

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—V¹

Alain Reliquet^a; Rranoise Reliquet^a; Jean-Claude Meslin Et^a; Hervé Quiniou^a

^a Laboratoire de Chimie Organique II, 2 Rue de la Houssinière, Nantes Cedex, France

To cite this Article Reliquet, Alain , Reliquet, Rranoise , Et, Jean-Claude Meslin and Quiniou, Hervé(1983) 'ENCHAINEMENTS HETEROATOMIQUES ET LEURS PRODUITS DE CYCLISATION—V¹', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 15: 2, 143 — 153

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648308073290

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648308073290>

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.

ENCHAINEMENTS HETEROATOMIQUES ET LEURS PRODUITS DE CYCLISATION—V¹

Esters (6H-Thiazine-1,3 Yl-2) Acétiques et Esters (2H-Dihydro-3,6 Thiazine-1,3 Ylidene-2) Acétiques (ou Maloniques) Diversement Substitués: Synthèse et Hydrogénéation

ALAIN RELIQUET, FRANÇOISE RELIQUET, JEAN-CLAUDE MESLIN
et HERVÉ QUINIOU

*Laboratoire de Chimie Organique II, 2 Rue de la Houssinière
44072 Nantes Cedex (France)*

(Received June 2, 1982; in final form June 28, 1982)

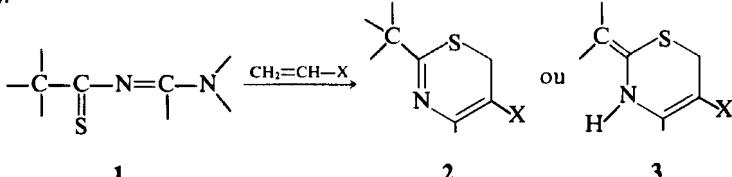
Thioacylformamidines readily undergo [4 + 2] cycloaddition reactions with acrylic dienophiles giving (1,3-6H-thiazine-2-yl) acetic esters. When the carbon atom α to the CS carries a hydrogen atom, the corresponding condensation products tautomerize to (3,6-2H-dihydro-1,3-thiazine-2-ylidene) acetic (or malonic) esters. A systematic investigation of the hydrogenation of these esters and diesters has provided a means of obtaining selectively (3,6-2H-dihydro-1,3-thiazine-2-yl) acetic esters, potential intermediate in the synthesis of cephems.

Par cycloaddition [4 + 2] sur les acryliques, les thioacylformamidines conduisent aux esters (6H-thiazine-1,3 yl-2) acétiques. Lorsque le carbone en α du CS comporte un hydrogène, les composés de condensation correspondants se tautomérisent en esters (2H-dihydro-3,6 thiazine-1,3 ylidène-2) acétiques (ou maloniques). L'étude systématique de l'hydrogénéation de ces esters et diesters permet d'accéder sélectivement aux esters (2H-dihydro-3,6 thiazine-1,3 yl-2) acétiques précurseurs de céphèmés.

INTRODUCTION

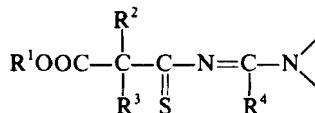
Nous nous sommes attachés depuis quelque temps à l'étude des thioacylformamidines **1** $R-\text{CS}-\overset{\text{N}}{\underset{\text{C}}{\text{=}}}-\text{C}-\text{N}-$ et de leurs produits de cyclisation.² Ces hétérodiènes réagissent avec les acryliques par cycloaddition [4 + 2] pour conduire à des hétérocycles thiaziniques.

Selon la nature du substituant R voisin du thiocarbonyle, nous avons déjà signalé la formation soit de 6H-thiazines-1,3 **2** (R ne possède pas d'hydrogène sur le carbone en α du C= S), soit de 2H-dihydro-3,6 méthylène-2 thiazines-1,3 **3** (dans le cas contraire).^{1,3}



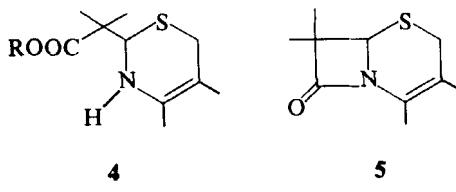
L'hydrogénéation sélective de la liaison C= N des composés **2** a été décrite,^{4,5} par contre les tentatives d'hydrogénéation de la liaison C= C exocyclique des composés **3** ont échoué jusqu'à présent.

