

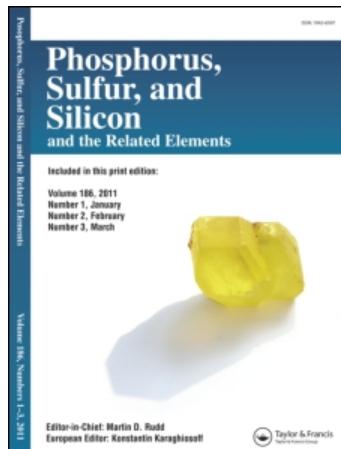
This article was downloaded by:

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>

### ENCHAINEMENTS HETEROATOMIQUES ET LEURS PRODUITS DE CYCLISATION—X<sup>1</sup>. METHYLTHIO-7 ET MESYL-7 CEPHEMES A PARTIR DE METHYLENE-2 DIHYDRO-3,6 2H-THIAZINES-1,3

A. Reliquet<sup>a</sup>; F. Reliquet<sup>a</sup>; J. C. Meslin<sup>a</sup>; F. Sharrard<sup>a</sup>; D. Benhadda<sup>a</sup>; L. Toupet<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Chimie Organique, NANTES, France <sup>b</sup> Groupe de Physique Cristalline, U.A. C.N.R.S. 804, Université de RENNES I, RENNES, France

**To cite this Article** Reliquet, A. , Reliquet, F. , Meslin, J. C. , Sharrard, F. , Benhadda, D. and Toupet, L.(1989) 'ENCHAINEMENTS HETEROATOMIQUES ET LEURS PRODUITS DE CYCLISATION—X<sup>1</sup>. METHYLTHIO-7 ET MESYL-7 CEPHEMES A PARTIR DE METHYLENE-2 DIHYDRO-3,6 2H-THIAZINES-1,3', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 44: 1, 87 — 98

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426508908043710

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426508908043710>

## 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—X<sup>1</sup>. METHYLTHIO-7 ET MESYL-7 CEPHEMES A PARTIR DE METHYLENE-2 DIHYDRO-3,6 2H-THIAZINES-1,3

A. RELIQUET, F. RELIQUET, J. C. MESLIN, F. SHARRARD et  
D. BENHADDA\*

*Laboratoire de Chimie Organique, U.A. C.N.R.S. 475, 2, rue de la Houssinière,  
44072 NANTES Cedex 01, France*

L. TOUPET\*

*Groupe de Physique Cristalline, U.A. C.N.R.S. 804, Université de RENNES I,  
35042 RENNES Cedex, France*

(Received July 11, 1988)

The 2-methylene-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazines obtained in three steps from a 2-cyanopropanoate are converted into 6H-1,3-thiazines by introduction of a methylthio or mesyl group at the exocyclic carbon bound to the two position. These compounds lead to the synthesis of 7-methylthio and 7-mesyl cepheems.

Les méthylène-2 dihydro-3,6 2H-thiazines-1,3 préparées en trois étapes à partir d'un cyano-2 propanoate sont converties en 6H-thiazines-1,3 par introduction d'un groupement méthylthio ou mésyle sur le carbone exocyclique en position 2. Les composés ainsi obtenus permettent de décrire la synthèse de méthylthio-7 et mésyl-7 céphèmes.

**Key words:** 1-thia-3-azadiene; 2-methylene-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine; 6H-1,3-thiazine; [4 + 2] cycloaddition; 7-methylthio cephem; 7-mesyl cephem.

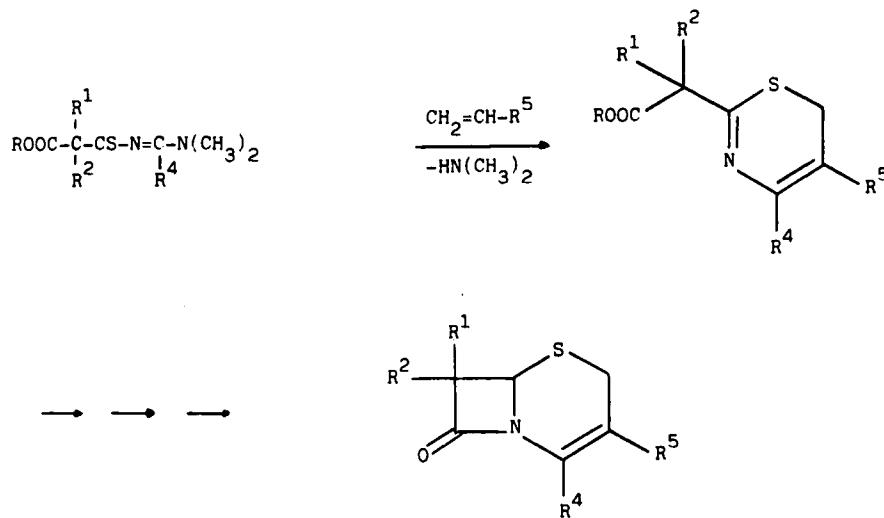
## INTRODUCTION

Depuis quelques années, nous avons développé la synthèse multiétapes de céphèmes basée sur la construction originale du cycle thiazinique à partir de N'-thioacylformamidines comportant un groupement carboxylique en  $\beta$  du thiocarbonyle.

