

Abdelali Daich et Bernard Decroix*

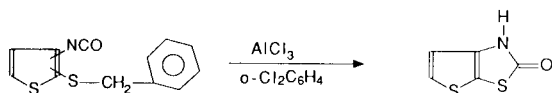
Laboratoire de Chimie, U.E.R des Sciences et des
Techniques de l'Université du Havre, 30 rue Gabriel Péri,
76600 Le Havre, France
Reçu le 9 avril 1991

Dans les conditions de la réaction de Schmidt les thiénobenzothiépinones **1**, **2** et **13** subissent un réarrangement respectivement en *N*-benzylthiéno[2,3-*d*]isothiazolin-3-one (**5**) et benzoisothiazolin-3-one (**6**). Un mécanisme de ce réarrangement est proposé.

J. Heterocyclic Chem., **28**, 1881 (1991).

Dans une précédente publication [1] nous avons montré que la fragilité de la liaison thioether permettait l'obtention de thiazolinones lors de l'action d'un acide de Lewis sur un isocyanate convenablement substitué (schéma I).

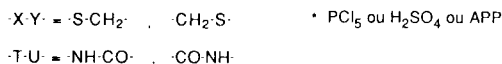
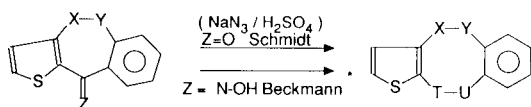
Schéma I



Compte tenu de cette observation et de nos travaux précédents concernant l'élaboration de thiépinones fusionnées à un cycle thiophénique [2] nous nous sommes intéressés à la réactivité de thiénobenzothiépinones.

Nous avons étudié la réaction de Schmidt sur les thiépinones et la réaction de Beckmann sur les oximes correspondantes. Ce choix a été dicté par le fait que toutes deux peuvent fournir des réactions de coupure avec réarrangement en thiazocine fusionnée à un cycle thiophénique (schéma II), polyhétérocycle nouveau dont nous avons réalisé quelques exemples par d'autres voies [3,4].

Schéma II

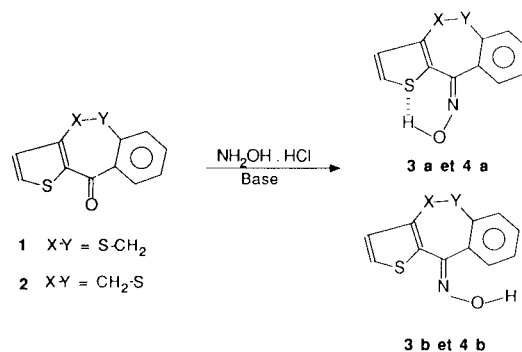


Les thiénobenzothiépinones **1** [5] et **2** [6] soumises à l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine fournissent les oximes correspondantes **3** et **4** avec de faibles rendements (15% et 30%) qu'il n'a pas été possible d'améliorer quelles que soient les modifications apportées dans les conditions expérimentales.

L'analyse par résonance magnétique nucléaire (rmn ¹H) révèle la présence des formes syn et anti en proportions non équivalentes. Une étude détaillée par homodécouplages des spectres montre que les formes majoritaires **3a** (65%, δ(S-CH₂) = 4,20 ppm, δ(OH) = 9,53 ppm) et **4a**

(60%, δ(CH₂-S) = 4,00 ppm, δ(OH) = 8,58 ppm), correspondraient à une position syn du groupe hydroxyle de l'oxime et du cycle thiophène (schéma III). Une liaison de type hydrogène, signalée dans la littérature [7,8] entre le groupe hydroxyle et l'un des doublets libre de l'atome de soufre du cycle thiophène serait à l'origine de cette configuration privilégiée. Par ailleurs, l'interaction du doublet libre de l'azote avec celui du soufre dans les formes anti **3b** (35%, δ(S-CH₂) = 4,13 ppm, δ(OH) = 8,87 ppm) et **4b** (40%, δ(CH₂-S) = 3,90 ppm, δ(OH) = 8,95 ppm) contribuerait elle aussi à une plus grande proportion de la forme syn.