Nous entreprenons ici une étude systématique de thioacylformamidines de la forme



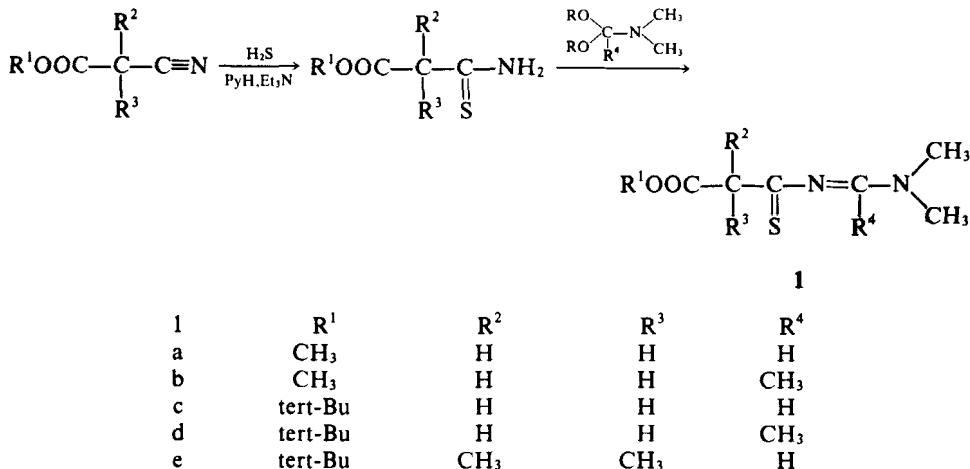
et des cycles thiaziniques qui en dérivent.

Le choix de substituants variés, la mise au point de nouvelles méthodes d'hydrogénéation devraient nous permettre de disposer d'un échantillonnage important de dihydrothiazines **4** utilisables ultérieurement pour une nouvelle approche des céphèmés **5**.



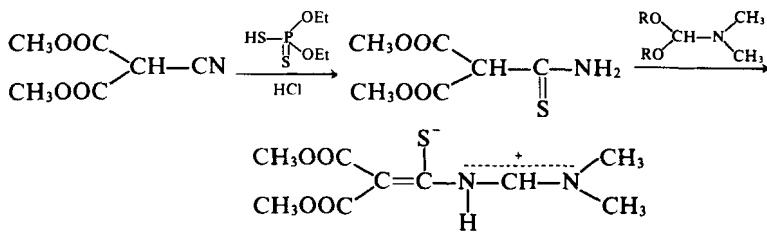
RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les thioacylformamidines **1** sont obtenues en deux étapes, à partir d'esters nitriles maloniques diversément substitués, par sulphydratation en thioamides suivie d'une condensation avec les acétals d'amides.⁶



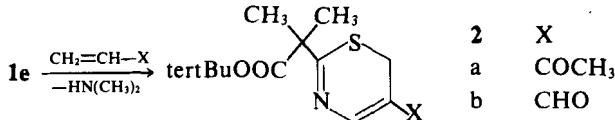
A partir du cyano malonate diméthylique ($R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3OCO$, $R^3 = H$), l'acidité de l'hydrogène R^3 interdit la réaction avec l'hydrogène sulfuré en milieu basique.⁷ Le passage au thioamide n'a pu être réalisé que par action de l'acide 0,0-diéthyldithiophosphorique en milieu chlorhydrique.⁸

La condensation avec l'acétal du diméthylformamide ne conduit pas dans ce cas à une thioacylformamidine du type **1** mais à un composé zwittéronique **6**. Rappelons que nous avons déjà signalé ce phénomène à propos de molécules possédant aussi deux groupements électroattracteurs sur le carbone en α du thiocarbonyle.¹

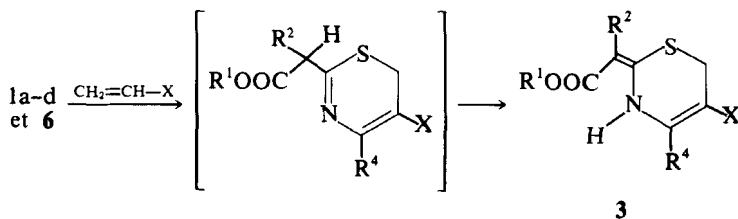


6

Par cycloaddition avec les acryliques, seul le composé **1e** conduit aux 6H-thiazines-1,3 **2**.



