

SYNTHÈSE DES 1-MÉTHYL (PHÉNYL)-2,3-DITHIOLO[4,3-b]-1,4-BENZOTHIAZINES

A. Keita, E.M. Essassi, M. Salem

*Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences, Université Mohammed V,
Avenue Ibn Batouta, BP 1014, Rabat, Maroc.*

(Soumis en avril 1999, accepté en septembre 1999)

RESUME : La condensation de la dithioaniline avec les β -cétoesters dans le xylène a permis d'isoler les 2-acétyl-3-oxo-1,4-benzothiazines et les 2-éthoxycarbonyl-3-méthyl (phényl) -1,4-benzothiazines. Dans le cas de l'acétylacétate d'éthyle, deux autres produits ont été isolés : le 2-méthyl benzothiazole et la 2-dihydro-3-oxo-1,4-benzothiazine. L'action du pentasulfure de phosphore ou du réactif de Lawesson sur les 2-acyl-3-oxo-1,4-benzothiazines conduit aux 1-méthyl (phényl)-2,3-dithiolo[4,3-b]-1,4-benzothiazines.

Mots clés : dithioaniline, β -cétoesters, 1,4-benzothiazine, sulfuration, 1,2-dithiols

ABSTRACT : Condensation of dithioanilin with β -ketoesters in xylol, gave 2-acetyl (benzoyl)-3-oxo-1,4-benzothiazines and 2-ethoxycarbonyl-3-methyl (phenyl)-1,4-benzothiazines. In the case of ethyl acetoacetate, two others products have been isolated : 2-methyl benzothiazole and 2-dihydro-3-oxo-1,4-benzothiazine. The sulfurization of 2-acetyl (benzoyl) - 3-oxo -1,4-benzothiazines by phosphorus pentasulfide or lawesson reagent, lead to 1- methyl (phenyl)-2,3-dithiolo[4,3-b]-1,4-benzothiazines .

Key words : dithioanilin, β -ketoesters, 1,4-benzothiazine, sulfurization , 1,2-dithiols.

I. INTRODUCTION

Dans le cadre de nos recherches sur la synthèse de nouveaux systèmes polycycliques susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques [1-3], nous rapportons dans ce mémoire, la préparation des 1-méthyl (phényl)-2,3-dithiolo [4,3-b]-1,4-benzothiazine.

Les 1,2-dithiols sont connus pour leurs applications en agrochimie comme herbicides, insecticides et bactéricides [4], en pharmacie [5,6] et en médecine nucléaire, comme précurseurs de ligands pour la formation de complexes [7,8].

A notre connaissance, la littérature ne rapporte aucun composé dérivé de ce système tricyclique . Comme matière première nous avons utilisé la 2-acétyl (benzoyl)-3-oxo-1,4-benzothiazine.

Dans une première partie de ce mémoire, nous avons examiné la condensation de la dithioaniline **1** avec les β -cétoesters **2** et **3** au reflux du xylène pendant une heure et demie.

II. RESULTATS ET DISCUSSION

1. ACTION DES CETOESTERS **2** ET **7** SUR LA DITHIOANILINE **1**

1-1 Cas de l'acétylacétate d'éthyle.

Lorsque le β -cétoester utilisé est l'acétylacétate d'éthyle **2**, il nous a été possible d'isoler quatre produits : la 2-acétyl-3-oxo-1,4-benzothiazine **3**, la 2-méthyl-1,3-benzothiazole **4**,

la 2-éthoxycarbonyl-3-méthyl-1,4-benzothiazine **5** et la 2-dihydro-3-oxo-1,4-benzothiazine **6** (schéma 1).

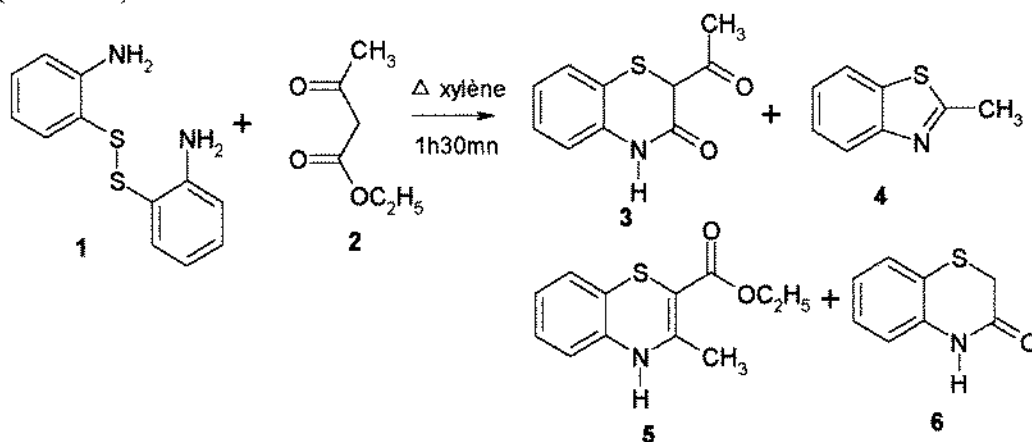


Schéma 1

Les structures des produits **3-6** ont été établies à partir des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C , IR et masse).