Schéma III



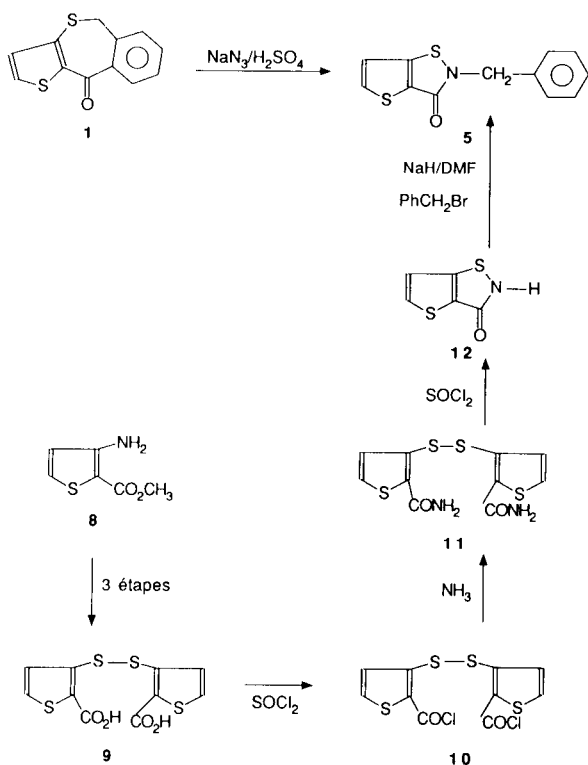
- 1 X-Y = S-CH₂
2 X-Y = CH₂-S

Le mélange syn et anti d'oximes **3a** et **3b** ou **4a** et **4b** qu'il n'a pas été possible de séparer quelles que soient les méthodes employées (Chromatographie sur colonne, Cristallisation fractionnée, ...) traité dans les conditions de la transposition de Beckmann soit en présence d'acide sulfurique concentré, de pentachlorure de phosphore ou d'acide polyphosphorique n'a malheureusement pas permis d'isoler de thiazocine. Aucun produit défini n'a pu être mis en évidence, conséquence d'une forte dégradation contrairement à ce qui avait été observé dans les mêmes conditions à partir des thiénobenzocycloheptanones [9].

La réaction précédente n'ayant pas donné les résultats escomptés, il nous paraissait judicieux d'essayer la transposition de Schmidt. L'action de l'acide azo hydrique directement sur les cétones **1** et **2** n'a pas fourni de thiazocine.

cines mais conduit à deux isothiazolinones fusionnées **5** et **6** (schéma IV et schéma V). La cétone **2** conduit à la benzoisothiazolin-3-one (**6**). Ce dernier composé a été identifié par comparaison avec un échantillon préparé de façon univoque à partir de **7** selon des méthodes déjà décrites [10]. De la même façon la cétone **1** aboutit à la *N*-benzyl thiéno[2,3-*d*]isothiazolin-3-one (**5**). Il n'a pas été trouvé de thieno[2,3-*d*]isothiazolin-3-one non alkylée (**12**) dans le milieu réactionnel.

Schéma IV

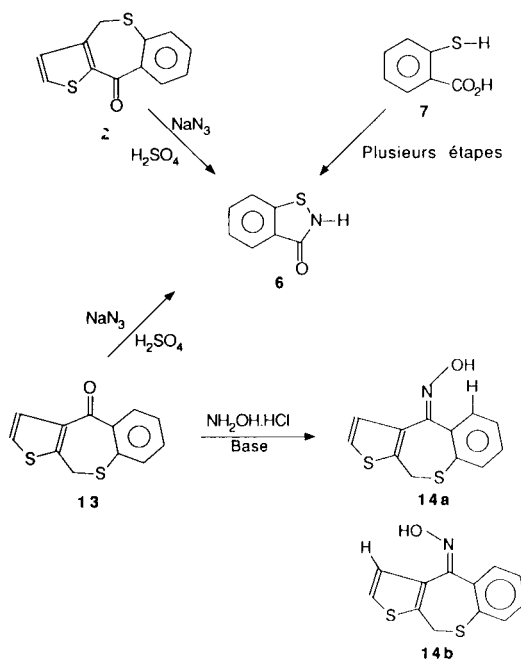


Ce nouveau composé **5** a été préparé par une autre voie à partir du 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle (**8**) facilement accessible [11]. La diazotation de celui-ci [12], suivi successivement de l'action du dioxyde de soufre puis d'un mélange acide chlorhydrique-zinc fournit le disulfure **9**. Ce dernier soumis à l'action du chlorure de thionyle donne le dichlorure d'acyle **10** qui en présence d'ammoniac fournit le diamide **11**. De la même façon qu'en série benzénique [10] la réaction du chlorure de thionyle avec ce diamide donne la thieno[2,3-*d*]isothiazolin-3-one (**12**). L'alkylation de ce dernier par le bromure de benzyle se fait classiquement en présence d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide et fournit le composé recherché **5**.