Dans le schéma réactionnel le plus couramment utilisé, la cycloaddition des diénophiles acryliques avec les enchaînements hétéroatomiques précités fournit, après élimination de diméthylamine, les 6H-thiazines-1,3 souhaitées.<sup>2</sup>

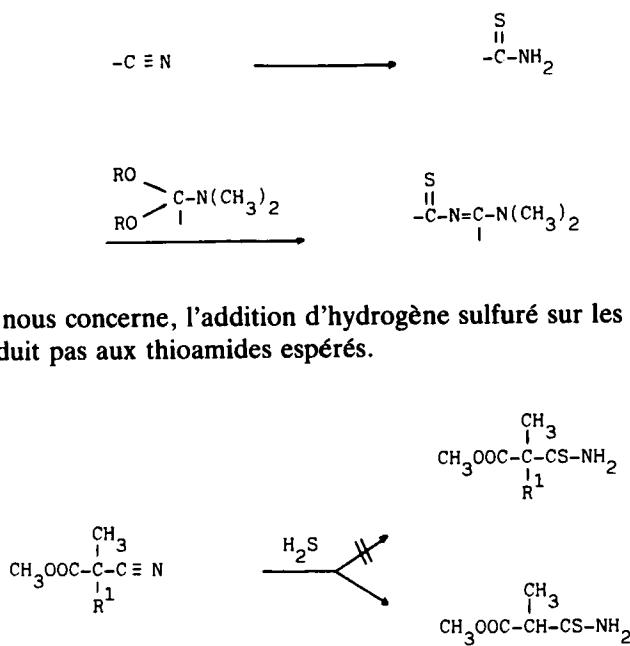
Il apparaît donc que les substituants R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> liés au carbone 7 des céphèmes (ou plus récemment des céphalosporines<sup>3</sup>) sont déjà présents sur l'enchaînement thiazadiénique initial.

Nous relatons ci-après les difficultés rencontrées et les solutions apportées lors de l'application de cette stratégie à la synthèse de céphèmes comportant un groupement labile en position 7 (R<sup>1</sup> = SCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).<sup>4</sup>

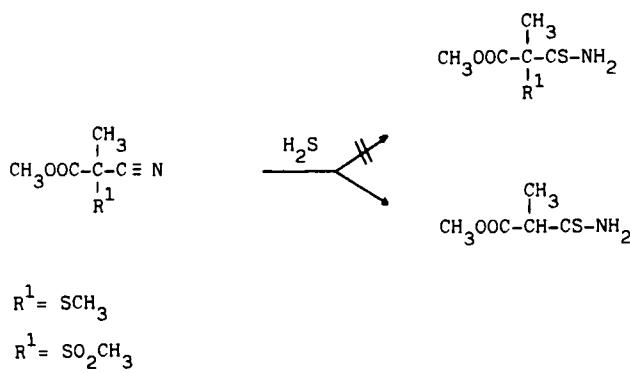


## RESULTATS

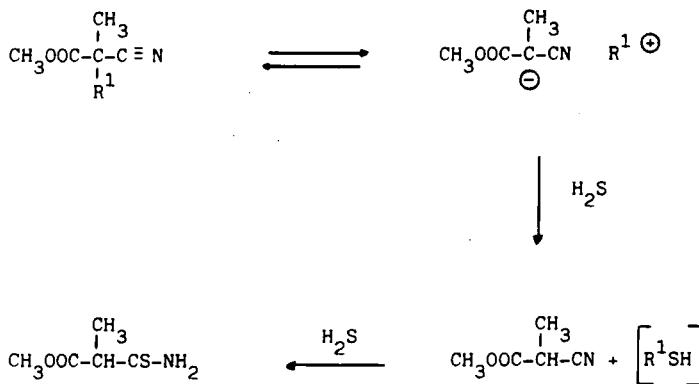
Les N'-thioacylformamidines sont obtenues par condensation d'acétals d'amides sur des thioamides<sup>5</sup> issus de la sulfhydratation des nitriles correspondants.



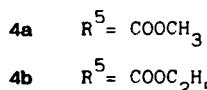
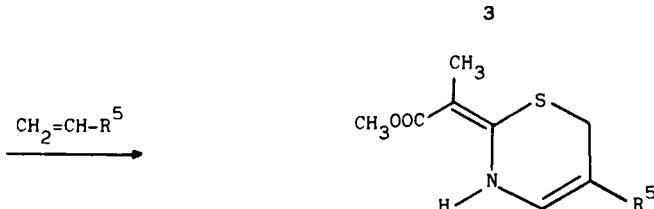
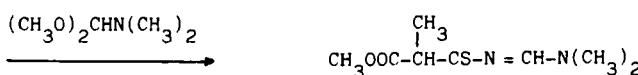
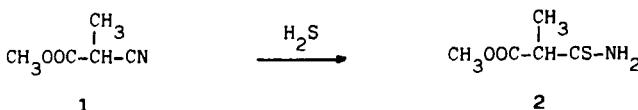
En ce qui nous concerne, l'addition d'hydrogène sulfuré sur les nitriles initiaux ne nous conduit pas aux thioamides espérés.



