

This article was downloaded by:

On: 29 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>

Condensation Des 4-Amino-1-Thia-3-Azabutadienes Enethiolisables Avec Les Dienophiles Disubstitués: N-Methyl et N-Phenylmaleimides, Fumarates et Maleates De Diméthyle Et De Diéthyle

F. Reliquet^a, A. Reliquet^a; J. C. Meslin^a

^a Laboratoire de Synthèse Organique, U.A.H.C.N.R.S. 475, Nantes Cedex, France

To cite this Article Reliquet, F. , Reliquet, A. and Meslin, J. C.(1994) 'Condensation Des 4-Amino-1-Thia-3-Azabutadienes Enethiolisables Avec Les Dienophiles Disubstitués: N-Methyl et N-Phenylmaleimides, Fumarates et Maleates De Diméthyle Et De Diéthyle', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 89: 1, 63 – 68

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509408020433

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509408020433>

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.

CONDENSATION DES 4-AMINO-1-THIA-3-AZABUTADIENES ENETHIOLISABLES AVEC LES DIENOPHILES DISUBSTITUÉS: N-METHYL ET N-PHENYLMALEIMIDES, FUMARATES ET MALEATES DE DIMETHYLE ET DE DIETHYLE

F. RELIQUET, A. RELIQUET et J. C. MESLIN

Laboratoire de Synthèse Organique, U.A.H.C.N.R.S. 475, 2, rue de la Houssinière, 44072 Nantes Cedex, France

(Received March 29, 1994)

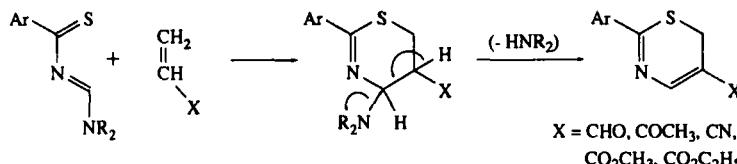
Enethiolizable 4-amino-1-thia-3-azabutadienes (N'-thioacylformamidines) react with N-substituted maleimides by way of non-concerted processes and give rise to Δ^3 -thiazolines derived from [4 + 1] cycloaddition or 2-methylene-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazines by reaction with one or two moles of maleimide after [4 + 2] cycloaddition. Reaction with dimethyl or diethyl fumarates and maleates is more simple and affords dihydrothiazines corresponding to [4 + 2] cycloaddition.

Les 4-amino-1-thia-3-azabutadiènes (N'-thioacylformamidines) énethiolisables réagissent avec les maléimides N-substitués par des processus non concertés, et fournissent selon les cas: soit des Δ^3 -thiazolines dérivant d'une cycloaddition [4 + 1], soit, par réaction avec une ou deux moles de maléimide, des 2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazines après une cycloaddition [4 + 2]. La réaction avec les fumarates ou les maléates de diméthyle et de diéthyle est plus simple et ne fournit que les dihydrothiazines correspondant à la cycloaddition [4 + 2].

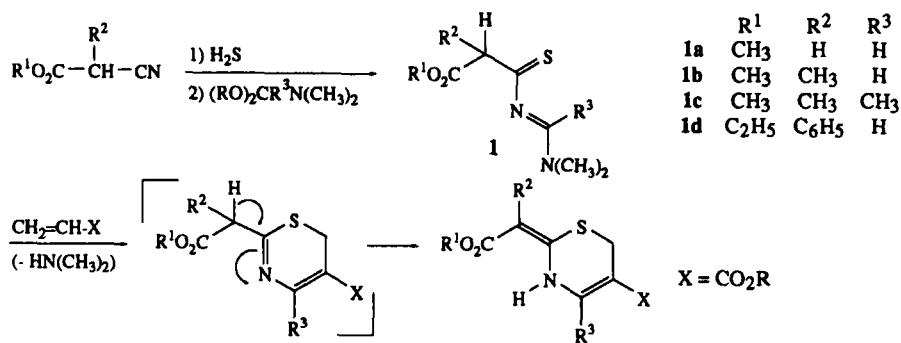
Key words: Thiazadienes; 2-methylene-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazines; Δ^3 -thiazolines; [4 + 1] cycloaddition; [4 + 2] cycloaddition.

INTRODUCTION

Les N'-thioaroylformamidines (4-amino-1-thia-3-azabutadiènes) ont été utilisées comme hétérodiènes dans la synthèse des 1,3-thiazines.^{1,2} Les dérivés acryliques (acroléine, méthylvinylcétone, acrylonitrile, acrylates) sont les diénophiles qui ont été le plus couramment employés.