Les benzothiazines **3** et **5** proviennent des deux sens d'attaque de l'acétylacétate d'éthyle **2**. Les composés **4** [9,10] et **6** [11,12] sont issus d'une désacétylation de **3** par une molécule d'o-aminothiophénol formée au cours de la réaction.

Nous avons établi le rôle intermédiaire de la benzothiazine **3**, dans la formation de **4** et **6** en faisant réagir l'o-aminothiophénol sur **3** dans le xylène à reflux. Nous avons ainsi pu obtenir les composés **4** et **6**. Il est à noter que nos résultats diffèrent de ceux observés par Trapani et coll [13] qui ne mentionnent pas la formation des composés **4** et **6** lorsque la réaction [1 + 2] est réalisée dans le toluène à reflux. La 1,4-benzothiazine **5** n'est obtenue que lorsque la même réaction est effectuée en présence d'acide.

1-2 Cas du benzoylacétate d'éthyle.

Lorsque la réaction de condensation de la dithioaniline **1** avec le benzoylacétate d'éthyle **7** est réalisée dans le xylène au reflux, pendant une heure et demie, il nous a été possible d'isoler trois produits : la 2-benzoyl-3-oxo-1,4-benzothiazine **8**, la 2-éthoxycarbonyl-3-phényl-1,4-benzothiazine **9** et le benzothiazole **10** qui se présente sous deux formes tautomères **10a** et **10b** (schéma 2).

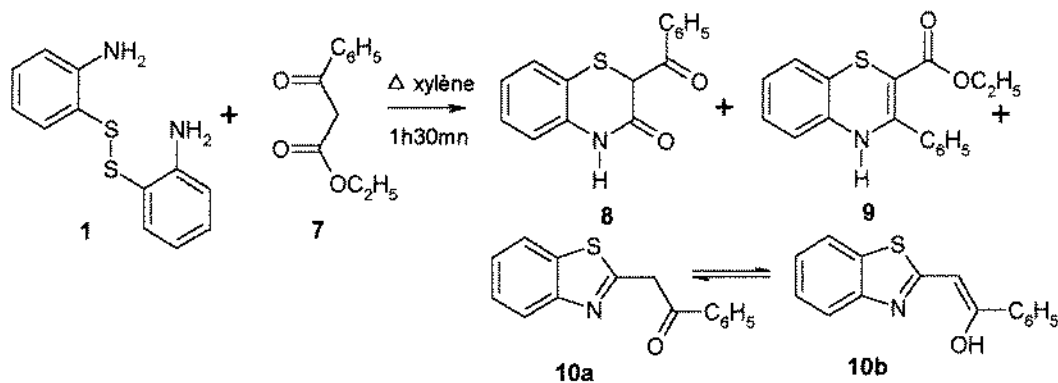


Schéma 2

L'identification des composés **8-10** est établie à partir des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C , IR et masse)

La formation des composés **3**, **5**, **8**, et **9** peut s'expliquer selon le mécanisme suivant : Le groupe amino du disulfure **1** attaque le β-cétoester de deux façons :

-attaque du carbonyle de la fonction ester (voie a) pour conduire à l'intermédiaire [A] qui subit une cyclisation intramoléculaire, pour donner, à côté de l'o-aminothiophénol, la 2-acétyl (benzoyl) -3-oxo-1,4-benzothiazine **3**, **8**.

- attaque sur le carbonyle cétonique (voie b) pour donner l'intermédiaire[B]. Ce dernier se cyclise pour conduire, à côté de l'o-aminothiophénol, à la 2-éthoxycarbonyl-3-méthyl (phényl)-1,4- benzothiazine **5**, **9** (Schéma 3). L'o-aminothiophénol formé, réagit sur la 2-acétyl-3-oxo-1,4-benzothiazine pour donner un intermédiaire [C] qui, après cyclisation intramoléculaire et aromatisation, conduit au 2-méthylbenzothiazole **4** et à la 2-dihydro-3-oxo-1,4-benzothiazine **6** (schéma 4)

