

6H-THIAZINES-1,3 SUBSTITUEES EN POSITION 2 PAR UN GROUPEMENT LABILE, ELECTROPHILES AMBIDENTS

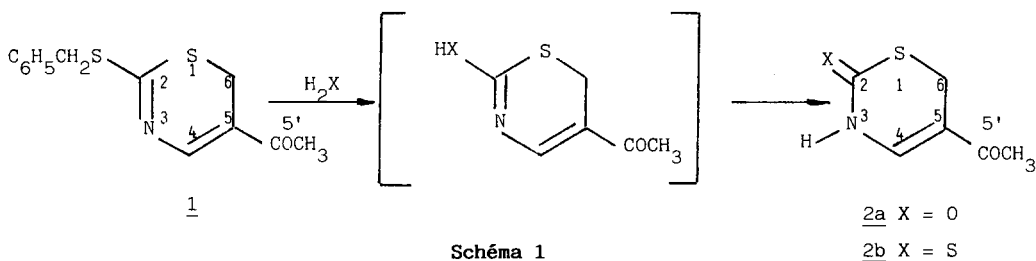
C. Tea-Gokou*, J.P. Pradère*, J. Villières**
et H. Quiniou*

Laboratoires de Chimie Organique 2* et de Chimie Organique Physique**,
ERA au CNRS n°1001* et n°315**,
2, rue de la Houssinière 44072 NANTES, France

Abstract : Substitution by H_2O in the presence of HCl and by $NH(CH_3)_2$ occurs at position 2 of 5-acetyl-2-benzylthio-6H-1,3-thiazine without ring opening (in the first step for the amine). Substitution by the softer anion derived from diethylmalonate (and most likely HS^-) occurs at position 6 with ring-opening. Subsequent cyclisations give the corresponding thiocarbonyl compounds. All these reactions are accompanied by elimination of the labile benzylthio group.

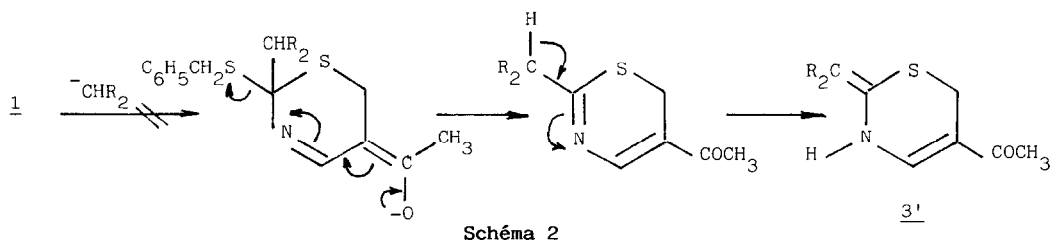
Les céphalosporines, dérivés et analogues connaissent actuellement un essor considérable¹. Les thiazines-1,3 et les dihydrothiazines, parties constitutives des céphalosporines et aussi éventuellement voies d'accès² à ces dernières ont néanmoins fait l'objet de peu d'études fondamentales. Nos préoccupations actuelles et plus particulièrement la nécessité de protéger (libérer), de modifier ou de déplacer certains groupements fonctionnels nous conduisent à nous intéresser à la réactivité des cycles thiaziniques à l'égard des agents nucléophiles. Les réactions relatées ci-après concernent l'acétyl-3 thiazine-1,3 substituée en position 2 par le groupement labile benzylthio.

La thiazine 1 (F. 86-87°C. Rdt = 77 %. $\delta^{13}C$ ppm : C^2 169,3 ; C^4 145,8 ; C^5 116,4 ; $C^{5'}$ 195,6 ; C^6 22,6) est obtenue par cycloaddition entre la N,N-diméthyl N'-(benzylthio) thiocarbonyl formamidine et la méthylvinylcétone^{3,4}. La thiazine 1 possède a priori 3 carbones électrophiles (C^2 , C^4 et $C^{5'}$). Elle réagit avec l'eau chlorhydrique conduisant à l'acétyl-5 dihydro-3,6 2H-thiazine-1,3 one-2 2a (F. 158-160°C. Rdt = 80 %. $\delta^{13}C$ ppm : C^2 166,6 ; C^4 138,9 ; C^5 110,7 ; $C^{5'}$ 194,1 ; δH^1 ppm (DMSO D_6) : H^4 7,4 ; NH 10,4 ; $J_{H^4-NH} = 5,7$ Hz). La protonation préalable affectant vraisemblablement l'azote⁵ facilite l'attaque d'une molécule d'eau en 2 et entraîne l'élimination ultérieure d'une molécule de phénylméthane-thiol (Schéma 1). La thiazine 1 est aussi substituée par l'hydrogène sulfuré dans les conditions suivantes : à une solution éthanolique de 1, en présence de chlo-



