

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>

THIA-1 AZA-3 BUTADIENES SUBSTITUES: ACTION DU CETENE ET DERIVES

Celestin Tea Gokou^a; Moustafa Chehna^a; Jean-Paul Pradere^a; Guy Duguay^a; Loïc Toupet^b

^a Laboratoire de Chimie Organique, Nantes Cedex, France ^b Groupe de Physique Cristalline, Université de Rennes, Rennes Cedex, France

To cite this Article Gokou, Celestin Tea , Chehna, Moustafa , Pradere, Jean-Paul , Duguay, Guy and Toupet, Loïc(1986) 'THIA-1 AZA-3 BUTADIENES SUBSTITUES: ACTION DU CETENE ET DERIVES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 27: 3, 327 — 339

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648608072787

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648608072787>

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.

THIA-1 AZA-3 BUTADIENES SUBSTITUES: ACTION DU CETENE ET DERIVES

CELESTIN TEA GOKOU,* MOUSTAFA CHEHNA,* JEAN-PAUL PRADERE,*
GUY DUGUAY* et LOÏC TOUPET**

*Laboratoire de Chimie Organique U.A. au CNRS n° 475, 2 Rue de la
Houssinière-44072 Nantes Cedex, France

**Groupe de Physique Cristalline-U.A. au CNRS n° 804, Université de
Rennes I-35042 Rennes Cedex, France

(Received July 30, 1985; in revised form September 30, 1985)

Novel, diversely substituted 1-thia 3-aza butadienes have been prepared and reacted with ketene or its derivatives. Via a general (4 + 2) cycloaddition reaction, they afford functionalised 6H-1,3-thiazine 6-ones, the electrophilic properties of which are described. This cycloaddition gives rise to other reaction products resulting from the addition of two or three molecules of ketene according to the nature of the substituents.

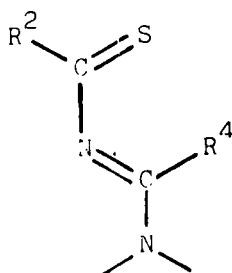
De nouveaux thia-1 aza-3 butadiènes diversément substitués ont été préparés et opposés au cétène et ses dérivés. Ils fournissent par une réaction générale de cycloaddition (4 + 2) des 6H-thiazine-1,3 ones-6 fonctionnalisées, dont les propriétés électrophiles sont mises en évidence. Cette cyclocondensation s'accompagne d'autres produits réactionnels, résultant de l'addition de deux ou trois molécules de cétène selon la nature des substituants.

INTRODUCTION

La réaction de cycloaddition [4 + 2] représente une de voies les plus importantes d'accès aux carbocycles.¹ Son domaine d'application s'est considérablement élargi grâce au grand choix actuel de réactifs (diènes et diénophiles) et aussi de son extension à la chimie hétérocyclique.

Ces dernières années les réactions de cyclocondensation d'hétérodiènes du type azadiène,² oxa-1 azadiènes^{3,4} et thia-1 azadiènes⁵ se sont particulièrement développées.

Les travaux antérieurs effectués au laboratoire ont surtout concerné l'action des diénophiles usuels sur des thia-1 aza-3 butadiènes (*N'*-thioacylformamidines) diversement substitués de type A:



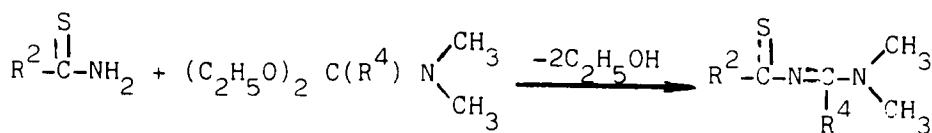
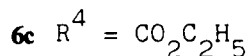
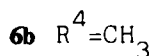
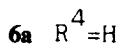
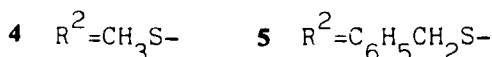
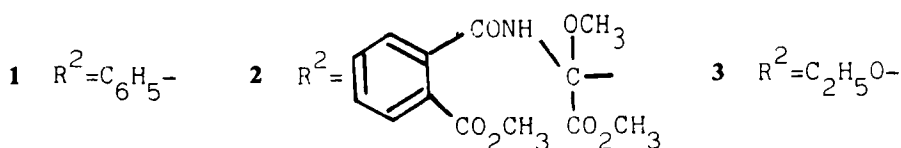
A

On obtient ainsi des dihydrothiazines-1,3 ou thiazines-1,3 par élimination d'amine. Ces thiazines-1,3 constituent l'une des étapes clés de nos schémas de synthèses totales de céphèmes.⁶⁻¹⁵ Par ailleurs les travaux préliminaires de notre laboratoire¹⁶ ont montré que l'action du cétène sur le thia-1 aza-3 phényl-2 diène (A: R² = C₆H₅ et R⁴ = H) conduit à une 6H-thiazine-1,3 one-6. Dans ce travail, nous décrivons la préparation de nouveaux thia-1 aza-3 butadiènes polysubstitués en position 2 et 4 et leur réactivité vis à vis du cétène et de ses dérivés. Cette étude permet de définir les conditions d'accès aux 6H-thiazine-1,3 ones-6 fonctionnalisées, partie du squelette d'oxa-2 céphalosporines mentionnées dans la littérature.^{17,18}