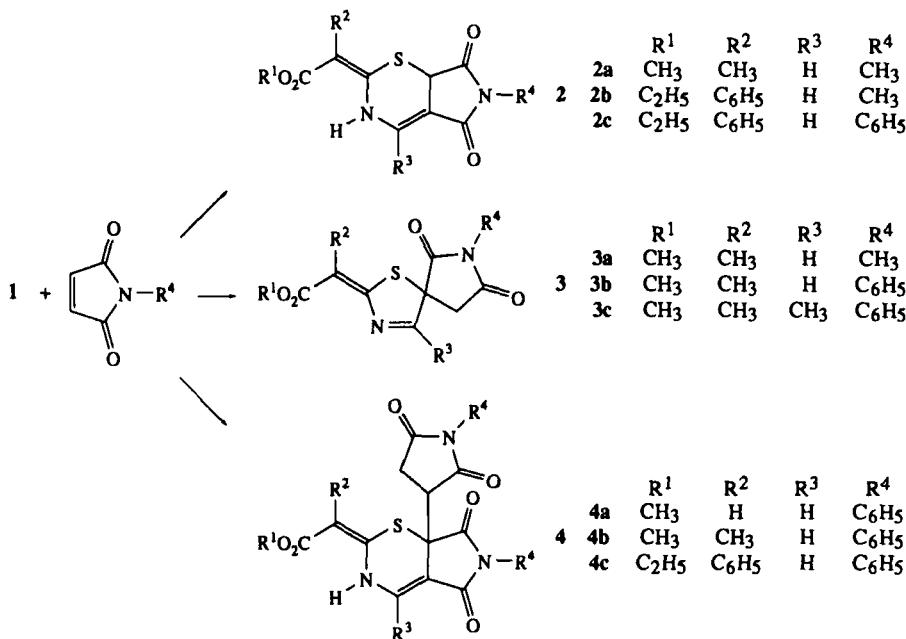
Ces réactions ont également été reproduites en partant de N'-thioacylformamidines énethiolisables 1 dérivées d' α -cyanoesters. Dans ce cas, l'hétérocycle obtenu n'est pas une 6H-1,3-thiazine mais une 2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine tautomère.^{3,4}



Nous nous proposons, ici, d'étudier le comportement de ces N'-thioacylformimidines enethiolisables vis-à-vis de diénophiles portant deux groupements électroattracteurs, comme le N-méthyl et le N-phénylmaléimide, ou les fumarates et maléates de diméthyle et de diéthyle.

RESULTATS

La réaction des hétérodiènes **1** avec les maléimides N-substitués conduit, selon les cas, à trois types différents de composés: la 2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine **2** attendue, qui correspond à la cycloaddition [4 + 2], une Δ^3 -thiazoline **3** qui dériverait d'une cycloaddition [4 + 1] et une dihydrothiazine **4** ayant admis une seconde molécule de maléimide.

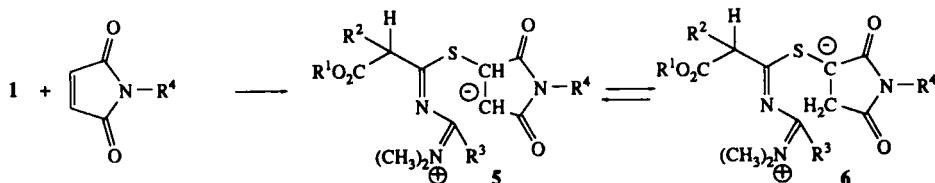


Il est difficile d'orienter la réaction vers la formation de l'un ou de l'autre des composés décrits. On peut, cependant, remarquer que si l'on abaisse la température, le rendement en dihydrothiazine **2** augmente au détriment de la Δ^3 -thiazoline **3**.

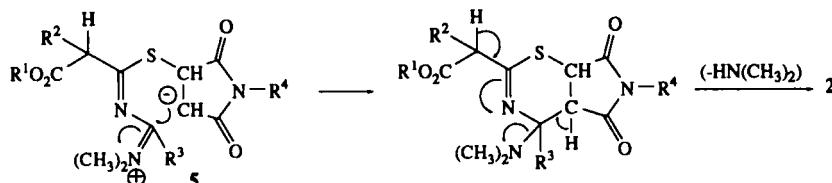
D'autre part, on peut vérifier que les composés **2** ne réadditionnent pas le maléimide pour donner les composés **4**.

