

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

ENCHAINEMENTS HETEROATOMIQUES ET LEURS PRODUITS DE CYCLISATION-IX¹ ALKOXYCARBONYL-5 6H-THIAZINES-1,3, INTERMEDIAIRES D'UNE NOUVELLE SYNTHÈSE DE CEPHEMES

A. Reliquet^a; F. Reliquet^a; J. C. Meslin^a; F. Sharrard^a; H. Quiniou^a

^a Laboratoire de Chimie Organique, U.A. C.N.R.S., Nantes, Cedex, France

To cite this Article Reliquet, A. , Reliquet, F. , Meslin, J. C. , Sharrard, F. and Quiniou, H.(1987) 'ENCHAINEMENTS HETEROATOMIQUES ET LEURS PRODUITS DE CYCLISATION-IX¹ ALKOXYCARBONYL-5 6H-THIAZINES-1,3, INTERMEDIAIRES D'UNE NOUVELLE SYNTHÈSE DE CEPHEMES', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 32: 3, 153 – 161

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648708074272

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648708074272>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

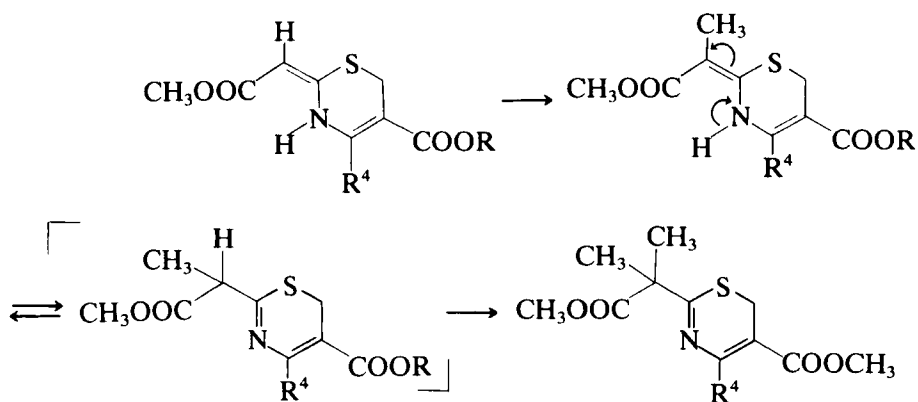
The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

Les thiazines **5** obtenues étant les intermédiaires d'une synthèse originale de céphèmes, la généralisation de la méthode est opportune et justifie la préparation d'un plus grand nombre de ces composés.

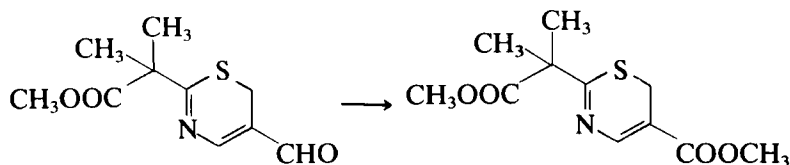
Les résultats de la réaction de cycloaddition dépendent de la nature de l'acrylique et des substituants R^1 et R^2 . L'acroléine et la méthylvinylcétone ($R^5 = \text{CHO}$, COCH_3) fournissent facilement les thiazines **5** si R^1 et R^2 sont différents de H . Dans le cas contraire, la mobilité du ou des hydrogènes résiduels présents dans la formamidine induit des condensations parasites préjudiciables à la réaction de cycloaddition attendue. Les acrylates au contraire ($R^5 = \text{COOCH}_3$, COOC_2H_5), ne conduisent de façon satisfaisante qu'aux composés **6**. Les réactions menées au départ de formamidines pour lesquelles R^1 et R^2 sont différents de H restent partiellement bloquées au stade de l'intermédiaire **4**. L'élimination de l'amine est alors difficile. On ne peut donc pas, dans de bonnes conditions, obtenir directement par cycloaddition une thiazine **5** comportant en position 5 un groupement alkoxy-carbonyl.