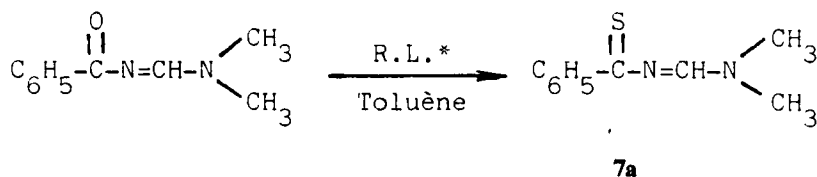
RESULTATS

I. Thia-1 Aza-3 Butadiènes Polysubstitués

Les méthodes de synthèse des amino-4 thia-1 aza-3 butadiènes sont peu diversifiées.^{19,20} Au laboratoire nous avons surtout mis en oeuvre celle décrite par le brevet de H. Weidinger et H. Eilingsfeld:¹⁹ les "thioamides" **1-5** sont opposés aux orthoamides **6**.

**1 à 5****6a à 6c****7a à 11c**

Nous décrivons ici une variante originale de la réaction ci-dessus. On accède aux thia-1 aza-3 diènes à partir des analogues oxygénés: le groupement carbonyle est converti en thiocarbonylé au moyen du réactif de Lawesson*:



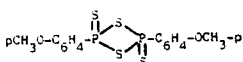
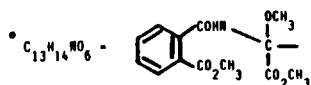
*R.L.: Réactif de Lawesson 

Tableau I - N-N, diméthylamino-4 aza-3 thia-1 butadiènes : $R^2-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-N-C(R^4)-N\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$

COMPOSES			Rdt %	F°C (REF.)	RMN δ^1H		RMN $\delta^{13}C$ (J $^{13}C-N$)		
N°	R ²	R ⁴			R ⁴	$N-\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	C-S	C-N et C=O de R ⁴	$N-\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$
7a	C ₆ H ₅	H	90	59-61 (16)	8,7 s	3,20 s 3,25 s	215,6	159 (180)	36,3 41,8
7b	C ₆ H ₅	CH ₃	90	113-114	2,4 s	3,0 s	201,3	168,2	39,2
7c	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	90	124	1,3 t 4,3 q	3,1 s	212,7	160	38,6 39,2
8a	C ₁₃ H ₁₄ NO ₆ *	H	90	137-140 (15)	8,6 s	3,1 s 3,29 s	212,9	160,3 (180)	42,5 37,1
8b	C ₁₃ H ₁₄ NO ₆ *	CH ₃	78	160	2,4 s	3,14 s 3,36 s	195	173,6	40,1 39,7
8c	C ₁₃ H ₁₄ NO ₆ *	CO ₂ C ₂ H ₅	80	153-154 (21)	1,3 t 4,4 J=7Hz	3,2 s 3,3 s	208,1	159,9 157,5	40,0 39,8
9a	C ₂ H ₅ O	H	85	341	8,8 s	3,25 2 s	203,2	162 (180)	40,1 34,4
9b	C ₂ H ₅ O	CH ₃	90	huile	2,4 s	3,15 s	194,8	163	37,0 36,7
9c	C ₂ H ₅ O	CO ₂ C ₂ H ₅	54	huile	1,4 t 4,7 J=7Hz	3,1 s	198,8	159,3 154,8	37,3 36,4
10a	CH ₃ S	H	83	83-84	8,6 s	3,20 s 3,26 s	220,9	157 (180)	36,3 41,9
11a	C ₆ H ₅ CH ₂ S	H	90	93-94	8,5 s	3,0 s	218,7	157 (180)	36,2 41,7
11b	C ₆ H ₅ CH ₂ S	CH ₃	85	AA 86	2,3 s	3,0 s	207	163,7	38,8 39
11c	C ₆ H ₅ CH ₂ S	CO ₂ C ₂ H ₅	58	48-50	1,3 t 4,3q J=7Hz	3,0 s	215	160	38,3 39



Les caractéristiques physiques et physicochimiques (RMN 1H et ^{13}C) des amino-4 thia-1 aza-3 butadiènes sont rassemblées dans le Tableau I.

II. Action du Cétène

Le cétène, généré par pyrolyse de l'acétone,²² réagit sur les hétérodiènes décrits précédemment. Cette réaction fournit bien, quelle que soit la nature des substituants en position 2 et 4, les 6H-thiazine-1,3 ones-6 après élimination du reste aminé:

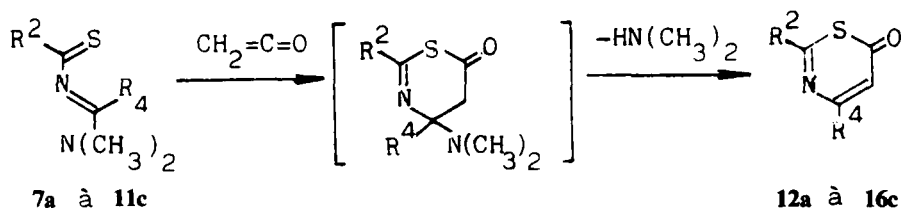
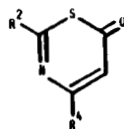
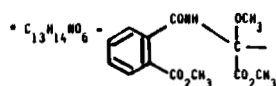


TABLEAU 2

6H-thiazines-1,3 ones-6 :