Nous avons pu montrer la généralisation de la réaction avec la cétone **13** isomère de **2**, qui traitée dans les conditions de la transposition de Schmidt fournit la benzoisothiazolin-3-one (**6**) attendue (schéma V). A noter que cette

cétone, comme les cétones précédentes **1** et **2** avait par réaction avec le chlorhydrate d'hydroxylamine conduit à un mélange en proportions non équivalentes des isomères syn (65%, $\delta(\text{CH}_2\text{-S}) = 4,20$ ppm, $\delta(\text{OH}) = 12,35$ ppm) et anti (35%, $\delta(\text{CH}_2\text{-S}) = 4,04$ ppm, $\delta(\text{OH}) = 11,7$ ppm) de l'oxime attendue **14**. Cependant, ce mélange tout comme les oximes **3** et **4** n'a pas fourni de produit défini dans les conditions de la réaction de Beckmann. Les conformations de ces oximes ont été déduites d'une étude des modèles moléculaires qui montre une proximité plus étroite entre le proton du cycle benzénique et l'oxygène du groupe oxime. Une cristallisation fractionnée a permis d'isoler pure la forme majoritaire **14a** (syn).

Schéma V



Le réarrangement en isothiazolin-3-one pourrait être envisagé selon le schéma VI. L'addition classique de l'acide azotique sur la cétone conduirait à l'intermédiaire **A**, qui perdant une molécule d'azote entraînerait l'ouverture du cycle thiépine avec migration de l'hydrogène pour fournir l'intermédiaire **B**. La cyclisation intramoléculaire s'effectuerait alors avec l'atome de soufre pour donner **C**. La rupture de la liaison thioether se trouve ainsi facilitée avec libération du cation stable benzylique qui migrerait vers l'azote avec formation de **D**. L'amide cyclique **5** serait alors obtenu après expulsion du proton agissant comme catalyseur de la réaction. La formation de la benzoisothiazolin-3-one non alkylée **6** pourrait s'expliquer par une moins grande stabilité de l'ion $^-\text{CH}_2\text{-(3-thienyl)}$, la migration du proton étant dans ce cas prépondérante (schéma VI). Cet argument est justifié par la réaction de Schmidt appliquée à la cétone **15** [13]. En effet, on isole la

N-benzylbenzoisothiazolin-3-one (**16**) avec un rendement de 51% (schéma VII).

Schéma VI

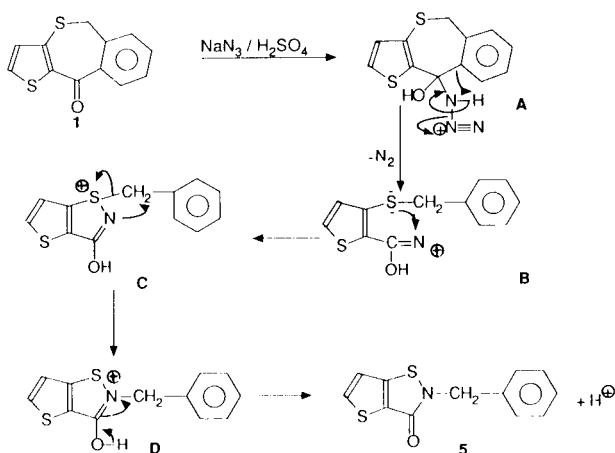
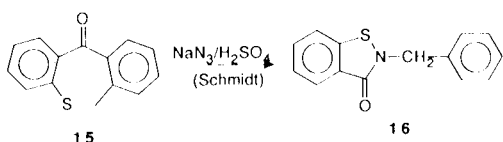


Schéma VII



Le comportement inattendu de ces thiépines nous incite à en étudier de façon plus approfondie encore les propriétés et le résultat des travaux en cours fera l'objet de publications ultérieures.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au banc de Kofler, les spectres IR sont relevés sur spectrophotomètre Beckman IR 20. Les spectres de rmn sont enregistrés dans le deutérochloroforme ou DMSO- d_6 sur les spectromètres Varian EM 360 et Bruker AC 200. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

Les thiénobenzothiépines et la dibenzothiépine sont préparées selon la littérature **1** [5], **2**, **13** [6] et **15** [13].