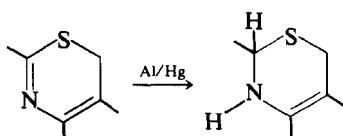
Les composés **1a-d** et **6** traités dans des conditions analogues fournissent les 2H-dihydro-3,6 thiazines-1,3 **3** tautomères des 6H-thiazines-1,3 attendues.



3	R ¹	R ²	R ⁴	X
a	CH ₃	H	H	COOCH ₃
b	CH ₃	H	CH ₃	COOCH ₃
c	CH ₃	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅
d	CH ₃	H	CH ₃	CN
e	CH ₃	COOCH ₃	H	COOCH ₃
f	CH ₃	COOCH ₃	H	COCH ₃
g	tert-Bu	H	H	COOCH ₃
h	tert-Bu	H	CH ₃	COOCH ₃

Les spectres RMN confirment la structure proposée. On identifie les signaux de quatre carbones sp² (¹³C) et vers 11 ppm celui d'un groupement NH éventuellement dédoublé (J ≈ 5,7 Hz) quand R⁴ = H (¹H).

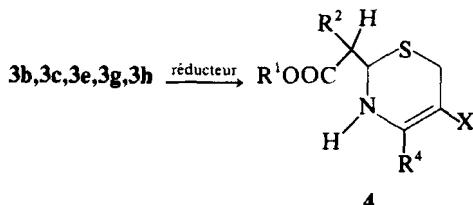
Nous avons montré précédemment que la liaison C=N du composé **2a** pouvait être hydrogénée par l'amalgame d'aluminium.⁴ D'autres travaux entrepris au laboratoire ont confirmé sur des modèles de thiazines analogues la facilité de cette réaction.⁵



L'hydrogénéation des composés **3** par contre est plus complexe. Les deux doubles liaisons carbone-carbone ont en effet une grande analogie. Elles ont toutes deux un caractère énaminique et portent chacune un groupement électroattracteur.

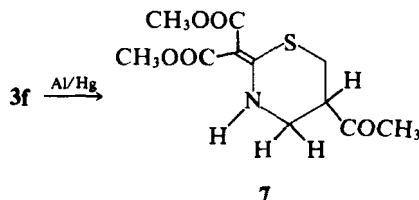
Les tentatives d'hydrogénéation ont été menées de façon systématique, en soumettant les composés **3** à l'action, de l'étain en milieu chlorhydrique, de l'amalgame d'aluminium, du cyanoborohydrure de sodium et du borohydrure de sodium. Nous n'exposons ici que les réactions ayant donné des résultats positifs. Pour plus de clarté, nous les classons selon le (ou les) sites affectés par les réactifs utilisés.

—Hydrogénéation de la double liaison carbone-carbone exocyclique.

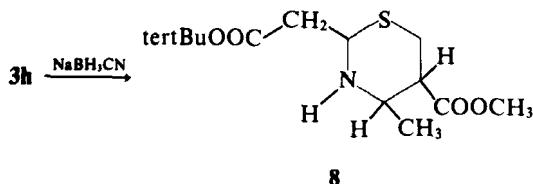


4	R^1	R^2	R^4	X	Réducteur
b	CH ₃		CH ₃	COOCH ₃	Sn/HCl
c	CH ₃		CH ₃	COOC ₂ H ₅	Sn/HCl
e	CH ₃	COOCH ₃	H	COOCH ₃	Al/Hg
g	tert-Bu		H	COOCH ₃	NaBH ₃ CN
h	tert-Bu		CH ₃	COOCH ₃	Sn/HCl

—Hydrogénéation de la double liaison carbone-carbone intracyclique.

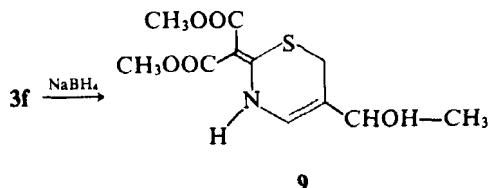


—Perhydrogénéation.



L'utilisation du borohydrure de sodium, inspirée de travaux antérieurs,⁹ ne nous a jamais permis d'observer d'hydrogénéation de doubles liaisons carbone-carbone.