Nous décrivons ici la préparation de ces composés par deux méthodes:

- passage des composés **6** aux thiazines **5** par double ou simple alkylation du carbone en α de la fonction ester portée par la chaîne latérale en position 2 du cycle thiazinique.



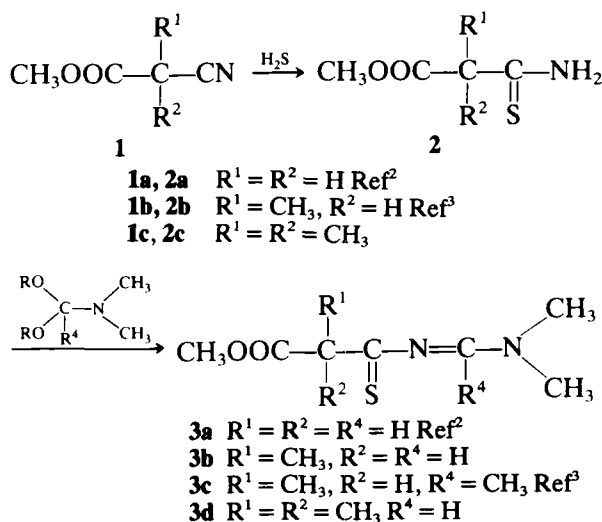
- transformation fonctionnelle d'une formyl-5 thiazine en alkoxy-carbonyl-5 thiazine.



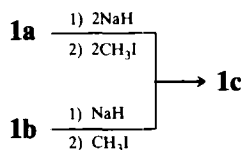
Ces composés seront ensuite utilisés pour la préparation de nouveaux céphèmes.

RESULTATS

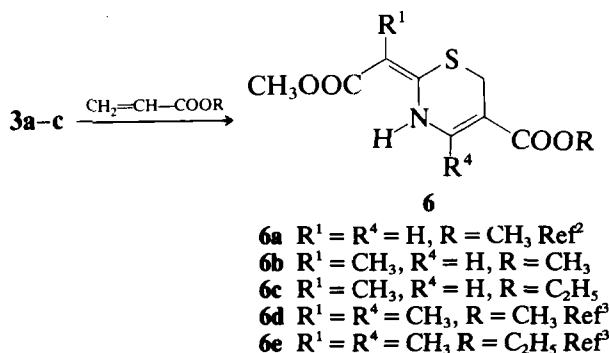
Les *N'*-thioacylformamidines **3** sont préparées en deux étapes à partir des esters méthyliques des acides cyanacétique, cyano-2 propanoïque ou cyano-2 méthyl-2 propanoïque. La sulfhydratation de la fonction nitrile conduit aux thioamides correspondants qui se condensent ensuite avec l'acétal du DMF ou du DMA.



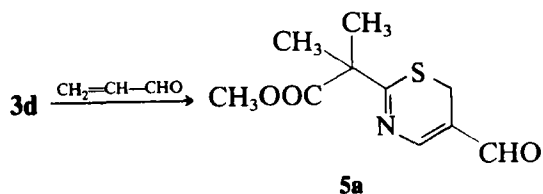
Le cyano-2 méthyl-2 propionate de méthyle **1c** est préparé par diméthylation de l'ester **1a** ou monométhylation de **1b**.



