

Synthesis of [1,4]Thiazinocarbazoles (1)

C. Brunelli, A. Fravolini, G. Grandolini and G. Strappaghetti

Istituto di Tecnica e Legislazione Farmaceutica and Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica,
Università di Perugia, 06100 Perugia, Italy

Received July 25, 1979

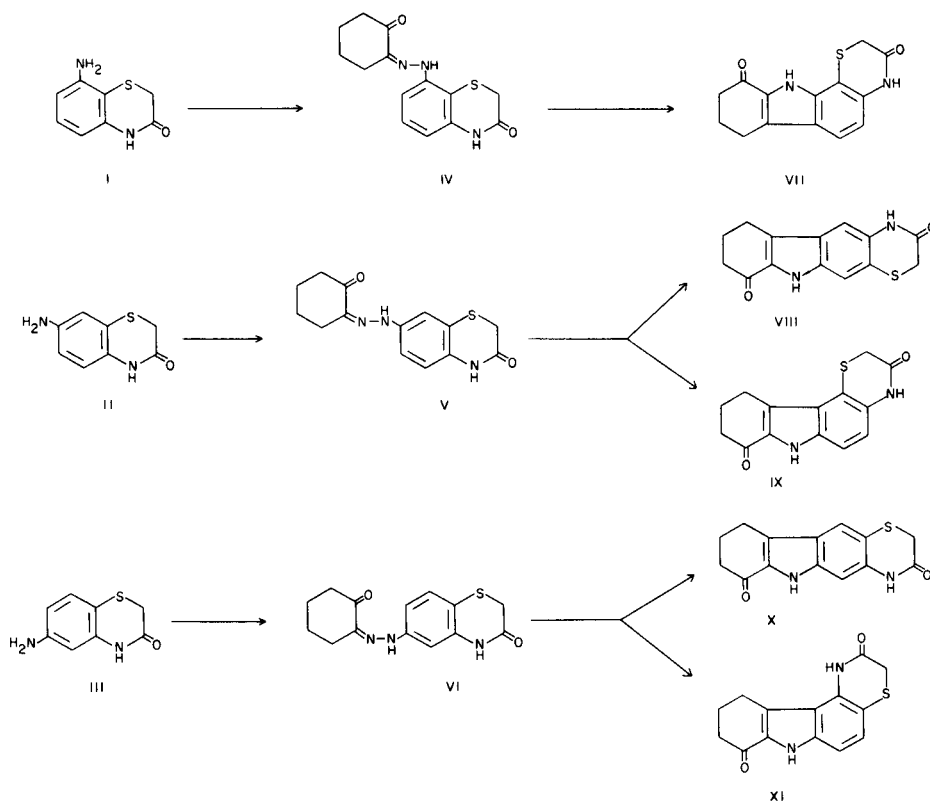
Five [1,4]thiazinocarbazoles have been synthesized from 6-, 7- and 8-amino-2*H*[1,4]benzothiazin-3(4*H*)ones by the Jaap-Klingemann reaction with 2-hydroxymethylencyclohexanone followed by Fischer indolisation of the resulting hydrazones. The structures of the hitherto unknown ring systems have been confirmed by pmr spectral data.

J. Heterocyclic Chem., **17**, 199 (1980).

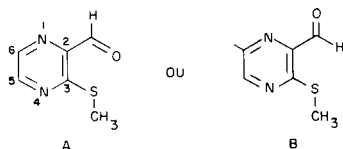
The thiazinocarbazoles represent interesting molecules which have remained practically unexplored. The literature gives only one reference (2) which deals with the formation of [1,4]thiazino[2,3,4-*jk*]carbazole by a photo reaction of *N*-phenyl-2-benzothiazolinone.

As part of a research program on the synthesis of polyheterocycles with possible pharmacological activities (3), we now wish to report the preparation of some new [1,4]-thiazinocarbazole derivatives starting from the isomeric amino[1,4]benzothiazines I, II and III previously described by us (4,5). These amines were subjected to the Jaap-Klingemann reaction with 2-hydroxymethylencyclohexanone to afford the corresponding hydrazones IV, V and

VI which, by Fischer indolisation with glacial acetic acid and hydrochloric acid, furnished the hitherto unknown [1,4]thiazinocarbazoles VII-XI. 8-Amino-2*H*-[1,4]benzothiazin-3(4*H*)one (I) gave the steroidal analogue 2,3,4,7,8,9,10,11-octahydro[1,4]thiazino[2,3-*a*]carbazole-3,10-dione (VII) whose structure was easily confirmed by the pmr spectrum revealing the presence of two aromatic protons as an AB quartet with *J* = 9 Hz. 7-Amino- (II) and 6-amino-3,4-dihydro-2*H*-[1,4]benzothiazin-3-one (III) afforded in each case a mixture of two products, namely the linear tetracyclic structures (VIII and X) and the angular ones (IX and XI). The two pairs of isomers could be separated by fractional crystallization. In fact, as expected, the



a) L'oxydation du thioéther **7** par l'anhydride sélénieux conduit à la formyl-2 méthylthio-3 pyrazine (**8**). Celle-ci peut se présenter selon deux conformations privilégiées A ou B en raison de la conjugaison du groupe formyle avec le reste de la molécule.

