

ENCHAINEMENTS HETEROATOMIQUES ET LEURS PRODUITS DE CYCLISATION—II

N,N-DIMETHYL N'-THIOAROYLFORMAMIDINES, AROYL-5 THIAZOLES ET 6H-THIAZINE-1,3 ONES (THIONES)-6 SUBSTITUES

J. C. MESLIN et H. QUINOU*
Laboratoire de Chimie organique 2, U.E.R. de Chimie, 38, Bd. Michelet, 44037 Nantes, France

(Received in France 25 April 1975; Received in the UK for publication 14 July 1975)

Abstract—N'-Thioaroyl-N,N-dimethylformamidines undergo exchange of sulphur for oxygen on treatment with benzonitrile oxide, are hydrolysed to thioamides by ammonia, hydrazine and hydroxylamine, undergo S-methylation on treatment with methyl iodide, and react with α-bromoketones and ketenes to give 5-arylothiazoles and 6-oxo-6H-1,3-thiazines respectively.

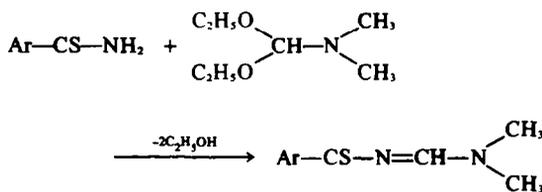
Résumé—Les N,N-diméthyl N'-thioaroylformamidines échangent le soufre contre l'oxygène de l'oxyde de benzonitrile, s'hydrolysent avec l'ammoniac et ses dérivés, se méthylent sur le soufre et réagissent avec les α-bromocétones et les cétènes conduisant respectivement aux aroyl-5 thiazoles et aux 6H-thiazine-1,3 ones-6.

L'étude des propriétés chimiques des vinylogues de thioamides $R-C(=S)-C=C-N(CH_3)_2$ menée depuis plusieurs années au laboratoire a montré que ces composés sont d'intéressants intermédiaires de synthèse,¹⁻¹¹ et peuvent conduire par des réactions variées, à la création de composés hétérocycliques par introduction du motif

$-S-C(=S)-C=C-$.
Nous nous attacherons ici à l'étude des N'-thioaroylformamidines, $Ar-C(=S)-N=CH-N(CH_3)_2$ 1, composés qui ont une structure analogue à celle des vinylogues de thioamides, le groupement méthine voisin du thiocarbonyle étant ici remplacé par un atome d'azote.

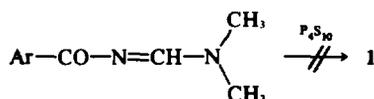
RESULTATS

Les N'-thioaroylformamidines ont fait l'objet d'un nombre restreint de travaux. Nous les avons préparées par la méthode signalée par Weidinger et Elingsfeld,¹² condensation du diéthylacétal de la diméthylformamide sur les thioamides primaires.



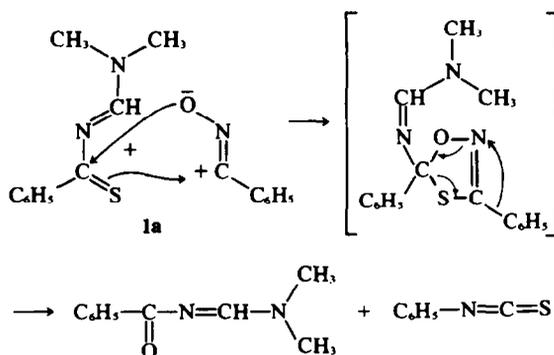
- 1
- 1a: Ar = C₆H₅
1b: Ar = p-CH₃C₆H₄
1c: Ar = p-CH₃OC₆H₄

La condensation du diéthylacétal de la diméthylformamide peut également s'effectuer sur les amides et conduire aux composés oxygénés correspondants. Par analogie avec les propriétés des vinylogues d'amides,¹³ nous avons tenté de préparer les composés 1 par sulfuration des N'-aroylformamidines obtenues par cette voie. Ces essais ont échoué.



Nous avons tenté de reproduire sur les N'-thioaroylformamidines les réactions qui avaient été effectuées avec succès sur les vinylogues de thioamides.