Le départ de groupements méthylthio a déjà été observé par Foucaud<sup>6</sup> qui a émis l'hypothèse que de tels cyanoesters réagiraient sous la forme de paires d'ions.

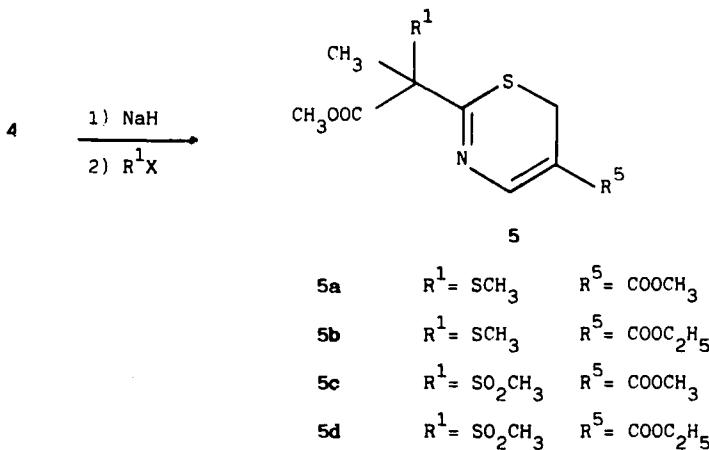


Par ailleurs, la polarisabilité de la liaison thiocarbonyle interdit toute réaction visant à substituer le carbone en  $\alpha$  au niveau du thioamide ou de la N'-thioacetylformamidine. Nous avons alors utilisé un deuxième schéma réactionnel permettant l'introduction des groupements labiles en cours de synthèse. Cette séquence, récemment éprouvée dans la synthèse de diméthyl-7,7 céphèm, est basée sur les propriétés des N'-thioacetylformamidines énethiolisables. En effet, le composé **3** fournit, par réaction avec les acrylates de méthyle et d'éthyle, les méthylène-2 dihydro-3,6 2H-thiazines-1,3 **4a** et **4b**.

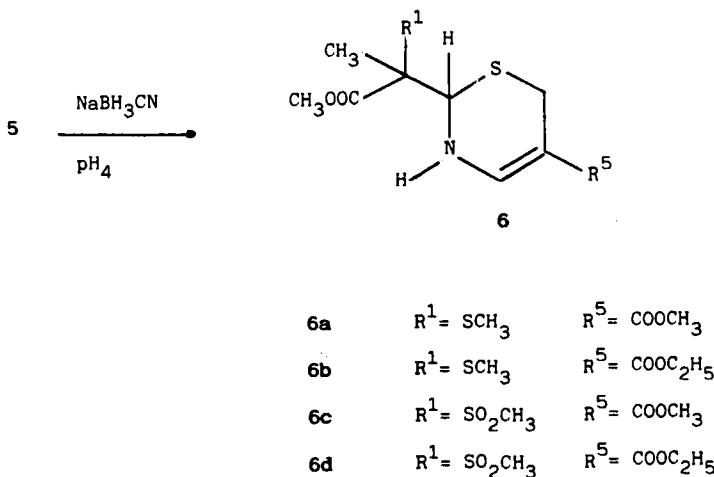


L'introduction des groupements labiles est réalisée, après déprotonation par l'hydrure de sodium, à l'aide du méthanesulfonate de méthyle ( $\text{R}^1 = \text{SCH}_3$ ,  $\text{X} = \text{SO}_2\text{CH}_3$ ) ou du chlorure de méthanesulfonyle ( $\text{R}^1 = \text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{X} = \text{Cl}$ ) et

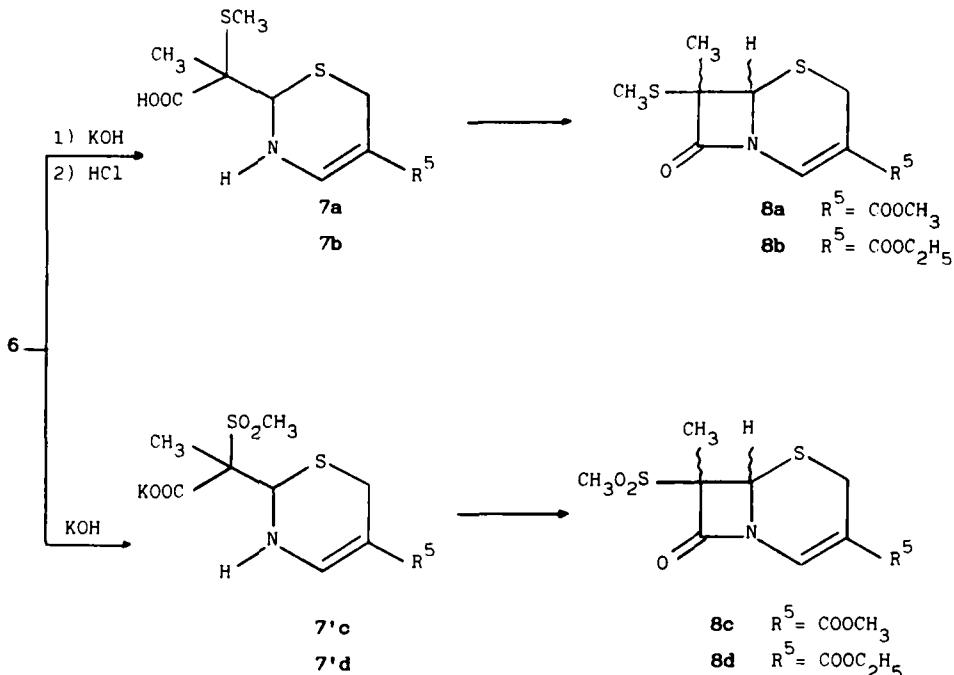
s'accompagne de la conversion méthylène-2 2H-thiazines-1,3 **4** → 6H-thiazines-1,3 **5**.