Seul un essai effectué sur le composé **3f** a mis en évidence l'hydrogénéation du carbonyle en position **5**.



CONCLUSION

Par réactions de cycloaddition [4 + 2] entre les thioacylformamidines et les acryliques, on observe la formation soit de 6H-thiazines-1,3, soit de 2H-dihydro-3,6 méthylène-2 thiazines-1,3 dès qu'il y a possibilité de tautométrie.

Dans le premier cas, l'hydrogénéation de la double liaison carbone-azote s'effectue de façon satisfaisante.

Dans le second cas, l'hydrogénéation de la double liaison carbone-carbone exocyclique en position 2 n'avait pas été réalisée à ce jour. Nous avons montré que moyennant un choix judicieux des conditions opératoires, cette réaction peut être réalisée le plus souvent avec de bons rendements.

PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des différents produits a été confirmée par:

—leurs spectres de RMN enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer R24 ou Varian XL 100 (produit en solution dans CDCl_3), le TMS servant de référence interne.

—leurs spectres de masse effectués sur un appareil Varian MAT 112.

La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCm) réalisée sur plaques recouvertes de gel de silice Merck 60, et par leur point de fusion pour les produits solides. Les analyses centésimales sont conformes aux normes traditionnellement exigées.

Préparation des thioacylformamidines 1 et du zwittérion 6: Le thioamide (10 mmol) et l'acétal d'amide (10 mmol) dans 20 ml de benzène sont agités 2 h à la température ordinaire. L'alcool formé est évaporé.

Les composés 1 sont repris par du chlorure de méthylène, chromatographiés sur colonne de gel de silice et isolés à l'état d'huiles après élution par de l'acétate d'éthyle. Les données correspondant à ces composés sont rassemblées au Tableau 1.

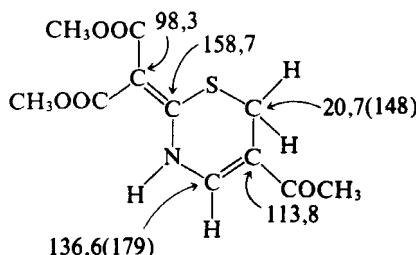
Le composé 6 est cristallisé dans l'éther, F: 148–150°C, Rdt: 95%.

RMN (^1H): 3,26 et 3,43 (2s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3,66 et 3,74 (2s, 6H, 2 COOCH_3); 9,19 (d, 1H, $J = 12$ Hz, CH); 13,61 (d, 1H, $J = 12$ Hz, NH). SDM: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$; 246 (M^+ , 14), 115 (100), 99 (12).

Préparation des (2H-dihydro-3,6 thiazine-1,3 ylidène-2) éthanoates et malonates 3.

Cyclisations par l'acrylate d'éthyle et de méthyle et par l'acrylonitrile—La formamidine (6 mmol) est recouverte par 10 ml d'acrylique contenant quelques cristaux d'hydroquinone. Le mélange est porté à reflux 36 h. Après évaporation de l'acrylique en excès, le mélange réactionnel est repris par du chlorure de méthylène et chromatographié sur colonne de gel de silice. Après élution par du chlorure de méthylène, la purification des composés 3 est achevée par cristallisation dans le méthanol.

Cyclisation par la méthylvinylcétone—On ajoute l'acrylique (60 mmol) au zwittérion (6 mmol) en solution dans 20 ml de benzène. Après 12 h à reflux, le composé 3f est isolé comme précédemment. RMN (^{13}C): δ ppm ($J_{13\text{C}-\text{H}}$ Hz).



3f

Les données correspondant à ces composés sont rassemblées au Tableau 2.

Préparation des (2H-dihydro-3,6 thiazine-1,3 yl-2) éthanoates et malonates 4.

Hydrogénations par l'étain en milieu chlorhydrique—On ajoute 1,75 ml d'acide chlorhydrique 12 N à un mélange de composé 3 (4 mmol) et d'étain (12 mmol) dans 25 ml de méthanol à la température ordinaire. Après 15 mn d'agitation, on neutralise l'excès d'acidité par une solution méthanolique d'ammoniac à 5%. L'hydroxyde d'étain formé est éliminé par centrifugation, le méthanol est évaporé et le résidu repris par du benzène et chromatographié sur colonne de gel de silice. L'élution par un mélange benzène-éther (85–15) permet d'éliminer une fraction de composé 3 n'ayant pas réagi. Les composés 4b, 4c, 4h sont ensuite obtenus après élution par de l'éther. Huiles incolores.