Oxydation des N'-thioaroylformamidines. Dans le cas des vinylogues de thioamides, les oxydants usuels de la fonction thiocarbonyle (KMnO₄, Hg(CH₃COO)₂, etc) dégradent profondément la molécule. Dans les mêmes conditions, les essais d'oxydation des N'-thioaroylformamidines aboutissent en réalité à l'hydrolyse, libérant la thioamide Ar-C(=S)-NH₂. Par contre, l'échange soufre-oxygène est effectif en traitant le composé 1 par l'oxyde de benzonitrile.¹⁴ La réaction s'effectue par un mécanisme impliquant un intermédiaire cyclique.¹⁵



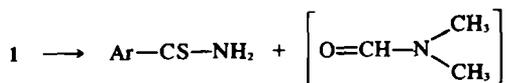
L'intermédiaire cyclique n'a pu être isolé.

Il y a concordance respective des points de fusion et des spectres de RMN de la N,N-diméthyl N'-benzoylformamidine préparée directement et de l'échantillon obtenu par cette voie.

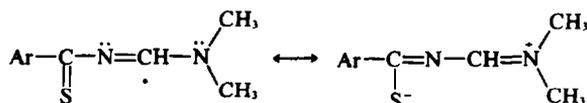
Action de l'ammoniac, de l'hydrazine et de l'hydroxylamine. Il a été montré que l'ammoniac réagit sur les vinylogues de thioamides pour conduire aux aroyl-5 isothiazoles.⁶ L'action de l'hydrazine hydratée fournit les

aryl-5 pyrazoles.⁶ Enfin, l'hydroxylamine réagit sur ces composés pour conduire à une dioxime Ar-C(NHOH)=CH-CH=NOH.²

Ces réactions ont été tentées sur les composés 1 et n'ont jamais conduit au résultat escompté. Dans les conditions de la réaction, il y a hydrolyse du motif imine de la molécule et l'on retrouve la thio benzamide.



Méthylation. La méthylation des vinylogues de thioamides se porte sur l'atome de soufre et fournit des iodures S-méthylés.⁷ A priori, les composés 1 offrent trois sites d'alkylation possibles: les deux atomes d'azote et l'atome de soufre.



L'action de l'iodure de méthyle sans solvant sur les composés 1 conduit à des composés 2 correspondant à l'addition d'une mole d'iodure de méthyle. L'analyse des spectres de RMN des composés obtenus est insuffisante pour en établir la structure. En effet, quel que soit le site occupé par le groupement méthyle, le système sera toujours non couplé. Les spectres IR du composé 1 et de son dérivé méthylé 2 ne permettent pas non plus d'attribuer avec certitude la position du méthyle.

Les composés 2 ainsi obtenus ont une stabilité médiocre. Chauffés en suspension dans l'éthanol, ils fournissent la N'-aroylformamide correspondante et l'on observe un dégagement de méthane thiol, ce qui nous a permis de situer le groupement méthyle sur l'atome de soufre.

Ce résultat nous a suggéré de réaliser sur les composés 1 des réactions de cycloaddition 1-4 procédant par une attaque électrophile sur l'atome de soufre. Nous avons ainsi opposé les composés 1 aux cétones α -bromées et aux cétènes.

Action des cétones α -bromées.¹⁶ L'action du bromure de phénacyle et du bromure de p-bromophénacyle sur les N'-thioaroylformamidines 1 se déroule comme dans le cas des vinylogues de thioamides. On observe une cycloaddition 1-4 qui conduit, après élimination du reste aminé, aux aroyl-5 aryl-2 thiazoles 3.

Les analyses centésimales et les spectres de RMN sont en bon accord avec les structures proposées.

Action des cétènes.¹⁶ Opposés au cétène, les composés 1 conduisent aux aryl-2 6H-thiazine-1,3 ones-6 4 sans qu'il soit possible d'isoler de composé intermédiaire.