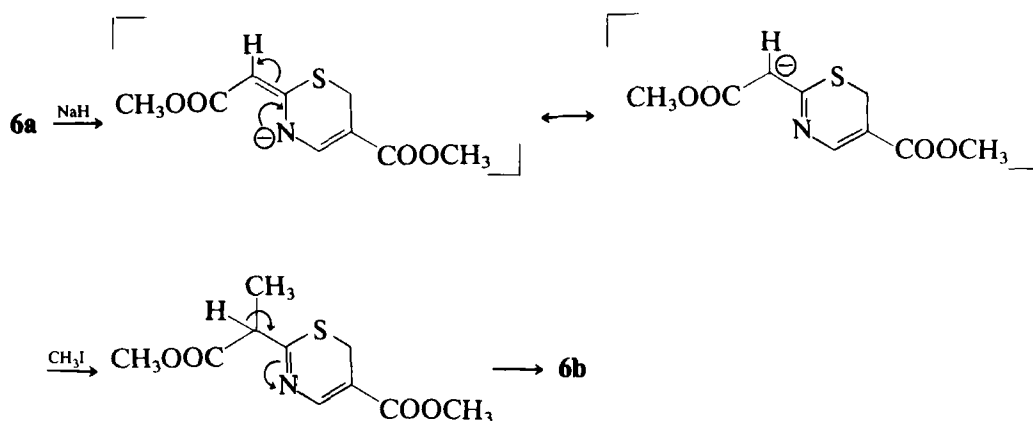
Comme nous l'avons mentionné plus haut, les composés **3a-c** se condensent avec les acrylates (de méthyle ou d'éthyle) et fournissent les méthylène-2 dihydrothiazines **6** correspondantes.



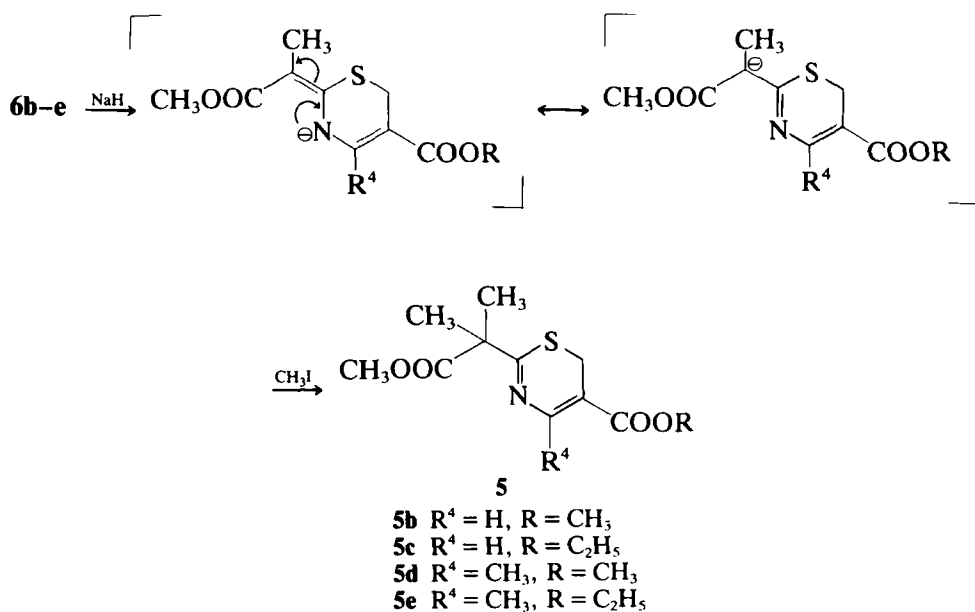
La formamidine **3d** au contraire conduit à la thiazine **5a** par action de l'acroléine.



Par action de l'hydrure de sodium, le composé **6a** est déprotoné et conduit à un anion mésomère qui traité par l'iodure de méthyle fournit le composé méthylé **6b**.

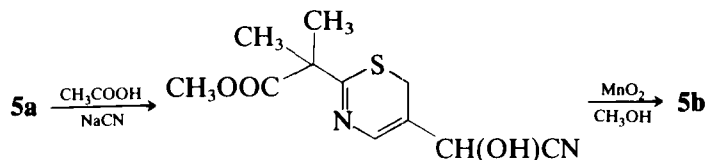


Dans les mêmes conditions, les composés **6b-e** conduisent aux thiazines **5** correspondantes.