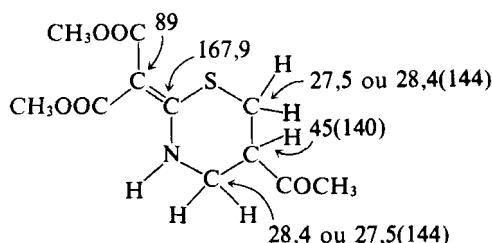
TABLEAU 1
Thioacylformamidines 1

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt %	RMN (¹ H)	SDM
1a	CH ₃	H	H	H	71	3.23 et 3.41 (2s, 6H, N(CH ₃) ₂) 3.64 (s, 3H, CH ₃ O ₂) 3.90 (s, 2H, CH ₂) 9.00 (s, 1H, =CH—)	C ₇ H ₁₁ N ₂ O ₂ S; 187 (M ⁺).
1b	CH ₃	H	H	CH ₃	83	2.43 (s, 3H, CH ₃) 3.13 et 3.23 (2s, 6H, N(CH ₃) ₂) 3.63 (s, 3H, CH ₃ O ₂) 3.70 (s, 2H, CH ₂) 3.15 et 3.25 (2s, 6H, N(CH ₃) ₂) 3.70 (s, 2H, CH ₂) 8.45 (s, 1H, =CH—)	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ S; 202 (M ⁺).
1c	tert Bu	H	H	H	87	1.45 (s, 9H, tert Bu) 3.15 et 3.25 (2s, 6H, N(CH ₃) ₂) 3.70 (s, 2H, CH ₂) 8.45 (s, 1H, =CH—)	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ S; 230 (M ⁺ , 11), 174 (12), 115 (100)
1d	tert Bu	H	H	CH ₃	65	1.48 (s, 9H, tert Bu) 2.50 (s, 3H, CH ₃) 3.20 et 3.30 (2s, 6H, N(CH ₃) ₂) 3.65 (s, 2H, CH ₂)	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₂ S; 244 (M ⁺ , 15), 188 (20), 155 (10), 143 (15), 129 (100)

Hydrogénéation par l'amalgame d'aluminium—On recouvre des copeaux d'aluminium (15 mmol) par une solution de chlorure mercurique à 5%. Après quelques minutes, l'amalgame formé est lavé deux fois par de l'eau et recouvert par une solution méthanolique (20 ml) de composé 3e (1,5 mmol). Après 1 h d'agitation à la température ordinaire, l'hydroxyde d'aluminium formé est éliminé par filtration. Le solvant est évaporé et le résidu chromatographié sur colonne de gel de silice. Le composé 4e est obtenu après élution par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (90-10). Huile jaune.

Hydrogénéation par le cyanoborohydrure de sodium—On ajoute le cyanoborohydrure de sodium (1,4 mmol) à une solution méthanolique (8 ml) de composé 3g (1,4 mmol). Quelques cristaux de vert de bromocresol sont ajoutés. La solution est agitée 2 h à la température ordinaire en ajustant le pH à 4 par additions périodiques d'acide chlorhydrique 2 N. Le mélange réactionnel est ensuite extrait par du benzène et lavé plusieurs fois par de l'eau. La fraction benzénique est évaporée et chromatographiée sur colonne de gel de silice. Par élution par un mélange benzène-éther (95-5), on élimine le composé 3g n'ayant pas réagi. Le composé 4g est ensuite obtenu par élution par de l'éther. Huile incolore. Les données correspondant à ces composés sont rassemblées au Tableau 3.