La formation des composés **2**, **3** et **4** ne peut, à notre avis, s'expliquer que si l'on admet que les processus réactionnels ne sont pas concertés.

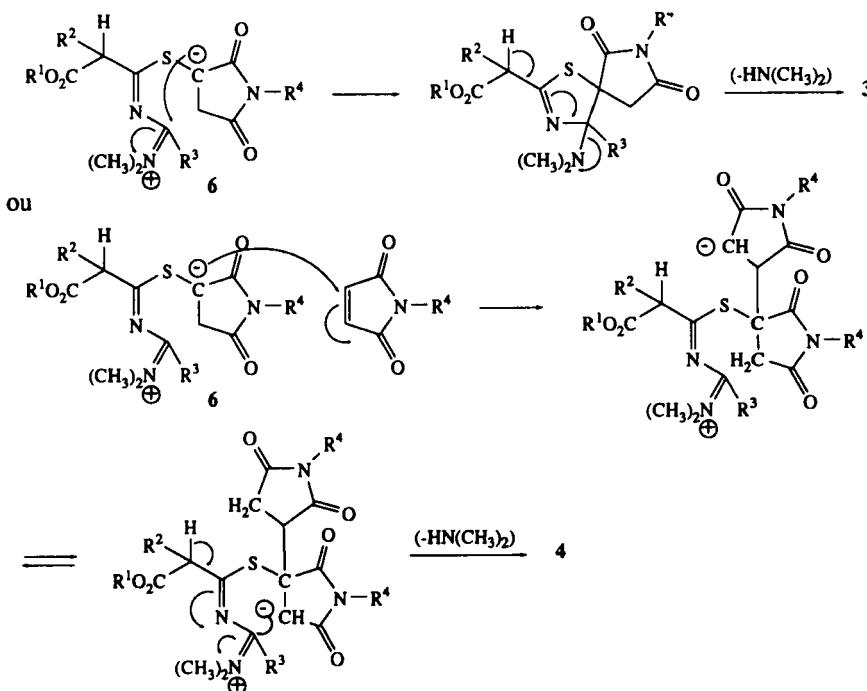
L'attaque du maléimide sur la formamidine **1** fournirait un zwittérion pouvant exister sous deux formes tautomères **5** et **6**:



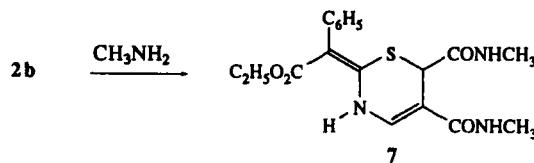
L'anion de **5** réattaquerait ensuite l'iminium pour fournir la dihydrothiazine **2** après la perte de l'amine et la tautomérisation imine-énamine habituelle:



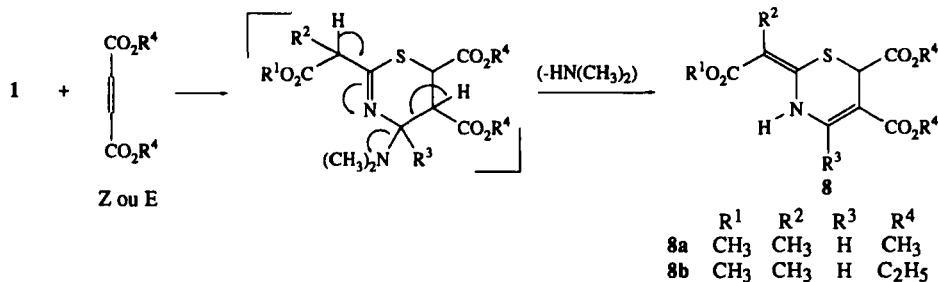
L'anion de **6** peut, quant-à lui, soit réattaquer l'iminium pour donner la Δ^3 -thiazoline **3** après perte de l'amine, soit réagir avec une seconde molécule de maléimide pour générer un nouvel anion dont une forme tautomère réattaquerait enfin l'iminium et fournirait le composé **4** correspondant à la réaction d'une mole de formamidine avec deux moles de maléimide.



La perte du groupement aminé présent dans la formamidine est systématique. Aussi, faiton toujours réagir une mole de formamidine avec deux moles de maléimide afin d'éviter une réattaque de l'amine libérée sur le produit formé. Nous avons d'ailleurs vérifié, à partir du composé **2b**, que la réaction avec la méthylamine en solution aqueuse, fournit la 5,6-bis méthylaminocarbonyldihydrothiazine **7** correspondante avec un bon rendement.