A ce stade, l'hydrogénéation sélective de la liaison C=N est délicate, de nombreux réactifs tel l'amalgame d'aluminium,<sup>1</sup> le plus couramment utilisé, provoquant le départ des groupements R<sup>1</sup> avec régénération des produits initiaux **4**. Une solution élégante de ce problème a été obtenue par l'emploi du cyanoborohydrure de sodium<sup>3</sup> à pH 4.



La saponification de la fonction ester méthylique portée par la chaîne latérale en position 2 est réalisée avec un équivalent de potasse. Les sels de potassium **7'a** et **7'd** sont obtenus directement en solution aqueuse et la lactamisation est effectuée par le chlorure de méthanesulfonyle dans des conditions de transfert de phase.<sup>7</sup> Par contre, les acides **7a** et **7b** sont isolés après acidification, le couplage peptidique intramoléculaire est alors réalisé en milieu anhydre.<sup>1</sup>



## ETUDE STEREOCHIMIQUE

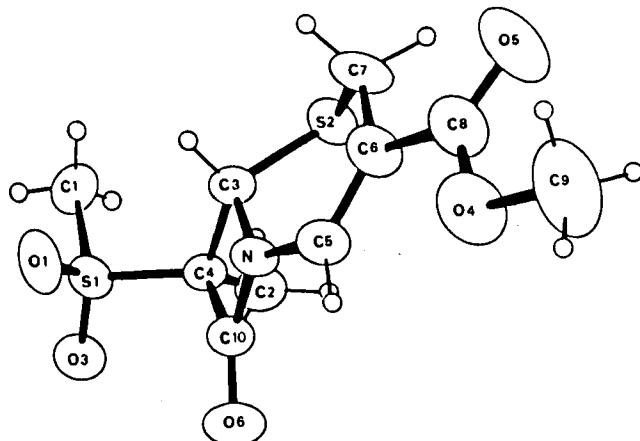
L'hydrogénéation des composés **5** en dihydrothiazines **6** ne fournit dans tous les cas qu'un seul diastéréoisomère. Les rendements de ces réactions sont suffisamment élevés pour négliger l'hypothèse d'une moindre stabilité de l'isomère non observé.

Par contre, les quatre lactames **8** se présentent sous la forme d'un mélange des deux diastéréoisomères théoriquement possibles, dans des proportions sensiblement égales. On peut avancer l'hypothèse d'une épimérisation partielle du carbone **7** au cours de la réaction de saponification de l'ester méthylique.

Les mélanges des diastéréoisomères de **8c** et **8d** ont été résolus par chromatographie alors que nous nous sommes contentés d'attribuer les signaux RMN respectifs des isomères de **8a** et **8b** sur les spectres des mélanges.

Cette attribution a été faite en appliquant une règle que nous avons dégagée de l'observation des spectres de céphèmés préparés antérieurement: le signal du méthyle en position **7** qui apparaît à champ faible appartient au même isomère que le signal de l'hydrogène en **6** qui apparaît à champ fort. Cet isomère est celui où ces deux groupements sont en position éclipsée 6RS-7RS (isomère "cis").<sup>2,3</sup>

Cette règle a été vérifiée de nouveau. L'isomère de **8c** présumé "cis" a été soumis à un effet OVERHAUSER: l'irradiation du méthyle en **7** provoque une exaltation de 25% du signal de l'hydrogène en **6**. Les données RMN des composés **8** sont rassemblées dans le tableau I. D'autre part, une étude cristallographique de l'isomère supposé 6RS-7SR (méthyle en **7** et H en **6** en position décalée) de **8c** a bien confirmé sa géométrie comme le montre le diagramme ORTEP présenté ci-après.



## CONDITIONS D'ENREGISTREMENT ET DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

$\text{S}_2\text{NO}_5\text{C}_{10}\text{H}_{13}$ ,  $\text{Mr} = 582,8$ , monoclinique,  $\text{C}2$ ,  $a = 24,212(9)$ ,  $b = 6,510(3)$ ,  $c = 17,919(8)$  Å,  $\beta = 114,36(3)^\circ$ ,  $V = 2572(1)$  Å $^{-3}$ ,  $Z = 8$ ,  $D_x = 1,50$  Mg m $^{-3}$ ,  $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0,71073$  Å,  $\mu = 4,1$  cm $^{-1}$ ,  $F(000) = 1216$ ,  $T = 296$  K,  $R$  final = 0,028 pour 2133 observations.