Synthèse des oximes **3**, **4** et **14**.

Un mélange de 1,15 g (5.10^{-3} mole) de cétone **1**, **2** ou **13** et 1,5 g ($2.2.10^{-2}$ mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine sont dissous dans 20 ml de pyridine anhydre. L'ensemble est porté au reflux pendant 48 heures. Après refroidissement à température ambiante, le mélange est versé sur 30 ml d'éther et 30 ml d'eau. La phase organique est séparée puis lavée successivement par de l'acide chlorhydrique 2*M*, du bicarbonate de sodium à 5% et enfin par l'eau. Après séchage et concentration, l'huile obtenue après trituration dans le solvant approprié cristallise et fournit l'oxime attendue.

3a et **b**.

Ce mélange n'a pas été séparé, il est obtenu avec un rendement de 15%. $F = 176-177^\circ$ (méthanol-eau), (65% syn, 35% anti); ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3160 (OH), 1350 (C=N); ^1H rmn (DMSO- d_6): δ ppm 4,13 (s, 2H, S- CH_2 (anti)), 4,20 (s, 2H, S- CH_2 (syn)), 6,88 (d, 1H, H_β thiophène (syn)), 7,18 (d, 1H, H_β thiophène (anti)), 7,30-7,57 (m, 8H, 8H aromatique (syn + anti)), 7,78 (d, 1H, H_α thiophène (syn)), 8,05 (d, 1H, H_α thiophène (anti)), 8,87 (s, 1H, OH (anti)), 9,53 (s, 1H, OH (syn)).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}_2$: C, 58,27; H, 3,66; N, 5,66. Trouvée: C, 58,07; H, 3,49; N, 5,47.

4a et **b**.

Ce mélange n'a pas été séparé, il est obtenu avec un rendement de 30%. $F = 183-184^\circ$ (benzène-ether de pétrole), (60% syn, 40% anti); ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3120 (OH), 1380 (C=N); ^1H rmn (DMSO- d_6): δ ppm 4,00 (s, 2H, CH_2 -S (anti)), 4,10 (s, 2H, CH_2 -S (syn)), 7,05 (d, 1H, H_β thiophène (anti)), 7,10-7,35 (m, 9H, 8H aromatique (syn + anti) et H_β thiophène (syn)), 7,38 (d, 1H, H_α thiophène (anti)), 7,53 (d, 1H, H_α thiophène (syn)), 8,36 (s, 1H, OH (anti)), 8,58 (s, 1H, OH (syn)).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}_2$: C, 58,27; H, 3,66; N, 5,66. Trouvée: C, 58,51; H, 3,48; N, 5,90.

14a et **b**.

Ce mélange est obtenu avec un rendement de 30%, $F = 170-172^\circ$ (benzène-ether de pétrole), (65% syn, 35% anti); ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3240 (OH), 1400 (C=N).

14a (syn).

Ce composé est isolé pur par cristallisation fractionnée dans un mélange benzène-hexane (30/70), $F = 175-176^\circ$; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3125 (large, O-H), 1400 (C=N); ^1H rmn (DMSO- d_6): δ ppm 4,20 (s, 2H, CH_2 -S), 7,18 (d, 1H, H_β thiophène), 7,35-7,60 (m, 3H, 3H aromatique), 7,97 (m, 1H, 1H aromatique), 8,00 (d, 1H, H_α thiophène), 12,35 (s, 1H, OH).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}_2$: C, 58,27; H, 3,66; N, 5,66. Trouvée: C, 58,12; H, 3,45; N, 5,44.

14b (anti).

Ce produit n'a pas été isolé pur, ces caractéristiques rmn sont déduites à partir du spectre du mélange; ^1H rmn (DMSO- d_6): δ ppm 4,04 (s, 2H, CH_2 -S), 6,90 (d, 1H, H_β thiophène), 7,35-7,70 (m, 3H, 3H aromatique), 7,93 (d, 1H, H_α thiophène), 7,97 (m, 1H, 1H aromatique), 11,7 (s, 1H, OH).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}_2$ (mélange **14a** et **14b**): C, 58,27; H, 3,66; N, 5,66. Trouvée: C, 58,17; H, 3,52; N, 5,32.

Benzoisothiazolin-3-one (**6**).

