'*ortho*-acétate d'éthyle sur le N-méthyl *ortho*-aminothiophénol[10].



Nous avons essayé de la préparer par action du dérivé dichloré de l'acétylméthylène sur un aminothiophénol substitué mais nous n'avons obtenu que du sel quaternaire par suite de l'action ultérieure de l'acide chlorhydrique formé. Cette synthèse constitue en elle-même une preuve de la validité de la structure proposée, car on ne pourrait expliquer autrement la présence du groupe CH_3 :



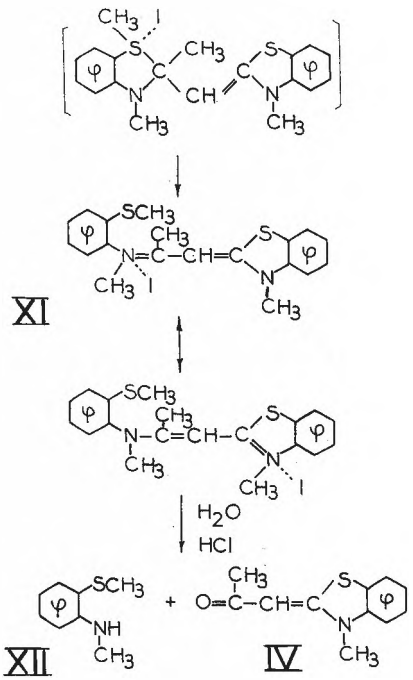
X

C. Propriétés de la «base méthylène»

Dans l'ensemble des réactions susceptibles d'être effectuées avec la base méthylène, on peut distinguer deux catégories suivant le site de l'attaque et son mode d'action. C'est ainsi que l'on observe des ruptures du cycle avec les halogénures d'alcoyle, l'eau, l'alcool, les groupes méthylène et méthyle réactifs, des réactions d'addition avec les acides et chlorures d'acides ainsi que d'autres additions de type quelque peu différent provoquées par le sulfure de carbone, l'isocyanate, thiocyanate, sulfobétaînes etc...

a) Addition d'halogénure d'alcoyle

Le mérite appartient à KIPRIANOV et BABITCHEV[8] d'avoir élucidé la structure du composé d'addition d'un halogénure d'alcoyle sur la base méthylène :



XI XII IV

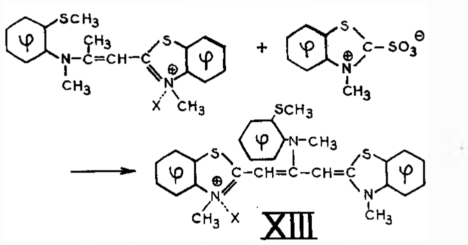
en prouvant qu'il se scinde par hydrolyse en deux fractions différentes, d'une part en N-méthylamino *ortho*-méthylthio-phénol et d'autre part en 2-acétylméthylène N-méthyl benzo-thiazoline.

La formule de la base méthylène que nous proposons présente déjà une dissymétrie qui permet de comprendre sans difficulté la filiation de l'un à l'autre produit.

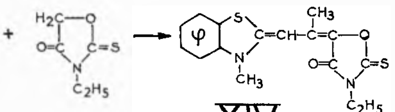
[9] F. HAMER, *J. Chem. Soc. 1947*, 944.
[10] P. COLLET, Laboratoires Kodak-Pathé, travaux non publiés.

Cette ouverture s'opère vraisemblablement par l'intermédiaire d'un composé sulfonium non stable, qui se réarrange immédiatement en méthylmercaptan. La molécule qui prend naissance est énergétiquement plus stable du fait de la présence de double liaison conjuguée.

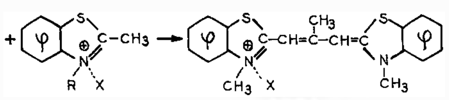
Cette molécule comporte deux groupes réactifs : le méthyle en méso et l'aminophénylmercaptan. Tous les deux sont susceptibles de donner, par condensation ou substitution, des colorants caractéristiques indiqués ci-après :



XIII



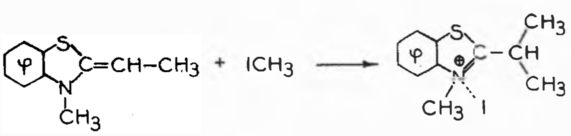
XIV



XV

En ce qui concerne la première condensation du groupe CH_3 avec une sulfobétaïne qui conduit à une carbocyanine, il faut noter que la substitution par le groupement *ortho*-méthylamino méthylmercaptophényle produit un effet hypsochrome par rapport à la substitution alcoyle classique. Les colorants de ce type possèdent un spectre d'absorption largement étalé et sont fluorescents.

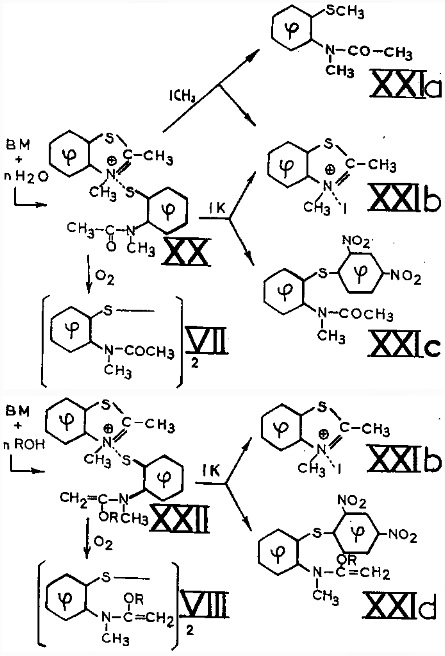
Comparativement la base éthylidène homologue supérieur de la base méthylène a un comportement normal vis-à-vis d'un iodure d'alcoyle. Il ne se produit pas d'ouverture de cycle, mais addition pure et simple et formation d'un sel quaternaire isopropyle.