Les composés 4 ainsi obtenus sont aisément convertis

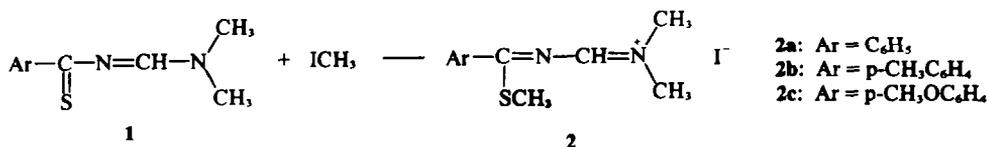
en aryl-2 6H-thiazine-1,3 thiones-6 5 par le pentasulfure de phosphore.

Le phénylcétène conduit par un mécanisme analogue aux aryl-2 phényl-5 6H-thiazines-1,3 ones-6 6.

Remarquons que dans cette série des thiazinones, peu de composés sont décrits et qu'ils comportent tous au moins un substituant fonctionnel.

PARTIE EXPERIMENTALE

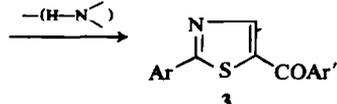
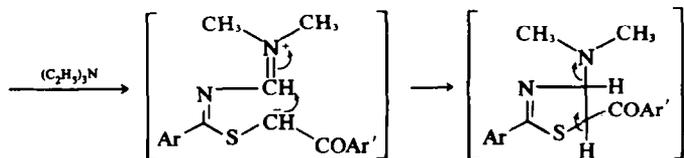
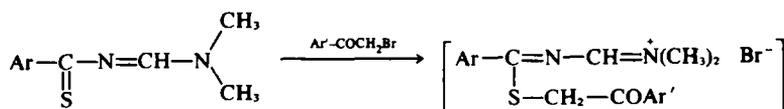
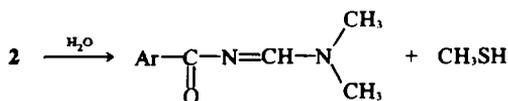
Tous les composés cités ont fourni des résultats analytiques correspondant à leur formule à $\pm 0.3\%$ près. Les analyses ont été effectuées par le service central de micro-analyse du CNRS à Caen. Spectres de RMN; enregistrés à l'aide d'un appareil Varian A-60-A, les produits sont en solution dans CDCl_3 (sauf indication) et le TMS est utilisé en référence interne. δ est multiplié par 10^6 et



2a: Ar = C₆H₅,

2b: Ar = p-CH₃C₆H₄,

2c: Ar = p-CH₃OC₆H₄.



3a: Ar = C₆H₅, Ar' = C₆H₅,

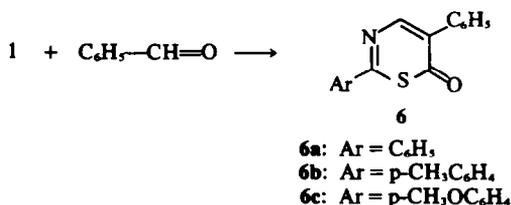
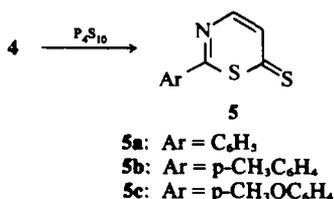
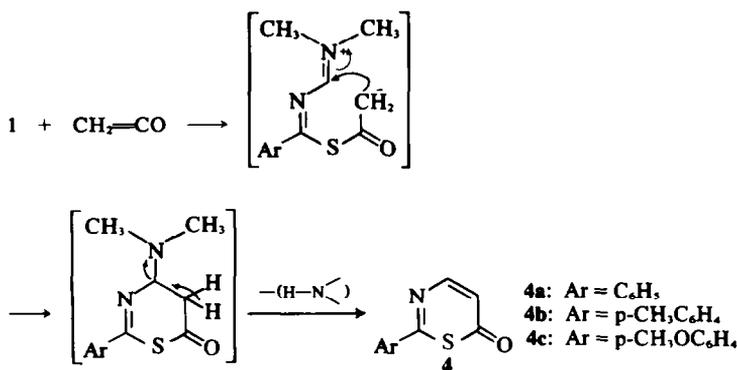
3b: Ar = C₆H₅, Ar' = p-BrC₆H₄,

3c: Ar = p-CH₃C₆H₄, Ar' = C₆H₅,

3d: Ar = p-CH₃C₆H₄, Ar' = p-BrC₆H₄,

3e: Ar = p-CH₃OC₆H₄, Ar' = C₆H₅,

3f: Ar = p-CH₃OC₆H₄, Ar' = p-BrC₆H₄.



les couplages sont exprimés en Hertz (Hz). Les spectres obtenus sont compatibles avec les structures proposées. Nous indiquons uniquement les signaux les plus caractéristiques (s, singulet; d, doublet; m, multiplet). Chromatographies en phase liquide; elles sont effectuées sur colonne d'alumine neutre désactivée par 5% d'eau.