La réaction des formamidines **1** avec les maléates et fumarates de diméthyle et de diéthyle est plus simple et ne fournit que les 2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazines **8** correspondant à une cycloaddition [4 + 2]:



La dihydrothiazine intermédiaire n'étant jamais observée, l'utilisation des diénophiles **Z** ou **E** conduit évidemment au même résultat, sans nous donner d'indication sur la nature du mécanisme de la cycloaddition.

CONCLUSION

Les 4-amino-1-thia-3-azabutadiènes ènethiolisables réagissent de plusieurs façons avec les maléimides N-substitués (N-méthyl et N-phényl) pour conduire soit à des Δ^3 -thiazolines, soit à des 2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazines, soit encore à des 2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazines ayant intégré dans leur structure une seconde mole du maléimide. A notre avis, ces résultats ne peuvent s'expliquer que si l'on admet que les mécanismes des réactions de cycloaddition ne sont pas concertés, mais procèdent par une attaque nucléophile de l'atome de soufre sur le maléimide. Le zwittérion ainsi formé pouvant ensuite se cycliser, soit directement, soit après tautométrie, soit encore après avoir réagit avec une seconde mole de maléimide.

La réaction des thiazabutadiènes ènethiolisables avec les fumarates ou maléates de diméthyle ou de diéthyle ne fournit quant-à elle que la dihydrothiazine correspondant à la cycloaddition [4 + 2].

PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des différents produits a été confirmée par:

- Leurs spectres de RMN ¹H et ¹³C enregistrés sur un appareil JEOL FX-90Q (90 MHz) ou un appareil BRUCKER AC 200 (200 MHz), produit en solution dans CDCl₃, CD₃COCD₃ ou DMSO-D₆, le TMS servant de référence interne.

- Leurs spectres de masse effectués sur un appareil Hewlett Packard 5989 A à impact électronique (70 eV).

- Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un microscope Reichert et ne sont pas corrigés.
- Les chromatographies sont effectuées sur support de gel de silice Merck 60 (70–230 mesh).

Dihydrothiazines 2 et 4 et Δ^3 -thiazolines 3. Le N-méthyl ou N-phénylmaléimide (10 mmol) en solution dans du benzène (5 ml) est ajouté à une solution de la formamidine (5 mmol) dans du benzène (10 ml) (pour **1b**, **1c** ou **1d**) ou dans du THF (10 ml) (pour **1a**).

Quand le mélange est agité 20 h à la température ordinaire, on favorise la formation des composés **3** et **4**. Les rendements annoncés pour ces composés correspondent à ces conditions. Par contre, quand le mélange est agité 20 h à 10°C, on favorise la formation des composés **2** qui sont obtenus avec les rendements annoncés. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par du dichlorométhane et chromatographié. Les composés **2** et **3** sont isolés après éluution par du dichlorométhane, les composés **4** sont isolés après éluution par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1). Les composés **2**, **3** et **4** sont cristallisés dans un mélange dichlorométhane/éther diéthylique.

Composé 2a: F = 208°C; Rdt = 34%; RMN ¹H (DMSO-D₆) 1,98 (s, 3H, CH₃), 2,91 (s, 3H, NCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 4,96 (d, 1H, J = 1,9 Hz, S—CH), 7,57 (dd, 1H, J = 1,9 Hz et J = 6,0 Hz, N—CH), 11,38 (d, 1H, J = 6,0 Hz, NH); RMN ¹³C 14,57 (q, CH₃), 24,33 (q, NCH₃), 37,34 (d, S—CH), 51,66 (q, OCH₃), 99,12 et 100,58 (2s, CH₃—C—CO₂CH₃ et SCH—C=), 131,84 (d, N—CH), 145,24 (s, S—C—N), 166,42, 167,69 et 171,23 (3s, 3CO); SDM C₁₁H₁₂N₂O₄S 268 (M⁺).

Composé 2b: F = 175°C; Rdt = 70%; RMN ¹H (CDCl₃) 1,16 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂), 3,03 (s, 3H, NCH₃), 4,16 (2q, 2H, J = 7,0 Hz, CH₂CH₃), 4,41 (d, 1H, J = 1,9 Hz, S—CH), 7,32 (m, 5H, C₆H₅), 7,46 (dd, 1H, J = 1,9 Hz et J = 6,0 Hz, N—CH), 12,04 (d, 1H, J = 6,0 Hz, NH); RMN ¹³C 14,19 (q, CH₃CH₂), 24,82 (q, NCH₃), 38,31 (d, S—CH), 60,93 (t, CH₂CH₃), 101,2 et 107,99 (2s, C₆H₅—C—CO₂C₂H₅ et SCH—C=), 127,98, 128,08 et 131,30 (3d, CH_{arom}), 130,95 (s, C_{arom}), 135,03 (d, N—CH), 149,33 (s, S—C—N), 166,67, 168,20 et 170,98 (3s, 3CO); SDM C₁₇H₁₆N₂O₄S 344 (M⁺).