COMPOSES				Rdt	F°C	RMN $\delta^1\text{H}$		RMN $\delta^{13}\text{C}$ (J $^{13}\text{C}-\text{H}$)				IR (KBr)
N°	R ²	R ⁴	R ⁵			R ⁴	R ⁵ ou H ⁵	C=O	C=N	C ⁴	C ⁵	
12a	C ₆ H ₅	H	H	67	66-70	8,3 d J=8Hz	6,2 d J=8Hz	178,5	172,4	150,6 (180)	110 (160)	1650
12b	C ₆ H ₅	CH ₃	H	51	84-85	2,5 s	6,2 s	179,1	170,6	162,1	108,4 (165)	1670
12c	C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	H	45	72-73	1,2 t et 4,5 q J=7Hz	7,0 :	180,2	172,5	149,8	111,6 (170)	1670
13a	C ₁₃ H ₁₄ NO ₆ ⁺	H	H	50	105-107	8,00 d J=8Hz	6,1 d J=8Hz	179,5	174,6	148,5 (180)	112,7 (170)	1665
13b	C ₁₃ H ₁₄ NO ₆ ⁺	CH ₃	H	57	134-135	2,4 s	6,1 s	181,9	168,2	162,1	112,3 (165)	1655
13c	C ₁₃ H ₁₄ NO ₆ ⁺	CO ₂ C ₂ H ₅	H	75	142-143	1,3 et 4,3 J=7Hz	6,9 s	181,5	175,3	167,9	113,8 (170)	1665
14a	C ₂ H ₅ O	H	H	71	48-50	7,8 d J=8Hz	6,0 d J=8Hz	181,2	172,2	152,4 (180)	109,6 (170)	1660
14b	C ₂ H ₅ O	CH ₃	H	70	48-49	2,3 s	6,0 s	182,1	170,7	164,3	107,5 (165)	1660
14c	C ₂ H ₅ O	CO ₂ C ₂ H ₅	H	38	28-29	1,5 t et 4,7 q J=7Hz	6,7 s	183,2	171,9	151,5	110,9 (170)	1680
15	CH ₃ S	H	H	40	75-76	8,0 d J=8Hz	6,0 d J=8Hz	179,7	178,6	151,7 (180)	110 (170)	1660
16a	C ₆ H ₅ CH ₂ S	H	H	40	75-76	7,9 d J=8Hz	5,9 d J=8Hz	179,5	177,4	151,5 (180)	110,3 (170)	1660
16b	C ₆ H ₅ CH ₂ S	CH ₃	H	40	82-84	2,3 s	5,9 s	180,2	175,2	163	108,1 (170)	1670
16c	C ₆ H ₅ CH ₂ S	CO ₂ C ₂ H ₅	H	62	57-58	1,4 t et 4,5 J=7Hz	6,8 s	181,5	177,4	150,3	111,3 (172)	1665

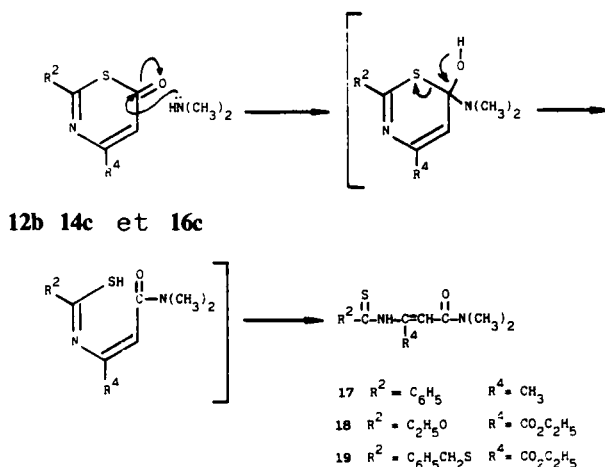


Les rendements en thiazinones sont toutefois variables (cf Tableau 2) : il se forme d'autres produits réactionnels suivant la nature des substituants R² et R⁴.

Ainsi à partir de **7b** et de **9c**, on isole du mélange réactionnel, en plus des thiazinones correspondantes, les composés d'ouverture de cycle par l'amine libérée (composés **17** et **18**-Schéma 1).

Nous avons vérifié que la *N,N*-diméthylamine réagissait bien sur les thiazinones **12b** et **14c** effectivement isolées, pour conduire aux mêmes composés **17** et **18** respectivement. L'attaque nucléophile de l'amine sur le carbonyle, suivie de l'ouverture du cycle thiazinique est illustrée par le Schéma 1.

Nous avons aussi opposé la *N,N*-diméthylamine à la thiazinone **16c** (R² = C₆H₅CH₂S et R⁴ = CO₂C₂H₅). Nous avons constaté qualitativement que la réaction d'ouverture conduisant au composé **19** était plus lente que pour **14c**, ce qui



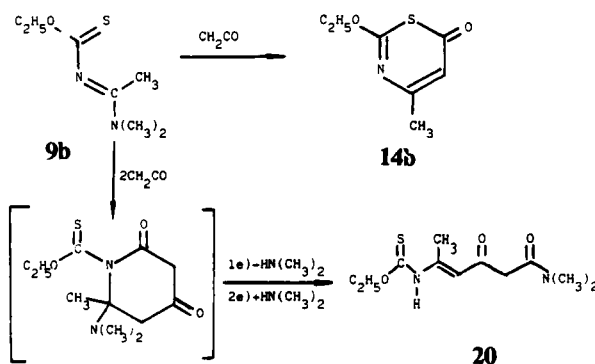
SCHEMA 1

expliquerait vraisemblablement que l'on n'ait pas isolé du mélange réactionnel, le même produit d'ouverture **19**, lors de la préparation de la thiazinone correspondante.