Conversion de la N,N-diméthyl N'-thioaroylformamide en son homologue oxygéné. L'oxyde de benzonitrile est préparé *in situ* par enlèvement d'acide chlorhydrique au chlorure de benzaldoxime par la triéthylamine. On dissout 1 g de composé 1 et la quantité stœchiométrique de chlorure de benzaldoxime¹⁷ dans 200 cm³ environ d'un mélange benzène-éther sulfurique. On ajoute alors goutte à goutte un léger excès de triéthylamine. La solution rouge se décolore progressivement alors qu'un précipité de chlorhydrate de triéthylamine apparaît. Après plusieurs heures de repos, le chlorhydrate est éliminé et le filtrat évaporé. La N,N-diméthyl N'-benzoylformamide obtenue est cristallisée dans l'éther sulfurique. Rt = 60%, F = 72-75°. Il y a identité des points de fusion de l'échantillon préparé par cette voie et du composé obtenu directement par action du diéthylacétal de la diméthylformamide sur la benzamide.

Méthylation des N'-thioaroylformamides. 1 g de composé 1 en suspension dans 20 cm³ d'iodeure de méthyle est abandonné à la température ordinaire. Après quelques heures de repos, le composé se dissout, la solution rouge devient progressivement orangée, tandis qu'apparaît un précipité jaune. Après 24 h supplémentaires, la précipitation totale de l'iodeure de N,N-diméthyl N'-méthylthioaroylformamidinium 2 est favorisée par addition de 50 cm³ d'éther sulfurique. Le précipité est essoré et lavé par de l'éther sulfurique. Les essais de cristallisation dans différents solvants ont toujours conduit à la destruction des composés 2. RMN: δ_1 ; déplacement chimique du proton=N-CH=; δ_2 ; déplacement chimique du méthylthio. δ_1 , de 8-67 à 9-02 (s), δ_2 ; de 2-70 à 2-76 (s). $\mathbf{2a}$: Rt = 82%, F = 178-182°; $\mathbf{2b}$: Rt = 60%, F = 120-123°; $\mathbf{2c}$: Rt = 65%, F = 107-110°.

Aroyl-5 aryl-2 thiazoles 3. A une solution benzénique contenant 0-0052 mole de N'-thioaroylformamide et la même

quantité d' α -bromocétone, on ajoute un excès de triéthylamine. Le mélange est agité 3 h à la température ordinaire. Le bromhydrate de triéthylamine formé est éliminé et le filtrat est évaporé. Le composé 3 obtenu est cristallisé plusieurs fois dans un mélange benzène-éthanol. RMN: δ_4 ; déplacement chimique du proton en position 4 du cycle thiazolique. δ_5 : de 8-15 à 8-25 (s). $\mathbf{3a}$: Rt = 51%, F = 117-119°; $\mathbf{3b}$: Rt = 32%, F = 188-190°; $\mathbf{3c}$: Rt = 37%, F = 139-142°; $\mathbf{3d}$: Rt = 63%, F = 178-180°; $\mathbf{3e}$: Rt = 41%, F = 113-114°; $\mathbf{3f}$: Rt = 26%, F = 191-193°.

Aryl-2 6H-thiazine-1,3 ones-6 4. Un flacon contenant 0-01 mole de composé 1 en solution dans l'acétone est relié à un générateur de cétène.¹⁸ Après passage du gaz pendant 2 h, la solution est évaporée et le composé 4 est chromatographié. La purification est achevée par cristallisation dans un mélange benzène-éthanol. RMN: δ_4 et δ_5 ; déplacements chimiques des protons en position 4 et 5 du cycle thiazinique. δ_4 : de 8-20 à 8-27 (d), δ_5 : de 6-10 à 6-22 (d), $J_{4-5} = 8$. $\mathbf{4a}$: Rt = 40%, F = 69-71°; $\mathbf{4b}$: Rt = 40%, F = 103-104°; $\mathbf{4c}$: Rt = 36%, F = 141-143°.