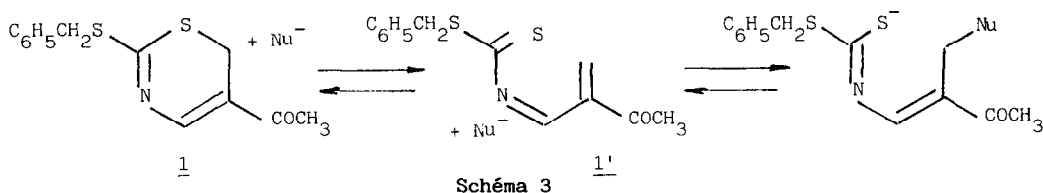
rure mercurique on ajoute quelques cm^3 d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénéocarbonate de sodium. Après barbotage d'hydrogène sulfuré dans la solution pendant 5 h, on isole l'acétyl-5 dihydro-3,6 2H-thiazine-1,3 thione-2 2b (F. 159-160°C. Rdt = 65 %. $\delta^{13}\text{C}$ ppm ; C^2 196,1 (ou 194,6) ; $\text{C}^{5'}$ 194,6 (ou 196,1) ; C^4 136,6 ; C^5 113,6). Les ions mercuriques facilitent vraisemblablement, entre autre, l'élimination du phénylméthanethiol sous forme du sel correspondant⁶. L'attaque de la thiazine par les anions hydrogénosulfurés rend naturellement compte de la formation de 2b mais comme on le verra ci-après, on ne peut pas écarter l'éventualité d'une attaque en 6 qui conduirait au même résultat.

En solution éthanolique et en présence de chlorure mercurique, la thiazine 1 réagit avec l'anion stabilisé du malonate diéthylique ($\text{HgCl}_2/1/\text{malonate} : 1/1/5$) pour fournir l'acétyl-5 bis(éthoxycarbonyl)-3,3 tétrahydro-1,2,3,4 pyridinethione-2 3 (F. 68-70°C. Rdt = 35 %. $\delta^{13}\text{C}$ ppm : C^2 195,4 (ou 194,6) ; $\text{C}^{5'}$ 194,6 (ou 195,4) ; $\text{C}^{3'}$ 167,3 ; C^6 134,5 ; C^5 119,8 ; C^3 66,4 ; C^4 25,9. $\delta^1\text{H}$ ppm (CDCl_3) : H^4 7,3 ; NH 10,3 ; $\text{J}_{\text{H}^4, \text{NH}}$ 5 Hz. IR cm^{-1} (KBr) : CO ester 1735 ; CO cétone 1635 ; CSNH 1505, 1335, 1240). Les spectres IR en solution (CCl_4) montrent à concentration élevée ($\approx 10^{-2}$ M) une bande $\bar{\nu}(\text{NH})$ dimère à 3272 cm^{-1} . Par dilution la bande $\bar{\nu}(\text{NH})$ libre apparaît à 3397 cm^{-1} . Ces données spectrométriques jointes à celles de la masse permettent d'écarter la structure 3' qui aurait résulté de l'attaque en 2 (Schéma 2). L'isomère 3' a été préparé par ailleurs au laboratoire selon

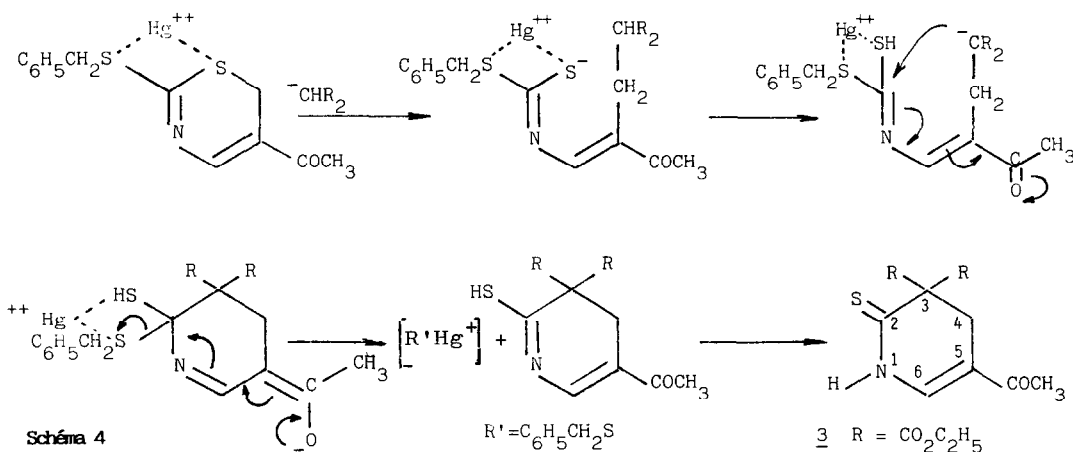


une synthèse univoque⁸. Kwart et Schwartz⁹ ont proposé comme mécanisme d'explication de certains thio-réarrangements de Claisen¹⁰ une polarisation par les nucléophiles anioniques de la liaison S - CH_2 suivie d'un transfert électronique circulaire. Par assimilation, nous pourrions invoquer une structure thiocétonique

intermédiaire 1' dans notre réaction (**Schéma 3**). Nous avons vérifié que les ca-



tions mercuriques étaient indispensables à l'évolution décrite. On peut penser qu'ici les ions mercuriques contribuent aussi à l'affaiblissement de la liaison S¹ - C⁶ et préparent à l'attaque en 6 du nucléophile (**Schéma 4**).