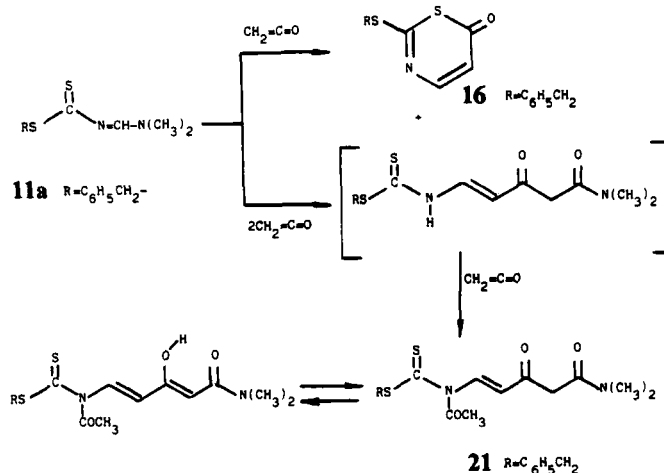
Par ailleurs lors de la préparation des 6H-thiazinones **14b** et **16a** obtenues à partir d'hétérodiènes substitués par un groupement O-alkyle et S-alkyle en α du thio-carbonyl (composés **9b** et **11a** respectivement), on observe la formation de produits résultant de l'addition de 2 ou 3 molécules de cétène.

Ainsi le thia-1 aza-3 diène **9b** fournit en plus de la 6H-thiazinone **14b**, le produit **20** correspondant à l'addition de 2 molécules de cétène (Schéma 2).

On peut envisager plusieurs mécanismes pour expliquer la formation du composé **20**. Ainsi il pourrait se former un adduit hétérocyclique intermédiaire correspondant à l'addition de deux molécules de cétène sur la fonction imine de **9b**. La formation de cet intermédiaire conforme aux données de la littérature relatives à l'action des cétones sur les liaisons imines^{23,24} serait suivie dans notre cas de l'élimination d'une molécule de diméthylamine. L'attaque nucléophile de l'amine ainsi libérée expliquerait la réaction d'ouverture fournissant le composé **20** (Schéma 2).



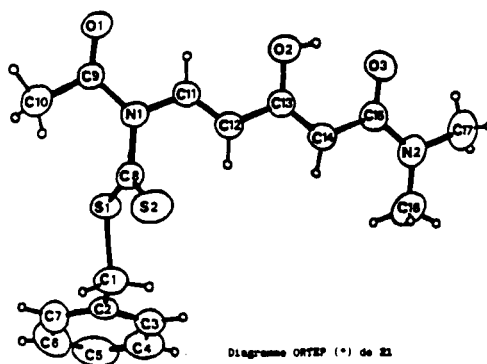
SCHEMA 2



L'adduit réactionnel intermédiaire pourrait également provenir de l'action du dicétène toujours présent lors de la préparation du monomère, sur la fonction imine de **9b**.²⁵ Toutefois nous n'avons pu obtenir le composé **20** par action du dicétène en solution cétonique sur **9b**.

D'autre part, nous avons observé lors de l'action du cétène sur l'hétérodiène S-alkylé en α du thiocarbonyl **11a**, un autre produit correspondant à l'addition de 3 molécules de cétène. Cet adduit 3:1 résulte en fait de l'addition d'une troisième molécule de cétène sur le groupement N—H de l'adduit 2:1 de type **20** préalablement formé, soit le dithiocarbamate **21** (Schéma 3).

Ces dernières structures, suggérées par l'étude de spectres de RMN, SDM et IR, ont été confirmées par un spectre de rayon X du dithiocarbamate **21** (voir di-



Distances interatomiques correspondant à la structure W.

N1—C11 1.406(4) ; C11—C12 1.319(4) ; C13—C14 1.345(4)
C13—O2 1.336(4) ; C15—O3 1.261(4) ; C15—N2 1.342(4)

FIGURE 1

°
DISTANCES (Å) ENTRE LES ATOMES

<u>ATOMES</u>			<u>DISTANCE</u>			<u>ATOMES</u>			<u>DISTANCE</u>			<u>ATOMES</u>			<u>DISTANCE</u>		
S1	C1		1.818(3)			C3	C4		1.367(5)			C14	C15		1.448(4)		
S1	C8		1.722(3)			C3	H3		0.86(3)			C14	H14		0.89(3)		
S2	C8		1.616(3)			C4	C5		1.354(7)			C16	H16A		0.90(3)		
O1	C9		1.213(4)			C4	H4		0.96(3)			C16	H16B		0.86(3)		
O2	C13		1.336(4)			C5	C6		1.359(7)			C16	H16C		0.98(3)		
O2	H'02		0.86(3)			C5	H5		0.86(3)			C17	H17A		0.95(3)		
O3	C15		1.261(4)			C6	C7		1.377(7)			C17	H17B		0.96(3)		
O3	H'02		1.76(3)			C6	H6		0.84(3)			C17	H17C		0.82(3)		
N1	C8		1.448(4)			C7	H7		0.95(3)								
N1	C9		1.393(4)			C9	C10		1.486(5)								
N1	C11		1.406(4)			C10	H10A		0.94(3)								
N2	C15		1.342(4)			C10	H10B		0.93(3)								
N2	C16		1.433(5)			C10	H10C		0.91(3)								
N2	C17		1.445(5)			C11	C12		1.319(4)								
C1	C2		1.509(5)			C11	H11		0.91(3)								
C1	H1A		0.96(3)			C12	C13		1.458(4)								
C1	H1B		0.98(3)			C12	H12		0.93(3)								
C2	C3		1.376(5)			C13	C14		1.345(4)								
C2	C7		1.376(5)														