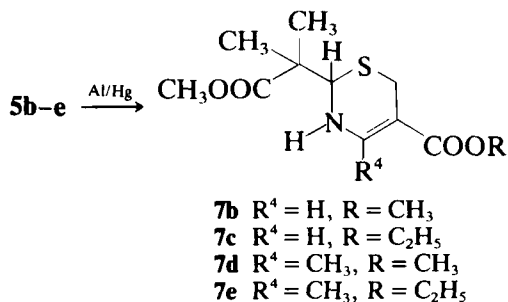


Au cours de ces réactions, nous n'avons pas observé de méthylation sur l'atome d'azote ou sur le carbone en position 5 du cycle thiazinique.

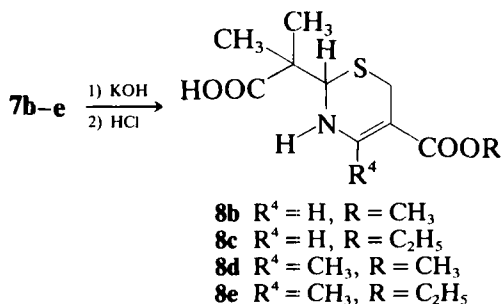
Les alkoxy-carbonyl-5 6H-thiazines-1,3 **5** peuvent également être obtenues à partir de leurs homologues comportant en position 5 un groupement formyle. Cette transformation $\text{CHO} \rightarrow \text{COOR}$ s'inspire des travaux de Corey⁴: traitement de l'aldéhyde par le cyanure de sodium et l'acide acétique, puis oxydation de la cyanohydrine intermédiaire par le dioxyde de manganèse en présence d'un alcool. Nous avons vérifié cette démarche à partir de la thiazine **5a**.



Nous disposons donc à ce stade d'un nouvel échantillonnage de thiazines que nous avons transformées en céphèmes en trois étapes: hydrogénation de la liaison $\text{C}=\text{N}$, clivage de l'ester porté par la chaîne latérale en position 2 puis lactamisation.



Les dihydrothiazines **7** ainsi obtenues, traitées par un équivalent de potasse fournissent après acidification ultérieure les acides **8** correspondants.



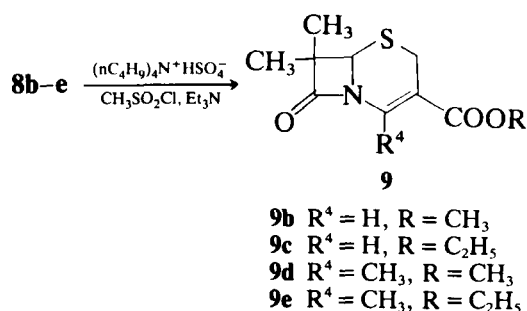
A ce stade, comme il était prévisible, l'ester saturé est toujours saponifié de préférence à l'ester- α, β -éthylénique.

La lactamisation des acides **8** a présenté quelques difficultés. Les agents de lactamisation habituels (DCC^5 , BOP^6)* sont inefficaces.

* DCC : Dicyclohexylcarbodiimide. BOP : Hexafluorophosphate de benzotriazol-1 yl-oxy-tris (diméthylamino) phosphonium

Les seuls résultats positifs ont été obtenus en adaptant la méthode décrite par Watanabe⁷ pour la synthèse de monobactames. Les auteurs opèrent dans des conditions de transfert de phase, en solution dans un mélange eau-chloroforme à partir du sel de potassium de l'acide aminé maintenu en solution aqueuse en utilisant comme agent de transfert eau chloroforme un sel de tétrabutyl-ammonium. La lactamisation en phase organique est assurée par le chlorure de méthane sulfonyle.

Cette méthode déjà reproduite sur certains de nos modèles,⁸ nous a conduit aux lactames avec des rendements souvent modestes. Les résultats sont améliorés en opérant en milieu anhydre, dans les conditions suivantes: l'acide **8** en solution dans le chloroforme est traité par le chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique d'hydrogénosulfate de tétrabutyl-ammonium.



En opérant ainsi, les composés **9b** et **9c** ($\text{R}^4 = \text{H}$) sont obtenus avec des rendements satisfaisants. Par contre, pour **9d** et **9e** ($\text{R}^4 = \text{CH}_3$), une annélation parasite compétitive déjà rencontrée⁸ grève lourdement le rendement de la réaction.