A 10 ml d'acide sulfurique concentré et 20 ml de dichlorométhane sont ajoutés entre 10° et 15° , 1 g de la cétone **2** ou **13** puis par portion 1 g d'azoture de sodium. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ordinaire pendant 3 jours. Après hydrolyse et extraction au chlorure de méthylène, les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées et concentrées. Le solide résiduel est recristallisé dans un mélange benzène-ether de pétrole et fournit **6**. Ce composé est obtenu avec un rendement de 35%. $F = 155-156^\circ$ (lit [9] = $157-158^\circ$). De la même façon la cétone **13** conduit à **6** avec un rendement de 45%; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3130 (large, NH-C=O), 1710 (C=O); ^1H rmn (DMSO- d_6): 3,16 (s, 1H, NH), 7,15 (m, 1H, H aromatique), 7,40 (m, 1H, H aromatique), 7,80 (m, 2H, 2H aroma-

tique).

Le composé **6** a été synthétisé de façon univoque à partir de l'acide thioisalcicylique selon [10]. Les caractéristiques physiques de la benzoisothiazolin-3-one sont identiques à celles observées pour le solide obtenu par la méthode précédente.

N-Benzylthieno[2,3-*d*]isothiazolin-3-one (**5**).

Comme son analogue **2**, la cétone **1** traitée par l'azoture de sodium en milieu sulfurique conduit à l'isothiazolinone *N*-benzyl alkylée **5**. Ce composé est obtenu avec un rendement de 47% $F = 180-181^\circ$ (sublimation); ν cm^{-1} 1650 (C=O); ^1H rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 5,37 (s, 2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 7,05 (d, 1H, H_β thiophène), 7,15-7,35 (m, 6H, 5H aromatique et H_α thiophène).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}_2$: C, 58,27; H, 3,66; N, 5,66. Trouvée: C, 58,09; H, 3,29; N, 5,91.

Bis-[2-carboxy-3-thienyl]-disulfure (**9**).

Le 3-amino-thiophène-2-carboxylate de méthyle traité dans les conditions de [12] fournit le diacide **9** recherché avec un rendement de 15%. $F = 238-240^\circ$, Litt [12] = $240-242^\circ$.

Bis-[2-chloroformyl-3-thienyl]-disulfure (**10**).

A un mélange de 20 ml de chlorure de thionyle et 40 ml de benzène anhydre sont ajoutés sous agitation 6 g (0,019 mole) de diacide **9**. Le mélange est porté au reflux pendant 4 heures, puis le benzène et l'excès de chlorure de thionyle sont distillés. L'huile résiduelle solubilisée dans le benzène est traitée au noir animal, puis filtrée. Après évaporation du solvant, on récupère le dichlorure d'acyle **10**.

Ce composé est obtenu avec un rendement de 53%. $F = 150-151^\circ$ (hexane-ether). Ces caractéristiques physiques sont: ν cm^{-1} 1745 (C=O); ^1H rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 7,3 (d, 1H, H_β thiophène), 7,7 (d, 1H, H_α thiophène).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}_4$: C, 33,80; H, 1,13. Trouvée: C, 33,52; H, 1,40.

Bis-[2-carboxamido-3-thienyl]-disulfure (**11**).

Dans une solution contenant 3 g de disulfure précédent dissous dans 50 ml de benzène anhydre, on fait passer un courant d'ammoniac sec pendant 5 minutes, tout en refroidissant dans un bain glace + eau. Le précipité formé est essoré. Ce composé **11** est obtenu avec un rendement de 75%, $F = 213-215^\circ$ (eau-acide acétique); ν cm^{-1} 3360, 3160 (large, NH_2), 1690 (C=O); ^1H rmn (DMSO- d_6): δ ppm 7,2 (d, 1H, H_β thiophène), 7,7 (d, 1H, H_α thiophène), 7,6 (s, 2H, NH_2 amide).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_4$: C, 37,96; H, 2,55; N, 8,85. Trouvée: C, 38,10; H, 2,71; N, 8,72.

Thieno[2,3-*d*]isothiazolin-3-one (**12**).