XVI

b) Action de l'eau et des alcools

Dans ce chapitre de l'ouverture du cycle de la base méthylène par l'action de l'eau ou des alcools, rappelons que les deux structures V et VI proposées par Mumm sont en réalité les deux disulfures VII et VIII engendrés par l'oxydation des thiols correspondants.



Dans le cas de l'eau, il s'avère toutefois que ce thiol n'est pas le seul des composés susceptibles d'être obtenus et qu'on se trouve en présence d'un sel quaternaire particulier dont l'anion est justement l'*ortho*-méthylacétamido thiophénol et le cation le N-méthyl 2-méthyl benzo-thiazolium.

En effet, la base méthylène se dissout dans l'eau chaude en présence d'iodure de potassium.

De cette solution il précipite le sel quaternaire alors que dans le filtrat le thiol se laisse caractériser aisément

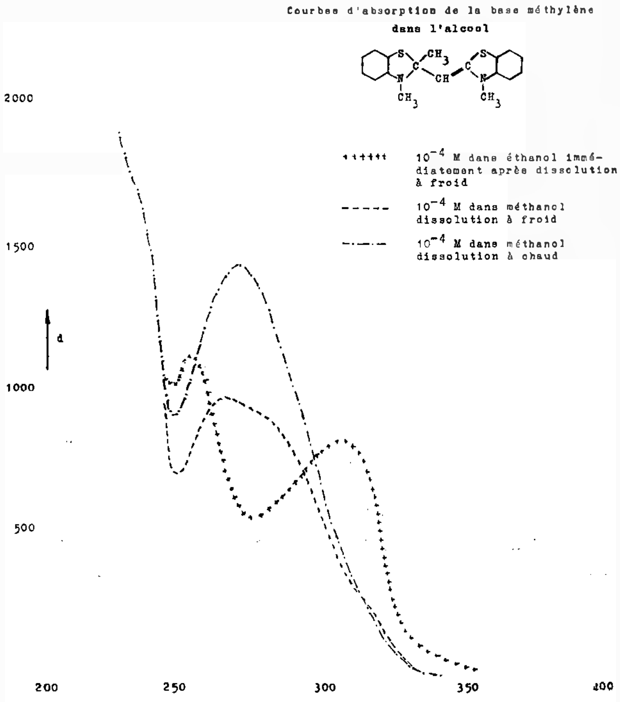


Fig. 7

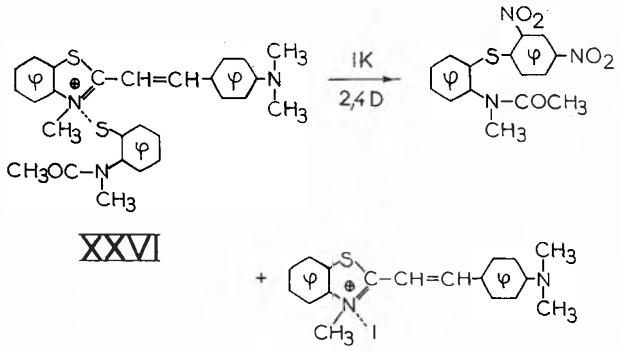
par le 2,4-dinitrochlorobenzène. ICH_3 fournit ce même sel quaternaire et le thioéther XX.

Dans le cas de l'alcool les deux ions ont été identifiés et caractérisés séparément de la même façon que pour l'eau. Cette réaction peut également être suivie commodément au moyen des spectres U.V.

L'absorption de la base méthylène dissoute dans le méthanol est intermédiaire entre celle du thiophénate et celle du sel quaternaire, caractérisant un état d'équilibre (fig. 7).

Du fait de leur structure de sel quaternaire, les dérivés XX et XXII réagissent sur les aldéhydes comme sur les *ortho*-esters pour donner des colorants.

Dans le cas du N,N-diméthylaminobenzaldéhyde, nous avons pu isoler le produit de condensation (XXVI).



XXVI

Avec l'*ortho*-acétate d'éthyle, on isole directement la carbocyanine.

c) Action des groupes méthylènes et méthyles réactifs

De même que l'eau, l'hydrogène mobile d'un CH_2 réactif appartenant par exemple au noyau rhodanine ouvre l'un des deux cycles de la base méthylène.