CONCLUSION

La transformation d'un groupement formyle en groupement alkoxy-carbonyl d'une part et le passage des 2H-dihydro-3,6 thiazines-1,3 aux 6H-thiazines-1,3 d'autre part nous ont permis la préparation de composés thiaziniques nouveaux qui ont ensuite été transformés en céphèmes par une méthode de couplage originale, alors que les méthodes décrites précédemment^{5,6,9} sont ici totalement inefficaces.

PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des différents produits a été confirmée par:

- Leurs spectres de RMN enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer R 24 (produit en solution dans CDCl_3), le TMS servant de référence interne.
 - Leurs spectres de masse effectués sur un appareil Varian MAT 112.
- Les chromatographies sont effectuées sur support de gel de silice Merck 60 (70-230 mesh).

Cyano-2 méthyl-2 propionate de méthyle **1c**

Une solution de cyano-2 propionate de méthyle **1b** (100 mmol) dans le THF (50 ml) est ajoutée, sous atmosphère inerte, à une suspension d'hydruure de sodium (100 mmol) dans le THF (100 ml). Après

12 H d'agitation à la température ordinaire, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C. Après addition d'iodure de méthyle (150 mmol) et 12 H d'agitation à la température ordinaire, la phase organique reprise par de la saumure est extraite par de l'acétate d'éthyle. Le solvant est évaporé et le résidu distillé sous pression réduite.

Composé 1c: Eb²⁰ = 82°C; Rdt % = 67; RMN ¹H 1,62 (s, 6H, 2CH₃), 4,07 (s, 3H, CH₃O).

Le composé **1c** peut également être préparé de la même façon à partir du cyanoacétate de méthyle en utilisant des quantités doubles d'hydruure de sodium et d'iodure de méthyle.

Thioamide **2c**

Un courant d'hydrogène sulfuré barbote pendant 5 H dans une solution de nitrile **1** (50 mmol) dans un mélange pyridine/triéthylamine (1/1). Après 12 H de repos, la solution est évaporée et le résidu chromatographié. Après élution par du dichlorométhane, le thioamide **2c** est cristallisé dans un mélange éther/éther de pétrole.

Composé 2c: F°C = 111; Rdt % = 80; RMN ¹H 1,62 (s, 6H, 2CH₃), 3,76 (s, 3H, CH₃OCO), 8,72 (s.e., 2H, NH₂); SDM; 161 (M⁺).

N,N-diméthyl *N'*-thioacylformamidines **3b** et **3d**

Une solution de thioamide **2** (10 mmol) et d'acétal diméthylque du DMF (10 mmol) dans le benzène (30 ml) est agitée 5 H. L'alcool formé est évaporé et le résidu chromatographié. Après élution par un mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle (95/5), les composés **3b** et **3d** sont isolés sous forme d'huile.

Composé 3b: Rdt % = 78; RMN ¹H 1,57 (d, 3H, *J* = 7,3 Hz, CH₃—CH), 3,26 et 3,36 (2s, 6H, N(CH₃)₂), 3,80 (s, 3H, CH₃OCO), 4,03 (q, 1H, *J* = 7,3 Hz, CH—CH₃), 8,76 (s, 1H, N=CH); SDM; 202 (M⁺).

Composé 3d: Rdt % = 98; RMN ¹H 1,35 (s, 6H, 2CH₃), 3,13 et 3,28 (2s, 6H, N(CH₃)₂), 3,69 (s, 3H, CH₃OCO), 8,65 (s, 1H, CH); SDM; 216 (M⁺).

Formyl-5 *6H*-thiazine-1,3 **5a**

On ajoute deux fois à deux heures d'intervalle de l'acroléine (14 mmol) à une solution de formamidine **3d** (7 mmol) dans le benzène (15 ml) contenant quelques cristaux d'hydroquinone. Après 12 H d'agitation à la température ordinaire, la solution est évaporée, le résidu est repris par du chlorure de méthylène et chromatographié. Après élution par du chlorure de méthylène, le composé **5a** est isolé sous forme d'huile.