Composé 2c: F = 213°C; Rdt = 36%; RMN ¹H (CDCl₃) 1,17 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂), 4,16 et 4,18 (2q, 2H, J = 7,0 Hz CH₂CH₃), 4,58 (d, 1H, J = 1,9 Hz, S—CH), 7,35 (m, 10H, 2C₆H₅), 7,54 (dd, 1H, J = 1,9 Hz et J = 6,0 Hz, N—CH), 12,12 (d, 1H, J = 6,0 Hz, NH); RMN ¹³C 14,14 (q, CH₃CH₂), 38,52 (d, S—CH), 60,98 (t, CH₂CH₃), 100,15 et 108,31 (2s, C₆H₅—C—CO₂C₂H₅ et SCH—C=), 126,35, 127,99, 128,31, 129,04, 131,52 et 132,26 (6d, CH_{arom}), 128,50 et 131,52 (2s, C_{arom}), 134,93 (d, N—CH), 149,07 (s, S—C—N), 165,59, 168,16 et 169,94 (3s, 3 CO); SDM C₂₂H₁₈N₂O₄S 406 (M⁺).

Composé 3a: F = 238°C; Rdt = 28%; RMN ¹H (DMSO-D₆) 2,20 (s, 3H, CH₃), 2,90 (s, 3H, NCH₃), 3,28 (2d, 2H, J = 18,1 Hz, CH₂), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 8,19 (s, 1H, CH); RMN ¹³C 14,64 (q, CH₃), 25,50 (q, NCH₃), 40,18 (t, CH₂), 51,92 (q, OCH₃), 70,65 (s, C_{spiranique}), 116,32 (s, CH₃—C—CO₂CH₃), 128,28 (S—C—N), 170,06 (d, N=CH), 168,04, 172,66 et 173,90 (3s, 3 CO); SDM C₁₁H₁₂N₂O₄S 268 (M⁺).

Composé 3b: F = 217°C; Rdt = 43%; RMN ¹H (CD₃COCD₃) 2,27 (s, 3H, CH₃), 3,52 (2d, 2H, J = 18,5 Hz, CH₂), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 7,45 (m, 5H, C₆H₅), 8,25 (s, 1H, CH); RMN ¹³C 15,06 (q, CH₃), 40,21 (t, CH₂), 52,40 (q, OCH₃), 71,69 (s, C_{spiranique}), 118,44 (s, CH₃—C—CO₂CH₃), 127,74, 129,37 et 129,66 (3d, CH_{arom}), 129,14 (s, C_{arom}), 133,76 (s, S—C—N), 169,51 (d, N=CH), 166,88, 169,40 et 173,35 (3s, 3 CO); SDM C₁₆H₁₄N₂O₄S 330 (M⁺).

Composé 3c: F = 271°C; Rdt = 25%; RMN ¹H (CD₃COCD₃) 2,22 (s, 3H, CH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃—C=N), 3,55 (2d, 2H, J = 18,9 Hz, CH₂), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 7,47 (m, 5H, C₆H₅); SDM C₁₇H₁₆N₂O₄S 344 (M⁺).

Composé 4a: F = 250°C; Rdt = 22%; RMN ¹H (DMSO-D₆) 3,20 (d, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂), 3,68 (t, 1H, J = 6,8 Hz, CH), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 5,49 (s, 1H, CH—CO₂CH₃), 7,32 (m, 10H, 2C₆H₅), 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Hz, N—CH), 11,33 (d, 1H, J = 6,0 Hz, NH); SDM C₂₅H₁₈N₂O₆S 489 (M⁺).

Composé 4b: F = 240°C; Rdt = 24%; RMN ¹H (DMSO-D₆) 2,07 (s, 3H, CH₃), 3,18 (d, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂), 3,70 (t, 1H, J = 6,8 Hz, CH), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 7,28 (m, 10H, 2C₆H₅), 7,79 (d, 1H, J = 6,0 Hz, N—CH), 11,53 (d, 1H, J = 6,0 Hz, NH); SDM C₂₆H₂₁N₂O₆S 503 (M⁺).