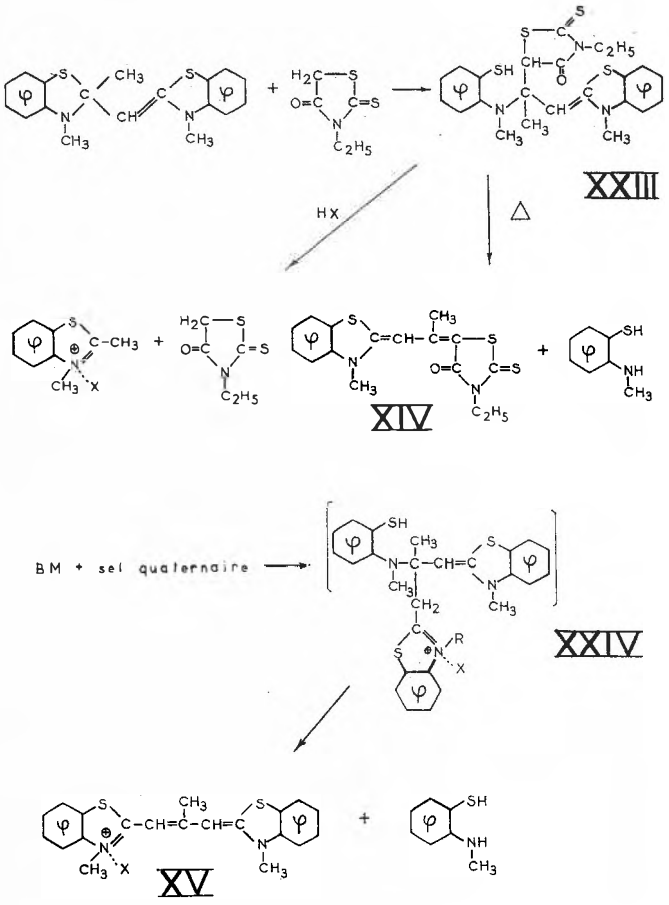
La configuration moléculaire du produit obtenu correspond vraisemblablement à la formule XXIII. L'action d'un hydracide reforme le sel quaternaire et la rhodanine. Par chauffage à 150°, on obtient une mérocarbocyanine mésosubstituée et l'alcoylaminothiophénol.

Cette réaction d'ouverture du cycle permet d'avancer une explication de ce qui se passe dans la synthèse de la carbocyanine mésosubstituée à partir de sel quaternaire, par action d'une base organique. Cette réaction décrite par Brooker[12] et qui s'opère avec des rendements convenables n'a jamais été bien explicitée jusqu'à maintenant[13].

On notera que le colorant est obtenu avec le même rendement tout aussi bien en partant de base méthylène seule en présence d'halohydrate de triéthylamine, d'un sel d'ammonium, ou d'une autre molécule de sel quaternaire, qu'en partant du sel quaternaire seul[14].

[12] L. Brooker et F. White, *J. Amer. Chem. Soc.* 57 (1935) 547.
[13] Ko Taki et Y. Hishiki, *Rep. Sci. Res. Inst.* (Japan) 33 (1957) 350.
[14] H. Larive et R. Dennilauler, *XXXIe Congrès International de la Chimie Industrielle, Liège 1958, II*, 499.

Il est vraisemblable qu'il y a au départ ouverture du cycle, et fixation d'un proton sur le soufre de la base méthylène (XXIV). L'intermédiaire formé se réarrangerait ensuite en éliminant le fragment alcoylaminothiophénol. Pour interpréter cette réaction, on évite ainsi de faire appel à une double rupture simultanée d'un 3e cycle pour expliquer le greffage des deux hétérocycles autour de ce carbone central porteur du groupe méthyle.



XXIII XIV XXIV XV

d) Action des chlorures d'acide

Babitchev[11] admet que parallèlement à ce qui se produit en faisant réagir un halogénure d'alcoyle sur la base méthylène, avec un chlorure d'acide il y a ouverture du cycle et fixation d'un reste acyle ou aroyle sur le soufre. En effet, l'hydrolyse à chaud en milieu acide du composé résultant de l'action du chlorure de benzoyle donne une molécule d'acétylméthylène (XVIIa) et une molécule de sel quaternaire de 2-phényl benzothiazole (XVII). Les résultats de Babitchev ne sont pas contestables ; néanmoins la structure qu'il propose nous paraît erronée pour trois raisons :

– si la structure de ces composés d'addition était semblable à celle établie par Kiprianov dans le cas d'un halogénure d'alcoyle, c'est-à-dire s'il y avait effectivement ouverture et que le reste acyle ou aroyle

soit fixé sur le soufre, les spectres d'absorption dans l'U.V. devraient être comparables. Or on n'observe pas l'intense bande d'absorption à 385 mμ caractéristique de la structure de la forme ouverte (fig. 8).

- L'hydrolyse du produit BABITCHEV en milieu neutre, aqueux ou alcoolique, fournit le benzoylméthylène et le sel quaternaire de 2-méthyl benzothiazole qu'on était en droit d'attendre, et qu'on ne peut expliquer dans le cas d'une formule ouverte.
- Enfin il ne semble pas qu'il y ait un groupe CH_3 réactif puisque nous n'avons pas constaté de possibilité d'obtention d'une carbocyanine mésosubstituée.

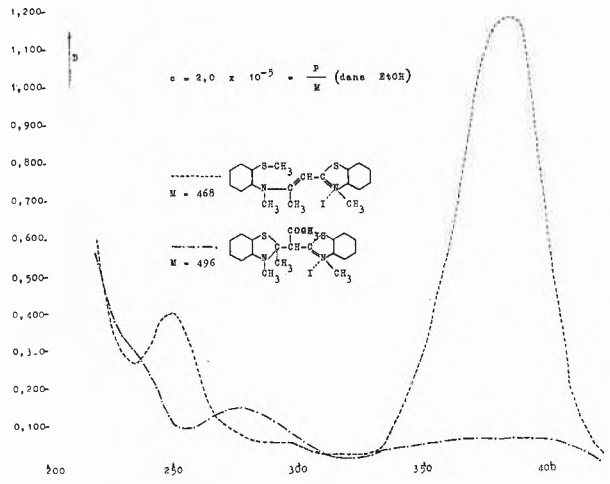
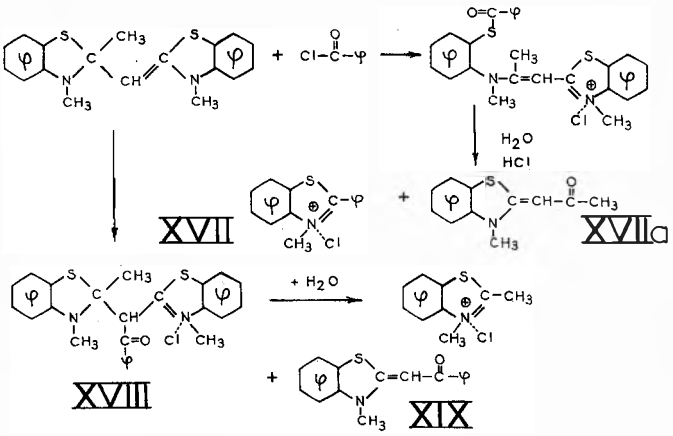


