

Max Robba, Daniel Maume et Jean-Charles Lancelot

Laboratoire de Pharmacie Chimique U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen
1, rue Vaubenard, 14032 Caen Cedex, France
reçu le 8 Janvier 1979

Les triazinoindolethiones **2** et **3** obtenues par thionation des triazinoindolones **1** et **4** constituent des intermédiaires permettant d'accéder aux triazinoindoles **10** et **19** et qui se prêtent, par suite de leur équilibre tautomère avec des formes thiolactimes, à des réactions de *N*-substitution et de *S*-substitution. La méthylation conduit à des mélanges de dérivés *N*- et *S*-méthylés qui ont été séparés par chromatographie et identifiés par ^1H et par synthèse univoque.

J. Heterocyclic Chem., **16**, 1193 (1979).

Les dihydro-1,2 thioxo-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indoles (**2**) et (**3**) qui représentent des intermédiaires de la synthèse du triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**10**) et de son homologue méthylé (**19**) sont accessibles par thionation des triazinoindolones-1 **1** et **4** qui ont fait l'objet de publications antérieures (1).

La réaction de chlorodéshydroxylation de la triazinoindolone-1 **1** avec l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine (2,3,4) n'ayant pas permis d'isoler le chloro-1 triazinoindole qui aurait conduit, par action de la thiourée, à la triazinoindolethione **2**, celle-ci a été synthétisée par thionation de la triazinoindolone-1 **1** avec le décasulfure de phosphore (5,6,7). C'est la même méthode qui permet d'accéder à la méthyl-4 triazinoindolethione-1 (**3**) à partir du lactame **4**. On peut mettre en oeuvre un autre procédé consistant en l'action de la thiourée sur le chloro-1 méthyl-4 triazinoindole (**13**). Les thiones **2** et **3** présentent la tautomérie thiolactame-thiolactime mais à l'état solide les formes thiolactames **2** et **3** prédominent (8,9,10). Les spectres ir effectués dans le nujol ou le bromure de potassium sont dépourvus de bandes SH vers $2550\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$ tandis qu'ils présentent des bandes NH vers $3100\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$ et C=S vers $1200\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$. L'examen des spectres de ^1H révèle des effets au niveau des protons H4 et H10. Dans la thione **2** le proton H4 subit un blindage voisin de 0,50 ppm par rapport au proton analogue du triazinoindole (**10**), ce qui est explicable comme dans le cas du lactame **1** (1c) par une augmentation de densité électronique sur C4. Par ailleurs on note un déblindage de 0,40 à 0,50 ppm du proton H10 des thiones **2** et **3** par rapport au proton analogue de **10**. Ce déblindage est dû vraisemblablement à l'anisotropie de la liaison C=S et à la situation de H10 dans le cône de déblindage. La prépondérance des formes thiolactamiques est donc maintenue en solution dans le DMSO- d_6 .

Alors que les réactions de substitution électrophile des triazinoindolones **1** et **4** conduisent exclusivement à des dérivés *N*-substitués (1d), celles effectuées sur les

thiones **2** et **3** aboutissent à des structures *N*- et *S*-substituées en raison du déplacement de l'équilibre tautomère vers les formes thiolactames. C'est ainsi que l'action du sulfate diméthylque en milieu alcalin sur les thiones **2** et **3** conduit à un mélange de dérivés *N*-substitués **6**, **8** et *S*-substitués **11**, **12** qui a pu être séparé par chromatographie sur silice en éluant successivement au benzène et à l'éther. Les structures sont attribuées après étude des spectres de ^1H (déblindage du proton H10 dû à l'anisotropie du groupement C=S dans les structures **6** et **8**) et également par des synthèses univoques mettant en oeuvre la thionation des dérivés **4** et **7** en thiones **6** et