L'étude a été réalisée à l'aide d'un diffractomètre automatique ENRAF-NONIUS: les paramètres de la maille ont été déterminés et affinés à partir d'un ensemble de 25 réflexions à angle élevé. L'échantillon, taillé à  $0,35 \times 0,35 \times 0,50$  mm, a fourni 2453 réflexions ( $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ) dont 2133 indépendantes ( $\text{Rint} = 0,018$ ) avec  $I > \sigma(I)$ : domaine analysé  $\text{H}(0 \rightarrow 21)$   $\text{K}(0 \rightarrow 7)$   $\text{L}(27 \rightarrow 27)$ , balayage  $\omega/2\theta$ , vitesse de balayage variable ( $t \text{ max} = 60$  s), variation de 1,8% sur les contrôles d'intensité.

La structure a été résolue à l'aide des Méthodes Directes qui permettent de localiser tous les atomes non-Hydrogène. L'ensemble du motif est affiné en mode isotrope ( $\text{R} = 0,08$ ) puis en mode anisotrope ( $\text{R} = 0,046$ ). A ce stade les atomes d'hydrogène sont localisés à l'aide d'une différence de Fourier.

Le meilleur affinement par matrice complète de l'ensemble de la molécule ( $x, y, z, \beta_{ij}$  atomes non-hydrogène,  $x, y, z$  atomes d'hydrogène) donne:

$$\text{R} = 0,037$$

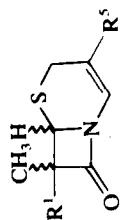
$$\text{R}_w = 0,028$$

$$\text{S}_w = 1,3$$

## CONCLUSION

Le cheminement réactionnel que nous mettons au point pour la synthèse de 6H-thiazines potentiellement lactamisables, impose certaines étapes parfois mal supportées par les groupements fonctionnels présents sur les synthons

TABLEAU I  
Spectres de RMN  $^1\text{H}$  des céphèmés 8



	CH <sub>3</sub>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	S—CH—N	SCH <sub>2</sub>	N—CH=
<b>8a</b>		COOCH <sub>3</sub>	S—CH <sub>3</sub>			
6RS-7RS	1,78 (s)	3,78 (s)	2,27 (s)	4,82 (s)	3,40 et 3,88 (2d, $J = 17$ Hz)	7,77 (s)
6RS-7SR	1,63 (s)	3,78 (s)	2,27 (s)	4,85 (s)	3,40 et 3,88 (2d, $J = 17$ Hz)	7,77 (s)
<b>8b</b>		COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S—CH <sub>3</sub>			
6RS-7RS	1,84 (s)	1,36 (t, $J = 7$ Hz) et 4,39 (q, $J = 7$ Hz)	2,33 (s)	5,06 (s)	3,63 et 4,00 (2d, $J = 18$ Hz)	8,03 (s)
6RS-7SR	1,68 (s)	1,36 (t, $J = 7$ Hz) et 4,39 (q, $J = 7$ Hz)	2,33 (s)	5,12 (s)	3,63 et 4,00 (2d, $J = 18$ Hz)	8,03 (s)
<b>8c</b>		COOCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>			
6RS-7RS	1,98 (s)	3,80 (s)	3,15 (s)	4,97 (s)	3,42 (dd, $J_1 = 17,6$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz)	7,79 (d, $J = 2,0$ Hz)
6RS-7SR	1,82 (s)	3,79 (s)	3,09 (s)	5,40 (s)	3,53 (dd, $J_1 = 17,4$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz)	7,76 (d, $J = 2,2$ Hz)
<b>8d</b>		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	SO <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>			
6RS-7RS	1,98 (s)	1,31 (t, $J = 7,5$ Hz) et 4,25 (q, $J = 7,5$ Hz)	3,15 (s)	4,97 (s)	3,42 (dd, $J_1 = 17,6$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz)	7,79 (d, $J = 2,2$ Hz)
6RS-7SR	1,72 (s)	1,31 (t, $J = 7,5$ Hz) et 4,25 (q, $J = 7,5$ Hz)	3,08 (s)	5,39 (s)	3,52 (dd, $J_1 = 17,6$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz)	7,77 (d, $J = 2,0$ Hz)
					et 3,92 (d, $J_1 = 17,6$ Hz)	