Composé 5a: Rdt % = 52; RMN ¹H 1,56 (s, 6H, 2CH₃), 3,63 (s, 2H, SCH₂), 3,78 (s, 3H, CH₃OCO), 7,66 (s, 1H, CH), 9,73 (s, 1H, CHO); SDM; 227 (M⁺).

Alkoxycarbonyl-5 *2H*-dihydro-3,6 thiazines-1,3 **6b** et **6c**

A partir de la formamidine **3b**

Une solution de formamidine **3b** (6 mmol) dans l'acrylate de méthyle ou d'éthyle (10 ml) est maintenue à ébullition 36 H. Le diénophile en excès est évaporé, le résidu est repris par du chlorure de méthylène et chromatographié. Après élution par du chlorure de méthylène, les composés **6b** et **6c** cristallisent dans le méthanol.

Composé 6b: F°C = 140; Rdt % = 72; RMN ¹H 1,95 (s, 3H, CH₃), 3,63 (s, 2H, SCH₂), 3,75 (s, 6H, 2CH₃OCO), 7,45 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz, CH), 11,37 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz, NH); SDM; 243 (M⁺).

Composé 6c: F°C = 104; Rdt % = 70; RMN ¹H 1,25 (t, 3H, *J* = 7 Hz, CH₃—CH₂), 1,89 (s, 3H, CH₃), 3,53 (s, 2H, SCH₂), 3,63 (s, 3H, CH₃OCO), 4,12 (q, 2H, *J* = 7 Hz, CH₂—CH₃), 7,33 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz, CH), 11,20 (s.e., 1H, NH); SDM; 257 (M⁺). Analyse C₁₁H₁₅NO₄S: Calc. % C, 51,34; H, 5,87; N, 5,44; Tr: C, 51,45; H, 5,84; N, 5,43.

Composé 6b à partir de la 2H-dihydro-3,6 thiazine-1,3 6a

Une solution de dihydrothiazine **6a** (10 mmol) dans le THF (20 ml) est ajoutée à l'abri de l'humidité et à 0°C, à une suspension d'hydruure de sodium (12 mmol) dans le THF (100 ml). Le mélange est agité 1 H à 5°C puis 2 H à la température ordinaire. Après addition d'iodure de méthyle (4 ml), le milieu

réactionnel est chauffé 16 h à 35°C. Après refroidissement, le mélange repris par de la saumure est extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée et le résidu chromatographié. Après élution par du benzène, le composé **6b** cristallise dans le méthanol.

Composé 6b: Rdt % = 62.

Alkoxycarbonyl-5 6H-thiazines-1,3 5b-e

Ces composés isolés sous forme d'huile sont obtenus selon un mode opératoire identique au précédent à partir des dihydrothiazines **6b-e**.

Composé 5b: Rdt % = 70; RMN ¹H 1,52 (s, 6H, 2CH₃), 3,55 (s, 2H, SCH₂), 3,72 et 3,82 (2s, 6H, 2CH₂OCO), 7,79 (s, 1H, CH); SDM; 257 (M⁺).

Composé 5c: Rdt % = 83; RMN ¹H 1,28 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃—CH₂), 1,50 (s, 6H, 2CH₃), 3,48 (s, 2H, SCH₂), 3,70 (s, 3H, CH₃OCO), 4,18 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂—CH₃), 7,70 (s, 1H, CH); SDM; 271 (M⁺).

Composé 5d: Rdt % = 79; RMN ¹H 1,51 (s, 6H, 2CH₃), 2,33 (s, 3H, CH₃), 3,45 (s, 2H, SCH₂), 3,65 et 3,73 (2s, 6H, 2CH₂OCO); SDM; 271 (M⁺).