Fig. 8

Le composé d'addition avec le chlorure de benzoyle a vraisemblablement la structure XVIII.

Elle permet d'expliciter les réactions d'hydrolyse en milieu chlorhydrique et en milieu aqueux qui fournissent des résultats différents, mais non contradictoires.



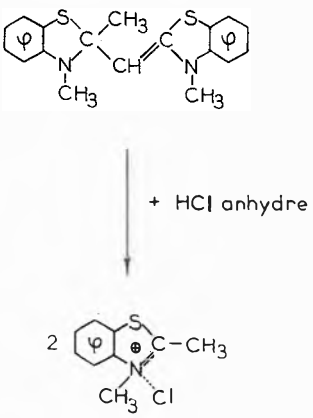
La position 2 du phényle obtenue par BABITCHEV ne peut s'expliquer que par l'action de l'acide benzoïque sur le N-méthyl aminothiophénol qui est le terme ultime d'une hydrolyse poussée comme nous le verrons ultérieurement.

La base méthylène est par ailleurs susceptible d'absorber au total quatre molécules de chlorure d'acide pour donner un complexe ou composé qui peut facilement être mis en évidence par voie potentiométrique, mais de structure non élucidée. L'hydrolyse aqueuse de ce composé fournit l'acétylméthylène et le sel quaternaire.

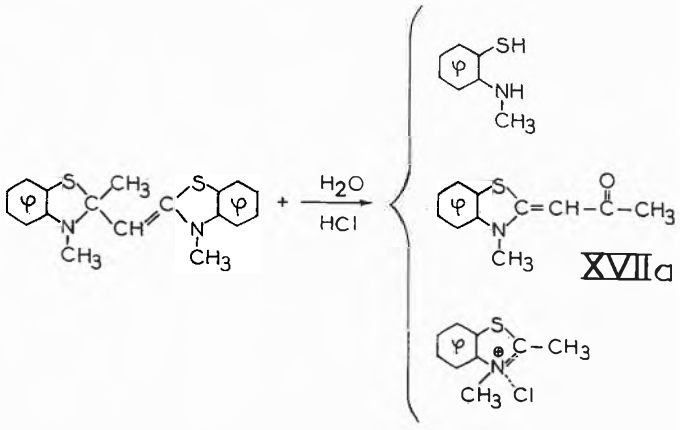
L'hydrolyse aqueuse des composés d'addition des chlorures d'acides aliphatiques ou aromatiques sur les bases méthylènes, bien qu'elle ne fournisse que 50% de rendement maxima, constitue en fait une méthode d'application très simple pour accéder directement aux N-méthyl 2-acyl- ou aroylméthylènes benzothiazolines.

e) Action des acides

En milieu organique, à température ambiante, un acide minéral anhydre redonne le sel quaternaire de départ avec un rendement quantitatif.



Cependant, un acide aqueux à chaud provoque l'hydrolyse de la base méthylène avec la formation d'acétylméthylène ce qui s'explique facilement par l'ouverture du cycle à partir de la formule que nous proposons. Cela constitue une preuve indirecte de sa validité, car on ne voit pas autrement une possibilité quelconque d'interprétation de cette réaction.

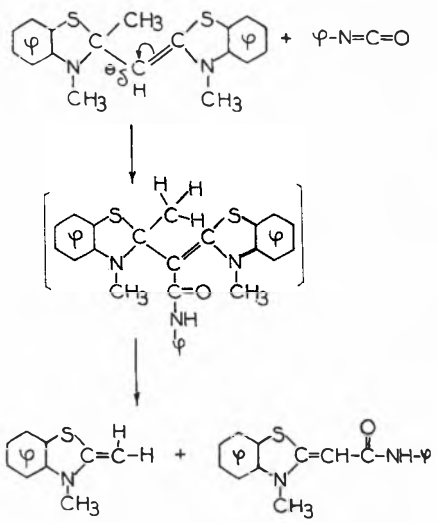


Dans les mêmes conditions, à partir de la base éthylidène, on n'obtient rien d'autre que du sel quaternaire.

f) Action des sulfure de carbone, isocyanate et isothiocyanate

Les composés résultant de l'action de ces divers réactifs découlent des propriétés nucléophiles du carbone méthinique. Ils sont déjà connus et décrits[15].