TABLEAU II  
Longueurs de liaisons en angstroms

Atome 1	Atome 2	Distance	Atome 1	Atome 2	Distance	Atome 1	Atome 2	Distance
S1	01	1,437(2)	N21	C24	1,379(4)	C21	H21B	0,86(5)
S1	03	1,428(3)	N21	C25	1,382(4)	C21	H21C	0,72(5)
S1	C1	1,755(4)	C1	H1A	0,96(4)	C22	C23	1,561(4)
S1	C4	1,797(3)	C1	H1B	1,11(4)	C22	C24	1,548(5)
S2	C3	1,798(3)	C1	H1C	0,88(3)	C22	C28	1,513(4)
S21	021	1,427(3)	C2	C4	1,521(4)	C23	H23	0,82(4)
S21	023	1,428(3)	C2	H2A	1,05(4)	C25	C26	1,326(4)
S21	C21	1,758(6)	C2	H2B	0,76(4)	C25	H25	0,90(6)
S21	C22	1,802(2)	C2	H2C	0,99(5)	C26	C27	1,500(5)
S22	C23	1,799(3)	C3	C4	1,565(4)	C26	C29	1,481(4)
04	C8	1,339(6)	C3	H3	0,91(4)	C27	H27A	0,96(4)
04	C9	1,454(5)	C4	C10	1,541(5)	C27	H27B	0,89(4)
05	C8	1,198(5)	C5	C6	1,335(5)	C28	H28A	0,93(5)
06	C10	1,188(4)	C5	H5	0,99(5)	C28	H28B	1,04(3)
024	C29	1,329(5)	C6	C7	1,484(6)	C28	H28C	0,94(5)
024	C30	1,453(4)	C6	C8	1,479(5)	C30	H30A	0,90(4)
025	C29	1,204(4)	C7	H7A	1,01(5)	C30	H30B	0,89(4)
026	C24	1,190(5)	C7	H7B	0,99(4)	C30	H30C	0,97(5)
N1	C3	1,465(4)	C9	H9C	0,90(4)			
N1	C5	1,389(4)	C9	H9A	0,82(6)			
N1	C10	1,386(4)	C9	H9B	0,93(4)			
N21	C23	1,466(4)	C21	H2A	0,95(3)			

TABLEAU III  
Angles de liaisons en degrés

Atome 1	Atome 2	Atome 3	Angle	Atome 1	Atome 2	Atome 3	Angle
01	S1	03	118,6(2)	05	C8	C6	122,7(4)
01	S1	C1	108,8(2)	04	C9	H9C	105,(3)
01	S1	C4	107,2(2)	04	C9	H9A	105,(3)
03	S1	C1	109,6(2)	04	C9	H9B	101,(3)
03	S1	C4	106,9(1)	H9C	C9	H9A	123,(4)
C1	S1	C4	104,9(2)	H9C	C9	H9B	103,(4)
021	S21	023	118,5(2)	H9A	C9	H9B	117,(4)
021	S21	C21	107,3(2)	06	C10	N1	133,4(3)
021	S21	C22	107,9(1)	06	C10	C4	135,0(3)
021	S21	H21C	85,(2)	N1	C10	C4	91,5(2)
023	S21	C21	111,6(3)	S21	C21	H21A	113,(3)
023	S21	C22	106,4(1)	S21	C21	H21B	113,(4)
C21	S21	C22	104,2(2)	S21	C21	H21C	71,(4)

TABLEAU III (*contd.*)

Atome 1	Atome 2	Atome 3	Angle	Atome 1	Atome 2	Atome 3	Angle
C8	04	C9	114,9(3)	H21A	C21	H21B	103,(4)
C29	024	C30	115,1(3)	H21A	C21	H21C	85,(4)
C3	N1	C5	125,6(3)	H21B	C21	H21C	169,(4)
C3	N1	C10	95,4(2)	S21	C22	C23	112,4(2)
C5	N1	C10	133,3(3)	S21	C22	C24	108,3(2)
C23	N21	C24	95,5(2)	S21	C22	C28	112,5(2)
C23	N21	C25	125,6(2)	C23	C22	C24	85,3(2)
C24	N21	C25	133,3(3)	C23	C22	C28	119,7(2)
S1	C1	H1A	104,(3)	C24	C22	C28	115,4(2)
S1	C1	H1B	100,(3)	S22	C23	N21	110,8(2)
S1	C1	H1C	102,(4)	S22	C23	C22	118,6(2)
H1A	C1	H1B	106,(3)	S22	C23	H23	115,(4)
H1A	C1	H1C	116,(4)	N21	C23	C22	87,8(2)
H1B	C1	H1C	126,(4)	N21	C23	H23	114,(4)
C4	C2	H2A	114,(2)	C22	C23	H23	108,(3)
C4	C2	H2B	109,(3)	026	C24	N21	132,5(3)
C4	C2	H2C	110,(2)	026	C24	C22	136,0(3)
H2A	C2	H2B	118,(3)	N21	C24	C22	91,5(3)
H2A	C2	H2C	100,(4)	N21	C25	C26	120,9(3)
H2B	C2	H2C	104,(5)	N21	C25	H25	117,(3)
S2	C3	N1	111,0(2)	C26	C25	H25	122,(3)
S2	C3	C4	118,2(2)	C25	C26	C27	123,9(3)
S2	C3	H3	104,(3)	C25	C26	C29	120,7(3)
N1	C3	C4	87,6(2)	C27	C26	C29	115,3(3)
N1	C3	H3	115,(3)	C26	C27	H27A	108,(3)
C4	C3	H3	120,(3)	C26	C27	H27B	112,(4)
S1	C4	C2	112,9(2)	H27A	C27	H27B	101,(4)
S1	C4	C3	113,6(2)	C22	C28	H28A	112,(3)
S1	C4	C10	110,2(2)	C22	C28	H28B	109,(3)
C2	C4	C3	117,5(3)	C22	C28	H28C	101,(2)
C2	C4	C10	114,1(3)	H28A	C28	H28B	108,(3)
C3	C4	C10	85,5(2)	H28A	C28	H28C	116,(4)
N1	C5	C6	120,5(3)	H28B	C28	H28C	110,(3)
N1	C5	H5	116,(3)	024	C29	025	123,9(3)
C6	C5	H5	124,(3)	024	C29	C26	113,5(3)
C5	C6	C7	123,9(3)	025	C29	C26	122,6(3)
C5	C6	C8	121,4(4)	024	C30	H30A	107,(3)
C7	C6	C8	114,7(3)	024	C30	H30B	109,(3)
C6	C7	H7A	109,(3)	024	C30	H30C	109,(3)
C6	C7	H7B	111,(3)	H30A	C30	H30B	100,(4)
H7A	C7	H7B	112,(4)	H30A	C30	H30C	117,(4)
04	C8	05	124,1(4)	H30B	C30	H30C	114,(4)
04	C8	C6	113,2(3)				