Composé 5e: Rdt % = 85; RMN ¹H 1,28 (t, 3H, J = 7,5 Hz, CH₃—CH₂), 1,48 (s, 6H, 2CH₃), 3,45 (s, 2H, SCH₂), 3,65 (s, 3H, CH₃OCO), 4,17 (q, 2H, J = 7,5 Hz, CH₂—CH₃); SDM; 285 (M⁺).

Méthoxycarbonyl-5 6H-thiazine-1,3 5b à partir de la formyl-5 6H-thiazine-1,3 5a

A une solution d'aldéhyde **5a** (5 mmol) dans le méthanol (40 ml), on ajoute de l'acide acétique (20 mmol), du cyanure de sodium (25 mmol) et du dioxyde de manganèse (100 mmol). Après 4 h d'agitation à la température ordinaire, le mélange est dilué par de l'acétate d'éthyle (50 ml) et filtré. Après évaporation des solvants, le résidu est chromatographié. Après élution par du chlorure de méthylène, le composé **5b** est isolé sous forme d'huile.

2H-dihydro-3,6 thiazines-1,3 7

L'amalgame d'aluminium est préparé en recouvrant des copeaux d'aluminium (16 mmol) par une solution aqueuse de chlorure mercurique à 5%. Après quelques minutes, la solution est éliminée et l'amalgame formé lavé par de l'eau.

La thiazine **5** (4 mmol) en solution dans le méthanol (30 ml) est ajoutée à l'amalgame ainsi préparé. Après 1 h d'agitation à la température ordinaire, la solution est filtrée, le filtrat évaporé, le résidu repris par du benzène et chromatographié. Après élution par un mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle (9/1), le composé **7** correspondant est isolé sous forme d'huile.

Composé 7b: Rdt % = 91; RMN ¹H 1,28 et 1,33 (2s, 6H, 2CH₃), 3,48 (s, 2H, SCH₂), 3,62 et 3,68 (2s, 6H, 2CH₂OCO), 4,45 (d, 1H, J = 3,7 Hz, S—CH—N), 5,80 (2d, 1H, J = 3,7 Hz et J = 6,3 Hz, NH), 7,52 (d, 1H, J = 6,3 Hz, N—CH); SDM; 259 (M⁺).

Composé 7c: Rdt % = 89; RMN ¹H 1,23 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃—CH₂), 1,30 et 1,37 (2s, 6H, 2CH₃), 3,50 (s, 2H, SCH₂), 3,67 (s, 3H, CH₃OCO), 4,07 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂—CH₃), 4,40 (d, 1H, J = 4,2 Hz, S—CH—N), 5,37 (m, 1H, NH), 7,47 (d, 1H, J = 6,3 Hz, N—CH); SDM; 273 (M⁺).

Composé 7d: Rdt % = 93; RMN ¹H 1,32 et 1,37 (2s, 6H, 2CH₃), 2,27 (s, 3H, CH₃), 3,58 (s, 2H, SCH₂), 3,63 et 3,68 (2s, 6H, 2CH₂OCO), 4,30 (d, 1H, J = 4 Hz, S—CH—N), 4,88 (s.e., 1H, NH); SDM; 273 (M⁺).

Composé 7e: Rdt % = 88; RMN ¹H 1,25 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃—CH₂), 1,33 et 1,38 (2s, 6H, 2CH₃), 2,27 (s, 3H, CH₃), 3,52 (s, 2H, SCH₂), 3,68 (s, 3H, CH₃OCO), 4,10 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂—CH₃), 4,30 (d, 1H, J = 4,3 Hz, S—CH—N), 4,80 (s.e., 1H, NH); SDM; 287 (M⁺).

Acides dihydrothiaziniques 8

Une solution d'hydroxyde de potassium (3 mmol) dans l'eau (1 ml) est ajoutée à une solution de dihydrothiazine **7** (3 mmol) dans le THF (5 ml) refroidie à 0°C. Après 24 h d'agitation à la température ordinaire, les solvants sont évaporés, le résidu est repris par de l'eau et lavé par de l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 2N, saturée par du chlorure de

sodium et extraite par de l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, les composés **8** sont isolés sous forme d'huile et identifiés par leur spectre de masse.