Aryl-2 6H-thiazine-1,3 thiones-6 5. Les composés 4 sont convertis en thiazinethiones correspondantes par action du pentasulfure de phosphore dans le benzène bouillant. Après 2 h à reflux, la solution est lavée plusieurs fois à l'eau et le solvant est évaporé. Le résidu est chromatographié. La purification du composé 5 obtenu est achevée par cristallisation dans un mélange benzène-éthanol. RMN: δ_4 et δ_5 ; déplacements chimiques des protons en position 4 et 5 du cycle thiazinique. δ_4 : de 7-82 à 7-88 (d), δ_5 : de 6-88 à 6-92 (d), $J_{4-5} = 7-4$; $\mathbf{5a}$: Rt = 43%, F = 118-120°; $\mathbf{5b}$: Rt = 53%, F = 130-132°; $\mathbf{5c}$: Rt = 77%, F = 122-123°.

Aryl-2 phényl-5 6H-thiazine-1,3 ones-6 6. On ajoute un léger excès de chlorure de phénylacétyle à un mélange contenant 0-01 mole de composé 1 et un excès de triéthylamine en solution dans le benzène. Après 1 h d'agitation à la température ordinaire, le chlorhydrate de triéthylamine formé est éliminé, le solvant évaporé et le résidu chromatographié. Le composé 6 obtenu est cristallisé dans un mélange benzène-éthanol. RMN (CDBr₃): δ_4 ; déplacement chimique du proton en position 4 du cycle thiazinique. δ_4 : de 8-33 à 8-38 (s). $\mathbf{6a}$: Rt = 22%, F = 194-195°; $\mathbf{6b}$: Rt = 18%, F = 200-201°; $\mathbf{6c}$: Rt = 15%, F = 181-183°.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. P. Pradere, G. Bouet et H. Quiniou, *Tetrahedron Letters* 3471 (1972).
- ²J. Bignebat, H. Quiniou et N. Lozac'h, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1699 (1966) et 127 (1969).
- ³G. Duguay et H. Quiniou, *Ibid.* 1918 (1970).
- ⁴F. Clesse, A. Reliquet et H. Quiniou, *C.R. Acad. Sci. Paris* 272(C), 1049 (1971).
- ⁵F. Clesse et H. Quiniou, *Ibid.* 272(C), 326 (1971).
- ⁶M. Bard, Thèse de doctorat de spécialité, Nantes, 1973.
- ⁷J. P. Pradere et H. Quiniou, *Ann. Chim. (Italie)* 63, 563 (1973).
- ⁸J. C. Meslin et H. Quiniou, *C.R. Acad. Sci. Paris* 273(C), 148 (1971).
- ⁹J. C. Meslin et H. Quiniou, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2517 (1972).
- ¹⁰J. C. Meslin et H. Quiniou, *C.R. Acad. Sci. Paris* 277(C), 1391 (1973).

- ¹¹M. Bard, J. C. Meslin et H. Quiniou, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 672 (1973).
- ¹²H. Weidinger et H. Eilingsfeld, *Belg. Pat.* 629972 (1963); *Ger. Pat. Applic.* (DOS) 23.3.1962 (Badische Anilin und Soda Fabrik A. G.); *C.A.* 61, 1803 (1964).
- ¹³F. Clesse et H. Quiniou, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1940 (1969).
- ¹⁴M. Bard, G. Duguay et H. Quiniou, *C.R. Acad. Sci., Paris* 274(C), 1641 (1972).
- ¹⁵R. Huisgen, W. Mack et E. Anneser, *Angew. Chem.* 73, 656 (1961).
- ¹⁶J. C. Meslin et H. Quiniou, *Synthesis* 298 (1974).
- ¹⁷O. Piloty et H. Steinbok, *Chem. Ber.* 35, 3113 (1902); G. W. Perold, A. P. Stegn et F. V. K. Reiche, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 462 (1957).
- ¹⁸A. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, 3ème édn, p. 372. Longmans, Londres (1962).