La diméthylamine en excès opposée à la thiazine 1, en solution dans le dichlorométhane à 0°C., conduit, en 1 h, à la N,N-diméthylamino-2 acétyl-5 6H-thiazine-1,3 4 (F. 60-62°C. Rdt = 75 %. $\delta^{13}\text{C}$ ppm : C^{5'} 194,9 ; C² 161,2 ; C⁴ 151,6 C⁵ 110,1 ; C⁶ 22,4) (**Schéma 5**). Ce résultat est à rapprocher de celui mentionné dans la littérature¹¹. La formation de 4 est suivie de celle de 1'(acétyl-2 ben-

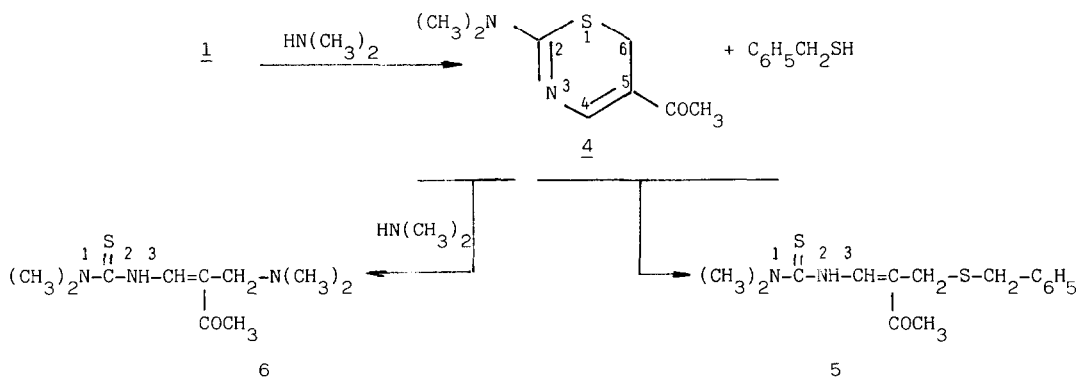


Schéma 5

zylthiométhyl-2 vinyl)-3 diméthyl-1,1 thiourée 5 résultant de l'attaque de C⁶ par le phénylméthanethiol libéré dans la première réaction. Si on effectue la réaction en présence de chlorure mercurique, on obtient les mêmes résultats.

Caractéristiques de 5 (F. 75°C. $\delta^{13}\text{C}$ ppm CO 202,8 ; CS 180,1). La diméthylamine en excès réagit sur 4 plus lentement que le phénylméthanethiol et par attaque sur le même carbone fournit la (N,N-diméthylaminométhyl-2 acétyl-2 vinyl)-3 diméthyl-1,1 thiourée 6 (F. 90-92°C. $\delta^{13}\text{C}$ ppm CO 196,9 ; CS 180,2).

En conclusion, en présence de chlorure mercurique, les réactifs plus mous : malonate diéthylique et vraisemblablement l'hydrogène sulfuré (ou leurs anions) semblent marquer une prédilection pour le carbone C⁶ de la thiazine 1 alors qu'un réactif plus dur comme la diméthylamine réagit préférentiellement sur le carbone C². La présente Note se proposait de décrire les composés identifiés, des expériences complémentaires vont être poursuivies afin de vérifier les premières hypothèses.

Les analyses centésimales, les spectres de RMN ¹H et les spectres de masse sont en accord avec les structures proposées.

Les auteurs remercient J.C.ROZE pour sa précieuse collaboration.

Notes et Références

- 1 P.G.Sammes, "Topics in Antibiotic Chemistry", Vol.4, 1980, John Wiley and Sons ; G.I.Gregory, "Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics", Second International Symposium, Cambridge, 1980.
- 2 R.W.Ratcliffe et B.G.Christensen, Tetrahedron Lett., 4645,4649 et 4653 (1973)
- 3 J.C.Meslin et H.Quiniou, Bull.Soc.Chim.Fr., 7-8, II-347 (1979).
- 4 J.P.Pradère, J.C.Rozé, G.Duguay, A.Guével, C.Tea-Gokou et H.Quiniou, Sulfur Letters, à paraître.
- 5 J.P.Pradère, J.C.Rozé et G.Duguay, J.Chem.Research (S), 72 (1982).
- 6 S.Patai, "The chemistry of the thiol group", Part.2, 1974, p.528, John Wiley and Sons.
- 7 D.Dolphin and A.Wick, "Stabulation of IR spectral data", Wiley Interscience, 1977.
- 8 A.Reliquet, F.Reliquet, J.C.Meslin et H.Quiniou, communication personnelle.
- 9 H.Kwart et J.L.Schwartz, J.Org.Chem., 39, 1575 (1974).
- 10 L.Morin, J.Lebaud, D.Paquer, R.Chaussin et D.Barillier, Phosphorus and Sulfur, 7, 69 (1979).
- 11 A.Takamizawa et K.Hirai, J.Org.Chem., 30, 2290 (1965).

(Received in France 4 January 1983)