Céphèmes 9

L'acide dihydrothiazinique **8** (3 mmol) est mis en solution dans le chloroforme (10 ml). On y ajoute: l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (0,15 mmol), le chlorure de méthanesulfonyle (4,5 mmol) et la triéthylamine (9 mmol). Après 24 h d'agitation à la température ordinaire, le solvant est évaporé et le résidu, repris par du benzène, est chromatographié. Après élution par du chlorure de méthylène, le composé **9b** est cristallisé dans le méthanol et les composés **9c-e** sont isolés sous forme d'huile.

Composé 9b: $F^{\circ}C = 93$; Rdt % = 85; RMN 1H 1,30 et 1,43 (2s, 6H, $2CH_3$), 3,53 et 3,78 (2d, 2H, $J = 16$ Hz, SCH_2), 3,68 (s, 3H, CH_3OCO), 4,50 (s, 1H, $S-CH-N$), 7,63 (s.e., 1H, $N-CH$); SDM; 227 (M^+). ν_{CO} (CCl_4), 1790 cm^{-1} . Analyse: $C_{10}H_{13}NO_3S$: Calc. %: C, 52,84; H, 5,77; S, 14,11. Tr.: C, 52,75; H, 5,71; S, 13,95.

Composé 9c: Rdt % = 50; RMN 1H 1,25 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3-CH_2), 1,33 et 1,50 (2s, 6H, $2CH_3$), 3,51 et 3,81 (2d, 2H, $J = 16,5$ Hz, SCH_2), 4,05 (q, 2H, $J = 7$ Hz, CH_2-CH_3), 4,52 (s, 1H, $S-CH-N$), 7,66 (s.e., 1H, $N-CH$); SDM; 241 (M^+). ν_{CO} (CCl_4) 1790 cm^{-1} .

Composé 9d: Rdt % = 25; RMN 1H 1,33 et 1,45 (2s, 6H, $2CH_3$), 2,60 (s.e., 3H, CH_3), 3,17 et 3,77 (2d, 2H, $J = 16$ Hz, SCH_2), 3,67 (s, 3H, CH_3OCO), 4,43 (s, 1H, $S-CH-N$); SDM; 241 (M^+). ν_{CO} (CCl_4) 1790 cm^{-1} .

Composé 9e: Rdt % = 28; RMN 1H 1,30 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3-CH_2), 1,36 et 1,45 (2s, 6H, $2CH_3$), 2,60 (s.e., 3H, CH_3), 3,57 et 4,10 (2d, 2H, $J = 15$ Hz, SCH_2), 4,15 (q, 2H, $J = 7$ Hz, CH_2-CH_3), 4,45 (s, 1H, $S-CH-N$); SDM; 255 (M^+). ν_{CO} (CCl_4) 1790 cm^{-1} .

REFERENCES

1. F. Reliquet, A. Reliquet, F. Sharrard, J. C. Meslin et H. Quiniou, *Phosphorus and Sulfur*, **28**, 361 (1986).
2. A. Reliquet, F. Reliquet, J. C. Meslin et H. Quiniou, *Phosphorus and Sulfur*, **15**, 143 (1983).
3. J. C. Meslin, F. Reliquet, A. Reliquet et F. Sharrard, *Sulfur Letters*, **3**(5), 139 (1986).
4. E. J. Corey, N. W. Gilman et B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5616 (1968).
5. R. Heymes, G. Amiard et G. Nomine, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 563 (1974).
6. B. Castro, J. R. Dormoy, G. Evin et C. Selve, *Tetrahedron Lett.*, 1219 (1975).
7. Y. Watanabe et T. Mukayama, *Chem. Letters*, 443 (1981).
8. A. Reliquet, J. C. Meslin, F. Reliquet et F. Sharrard, *Sulfur Letters*, **5**(3), 97 (1986).
9. S. Kobayashi, T. Iimori, T. Izawa and M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2406 (1981) et références citées.