Préparation de l'(acétyl-5 perhydrothiazine-1,3 ylidène-2) malonate diméthyle 7: L'hydrogénéation du composé 3f par l'amalgame d'aluminium est menée comme pour la préparation du composé 4e à partir de 3e F: 107°C, Rdt: 62%. RMN (¹³C): δ ppm (J_{13C-H} Hz)

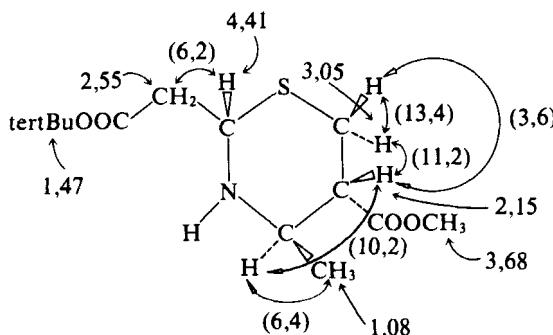


7

SDM: C₁₁H₁₅NO₅S; 273 (M⁺, 60), 242 (53), 230 (67), 198 (100).

Préparation du (méthoxycarbonyl-5 méthyl-4 perhydrothiazine-1,3 yl-2) éthanoate de tertiobutyle 8: L'hydrogénéation du composé 3h par le cyanoborohydrure de sodium est menée comme pour la préparation du composé 4g à partir de 3g.

Le composé 8 est isolé à l'état d'huile. Rdt: 70% RMN (¹H): δ ppm (J Hz).



8

Préparation de l'(hydroxy-1' éthyl-5-dihydro-3,6 2H-thiazine-1,3 ylidène-2) malonate diméthyle 9: A (2,14 mmol) de composé 3f dissous dans du méthanol (10 ml), on ajoute (4,28 mmol) de borohydrure de sodium dissous dans l'eau (10 ml). Après chauffage 30 mn à reflux, la solution est extraite au benzène. Après évaporation, le composé 9 est cristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole, F: 90-100°C, Rdt: quantitatif.

RMN (¹H): 1,33 (d, 3H, J = 6 Hz, CHOH—CH₃); 2,43 (s, 1H, OH); 3,23 (s, 2H, SCH₂); 3,73 (s, 6H, 2COOCH₃), 4,33 (q, 1H, J = 6 Hz, CH—OH); 6,23 (d, 1H, J = 5 Hz, N—CH=); 11,6 (s.e. 1H, NH). SDM: C₁₁H₁₅NO₅S; 273 (M⁺, 45), 255 (31), 224 (38), 197 (100).

TABLEAU 2
(2H-Dihydro-3,6 Thiazine-1,3 Ylidene-2) Ethanoates et Malonates 3

	R ¹	R ²	R ⁴	X	Rdt %	F°C	RMN (¹ H)	SDM
3a	CH ₃	H	H	COOCH ₃	52	123-125	3.50 (s, 2H, S—CH ₂ —) 3.60 et 3.65 (2s, 6H, 2 COOCH ₃) 5.00 (s, 1H, CH ₃ OOC—CH=) 7.35 (d, J = 5.7 Hz, 1H, N—CH=) 10.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H, NH)	C ₉ H ₁₁ NO ₄ S: 229 (M ⁺ , 66) 197 (55), 182 (36), 138 (100)
3b	CH ₃	H	CH ₃	COOCH ₃	76	82-84	2.40 (s, 3H, CH ₃) 3.55 (s, 2H, S—CH ₂ —) 3.60 et 3.65 (2s, 6H, 2 COOCH ₃) 4.95 (s, 1H, CH ₃ OOC—CH=) 10.75 (s, 1H, NH)	C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S: 243 (M ⁺ , 14) 210 (35), 196 (17), 184 (16), 178 (17), 152 (100)
3c	CH ₃	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	58	100-103	1.50 (t, 3H, CH ₂ —CH ₃) 2.60 (s, 3H, CH ₃) 3.75 (s, 2H, S—CH ₂ —) 3.80 (s, 3H, COOCH ₃) 4.35 (q, 2H, CH ₂ —CH ₃) 5.20 (s, 1H, CH ₃ OOC—CH=) 10.80 (s, 1H, NH)	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄ S: 257 (M ⁺ , 21) 224 (21), 196 (21), 152 (100)
3d	CH ₃	H	CH ₃	CN	45	150-152	2.20 (s, 3H, CH ₃) 3.40 (s, 2H, S—CH ₂ —) 3.60 (s, 3H, COOCH ₃) 5.00 (s, 1H, CH ₃ OOC—CH=) 10.80 (s, 1H, NH)	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₃ S: 210 (M ⁺ , 81) 178 (98), 152 (19), 145 (33), 120 (100)