TABLEAU I

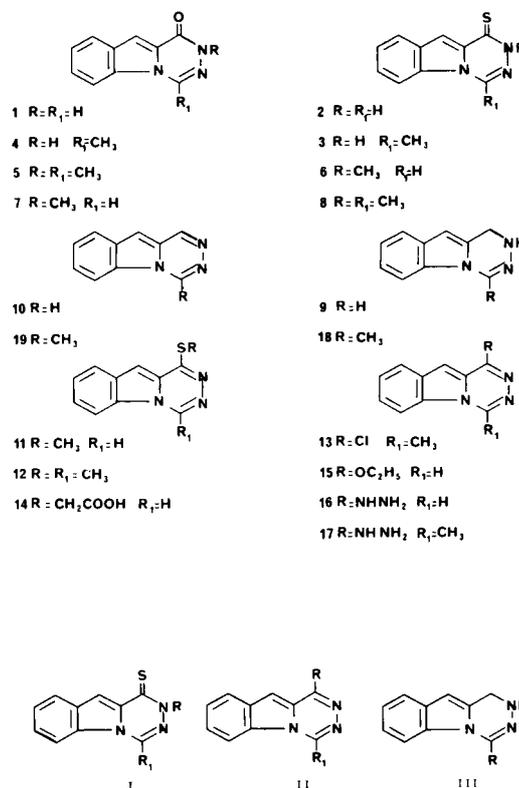


TABLEAU 2

Paramètres rmn relatifs aux protons des triazinoindoles

Structure	N°	R	R1	δ H10	δ H7,8	δ H9	δ H6	δ H4	δ autres protons
I	2	H	H	7,6	7,6	7,9	8,2	9,5	NH = 13,5 $J_{H_4H_{10}} = 0,8$ Hz
I	3	H	CH ₃	7,6	7,5	7,9	8,2	9,5	CH ₃ = 2,9 NH = 13,4
I	6	CH ₃	H	7,5	7,5	7,9	8,3	9,4	CH ₃ = 4,0
II	11	SCH ₃	H	7,0	7,5	7,9	8,3	9,8	CH ₃ = 2,7
I	8	CH ₃	CH ₃	7,6	7,5	7,9	8,3		CH ₃ -2 = 4,0 CH ₃ -4 = 2,9
II	12	SCH ₃	CH ₃	7,2	7,5	8,0	8,2		CH ₃ = 2,7 SCH ₃ = 3,1
II	14	SCH ₂ CO ₂ H	H	7,1	7,5	7,9	8,3	9,7	CH ₂ = 4,2
II	19	H	CH ₃	7,1	7,5	7,9	8,2		CH ₃ = 3,0 H ₁ = 9,2
II	10	H	H	7,1	7,5	7,9	8,4	9,97	H ₁ = 9,4
II	16	NHNH ₂	H	6,9	7,3	7,7	8,0	8,6	
II	17	NHNH ₂	CH ₃	7,5	7,5	7,5	7,5		CH ₃ = 2,9
III	9	H	H	6,3	7,2	7,6	7,7	8,13	CH ₂ = 4,3 NH = 7
III	18	CH ₃	CH ₃	6,3	7,1	7,6	7,6		CH ₂ = 4,1 CH ₃ = 2,5 NH = 6,6

8 avec le décassulfure de phosphore. Avec l'acide monochloracétique en présence d'éthylate de sodium, la thione **2** ne donne que l'acide S-acétique **14** mais on observe une réaction secondaire de substitution du groupement thioéther de **14** par l'ion éthylate aboutissant à l'éthoxy-1 triazinoindole (**15**) accessible par voie univoque à partir du produit brut de la chlorodéshydroxylation du lactame **1**.

En effet, la réaction de l'acide **14** avec l'éthylate de sodium dans l'éthanol conduit également à l'éther-oxyde **15**. La substitution nucléophile de la thione **2** avec l'hydrazine (11,12) constitue la seule voie d'accès possible à l'hydrazino-1 triazinoindole (**16**) puisque le chloro-1 triazinoindole n'a pu être isolé contrairement à son homologue méthylé **13** plus stable qui permet d'aboutir à l'hydrazine **17**. Enfin, les thiones **2** et **3** se prêtant à des réactions de désulfuration, représentent des intermédiaires indispensables à la synthèse des triazinoindoles **10** et **19**. L'hétérocycle **10** peut être synthétisé directement par cette méthode si l'on procède à la désulfuration de la thione **2** avec le nickel de Raney (13,14). Par contre une désulfuration réalisée par hydrogénation catalytique (palladium sur charbon) sous pression élevée (190 bars) produit les dihydro-1,2 triazinoindoles (**9**) et (**18**) conduisant ensuite facilement par oxydation permanganique aux hétérocycles **10** et **19**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne et au banc Kofler. Les spectres ir sont faits dans le nujol sur Perkin-Elmer 257 et 157 G. Les spectres de rmn ont été mesurés à 60 MHz sur des appareils Varian A 60 et EM 360. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Le solvant utilisé est le DMSO-d₆.