Pour interpréter ces réactions à partir de la structure proposée, on doit faire appel à la migration d'un proton du groupe méthyle sur le carbone méthinique :

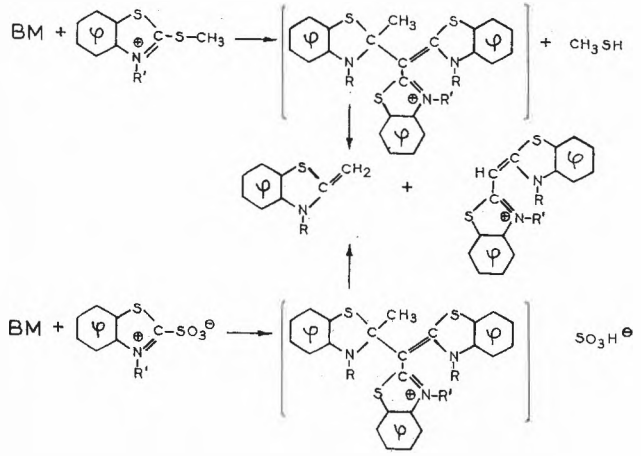


XXV

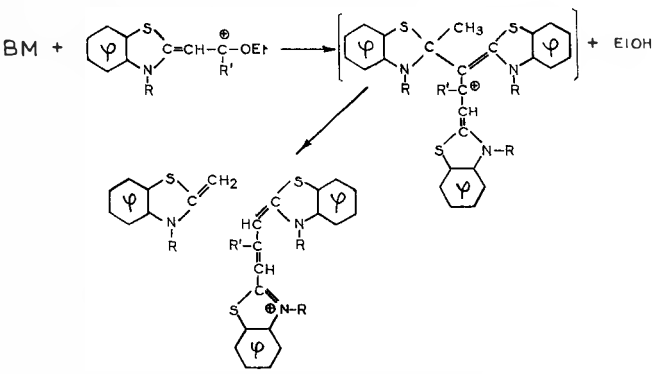
L'isocyanate de phényle conduit à la N-méthyl 2-anilidométhylène benzothiazoline (XXV) et le sulfure de carbone à l'acide N-méthyl benzothiazolylidène 2-dithio-acétique.

g) Formation de cyanines et carbocyanines

La base méthylène joue un rôle important tant dans la synthèse des cyanines que dans celle des carbocyanines. Une molécule de «base dimère» réagit sur une molécule d'un alcoyl-mercaptan quaternisé ou d'une sulfobétaïne pour donner naissance à une molécule de cyanine et une demi-molécule de «base méthylène dimère» :



Dans le cas des carbocyanines, la base réagit sur un composé alcoxy-alcène[14] :



Partie expérimentale

Dans ce qui suivra, nous nommerons les « anhydrobases » ou « bases méthylènes » de la façon classique comme si elles étaient réellement des monomères, quoique en fait, d'après certaines de leurs propriétés chimiques, leur structure paraît être asymétrique.

C'est ainsi que la 2-méthylène 3-méthyl benzo-thiazoline serait la α_2-(2',3'-diméthyl benzothiazolinyl) 2-méthylène 3-méthyl benzothiazoline.

Les spectres U.V. ont été pris avec le spectrophotomètre Beckman modèle DU et les spectres I.R. avec un Perkin-Elmer, le produit étant dispersé dans le bromure de potassium.

2-méthylène 3-méthyl benzothiazoline (IX)

1° A partir de sel quaternaire

27,5 g de diméthylsulfate de 2-méthyl benzothiazole sont dissous dans 40 cm³ de méthanol chaud. Après refroidissement à 20°, on introduit très rapidement, sous agitation énergique, 20 g (excès 100%) de triéthylamine. La base méthylène précipite immédiatement. On l'essore, la lave avec 20 cm³ de méthanol froid, puis 20 cm³ d'eau glacée, et encore 20 cm³ de méthanol.

On la recristallise soit dans le benzène soit dans l'acétone. On obtient ainsi 13 g de paillettes blanches. F = 181–182°.

Analyse : $C_{18}H_{18}N_2S_2$ (326)				
% calc.	C : 66,2	H : 5,53	N : 8,58	S : 19,6
% tr.	C : 66,5	H : 5,75	N : 8,56	S : 19,6

Masse moléculaire : 9 déterminations ont été effectuées dans le benzène selon la technique de la détermination graphique de la température de fusion finissante[16]. Les valeurs s'échelonnent entre 330 et 320. La moyenne s'établit à 324.

Dans le nitrobenzène, les résultats sont complètement aberrants ; le chiffre le plus faible trouvé a été de 214, le plus élevé de 736. La base méthylène est oxydée par le nitrobenzène, qui ne peut en conséquence servir de solvant de cryoscopie.

2° A partir de N-alcoylamino thiophénol

Dans un ballon de 100 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant, on porte à environ 100° un mélange de 14 g d'ortho-méthylamino thiophénol et de 20 g d'*ortho*-acétate d'éthyle (excès 25%). Le milieu se trouble et finit par se prendre complètement en masse au bout d'une heure. La base est séparée, lavée à l'eau froide, puis à l'éthanol froid. On la recristallise dans le benzène. Rendement : 14 g. F = 180°.

[15] M. Coenen, *Angew. Chem. 61* (1949) 11.

[16] M. Thomas, *Chim. Anal. 1956* (Février) 55.

Avec ces mêmes techniques, les différentes autres bases méthylènes ont été synthétisées :

3-éthyl 2-méthylène benzothiazoline	F = 163°
5-chloro 3-éthyl 2-méthylène benzothiazoline	F = 184°
3-éthyl 2-méthylène benzosélénazoline	F = 139°
3-méthyl 2-méthylène benzosélénazoline	F = 153°
3-éthyl 2-méthylène β-naphtothiazoline	F = 160°
3-méthyl 2-méthylène β-naphtothiazoline	F = 149°

3° Essai de synthèse de la base méthylène

1,4 g d'*ortho*-méthylamino thiophénol et 2,6 g de β-dichloro 2-propylidène 3-méthyl benzothiazoline sont chauffés pendant 1 heure à 100°. Après refroidissement, on ajoute 10 cm³ d'une solution saturée d'iodure de sodium dans l'acétone. Le précipité est lavé avec 5 cm³ d'eau glacée, puis avec de l'acétone. On obtient 2 molécules de sel quaternaire méthyliodure de 2-méthyl benzothiazole. F = 219°.