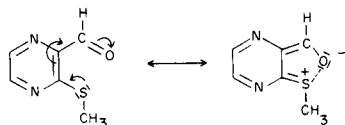


Il est évidemment possible que ces conformations ne soient pas exactement planes en raison de l'encombrement stérique dû à la proximité des deux fonctions.

L'analyse du spectre de rmn après étalement ne fait pas apparaître de couplages à longue distance zig-zag 5J entre le proton aldéhydique et le proton H₆. Ceci indique que le composé **8** existe vraisemblablement selon une conformation proche de A. On peut envisager deux facteurs qui favorisent cette structure :

- la répulsion entre l'atome d'azote N₁ et l'atome d'oxygène qui défavorise le conformère B comme dans le cas de la formyl-2 pyridine (**15**).

- l'existence d'une interaction S^{δ+}...O^{δ-} due à la conjugaison entre les groupes formyle et thioéther dans le conformère A par analogie avec ce que l'on observe dans le formyl-2 thiophène (**16**).



Les observations décrites ci-dessus sont en accord avec celles effectuées dans le cas de la formyl-3 méthylthio-2 pyridine (**17**).

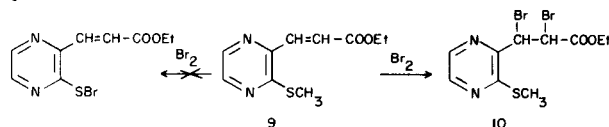
b) La réaction de Wittig ou la réaction d'Horner-Wittig appliquées à l'aldéhyde **8** conduisent au (méthylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (**9**). La seconde méthode présente l'avantage de fournir un composé facilement séparable des sous-produits de la réaction.

L'ester acrylique **9** peut présenter une isomérisation de type Z/E autour de la double liaison éthylénique. L'existence dans le spectre de rmn, d'un couplage de 15 Hz entre les protons éthyléniques indique que le composé **9** existe essentiellement sous la forme E. Ce résultat est en accord avec la stéréochimie des réactions de ce type (**18**).

3) Thiéno[2,3-*b*]pyrazine.

a) Au départ de l'ester précédent **9** nous nous proposons d'accéder à la thiéno[2,3-*b*]pyrazine par l'intermédiaire du bromure de sulfényle qui peut être obtenu à partir de **9**. C'est en effet selon cette voie que s'effectue la synthèse de la séléno[2,3-*b*]pyridine (**5**). En fait,

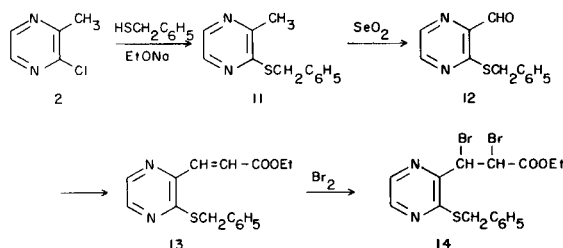
quelles que soient les conditions opératoires nous n'avons isolé que le composé d'addition du brome sur la double liaison éthylénique: le (méthylthio-2 pyrazinyl-3)-3 dibromo-2,3 propanoate d'éthyle (**10**). L'addition trans du brome fournit le dérivé erythro, comme le confirme la présence d'un couplage de 11 Hz entre les protons adjacents aux atomes de brome.



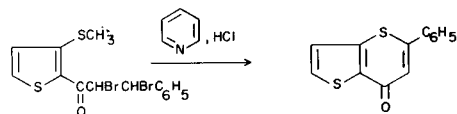
L'échec de la réaction envisagée, probablement dû au fait que la rupture de la liaison S-CH₃ exige plus d'énergie que celle de la liaison Se-CH₃, nous a incité à essayer de former le dérivé SBr en partant d'une liaison de type benzylique dont la rupture est plus facile.

Nous avons préparé le (benzylthio-2 pyrazinyl-3)-3 propénoate d'éthyle (**13**) d'une manière analogue à celle utilisée pour obtenir le composé **9**.

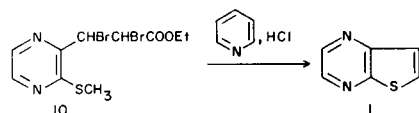
Malheureusement, l'action du brome nous a conduit la aussi dans tous les cas uniquement au produit d'addition.



b) Cyclisation. Cependant à partir du dérivé dibromé **10** il subsistait une possibilité d'effectuer la cyclisation en thiéno[2,3-*b*]pyrazine selon un processus voisin de celui utilisé pour l'obtention de thiopyranones (**19**).



En fait, l'action d'un large excès de chlorure de pyridinium selon la méthode de R. Royer, P. Demerseman et collaborateurs (**20**) sur le dérivé dibromé **10** nous a permis d'isoler directement et de façon surprenante la thiéno[2,3-*b*]pyrazine.



De façon avantageuse quatre réactions se déroulent donc successivement en une seule opération selon un mécanisme que nous allons étudier.

c) Mécanisme.

La *trans* bromation de l'ester acrylique **9** fournit le