Dihydro-1,2 thioxo-1 triazino-1,2,4-[4,5- α] indole (**2**).

On chauffe au reflux pendant 1 heure 30 une solution de 25 g de triazinoindolone (**1**) et de 59,9 g de décassulfure de phosphore dans 400 cm³ de pyridine. On essore et évapore sous pression réduite. Le résidu repris dans 100 cm³ d'eau est essoré et redissout dans la soude 2 N. La solution est filtrée et on amène à pH 7 par addition d'acide chlorhydrique à 5%. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, F = 260°; sublimable à 220° sous 0,05 mm; p = 26 g; rendement = 95%; ir ν cm⁻¹: 3150 (=NH), 1610, 1555, 1505, 1400, 1315, 1250, 1215, 1165, 1140, 1010, 900, 815 et 740.

Anal. Calculé pour C₁₀H₇N₃S: C, 59,70; H, 3,51; N, 20,89; S, 15,91. Trouvé: C, 59,48; H, 3,34; N, 21,03; S, 16,09.

Dihydro-1,2 méthyl-4 thioxo-1 triazino-1,2,4-[4,5- α] indole (**3**).

Méthode a.

On chauffe au reflux pendant 2 heures une solution de 0,44 g de chloro-1 méthyl-4 triazinoindole (**5**) et de 0,2 g de thiourée dans 30 cm³ d'éthanol. On essore, sèche et recristallise le précipité dans l'éthanol, cristaux jaunes; F = 320°; sublimable à 270° sous 0,05 mm; p = 0,25 g; rendement = 58%; ir ν cm⁻¹: 3120 (=NH), 1220 (=CS).

Anal. Calculé pour C₁₁H₉N₃S: C, 61,39; H, 4,22; N, 19,53; S, 14,87. Trouvé: C, 61,33; H, 4,18; N, 19,44; S, 14,76.

Méthode b.

On chauffe au reflux pendant 1 heure 30 minutes une solution de 1 g de méthyl-4 triazinoindolone (**4**) et de 3 g de décassulfure de phosphore dans 30 cm³ de pyridine. Après refroidissement, on essore et évapore sous pression réduite. Le résidu est dissout dans de la soude 2 N et on filtre sur noir animal. On amène à pH 7 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5%. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, F = 320°; p = 0,9 g; rendement = 83%. Spectre ir identique à celui du composé obtenu par la méthode a.

Dihydro-1,2 méthyl-2 thioxo-1 triazino-1,2,4-[4,5- α] indole (**6**).

Une solution de 0,3 g de méthyl-2 triazinoindolone (**7**) et de 0,7 g de décassulfure de phosphore dans 30 cm³ de pyridine est portée au reflux pendant 4 heures. Le solvant est évaporé sous

pression réduite et le résidu est repris dans 100 cm³ de soude 2 *N*. L'insoluble est essoré et recristallisé dans l'éthanol, *F* = 232°; sublimable à 220° sous 0,05 mm; *p* = 0,25 g; rendement = 77%; *ir* ν cm⁻¹: 1225 (C=S).

Anal. Calculé pour C₁₁H₉N₃S: C, 61,39; H, 4,22; N, 19,53; S, 14,87. Trouvé: C, 61,45; H, 4,17; N, 19,36; S, 14,91.

Méthylation du dihydro-1,2 thioxo-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (2).