°
ANGLES (°) ENTRE LES ATOMES

<u>ATOMES</u>			<u>ANGLE</u>			<u>ATOMES</u>			<u>ANGLE</u>		
C1	S1	C8	103.7(2)			O1	C9	N1	120.0(3)		
C13	O2	H'02	104.(2)			O1	C9	C10	122.5(3)		
C15	O3	H'02	99.(1)			N1	C9	C10	117.5(3)		
C8	N1	C9	121.9(3)			C9	C10	H10A	107.(2)		
C8	N1	C11	118.0(3)			C9	C10	H10B	108.(2)		
C9	N1	C11	120.0(3)			C9	C10	H10C	114.(2)		
C15	N2	C16	123.2(3)			H10A	C10	H10B	109.(3)		
C15	N2	C17	120.2(3)			H10A	C10	H10C	118.(3)		
C16	N2	C17	116.5(3)			H10B	C10	H10C	99.(3)		

ANGLES (°) ENTRE LES ATOMES

ATOMES			ANGLE	ATOMES			ANGLE
S1	C1	C2	107.8(2)	N1	C11	C12	124.7(3)
S1	C1	H1A	108.(2)	N1	C11	H11	115.(2)
S1	C1	H1B	105.(2)	C12	C11	H11	121.(2)
C2	C1	H1A	113.(2)	C11	C12	C13	124.1(3)
C2	C1	H1B	113.(2)	C11	C12	H12	122.(2)
H1A	C1	H1B	109.(3)	C13	C12	H12	114.(2)
C1	C2	C3	119.6(3)	O2	C13	C12	115.7(3)
C1	C2	C7	121.6(4)	O2	C13	C14	123.1(3)
C3	C2	C7	118.8(4)	C12	C13	C14	121.2(3)
C2	C3	C4	121.1(4)	C13	C14	C15	121.8(3)
C2	C3	H3	120.(2)	C13	C14	H14	116.(2)
C4	C3	H3	119.(2)	C15	C14	H14	122.(2)
C3	C4	C5	119.9(4)	O3	C15	N2	120.1(3)
C3	C4	H4	121.(2)	O3	C15	C14	119.9(3)
C5	C4	H4	119.(2)	N2	C15	C14	120.0(3)
C4	C5	C6	119.7(4)	N2	C16	H16A	109.(2)
C4	C5	H5	119.(2)	N2	C16	H16B	113.(3)
C6	C5	H5	121.(2)	N2	C16	H16C	114.(2)
C5	C6	C7	121.3(5)	H16A	C16	H16B	109.(3)
C5	C6	H6	121.(3)	H16A	C16	H16C	110.(3)
C7	C6	H6	117.(3)	H16B	C16	H16C	101.(3)
C2	C7	C6	119.1(4)	N2	C17	H17A	111.(2)
C2	C7	H7	110.(2)	N2	C17	H17B	110.(2)
C6	C7	H7	123.(2)	N2	C17	H17C	113.(3)
S1	C8	S2	120.7(2)	H17A	C17	H17B	97.(3)
S1	C8	N1	109.0(2)	H17A	C17	H17C	117.(3)
S2	C8	H1	122.1(2)	H17B	C17	H17C	108.(3)

agramme ORTEP). On observe pour ce composé à l'état cristallin une structure de type W, formée par les 5 carbones adjacents C¹¹ à C¹⁵, structure favorisée par la chélation du groupement amide β -cétonique. Le spectre RMN¹H du composé **21** en solution (CDCl₃ et CD₃COCD₃) montre un équilibre céto-énolique. La grandeur du couplage ³J = 14 Hz indique une configuration Z au niveau des carbones C¹¹ et C¹². L'attribution relative des déplacements chimiques est facilitée par l'enchaînement vinylogue d'amide présent dans la forme β -dicétonique.

DÉTERMINATION DE LA STRUCTURE

Les mesures cristallographiques (détermination de maille, affinement et mesures d'intensités) ont été réalisées avec un diffractomètre automatique CAD-4 Enraf-Nonius du Centre de Diffractométrie de l'Université de Rennes. Les caractéristiques et les conditions d'enregistrement sont résumées dans le Tableau I.