Le diamide disulfure précédent **11** ($1,27 \cdot 10^{-3}$ mole) est dissous dans 15 ml de benzène anhydre, puis est ajouté une solution de 2 ml de chlorure de thionyle dans 3 ml de benzène anhydre. Le mélange est porté à 30° pendant 15 mn puis laissé sous agitation à température ambiante durant 4 heures. Quand la dissolution est complète, l'excès de chlorure de thionyle et le benzène sont distillés. L'huile résiduelle, reprise par 30 ml de tétrachlorure de carbone, est lavée à l'eau, séchée et concentrée. Le résidu obtenu cristallise et fournit

12. Ce composé est obtenu avec un rendement de 91%. $F = 161-163^\circ$ (benzène-ether de pétrole); ν cm^{-1} 3100 (large, NH), 1720 (C=O); ^1H rmn (DMSO- d_6): δ ppm 6,2-7,8 (m, 1H, NH), 6,80 (s, 2H, H_α et H_β thiophène).

Anal. Calculée pour $\text{C}_7\text{H}_5\text{NOS}_2$: C, 38,20; H, 1,92; N, 8,91. Trouvée: C, 38,53; H, 1,99; N, 8,70.

Alkylation de **12** en *N*-benzylthieno[2,3-*d*]isothiazolin-3-one.

A 0,15 g de l'amide cyclique précédent **12** dans 15 ml de diméthylformamide anhydre et sous atmosphère inerte est ajouté 0,07 g ($3,06 \cdot 10^{-3}$ mole) d'hydrure de sodium à 60%. Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis chauffé à 80° pendant 15 minutes. Après refroidissement à température ambiante, 0,175 g ($1,02 \cdot 10^{-3}$ mole) de bromure de benzyle dans 10 ml de diméthylformamide anhydre est ajouté en 15 minutes. Après chauffage sous agitation pendant 4 heures à 80° , le milieu réactionnel est refroidi, hydrolysé et extrait au chlorure de méthylène. Les phases organiques lavées à l'eau, à l'acide chlorhydrique à 5%, et encore à l'eau sont séchées puis concentrées. Le solide formé, recristallisé dans le mélange benzène-ether de pétrole a des caractéristiques physiques en tout point identiques à celles observées pour le composé **5**. Il est obtenu avec un rendement de 42%.

N-Benzylbenzoisothiazolin-3-one (**16**).

Ce composé est préparé de manière analogue à celle utilisée pour **5** au départ de dibenzothiépin-11-one (**15**), et il est obtenu avec un rendement de 51%, $F = 104^\circ$ sublimation (ether-hexane); ν cm^{-1} 1715 (C=O); ^1H rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 5,20's (2H, N- CH_2), 6,86 (m, 1H, H aromatique), 7,05-7,30 (m, 7H, 7H aromatique), 7,38 (m, 1H, H aromatique).

Anal. Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}$: C, 69,68; H, 4,59; N, 5,80. Trouvée: C, 69,25; H, 4,16; N, 6,43.

English Summary.

Under the conditions of the Schmidt reaction the thienobenzo-thiepinones **1**, **2** and **13** involve a rearrangement respectively in *N*-benzylthieno[2,3-*d*]isothiazolin-3-one (**5**) and benzoisothiazolin-3-one (**6**). A mechanism for this rearrangement is proposed.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] A. Jilale, B. Decroix et J. Morel, *Chem. Scripta*, **27**, 423 (1987).
- [2] G. Marchand, B. Decroix et J. Morel, *ibid.*, **23**, 80 (1984).
- [3] A. Jilale, B. Decroix et J. Morel, *ibid.*, **27**, 417 (1987).
- [4] A. Jilale, B. Decroix et J. Morel, *ibid.*, **27**, 411 (1987).
- [5] P. Cagnant et G. Kirsch, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **283**, C, 751 (1976).
- [6] H. Tagawa et K. Ueno, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1384 (1978).
- [7] D. Crepaux et J. M. Lehn, *Org. Magn. Reson.*, **7**, 524 (1975).
- [8] E. Mohacsi, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 1897 (1986).
- [9] J. M. Bastian, A. Ebnöther et E. Jucker, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 282 (1971).
- [10] T. Vitali, L. Amoretti et V. Plazzi, *Farmaco, Ed. Sci.*, **23**, 1075 (1975).
- [11] P. R. Huddleston et J. M. Barker, *Synth. Commun.*, **9**, 723 (1979).
- [12] C. Corral, J. Lissavetzky, A. S. Alvarez-Insua et A. M. Valdeolmillos, *Org. Prep. Proced. Int.*, **17**, 163 (1985).
- [13] K. Sindelav, J. Holubek, E. Svateck, O. Matousova, J. Metysova et M. Protiva, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 1325 (1989).