3e	CH ₃	COOCH ₃	H	COOCH ₃	86	150-151	3,50 (s, 2H, S—CH ₂) 3,70 (s, 9H, 3 COOCH ₃) 7,40 (d, J = 5.7 Hz, 1H, N—CH=) 11,75 (d, J = 5.7 Hz, 1H, NH)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₆ S: 287 (M ⁺ , 26) 255 (39), 240 (22), 196 (100)
3f	CH ₃	COOCH ₃	H	COCH ₃	45	156-158	2,55 (s, 3H, COCH ₃) 3,80 (s, 2H, S—CH ₂ —) 4,00 et 4,05 (2s, 6H, 2 COOCH ₃) 7,65 (d, J = 5.7 Hz, 1H, N—CH=) 11,75 (d, J = 5.7 Hz, 1H, NH)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₆ S: 271 (M ⁺ , 45) 239 (36), 196 (100)
3g	tert Bu	H	H	COOCH ₃	50	113-114	1,42 (s, 9H, tert Bu) 3,52 (s, 2H, S—CH ₂ —) 3,70 (s, 3H, COOCH ₃) 5,00 (s, 1H, tert BuOOC—CH=) 7,42 (se, 1H, N—CH=)	C ₁₂ H ₁₇ NO ₆ S: 271 (M ⁺ , 18) 215 (88), 197 (84), 182 (74), 138 (100)
3h	tert Bu	H	CH ₃	COOCH ₃	79	huile	1,50 (s, 9H, tert Bu) 2,40 (s, 3H, CH ₃) 3,60 (s, 2H, S—CH ₂ —) 3,70 (s, 3H, COOCH ₃) 4,95 (s, 1H, tert Bu OOC—CH=) 11,20 (s, 1H, NH)	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ S: 285 (M ⁺)