Une solution de 2 g de triazinoindolethione 2 dans un mélange de 100 cm³ de solution aqueuse de soude à 5% et de 2 cm³ de sulfate diméthylrique est agitée une demi-heure. Le précipité formé est essoré et séché; *p* = 1,9 g. Le spectre de *rmn* du produit effectué dans le DMSO-d₆ montre la présence de deux isomères: le dihydro-1,2 méthyl-2 thioxo-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (6) et le méthylmercapto-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (11). Le mélange est chromatographié sur 80 g de gel de silice. Avec le benzène comme éluant on obtient 30% du dérivé *N*-méthylé (6), *F* = 232°, dont le spectre *ir* est identique à celui du composé obtenu par thionation de la triazinoindolone (7). Avec l'éther comme éluant on obtient 70% de dérivé *S*-méthylé (11), *F* = 169° (éther); *p* = 0,38 g; *ir* ν cm⁻¹: 1520, 1440, 1390, 1240, 1250, 1210, 1140, 1050, 785 et 745.

Anal. Calculé pour C₁₁H₉N₃S: C, 61,39; H, 4,22; N, 19,53; S, 14,87. Trouvé: C, 61,24; H, 4,12; N, 19,66; S, 14,76.

Carboxyméthylmercapto-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (14).

Une solution de 0,68 g d'éthylate de sodium et de 2 g de triazinoindolethione (2) dans 100 cm³ d'éthanol est portée au reflux 1 heure. On ajoute une solution de 1,12 g d'acide monochloracétique et de 0,88 g d'éthylate de sodium dans 50 cm³ d'éthanol et on poursuit le reflux 17 heures. L'éthanol est évaporé et le résidu repris dans l'eau. L'insoluble est essoré, il s'agit de l'éthoxy-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (15), *F* = 163°. Le filtrat est acidifié par une solution d'acide chlorhydrique à 5%. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, *F* = 258°; *p* = 1,5 g; rendement = 58%; *ir* ν cm⁻¹: 1700 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₂H₉O₂SN₃: C, 55,58; H, 3,49; N, 16,20; S, 12,36. Trouvé: C, 55,70; H, 3,54; N, 16,05; S, 12,11.

Ethoxy-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (15).

On porte au reflux 1 heure 30 minutes une solution de 2,1 g d'éthylate de sodium et de 0,5 g de carboxyméthylmercapto-1 triazinoindole (14) dans 200 cm³ d'éthanol. On évapore et le résidu est repris dans l'eau. L'insoluble est essoré, séché et recristallisé dans l'éther, *F* = 163°; sublimable à 150° sous 0,5 mm; *p* = 0,22 g; rendement = 53%; *ir* ν cm⁻¹: 1540, 1500, 1490, 1425, 1350, 1305, 1230, 1190, 1160, 1110, 1030, 960, 870, 785 et 740.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₁N₃O: C, 67,59; H, 5,20; N, 19,71. Trouvé: C, 67,62; H, 5,36; N, 19,62.

Dihydro-1,2 diméthyl-2,4 thioxo-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (8).

On chauffe au reflux 4 heures une solution de 0,8 g de diméthyl-2,4 triazinoindolone (5) et de 1,99 g de décaulfure de phosphore dans 40 cm³ de pyridine. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu repris dans 100 cm³ de soude 2 *N*. L'insoluble est essoré et recristallisé dans l'éthanol, cristaux jaunes; *F* = 254°; *p* = 0,6 g; rendement = 70%; *ir* ν cm⁻¹: 1235 (C=S).

Anal. Calculé pour C₁₂H₉N₃S: C, 62,85; H, 4,83; N, 18,32; S, 13,98. Trouvé: C, 62,96; H, 4,83; N, 18,10; S, 13,86.

Méthylation du dihydro-1,2 méthyl-4 thioxo-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (3) par le sulfate diméthylrique.

Une solution de 0,15 g d'éthylate de sodium et de 0,5 g de méthyl-4 triazinoindolethione (3) dans 50 cm³ d'éthanol absolu est portée au reflux 1 heure 30 minutes. On ajoute 0,72 g de sulfate diméthylrique et poursuit le reflux 6 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans la soude 2 *N*, essoré et recristallisé dans l'éther, cristaux jaunes; *F* = 166; *p* = 0,24 g.