intermédiaires. En particulier, l'addition d'hydrogène sulfuré aux cyanoesters interdit l'introduction préalable de motifs soufrés méthylthio ou mésyle. Cette difficulté est contournée si l'on introduit ces groupements trois étapes en aval après avoir transformé les cyanoesters en méthylène-2 dihydro-3,6 2H-thiazines. La déprotonation de ces intermédiaires permet alors leur conversion en 6H-thiazines après introduction des groupements souhaités.

Nous espérons que les céphènes obtenus au terme de ces synthèses pourront par la suite être transformés par substitution ou hydrogénolyse sélective des motifs soufrés introduits en position 7. Ces substitutions déjà observées dans certains cas<sup>8</sup> permettraient alors de diversifier de façon notable la fonctionnalisation des céphènes obtenus par notre méthode.

## PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des différents produits a été confirmée par:

- leurs spectres de RMN enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer R 24-B (60 MHz) ou Jeol FX 90 Q (90 MHz) (produit en solution dans  $\text{CDCl}_3$ ), le TMS servant de référence interne.
- leurs spectres de masse effectués sur un appareil Varian MAT 112.
- leurs spectres IR enregistrés sur un spectrophotomètre Unicam SP 1100.

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.

**6H-thiazines-1,3 5.** Une solution de méthylène-2 2H-dihydrothiazine **4** (10 mmol) dans le THF (20 ml) est ajoutée, à l'abri de l'humidité et à 0°C, à une suspension d'hydrure de sodium (10 mmol) dans le THF (100 ml). Le mélange est agité 1 h à 5°C puis 2 h à la température ordinaire. Après addition de méthanesulfonate de méthyle (10 mmol) pour les composés **5a** et **5b** ou de chlorure de méthanesulfonyle (10 mmol) pour les composés **5c** et **5d**, le milieu réactionnel est chauffé 16 h à 35°C. Après refroidissement, le mélange repris par de la saumure est extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée et le résidu chromatographié. Après élution par du dichlorométhane, les composés **5a**, **5b** et **5d** sont isolés sous forme d'huile. Le composé **5c** cristallise dans le méthanol.

**Composé 5a.** Rdt% = 97; RMN  $^1\text{H}$  1,75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,02 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3,70 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3,76 et 3,80 (2s, 6H,  $2\text{OCH}_3$ ), 7,73 (s, 1H, CH); SDM:  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ ; 243 ( $\text{M}^+ - \text{SCH}_2$ ).

**Composé 5b.** Rdt% = 86; RMN  $^1\text{H}$  1,37 (t, 3H,  $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$ ), 1,83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,12 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3,72 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3,93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,42 (q, 2H,  $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$ ), 8,13 (s, 1H, CH); SDM:  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ ; 257 ( $\text{M}^+ - \text{SCH}_2$ ).

**Composé 5c.**  $\text{F}^\circ\text{C} = 97$ ; Rdt% = 88; RMN  $^1\text{H}$  2,00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,32 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3,66 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3,88 (s, 6H,  $2\text{OCH}_3$ ), 7,86 (s, 1H, CH); SDM:  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}_2$ ; 321 ( $\text{M}^+$ ).

**Composé 5d.** Rdt% = 97; RMN  $^1\text{H}$  1,36 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$ ), 2,03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,35 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3,70 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3,90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,36 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$ ), 7,96 (s, 1H, CH); SDM:  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}_2$ ; 335 ( $\text{M}^+$ ).

**Dihydro-3,6 2H-thiazines-1,3 6.** A la thiazine **5** (5 mmol) en solution ou en suspension dans le méthanol (20 ml), on ajoute le cyanoborohydrure de sodium (5 mmol). Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant 1 h en maintenant le pH à 4 par additions successives de quelques gouttes d'une solution méthanolique de HCl 2N (indicateur: vert de bromocrésol). La solution est reprise par de la saumure et extraite par de l'acétate d'éthyle. Après évaporation de la phase organique, le résidu est repris par du dichlorométhane et chromatographié. Après élution par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1), le composé **6** correspondant est isolé sous forme d'huile.

**Composé 6a.** Rdt% = 68; RMN  $^1\text{H}$  1,48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,15 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3,64 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 3,73

et 3,85 (2s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 4,75 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, S—CH—N), 5,79 (s.e., 1H, NH), 7,76 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, CH); SDM: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>; 291 (M<sup>+</sup>).

*Composé 6b.* Rdt% = 69; RMN <sup>1</sup>H 1,32 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>), 1,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,19 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,29 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>), 4,87 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, S—CH—N), 6,01 (s.e., 1H, NH), 7,94 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, CH); SDM: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>; 305 (M<sup>+</sup>).