Dissous dans l'alcool, il redonne la «base méthylène» avec de la triéthylamine.

Iodure de 3-méthyl 2-[β-(ortho-méthylmercapto n-méthyl anilino) isopropényl] benzothiazole (XI)

L'action de l'iodure de méthyle sur la base méthylène a été effectuée selon la méthode de KIPRIANOV[8] dans l'acétone. Elle s'opère dans toutes sortes de milieux et notamment a été réalisée dans le métacrésol. On isole alors 15% de méthyliodure de 2-méthyl benzothiazole et 80% de produit d'addition (F = 220°). Dans le nitrobenzène, on obtient ce même produit d'addition. La forme monomère supposée de MUMM a donc la même réaction d'addition «anormale» que la forme dimère en opposition avec la réaction d'addition «normale» obtenue à partir de la base éthylidène. Cette constatation exclut dans une certaine mesure l'existence d'un équilibre possible entre forme dimère et monomère.

Iodure de 3,3'-Diméthyl 9-(ortho-méthylmercapto n-méthyl) anilino thiacarbocyanine (XIII)

2,5 g d'iodure de 3-méthyl 2-[β-(*ortho*-méthyl-mercapto N-méthyl anilino) isopropényl] benzothiazole et 2 g de bétaïne 3-méthyl 2-sulfobenzothiazolium sont dissous dans 30 cm³ d'éthanol. On ajoute 2 cm³ de triéthylamine et porte au reflux pendant 20 minutes, filtre chaud, et ajoute 20 cm³ d'éther après refroidissement. Le colorant est recristallisé dans 40 cm³ de méthanol. Rendement : 1,2 g de colorant.

Analyse :	$C_{27}H_{26}IN_3S_3$ (615)		
% calc.	N : 6,82	S : 15,61	
% tr.	N : 6,75	S : 15,4	

3-Ethyl 5-(3'-méthyl 2'-benzothiazolylidène isopropylidène) 2-thio 2,4 (3,5)-oxazoledione (XIV)

A un mélange de 10 g de méthylsulfate de 3-méthyl 2-[β-(*ortho*-méthylmercapto N-méthyl anilino) isopropényl] benzothiazole et de 14 g de 3-éthyl 2-thio 2,4(3,5)-oxazoledione porté à 100°, on ajoute 5 cm³ de triéthylamine et on chauffe pendant 15 minutes. Après refroidissement, on ajoute 20 cm³ de méthanol. On obtient 1,2 g d'un colorant dont le spectre d'absorption dans le méthanol est identique à celui du spécimen authentique (XIV) préparé de façon classique : $\lambda_{max} = 493$ mμ.

Action de l'eau sur la «base méthylène»

1° Action de l'iodure de sodium

Sous courant d'azote, on porte au reflux une suspension de 16 g de base méthylène dans 100 cm³ d'une solution aqueuse de 88 g d'iodure de sodium pendant 30 minutes. La base méthylène se dissout rapidement. Après refroidissement et une nuit de repos, on sépare 4 g de méthyliodure de 2-méthyl benzothiazole. Après recristallisation dans l'alcool, le point de fusion est de 219°.

A la solution mère on ajoute une solution de 2,4-dinitrochlorobenzène dans le méthanol, porte à l'ébulition quelques minutes et laisse au froid pendant une nuit. Le dérivé dinitré (XXIc) est essoré. Après recristallisation dans l'éthanol, les cristaux bruns obtenus fondent à 157°.

Analyse :	$C_{15}H_{13}N_3O_5S$ (347)		
% calc.	C : 51,9	N : 12,1	S : 9,25
% tr.	C : 52,8	N : 11,9	S : 8,9

En ajoutant un excès d'iodure de sodium, on déplace l'équilibre et on peut obtenir un rendement plus important en sel quaternaire : 30% avec la quantité théorique d'iodure, 70% avec un excès de 300%.

2° Action de l'iodure de méthyle

Sous courant d'azote, on porte pendant 2 heures au reflux 20 g de N-méthyl 2-méthylène benzothiazoline dans 150 cm³ d'eau distillée. On chasse ensuite l'eau sous vide et on obtient 15 g d'une huile rouge que l'on traite avec un excès d'iodure de méthyle. La masse cristalline qui en résulte est séparée de 5 g de sel quaternaire (XXIb, F = 219°) par essorage. Du filtrat il précipite, par addition d'un peu d'éther, un produit que l'on recristallise dans un mélange benzène-essence. On obtient 4 g d'*ortho*-méthylmercapto N-méthyl acétanilide (XXIa). F = 160°.

Analyse :	$C_{10}H_{13}NOS$ (195)		
% calc.	C : 61,5	S : 16,4	
% tr.	C : 61,4	S : 16,5	

3° Bis o,o'-acétamido N,N'-diméthyl diphényl disulfure (VII)

Quelques grammes de l'huile précédente sont laissés au contact avec de l'eau oxygénée. Le produit résultant est recristallisé deux fois dans l'alcool éthylique en présence de noir décolorant.

Le point de fusion est de 170° ; il n'y a pas d'abaissement par mélange avec un échantillon authentique de disulfure (VII) provenant du traitement d'un sel quaternaire par du ferricyanure de potassium en milieu alcalin.