Composé 4c: F = 252°C; Rdt = 25%; RMN ¹H (DMSO-D₆) 1,11 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂), 2,91 (d, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂), 3,71 (t, 1H, J = 6,8 Hz, CH), 4,14 (q, 2H, J = 7,0 Hz, CH₂CH₃),

7,33 (m, 15H, 3C₆H₅), 7,87 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, N—CH), 11,90 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, NH); SDM C₃₂H₂₅N₃O₆S 579 (M⁺).

5,6-bis méthylaminocarbonyldihydrothiazine 7. La méthylamine en solution aqueuse à 40% (2 ml) est ajoutée à une solution de dihydrothiazine 2b (1 mmol) dans du dichlorométhane (5 ml). Après 12 h d'agitation à la température ordinaire, le mélange réactionnel est extrait par du dichlorométhane, la solution est évaporée et le composé 7 est cristallisé dans un mélange dichlorométhane / acétate d'éthyle.

F = 241 °C; Rdt = 95% RMN ¹H (CDCl₃) 1,16 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, CH₂CH₂), 2,77 (d, 3H, *J* = 4,7 Hz, NCH₃), 2,87 (d, 3H, *J* = 4,9 Hz, NCH₃), 4,14 (2q, 2H, *J* = 7,1 Hz CH₂CH₂), 4,32 (s, 1H, S—CH), 6,89 (m, 2H, 2NHCH₃), 7,22 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, N—CH), 7,26 (m, 5H, C₆H₅), 11,54 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, NH); RMN ¹³C 14,42 (q, CH₃CH₂), 26,93 et 27,13 (2q, 2NCH₃), 41,30 (d, S—CH—), 60,73 (t, CH₂CH₃), 105,07 et 105,31 (2s, C₆H₅—C—CO₂C₆H₅ et SCH—C=), 127,92, 128,29 et 131,81 (3d, CH₃CH₂), 131,64 (s, C₆H₅), 135,76 (d, N—CH), 148,76 (s, S—C=N), 167,65, 168,48 et 169,36 (3s, 3CO); SDM C₁₈H₂₁N₃O₄S 375 (M⁺).

Dihydrothiazines 8. Le fumarate ou le maléate de diméthyle ou de diéthyle (5 mmol) en solution dans du benzène (5 ml) est ajouté à une solution de la formamidine 1b (5 mmol) dans du benzène (10 ml). Après chauffage à reflux 24 h, le solvant est évaporé et le résidu chromatographié. Après élution par du dichlorométhane, les composés 8 sont purifiés par cristallisation dans l'éther diéthylique.

Composé 8a: F = 125 °C; Rdt = 30%; RMN ¹H (CDCl₃) 1,95 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, CH₃O), 3,74 (s, 6H, 2CH₃O), 4,65 (s, 1H, S—CH), 7,57 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, N—CH), 11,60 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, NH); RMN ¹³C 14,88 (q, CH₃), 37,77 (d, S—CH), 51,72 (q, 2CH₃O), 53,89 (q, OCH₃), 96,48 et 100,39 (2s, CH₃—C—CO₂CH₃ et S—CH—C=), 137,57 (d, N—CH), 144,44 (s, S—C=N), 166,04, 169,22 et 170,52 (3s, 3CO); SDM C₁₂H₁₅NO₆S 301 (M⁺).

Composé 8b: F = 110 °C; Rdt = 25%; RMN ¹H (CD₃COCD₃) 1,20 et 1,25 (2t, 6H, *J* = 7,0 Hz, 2CH₂CH₂), 1,94 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 4,11 et 4,18 (2q, 4H, *J* = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃), 4,68 (s, 1H, S—CH), 7,83 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, N—CH), 11,40 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, NH); SDM C₁₄H₁₉NO₆S 329 (M⁺).

REFERENCES

1. J. C. Meslin et H. Quiniou, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 347–349 (1979).
2. M. Chehna et J. P. Pradère, *Synth. Commun.*, **17**, 1971–1976 (1987).
3. G. Duguay, J. P. Guémas, J. C. Meslin, J. P. Pradère, F. Reliquet, A. Reliquet, C. Tea-Gokou, H. Quiniou, J. Bourrigaud, G. Nourrisson et C. Rabiller, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 767–770 (1980).
4. A. Reliquet, F. Reliquet, J. C. Meslin et H. Quiniou, *Phosphorus and Sulfur*, **15**, 143–153 (1983).