*Composé 6c.* Rdt% = 98; RMN <sup>1</sup>H 1,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,17 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,61 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3,69 et 3,88 (2s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 5,12 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, S—CH—N), 6,17 (s.e., 1H, NH), 7,68 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, CH); SDM: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>; 323 (M<sup>+</sup>).

*Composé 6d.* Rdt% = 96; RMN <sup>1</sup>H 1,26 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>), 1,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,17 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,63 (2d, 2H, *J* = 17,0 Hz, SCH<sub>2</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,16 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>), 5,07 (d, 1H, *J* = 3,1 Hz, S—CH—N), 5,93 (s.e., 1H, NH), 7,65 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, CH); SDM: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S; 337 (M<sup>+</sup>).

### *Methylthio-7 céphèmes 8a et 8b*

*Acides dihydrothiaziniques 7a et 7b.* Une solution d'hydroxyde de potassium (3 mmol) dans l'eau (1 ml) est ajoutée à une solution de dihydrothiazine **6a** ou **6b** (3 mmol) dans le THF (5 ml) refroidie à 0°C. Après 24 h d'agitation à la température ordinaire, les solvants sont évaporés. Le résidu est repris par de l'eau et lavé par de l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 2N, saturée par du chlorure de sodium et extraite par de l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, les composés **7a** et **7b** sont utilisés directement dans la suite.

*Céphèmes 8a et 8b.* L'acide dihydrothiazinique **7** est mis en solution dans le chloroforme (10 ml). On y ajoute l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (0,15 mmol), le chlorure de méthanesulfonyle (4,5 mmol) et la triéthylamine (9 mmol). Après 24 h d'agitation à la température ordinaire, le solvant est évaporé et le résidu, repris par du dichlorométhane, est chromatographié. Après élution par du chlorure de méthylène, les composés **8a** et **8b** sont isolés sous forme d'huile.

*Composé 8a.* Rdt% (calculé par rapport à **6a**) = 48; SDM: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>; 259 (M<sup>+</sup>).  $\nu_{CO}$  (CCl<sub>4</sub>), 1790 cm<sup>-1</sup>.

*Composé 8b.* Rdt% (calculé par rapport à **6b**) = 50; SDM: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>; 273 (M<sup>+</sup>).  $\nu_{CO}$  (CCl<sub>4</sub>), 1795 cm<sup>-1</sup>.

*Mésyl-7 céphèmes 8c et 8d.* Une solution d'hydroxyde de potassium (3 mmol) dans l'eau (1 ml) est ajoutée à une solution de dihydrothiazine **6c** ou **6d** (3 mmol) dans le THF (5 ml) refroidie à 0°C. Après 24 h d'agitation à la température ordinaire, les solvants sont évaporés. Le résidu est repris par de l'eau (20 ml) et lavé par de l'éther. A la phase aqueuse contenant le sel de potassium **7'**, on ajoute successivement du chloroforme (20 ml), l'hydrogénocarbonate de potassium (9 mmol), l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (0,15 mmol) et le chlorure de méthanesulfonyle (6 mmol). Après agitation à la température ambiante pendant 24 h, le milieu réactionnel est extrait par du dichlorométhane. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par du dichlorométhane et chromatographié. L'élution par du dichlorométhane fournit les diastéréoisomères (6RS-7SR) de **8**, un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (97/3) permet d'isoler les diastéréoisomères (6RS-7RS) de **8**.

*Composé 8c.* Rdt% (calculé par rapport à **6c**) = 15; SDM: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>; 291 (M<sup>+</sup>).  $\nu_{CO}$  (KBr), 1785 cm<sup>-1</sup>.

**8c** (6RS-7SR): F°C = 150.

**8c** (6RS-7RS): F°C = 197.

*Composé 8d.* Rdt% (calculé par rapport à **6d**) = 14; SDM: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>; 305 (M<sup>+</sup>).  $\nu_{CO}$  (KBr), 1785 cm<sup>-1</sup>.

**8d** (6RS-7SR): huile

**8d** (6RS-7RS): F°C = 162.

## REFERENCES

1. A. Reliquet, F. Reliquet, J. C. Meslin, F. Sharrard et H. Quiniou, *Phosphorus and Sulfur*, **32**, 153 (1987).
2. F. Reliquet, A. Reliquet, F. Sharrard, J. C. Meslin et H. Quiniou, *Phosphorus and Sulfur*, **24**, 279 (1985).
3. A. Reliquet, J. C. Meslin, F. Reliquet et H. Quiniou, *Tetrahedron*, **44**(4), 1107 (1988).
4. A. C. Kaura et M. J. Pearson, *Tetrahedron Lett.*, **26**(21), 2597 (1985).
5. H. Weidinger et H. Eilingsfeld, Belg. Patent 629972 (1963); German Application 23.3.62; *Chem. Abstr.*, **61**, 1803 (1964).
6. G. Morel, E. Marchand, K. H. Nguyen Thi et A. Foucaud, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2023 (1982).
7. Y. Watanabe et T. Mukayama, *Chem. Letters*, 443 (1981).
8. T. Jen, J. Frazee et J. R. E. Hoover, *J. Org. Chem.*, 2857 (1973).