Analyse :	$C_{18}H_{20}N_2O_2S_2$ (360)			
% calc.	C : 60,0	N : 7,78	S : 17,78	
% tr.	C : 59,8	N : 7,7	S : 17,6	

En partant de N-éthyl 2-méthylène benzothiazoline dans les mêmes conditions, par action d'iodure de méthyle sur l'huile rouge, on sépare l'éthyliodure de 2-méthyl benzothiazole et l'*ortho*-méthylmercapto N-éthyl acétanilide.

Action de l'alcool sur la «base méthylène»

1° Addition d'iodure de sodium

5 g de N-méthyl 2-méthylène benzothiazole sont mis en suspension dans 20 cm³ d'éthanol avec 5 g d'iodure de sodium. On porte au reflux pendant 5 minutes et filtre 0,1 g de thiacarbocyanine symétrique identifiable par son spectre.

Après refroidissement, on sépare 2 g de sel quaternaire (XXIb). F = 219°. Des eaux mères additionnées de 2,4-dinitro chlorobenzène, on isole le dérivé dinitré du thiol (XXId, R = C_2H_5) qui, après deux recristallisations dans le méthanol, a un point de fusion de 157°.

Analyse : $C_{17}H_{17}N_3O_5S$ (375)

% calc.	C : 54,3	N : 11,20	S : 8,55
% tr.	C : 53,5	N : 11,29	S : 8,65

2° Oxydation

10 g de base méthylène sont dissous dans 50 cm³ de méthanol. Après un reflux de 16 heures, on ajoute 10 g d'iodure de sodium. On sépare d'abord la carboxyanine symétrique, puis le sel quaternaire qui précipite à froid. Après addition de 50 cm³ d'éther isopropylique au filtrat, on essore un précipité qui est oxydé au moyen d'une solution d'iode dans l'iodure de potassium. Après recristallisation dans l'oxyde de butyle, le produit obtenu (VIII, R = CH_3) a un point de fusion de 161°.

Analyse : $C_{20}H_{24}N_2O_2S_2$ (388)

% calc.	N : 7,22	S : 16,5
% tr.	N : 7,41	S : 16,7

3° Synthèse de colorants styryliques (XXVI)

Un mélange de 16 g de base méthylène et de 15 g de N,N-diméthylaminobenzaldéhyde dans 90 cm³ d'éthanol et 10 cm³ d'eau est porté au reflux durant 15 minutes. Après refroidissement et addition d'éther, on isole 10 g d'un colorant (XXVI, F = 150–160°) difficilement recristallisable, mais donnant des dérivés caractéristiques.

a) Ce colorant est soluble dans le benzène et par addition de 2,4-dinitrochlorobenzène, on obtient le dérivé styrylique sous forme chlorure avec un rendement de 80 %.

Analyse : $C_{18}H_{19}ClN_2S$ (330,5)

% calc.	Cl : 10,7	S : 9,6
% tr.	Cl : 9,9	S : 9,2

Par addition d'essence au filtrat benzénique, on précipite un produit qui, recristallisé dans le benzène-essence, fond à 152° et constitue le 2,4-dinitrophényl *o*-N-méthyl acétamido phényl thio-éther (XXIc).

Analyse : $C_{15}H_{13}N_3O_5S$ (347,3)

% calc.	C : 51,86	N : 12,09
% tr.	C : 51,84	N : 11,80

b) Lorsqu'on traite la solution benzénique par de l'iodure de méthyle, on isole le colorant styrylique sous forme iodure avec un rendement de 90 %.

Du filtrat benzénique, on extrait l'*ortho*-méthylmercapto N-méthyl acétanilide (XXIa, F = 160°).

Analyse : $C_{10}H_{13}NOS$ (195)

% calc.	C : 61,5	S : 16,4
% tr.	C : 61,4	S : 16,5

4° Synthèse de carbocyanines (XV)

Un mélange de 3,2 g de «base méthylène» et de 5 g d'*ortho*-acétate d'éthyle est porté au reflux. Il ne se produit rien. Par addition de 5 cm³ d'alcool éthylique et après 1 h 30 de reflux, il se forme la carbocyanine symétrique qu'on isole sous sa forme iodure (1,5 g, soit 40 %) et qui est identifiée par son spectre.

Hydrolyse de la «base méthylène» en milieu chlorhydrique

16 g de N-méthyl 2-méthylène benzothiazoline sont mis en suspension dans 25 cm³ d'eau ; on ajoute 25 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et porte au reflux pendant 2 heures. Après trois jours d'abandon au froid, une masse cristalline formée de longues aiguilles soyeuses apparaît dans la solution. On la filtre et lave à l'eau. Après recristallisation dans le benzène, on obtient 2 g de produit fondant à 160°. Aucun abaissement du point de fusion n'est constaté après mélange de ce produit avec un échantillon authentique de N-méthyl 2-acétylméthylène benzothiazoline (XVIIa).

Analyse : $C_{11}H_{11}NOS$ (205)

% calc.	C : 64,39	H : 5,36	N : 6,83	S : 15,66
% tr.	C : 64,65	H : 5,38	N : 6,9	S : 15,69

Action du chlorure de benzoyle (XVIII)

32 g de base méthylène sont mis en suspension dans 500 cm³ d'acétone. On ajoute 14 g de chlorure de benzoyle tout en agitant. Après 2 heures d'attente, le produit (XVIII) est filtré, lavé à l'acétone et séché. Une fraction transformée en iodure donne un point de fusion de 180° après recristallisation dans l'éthanol.