TABLEAU 3
(2H-Dihydro-3,6 Thiažine-1,3 Yl-2) Ethanoates et Malonates 4

	R ¹	R ²	R ⁴	X	Rdt %	RMN (¹ H)	SDM
4b	CH ₃	H	CH ₃	COOCH ₃	88	2.30 (s, 3H, CH ₃) 2.80 (d, J = 7 Hz, 2H, CH ₃ OOC—CH ₂ —) 3.60 (s, 2H, S—CH ₂) 3.65 et 3.70 (2s, 6H, 2COOCH ₃) 4.70 (dt, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, N—CH—S) 5.70 (d, J = 4 Hz, 1H, NH) 1.30 (t, 3H, CH ₃ —CH ₂) 2.30 (s, 3H, CH ₃) 2.90 (d, J = 7 Hz, 2H, CH ₃ OOC—CH ₂) 3.65 (s, 2H, S—CH ₂) 3.75 (s, 3H, COOCH ₃) 4.20 (q, 2H, CH ₃ —CH ₂) 4.80 (dt, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, N—CH—S) 5.75 (d, J = 4 Hz, 1H, NH) 3.56 (s, 2H, S—CH ₂) 3.63 (s, 9H, 3COOCH ₃) 5.00 (m, 2H, —CH—CH—) 6.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH) 7.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H, N—CH=) 1.45 (s, 9H, tert Bu) 2.68 (d, J = 7 Hz, tert BuOOC—CH ₂) 3.51 (s, 2H, S—CH ₂) 3.64 (s, 3H, COOCH ₃) 4.61 (m, 1H, N—CH—S) 5.88 (m, 1H, NH) 7.51 (d, J = 6 Hz, 1H, N—CH=)	C ₁₀ H ₁₅ NO ₄ S: 245 (M ⁺ , 16) 186 (13), 172 (13), 128 (13), 112 (16), 96 (27), 78 (100)
4c	CH ₃	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	60	1.30 (t, 3H, CH ₃ —CH ₂) 2.30 (s, 3H, CH ₃) 2.90 (d, J = 7 Hz, 2H, CH ₃ OOC—CH ₂) 3.65 (s, 2H, S—CH ₂) 3.75 (s, 3H, COOCH ₃) 4.20 (q, 2H, CH ₃ —CH ₂) 4.80 (dt, J = 7 Hz, J = 4 Hz, 1H, N—CH—S) 5.75 (d, J = 4 Hz, 1H, NH) 3.56 (s, 2H, S—CH ₂) 3.63 (s, 9H, 3COOCH ₃) 5.00 (m, 2H, —CH—CH—) 6.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH) 7.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H, N—CH=) 1.45 (s, 9H, tert Bu) 2.68 (d, J = 7 Hz, tert BuOOC—CH ₂) 3.51 (s, 2H, S—CH ₂) 3.64 (s, 3H, COOCH ₃) 4.61 (m, 1H, N—CH—S) 5.88 (m, 1H, NH) 7.51 (d, J = 6 Hz, 1H, N—CH=)	C ₁₁ H ₁₇ NO ₄ S: 259 (M ⁺ , 31), 230 (19), 214 (19), 186 (81), 180 (23), 172 (19), 152 (23), 148 (27), 142 (27), 140 (19), 126 (31), 112 (65), 96 (100)
4e	CH ₃	COOCH ₃	H	COOCH ₃	84	3.56 (s, 2H, S—CH ₂) 3.63 (s, 9H, 3COOCH ₃) 5.00 (m, 2H, —CH—CH—) 6.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH) 7.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H, N—CH=) 1.45 (s, 9H, tert Bu) 2.68 (d, J = 7 Hz, tert BuOOC—CH ₂) 3.51 (s, 2H, S—CH ₂) 3.64 (s, 3H, COOCH ₃) 4.61 (m, 1H, N—CH—S) 5.88 (m, 1H, NH) 7.51 (d, J = 6 Hz, 1H, N—CH=)	C ₁₂ H ₁₇ NO ₆ S: 303 (M ⁺)
4g	tert Bu	H	H	COOCH ₃	52	1.48 (s, 9H, tert Bu) 2.30 (s, 3H, CH ₃) 2.72 (d, J = 7 Hz, tert BuOOC—CH ₂) 3.62 (s, 2H, S—CH ₂) 3.68 (s, 3H, COOCH ₃) 4.64 (d, J = 7 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, N—CH—S) 5.44 (d, J = 4.2 Hz, 1H, NH)	C ₁₂ H ₁₉ NO ₄ S: 273 (M ⁺ , 13) 217 (26), 216 (22), 184 (18), 166 (38), 158 (100), 114 (42)
4h	tert Bu	H	CH ₃	COOCH ₃	55	1.48 (s, 9H, tert Bu) 2.30 (s, 3H, CH ₃) 2.72 (d, J = 7 Hz, tert BuOOC—CH ₂) 3.62 (s, 2H, S—CH ₂) 3.68 (s, 3H, COOCH ₃) 4.64 (d, J = 7 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, N—CH—S) 5.44 (d, J = 4.2 Hz, 1H, NH)	C ₁₃ H ₂₁ NO ₄ S: 287 (M ⁺ , 3) 270 (11), 231 (10), 214 (54), 196 (13), 182 (33), 168 (23), 154 (17), 145 (17), 128 (100), 113 (37)

REMERCIEMENTS

Nous remercions C. Rabiller du Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université de Nantes pour l'aide qu'il nous a apportée dans l'interprétation des spectres RMN (^{13}C).

BIBLIOGRAPHIE

1. G. Duguay, J. P. Guemas, J. C. Meslin, J. P. Pradere, F. Reliquet, A. Reliquet, C. Tea-Gokou, H. Quiniou et C. Rabiller, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 767 (1980).
2. J. C. Meslin et H. Quiniou, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 347 (1979).
3. S. H. Eggers, V. V. Kane et G. Lowe, *J. Chem. Soc., (C)*, 1262 (1965).
4. J. C. Meslin, A. Reliquet, F. Reliquet et H. Quiniou, *Synthesis*, 453 (1980).
5. J. P. Pradere, J. C. Roze et G. Duguay, *J. Chem. Research, (S)*, 72 (1982).
6. H. Weidinger et H. Eilingsfeld, Belg. Patent 629972 (1963); German Application 23.3.62; *Chem. Abstr.*, **61**, 1803 (1964).
7. G. Mignonac, R. Miquel et C. Bonnemaison, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1323 (1958).
8. H. G. Schicke et G. Schrader, Ger. Patent 1111172 (1960); *Chem. Abstr.*, **56**, 2474 (1962).
9. T. Shinji, M. Taisuke, T. Susumu, M. Norichika et M. Toshio, Jap. Patent 7380575 (1973); *Chem. Abstr.*, **80**, 59951r (1974).