L'analyse (C, H, N, S) correspond à la formule brute C₁₂H₉N₃S mais le spectre de *rmn* révèle la présence de deux isomères: le dihydro-1,2 diméthyl-2,4 thioxo-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (8) et le méthyl-4 méthylmercapto-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (12).

Le mélange est chromatographié sur 80 g de gel de silice. Avec le benzène comme éluant on obtient 30% de dérivé *N*-méthylé (8) dont le spectre *ir* est identique à celui du composé obtenu par sulfuration de la méthyl-4 triazinoindolone (5). Avec l'éther on obtient 70% de dérivé *S*-méthylé (12), cristaux blancs; *F* = 152°; *ir* ν cm⁻¹: 1515 (C=C et C=N).

Anal. Calculé pour C₁₂H₉N₃S: C, 62,85; H, 4,83; N, 18,32; S, 13,98. Trouvé: C, 62,67; H, 4,82; N, 18,18; S, 13,92.

Hydrazino-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (16).

On chauffe à 40° une solution de 3,4 g de triazinoindolethione (2) dans 90 cm³ d'hydrazine hydratée. On laisse 30 minutes après le début de la précipitation et on ajoute 200 cm³ d'eau. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, *F* = 264°, cristaux verts; *p* = 3 g; rendement = 89%; *ir* ν cm⁻¹: 3315, 3200 et 1640 (NH), 1625, 1320, 1280, 1220, 1190, 1115, 1070, 970, 950, 905, 860, 790, 750, 730 et 660.

Anal. Calculé pour C₁₀H₉N₅: C, 60,29; H, 4,55; N, 35,16. Trouvé: C, 60,11; H, 4,71; N, 34,95.

Méthyl-4 hydrazino-1 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (17).

On agite pendant 30 minutes à température ambiante une solution de 0,5 g de chloro-1 méthyl-4 triazinoindole (13) dans un mélange de 50 cm³ d'éthanol et 50 cm³ d'hydrate d'hydrazine. On évapore sous pression réduite et le résidu est repris dans 50 cm³ d'eau, essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol, *F* = 222°; cristaux rouges; *p* = 0,3 g; rendement = 61%; *ir* ν cm⁻¹: 3375 et 1580 (=NH).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁N₅: C, 61,95; H, 5,20; N, 32,85. Trouvé: C, 62,04; H, 5,01; N, 32,60.

Dihydro-1,2 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (9).

Méthode a.

Une suspension contenant 6 g de triazinoindolethione (2) et 6 g de charbon palladié à 10%, dans 700 cm³ d'éthanol, est chauffée à 100° et agitée sous 190 bars d'hydrogène pendant 1 heure 30. La solution est filtrée et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éther, *F* = 198°; cristaux blancs; *p* = 2,2 g; rendement = 43%; *ir* ν cm⁻¹: 3310 et 1635 (=NH), 1400, 1320, 1200, 1040, 1005, 940, 890, 840, 815, 760 et 740.

Anal. Calculé pour C₁₀H₉N₃: C, 70,15; H, 5,30; N, 24,55. Trouvé: C, 70,12; H, 5,42; N, 24,72.

Méthode b.

Une suspension contenant 1 g de triazinoindole thione (2) et 2 g de Nickel de Raney dans 400 cm³ d'éthanol est chauffée et agitée à 100° sous 100 bars d'hydrogène pendant 1 heure. La solution est filtrée et le solvant évaporé. Le résidu est recristallisé dans l'éther, *p* = 0,3 g; rendement = 35%. Le spectre *ir* est identique à celui du composé obtenu par la méthode a.

Dihydro-1,2 méthyl-4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (18).

Une suspension contenant 3,6 g de méthyl-4 triazinoindolethione (**3**) et 7 g de charbon palladié à 10% dans 200 cm³ de dioxane est chauffée et agitée à 110° sous 190 bars d'hydrogène durant 2 heures. La solution est filtrée et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éther, F = 122°; sublimable à 145° sous 0,05 mm; p = 1,49 g; rendement = 48%; ν cm⁻¹: 3320 et 1640 (=NH).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₁N₃: C, 71,33; H, 5,99; N, 22,69. Trouvé: C, 71,68; H, 6,06; N, 21,68.

Triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**10**).

Une suspension de 1,5 g de dihydro-1,2 triazinoindolethione (**9**) et de 2 g de nickel de Raney dans 200 cm³ d'éthanol est chauffée au reflux 3 heures. On filtre et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est trituré dans l'éther. La solution est filtrée et évaporée. Le résidu est sublimé à 145° sous 0,05 mm et recristallisé dans l'éther, F = 152°; p = 0,126 g; rendement = 10%; ν cm⁻¹: 1630, 1565, 1525, 1330, 1310, 1295, 1250, 1220, 1200, 1160, 1135, 1020, 955, 910, 905, 890, 835, 810, 770, 760 et 720 cm⁻¹.

Anal. Calculé pour C₁₀H₇N₃: C, 70,99; H, 4,17; N, 24,84. Trouvé: C, 70,92; H, 4,30; N, 25,04.

Méthyl-4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**19**).

Une solution de 1,2 g de permanganate de potassium et de 0,6 g de méthyl-4 dihydro-1,2 triazinoindolethione (**18**) dans 150 cm³ d'acétone est abandonnée 12 heures à la température ambiante. On filtre et évapore à sec. Le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique, F = 170°; p = 0,4 g; rendement = 67%; sublimable à 160° sous 0,05 mm; ν cm⁻¹: 1520 (C=C et C=N).

Anal. Calculé pour C₁₁H₉N₃: C, 72,11; H, 4,95; N, 22,94. Trouvé: C, 72,08; H, 4,81; N, 22,89.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1a) M. Robba et D. Maume, *Tetrahedron Letters*, 2333 (1972); (b) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *Bull. Soc.*

Chim. France, 333 (1977); (c) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 1365 (1977); (d) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *ibid.*, **15**, 1209 (1978).

(2) R. Metz et S. Meyer, *Ber.*, **90**, 481 (1957).

(3) C. Grundmann, H. Schroeder et R. Rätz, *J. Org. Chem.*, **23**, 1522 (1958).

(4) P. V. Laakso, R. Robinson et H. P. Vandrewala, *Tetrahedron*, **1**, 103 (1957).

(5) E. A. Falco, E. Pappas et G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1938 (1956).

(6) J. Gut, M. Prystas et J. Jonas, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **26**, 986 (1961).

(7) A. Holland, *J. Chem. Soc.*, 3260 (1962).

(8) M. Tisler et Z. Vrbaski, *J. Org. Chem.*, **25**, 770 (1960).

(9) J. Jonas et J. Gut, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **27**, 1886 (1962).

(10) M. Horak et J. Gut, *ibid.*, **28**, 3392 (1963).

(11) R. Fusco et S. Rossi, *Tetrahedron*, **3**, 209 (1958).

(12) A. Dornow, H. Menzel et P. Marx, *Chem. Ber.*, **97**, 2173 (1964).

(13) W. E. Taft et R. G. Shepherd, *J. Med. Chem.*, **10**, 883 (1967).

(14) C. M. Atkinson et H. D. Cossey, *J. Chem. Soc.*, 1805 (1962).

English Summary.

The 1,2-dihydro-1,2,4-triazino[4,5-*a*]indole-1-thiones **2** and **3** obtained by sulphurization of the 1,2-dihydro-1,2,4-triazino[4,5-*a*]indol-1-ones **1** and **4** with phosphorus pentasulphide are intermediate products in the synthesis of 1,2,4-triazino[4,5-*a*]indole **10** and 4-methyl-1,2,4-triazino[4,5-*a*]indole **19**. The thio-lactam-thiolactim tautomerism was studied using the ir and nmr spectra and allowed *N*- and *S*-substitutions. The methylation with dimethyl sulphate afforded mixtures of *N*- and *S*-methyl derivatives which were separated by chromatographic analysis and identified by ¹H nmr and unequivocal synthesis.