CONDITIONS D'ENREGISTREMENT ET DONNÉES CRISTALLOGRAPHIQUES

- $C_{17}H_{20}N_2O_3S_2$; PM = 364.5
- source: $\lambda(MoK\alpha) = 0.71069 \text{ \AA}$; monochromateur au graphite
- balayage $\omega/2\theta = 1$; tmax = 60 s; θ max : 25°
- groupe spatial: $P2_1/c$
 - a = 8.106 (2) \AA
 - b = 16.095 (2)
 - c = 14.089 (3)
 - $\beta = 96.1^\circ$
- V = 1827.7 (7) \AA^3
- densité calculée: 1.33 $\text{Mg} \cdot \text{m}^3$
- nombre de réflexions mesurées: 3595 dont 2218 uniques avec $I > \sigma(I)$
- dimensions du cristal: $0.3 \times 0.3 \times 0.3 \text{ mm}$

Après corrections de Lorentz et de polarisation, la structure a été résolue à l'aide des méthodes directes. Le meilleur set du programme Fortran a révélé la totalité des atomes non hydrogène. Après affinements en isotrope puis en anisotrope, l'ensemble des atomes d'hydrogène a été déterminé dans la même différence de Fourier (entre les densités 0.52 et 0.25 $e\text{\AA}^{-3}$). Le meilleur affinement en matrice complète de tous les atomes (les facteurs thermiques des hydrogènes étant bloqués) a donné:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.039; R_w = \left[\sum w |F_o - F_c|^2 / \sum w F_o^2 \right]^{1/2} = 0.038$$

Du point de vue géométrique, il apparaît que la molécule peut être décrite par trois plans:

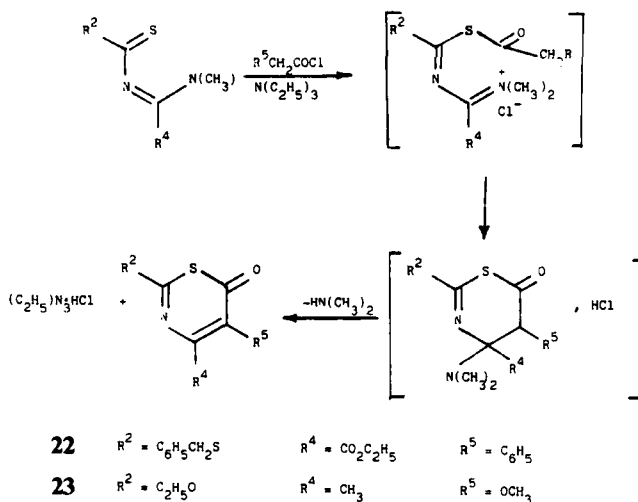
plan C1-C2-C3-C4-C5-C6-C7	écart $\pm 0.003 \text{ \AA}$
plan C1-S1-C8-S2	écart $\pm 0.02 \text{ \AA}$
plan C10-C9-N1-C11-C12-C13-C14-C15-N2-C16	écart $\pm 0.07 \text{ \AA}$
01 02 03 C17	

III. ACTION DES CHLORURES D'ACIDES

Il est également possible d'obtenir des 6H-thiazinones-2 polysubstituées ou fonctionnalisées en 2, 4 et 5 par action des chlorures d'acides sur les amino-4 thia-1 aza-3 diènes en présence de triéthylamine.

Ainsi l'action du chlorure de l'acide phénylacétique sur le thiazadiène **11c** conduit à la thiazinone **22**.

De même, le chlorure de l'acide méthoxy-2 acétique réagit sur l'hétérodiène **9b**. On obtient la thiazinone correspondante **23** :



SCHEMA 4

Le mécanisme de ces réactions pourrait tenir compte de la formation de chlorures intermédiaires non isolé (Schéma 4). L'action de la triéthylamine favoriserait l'hétérocyclisation. Dans tous les cas la cycloaddition s'accompagne toujours de l'élimination du reste aminé conduisant aux 6H-thiazine-1,3 ones-6 **22** et **23**.

IV. CONCLUSION

La réaction de cycloaddition (4 + 2) des thia-1 aza-3 butadiènes diversement substitués avec le cétène ou ses dérivés est très générale. Elle permet de préparer une gamme variée de 6H-thiazine-1,3 ones-6 fonctionnalisées en position 2, 4 et 5.

Comme dans le cas de cétones α , β -éthyléniques cette cyclocondensation avec le cétène pourrait résulter d'interactions orbitales privilégiées.²⁶ Toutefois selon la nature des substituants en position 2 et 4 deux molécules de cétène peuvent réagir sur la fonction imine de l'hétérodiène considéré.

Les propriétés électrophiles des 6H-thiazine-1,3 ones-6 permettent l'accès aux thioamides linéaires intermédiaires potentiels d'hétérocycles.²⁷

On peut envisager, à partir de la thiazine-1,3 one-6 fonctionnalisée en position 2 par un groupement aminoacide de type **13c**, d'effectuer la synthèse multistades conduisant à une oxo-2 céphamycine (oxo-2 méthoxy-7 céphalosporine) suivant des schémas de synthèse déjà éprouvés au laboratoire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN¹H, ¹³C ont été respectivement enregistrés au moyen de spectromètres PERKIN-ELMER 24-B (60 MHz) et BRUKER WH 90 (90 MHz).

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont données en Hertz. Les spectres ont été effectués dans le chloroforme deutérié (CDCl_3) sauf indication contraire.

Les abréviations s, d, t, q, m ont été utilisées pour désigner respectivement la nature des signaux singulet, doublet, triplet, quartet et multiplet.

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre UNICAM SP1100. Les mesures sont faites sur les substances dispersées dans le bromure de potassium.

Les spectres de masse ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre VARIAN MAT 112 à double focalisation (Géométrie Nier-Johnson inversée). Energie d'ionisation 70 eV.

Les produits réactionnels ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice (MERCK Kieselgel 60, 70-230 mesh ASTM ou MERCK Art. 1385 Kieselgel 60). Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope RCH (C. Reichert) à platine chauffante Kofler. Les analyses centésimales ont été effectuées par les services de microanalyse du C.N.R.S. de Vernaison, et correspondent aux formules brutes décrites.