1° Hydrolyse en milieu aqueux

a) 5 g du produit d'addition sous forme chlorure sont portés au reflux pendant 5 minutes avec 10 cm³ d'eau. On extrait au benzène puis évapore le benzène. Après deux recristallisations dans le méthanol, le point de fusion est de 180°. Il s'agit de la 2-benzoylméthylène N-méthyl benzothiazoline (XIX).

Analyse : $C_{16}H_{13}NOS$ (267)

% calc.	C : 71,9	H : 4,87	S : 11,97
% tr.	C : 71,9	H : 5,08	S : 11,86

Des eaux mères additionnées d'iodure de potassium, il précipite le sel quaternaire (XXIb). F = 220°.

Analyse : $C_9H_{10}INS$ (291)

% calc.	N : 4,81	S : 11,0
% tr.	N : 4,94	S : 10,93

b) On porte à l'ébullition pendant 1 heure une solution de 16,3 g de base méthylène et de 20 g de chlorure de l'acide 2,4-ditert.-amyl phénoxyacétique dans 75 cm³ de benzène. Il se forme un précipité extrêmement fin qui est dilué avec de l'acétone, filtré, et lavé à l'acétone.

Ce produit est hydrolysé par de l'eau chaude pendant 15 minutes. Après refroidissement, le précipité cristallin est lavé à l'eau et à l'alcool. F = 180°. Il s'agit du N-méthyl 2-(ω-2,4-ditert.-amylphénoxy acétyl-méthylène) benzothiazoline.

Analyse : $C_{29}H_{35}NO_2S$ (437)

% calc.	C : 74,1	H : 8,04	N : 3,21	S : 7,33
% tr.	C : 74,16	H : 8,22	N : 3,47	S : 7,55

2° Hydrolyse en milieu alcoolique

4,5 g du produit d'addition sous forme chlorure et 50 cm³ de méthanol sont portés au reflux pendant 3 heures. On chasse l'alcool et extrait le résidu au benzène. Ce qui n'est pas extractible est constitué par du sel quaternaire sous forme chlorure (F = 250°) que l'on caractérise par transformation en base méthylène et en colorant thiacyanine.

La solution benzénique est évaporée et le résidu recristallisé dans le méthanol. Rendement en XIX : 2 g, F = 180°.

Analyse : $C_{16}H_{13}NOS$ (267)

% calc.	C : 71,9	H : 4,87	S : 11,97
% tr.	C : 72,2	H : 5,0	S : 11,58

3° Action des bases

A 2 g de composé XVIII dissous dans 20 cm³ de méthanol on ajoute rapidement 3 cm³ de triéthylamine. Il se forme une huile qui est décantée puis cristallisée par malaxage avec quelques gouttes d'eau. Ce solide est recristallisé une fois dans le benzène et deux fois dans l'acétone. F = 180°. On obtient ainsi 1,2 g de base méthylène soit un rendement de 85 %.

Analyse : $C_{18}H_{18}N_2S_2$ (326)

% calc.	C : 66,2
% tr.	C : 66,6

Cette 2-méthylène N-méthyl benzothiazoline fournit une cyanine (λ_{max} = 425 mμ) avec un sel quaternaire de 2-méthylmercapto benzothiazole.

Action du sulfure de carbone

On dissout à 30° 16 g de 3-méthyl 2-méthylène benzothiazole dans 500 cm³ d'acétone. On introduit alors sous azote 10 g (excès 40 %) de sulfure de carbone. Après 12 heures de repos à température ambiante, on essore le précipité jaune. Par recristallisation fractionnée dans le diméthylformamide on isole deux produits : 10 g fondant à 190° (déc.), et 7 g fondant à 290° (déc.).

Le dérivé F = 190° (déc.) constitue l'acide N-méthyl benzothiazolylidène 2-dithioacétique. Il est très soluble dans la soude et est facilement oxydable en disulfure.

Analyse : $C_{10}H_9NS_3$ (239,3)

% calc.	C : 50,17	N : 5,85	S : 40,18
% tr.	C : 50,45	N : 5,90	S : 39,16

Le produit F = 290° (déc.), insoluble dans la soude, provient de l'oxydation de l'acide dithiocarboxylique en mono- et disulfure.

Formation de thiacyanines

Un mélange de 1,1 g de 3-méthyl 2-méthylène benzothiazole dans 10 cm³ d'acétone est agité pendant une nuit. Après addition de 1 g d'iodure de sodium, il précipite 1,2 g de N,N′-diméthylthiacyanine, soit un rendement de 74 %. λ_{max} = 425 mμ.

Analyse : $C_{17}H_{15}IN_2S_2$ (438)

% calc.	S : 14,6
% tr.	S : 14,7

Synthèse de carbocyanines

A une solution froide de diéthylsulfate de 2-(β-éthoxy propène) benzothiazole obtenue par chauffage à 120° pendant 15 minutes de 27,5 g de diéthylsulfate de 2-méthylbenzothiazole et 22 cm³ d'*ortho*-acétate d'éthyle dans 250 cm³ de métacrésol, on ajoute 22 g de 3-éthyl 2-méthylène β-naphtothiazole dans 40 cm³ de métacrésol. On chauffe durant 15 minutes à 120°. Après refroidissement, on précipite le colorant à l'éther et le recristallise dans l'alcool. Le rendement en méthylsulfate de 3′,9-diméthyl 3-éthyl 4,5-benzothiacarbocyanine est de 38 g soit 72 %.

Analyse : $C_{26}H_{26}N_2O_4S_3$ (526)

% calc.	N : 5,32
% tr.	N : 5,31