I. Préparation des thioamides 1-5. Les thioamides **1** et **2** ont été obtenus par addition d'hydrogène sulfuré sur les nitriles correspondants.^{28,15} Le thiocarbamate de *O*-éthyle **3** a été préparé par action de l'ammoniac sur l'éthyl xanthogénate de *S*-méthyle.^{29,30} Les thiocarbamates de méthyle **4** ($F^\circ = 40-42^\circ\text{C}$) et de benzyle **5** ($F^\circ = 90^\circ\text{C}$) sont obtenus par action des chlorures d'alkyle correspondants sur le dithiocarbamate d'ammonium.³¹

II. Méthodes générales d'accès aux thia-1 aza-3 butadiènes substituées. A une solution de 0.01 mole de thioamide **1** à **5** dans 20 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute respectivement 0.012 mole d'orthoamides **6a**³² **6b**.³³ La réaction effectuée, sous agitation magnétique à température ambiante, est suivie par chromatographie sur couche mince. Les hétérodiènes obtenus **7a**, **7b** \rightarrow **11a**, **11b** sont cristallisés en présence d'alcool (MeOH, EtOH) ou d'un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole.

Les *N,N*-diméthylamino-4 thia-1 aza-3 butadiènes **7c-11c** sont obtenus selon le mode opératoire décrit précédemment par action de l'orthoamide **6c**³⁴ sur les thioamides **1** à **5** en utilisant le THF comme solvant (30-50°C).

Les données physiques et spectrales des composés **7** à **11** sont mentionnées dans le Tableau I.

III. Action du cétène

a) Procédure générale d'accès aux 6H-thiazine-1,3 ones-6 substituées 12 à 16. On fait passer le cétène produit par pyrolyse de l'acétone dans une solution de 100 ml d'acétone contenant 0.01 mole d'hétérodiènes **7** à **11** à température ambiante.

La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Après évaporation du solvant, on chromatographie le résidu sur gel de silice (élution: acétate d'éthyle-éther de pétrole).

Les 6H-thiazine-1,3 ones-6 **12** à **16** sont cristallisées dans un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole.

Les données spectroscopiques et physiques des composés **12** à **16** sont rassemblées dans le Tableau II.

b) *N,N*-diméthylamino-1 thiocarboxamido-3 propénones substituées. Les composés **17** et **18** sont isolés lors de la préparation des 6H-thiazine-1,3 ones-6 correspondantes **12b** et **14c** (Rdt: 23% et 44%).

Les composés **17**, **18** et **19** peuvent être respectivement préparés par action de la diméthylamine (0.4 ml) sur les 6H-thiazine-1,3 ones-6 **12b**, **14c** et **16a** (0.002 mole) en solution dans l'acétone (50 ml) isolées précédemment (Rdt: 54-67 et 60%).

N,N-diméthyl thiobenzamido-3 butène-2 amide **17**. RMN^1H δ ppm: 2.8 (3 H, s); 3.1 (6 H, 2 s); 5.5 (1 H, s); 7.7 (6 H, m); SDM: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NOS}$ $m/e = 248$ (M^+). IR cm^{-1} (CCl_4): 1450; 1635; 3190.

N,N-diméthylamino-4 éthoxythiocarboxamido-2 oxo-4 butène-2 oate d'éthyle **18**. RMN^1H δ ppm: 1.3 (6 H, t, $J = 7$ Hz); 3.1 (6 H, 2 s); 4.3 (2 H, q, $J = 7$ Hz); 4.6 (2 H, q, $J = 7$ Hz); 6.2 (1 H, s); 11.8 (1 H, s). SDM: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $m/e = 274$ (M^+). IR cm^{-1} (CCl_4): 1640; 1740; 3220.

N,N-diméthylamino-4 benzylthiocarboxamido-2 oxo-4 butène-2 oate d'éthyle **19**. RMN^1H δ ppm: 1.2 (3 H, t, $J = 7$ Hz); 3.1 (6 H, 2 s); 4.3 (2 H, q, $J = 7$ Hz); 4.6 (2 H, s); 6.4 (1 H, s); 7.4 (5 H, m); 12.5 (1 H, s). SDM: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $m/e = 352$ (M^+). IR cm^{-1} (CCl_4): 1640; 1740; 3230.

c) *N,N*-diméthylamino-5 thiocarboxamido-1 pentène-1 diones-3,5 substituées. Les composés **20** et **21** sont obtenus lors de la préparation des 6H-thiazine-1,3 ones-6 correspondantes (purification par chromatographie de gel de silice-élution: acétate d'éthyle-éther de pétrole).

Composé 20. RMN¹H δppm: 1.4 (3 H, t, $J = 7$ Hz); 2.4 (6 H, 2 s); 3.15 (2 H, s); 4.6 (2 H, q, $J = 7$ Hz); 5.6 (1 H, s); 13 (1 H, s). SDM: C₁₃H₁₈N₂O₃S m/e = 258 (M⁺). IR cm⁻¹ (CCl₄): 1650; 1730; 3300.

Composé 21. RMN¹H δppm: 2.3 (3 H, s); 3 (6 H, s); 3.7 (2 H, s); 5.8 (1 H, d, $J = 14.5$ Hz); 8.4 (1 H, d, $J = 14.5$ Hz). SDM: C₁₇H₂₀N₂O₃S₂ m/e = 364 (M⁺). IR cm⁻¹ (CCl₄): 1605; 1640; 1690.

IV. Action des chlorures d'acides. A 0.01 mole de **9b** et **11c** en solution dans 20 ml de benzène (ou CH₂Cl₂), on additionne respectivement 0.012 mole de chlorure de méthoxyacétyle et de chlorure de phénylacétyle, puis un léger excès de triéthylamine. La réaction est maintenue sous agitation magnétique et à température ambiante pendant quelques heures. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur gel de silice (élution: acétate d'éthyle-éther de pétrole).

Benzylthio-2 éthoxycarbonyl-4 phényl-5 6H-thiazine-1,3 one-6 22. Rdt = 50%F° = 103–104. RMN¹H δppm: 1.0 (3 H, t, $J = 7$ Hz); 4.1 (2 H, q, $J = 7$ Hz); 4.5 (2 H, s); 7.3 (10 H, m). SDM: C₈H₁₁NO₃S m/e = 201 (M⁺). IR cm⁻¹: 1550; 1670; 1740.

Ethoxy-2 méthyl-4 méthoxy-5 6H-thiazine-1,3 one-6 23. Rdt = 30%F° = 53–54. RMN¹H δppm: 1.4 (3 H, t, $J = 7$ Hz); 2.9 (3 H, s); 3.8 (3 H, s); 4.5 (2 H, q, $J = 7$ Hz). SDM: C₈H₁₁NO₃S m/e = 201 (M⁺). IR cm⁻¹ (CCl₄): 1590; 1663.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. Sauer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **5**, 211 (1966); **6**, 16 (1967) et J. Sauer et R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 779 (1980).
2. D. L. Boger, *Tetrahedron*, **39**, 2869 (1983).
3. K. Burger et R. Simmerl, *Liebigs Ann. Chem.*, 982 (1984).
4. H. K. Hall, Jr. et D. L. Miniutti, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 943 (1984).
5. K. Burger, E. Huber, W. Schöntag et R. Ottinger, *J. Chem. Soc. Commun.*, 945 (1983).
6. J. C. Meslin et H. Quiniou, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, II-347 (1979).
7. G. Duguay, J. P. Guemas, J. C. Meslin, J. P. Pradère, F. Reliquet, A. Reliquet, C. Tea Gokou, H. Quiniou et C. Rabiller, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 767 (1980).
8. J. C. Meslin, A. Reliquet, F. Reliquet et H. Quiniou, *Synthesis*, 453 (1980).
9. J. C. Roze, J. P. Pradère, G. Duguay, A. Guevel et H. Quiniou, *Tetrahedron Letters*, **23**, 2315 (1982).
10. A. Reliquet, F. Reliquet, J. C. Meslin et H. Quiniou, *Phosphorus and Sulfur*, **15**, 143 (1983).
11. J. C. Roze, J. P. Pradère, G. Duguay, A. Guevel, H. Quiniou et S. Poignant, *Canad. J. Chem.*, **61**, 1169 (1983).
12. J. P. Pradère, J. C. Roze, R. Danion-Bougot, D. Danion, H. Quiniou et L. Toupet, *Can. J. Chem.*, 1985 (à paraître).
13. C. Tea Gokou, J. P. Pradère, J. Villieras et H. Quiniou, *Tetrahedron Letters*, **24**, 3713 (1983).
14. A. Reliquet, F. Reliquet, F. Sharrard et J. C. Meslin, *Sulfur Letters*, **2**, 115 (1984).
15. M. Lees, M. Chehna, M. A. Riahi, G. Duguay et H. Quiniou, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 157 (1984).
16. J. C. Meslin et H. Quiniou, *Synthesis*, 298 (1974) et *Tetrahedron*, **31**, 3055 (1975).
17. I. Ernest, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2681 (1979) et **63**, 201 (1980).
18. I. Ernest, A. J. Main et R. B. Woodward, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1303 (1981).
19. H. Weidinger et H. Eilingsfeld, Belg. Patent 62.9972 (1963); German Patent Application (DOS) 23.3 (1962) (Badische Anilin und Soda Fabrik A. G.); C.A., **61**, 1803 (1964).
20. J. Liebscher, *Synthesis*, 1084 (1982).
21. M. Lees. Communication personnelle.
22. J. Streith et T. Tschamber, *Liebigs Ann. Chem.*, 139 (1983).
23. H. Ulrich, *Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes*, Academic Press, New York-London, 38 (1967).
24. A. K. Mukerjee et R. C. Srivastava, *Synthesis*, 327 (1973).
25. T. Kato, *Accounts Chem. Res.*, **7**, 265 (1974).
26. H. N. Houk, R. W. Strozier et J. A. Hall, *Tetrahedron Lett.*, 897 (1974).
27. R. R. Schmidt, *Synthesis*, 333 (1972).
28. *The chemistry of amides* édité par J. Zabicky (PATAI Series Editor) Interscience Publishers, 415 (1970).

29. Beilstein, Band III, 137.
30. A. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, 3ème Edition, 499.
31. M. Delepine, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **27**, 228 (1902).
32. H. Meerwein, W. Florian, N. Schön et G. Stopp, *Liebigs Ann. Chem.*, **641**, 1 (1961).
33. R. G. Salomon et S. R. Raychaudhuri, *J. Org. Chem.*, **49**, 3659 (1984).
34. C. Tea Gokou, J. P. Pradère et H. Quiniou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1875 (1985).