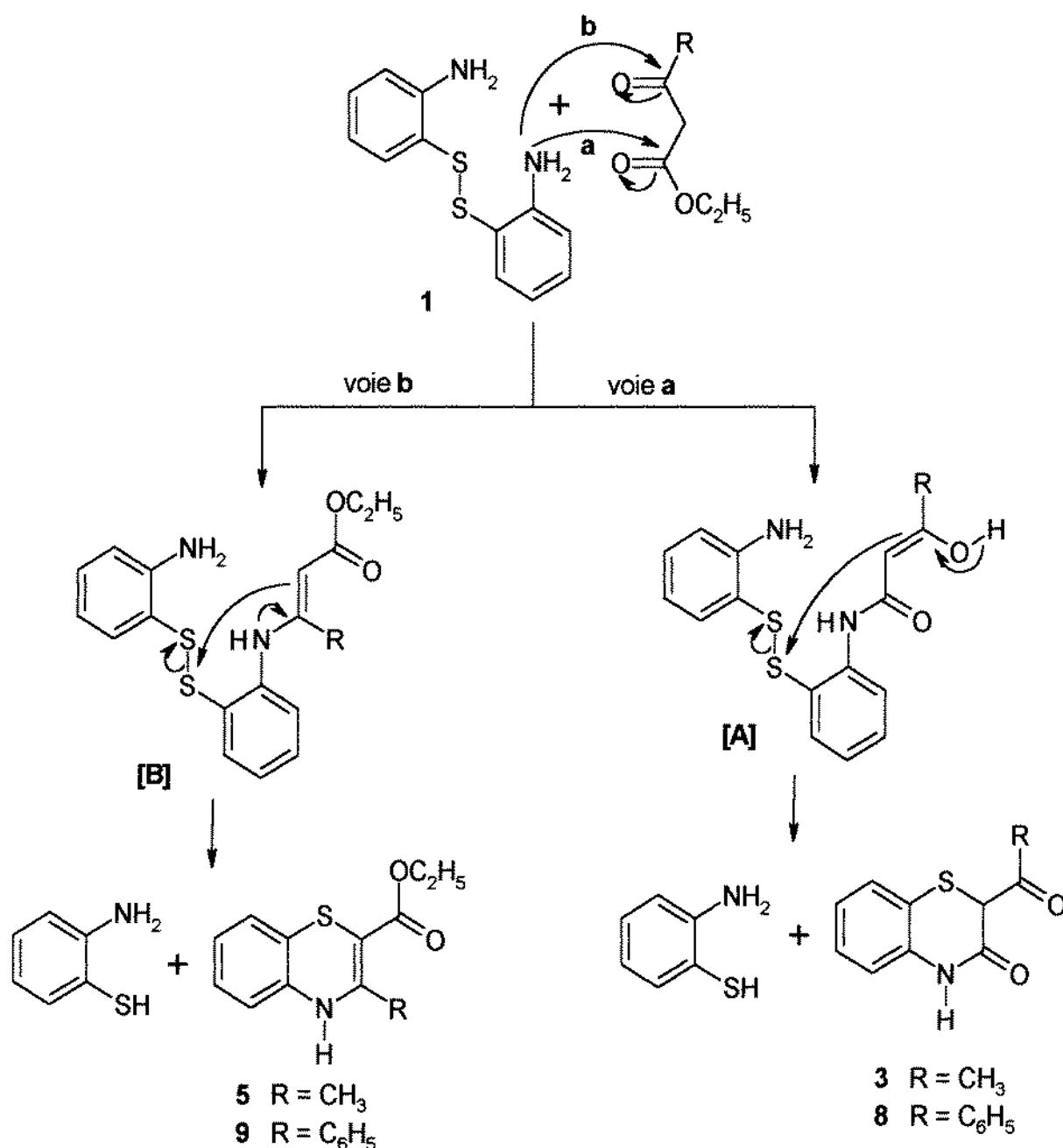


Schéma 3

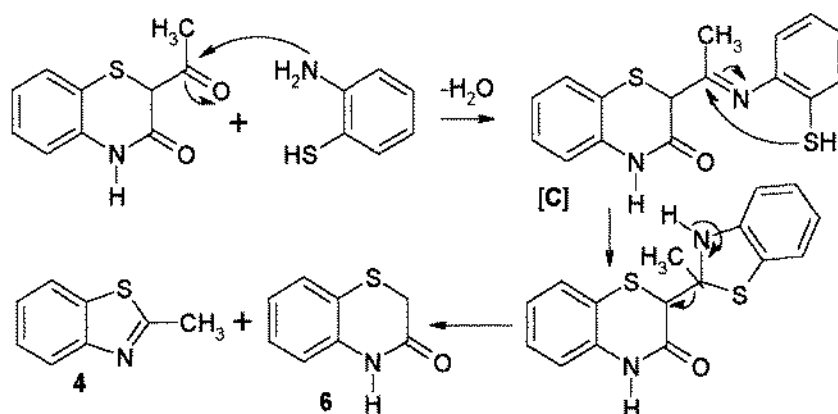


Schéma 4

La condensation de la dithioaniline avec les β -cétoesters, conduit donc, à des hétérocycles à cinq et à six chaînons. Les 2-acyl-1,4-benzothiazines constituent les produits majoritaires de la réaction. Elles peuvent être, engagées comme produits de départ, dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques soufrés.

2. SYNTHÈSE DES 1-METHYL(PHENYL)-2,3-DITHIOL[4,3-b]-1,4-BENZOTHIAZINES

La condensation de la 2-acétyl (benzoyl)-1,4-benzothiazine avec le pentasulfure de phosphore, au reflux de la pyridine, conduit à la 1-méthyl (phényl)-2,3-dithiolo[4,3-b]-1,4-benzothiazine avec de bons rendements. Le même résultat est observé lorsque l'agent de sulfuration est le réactif de lawesson. (schéma 5)

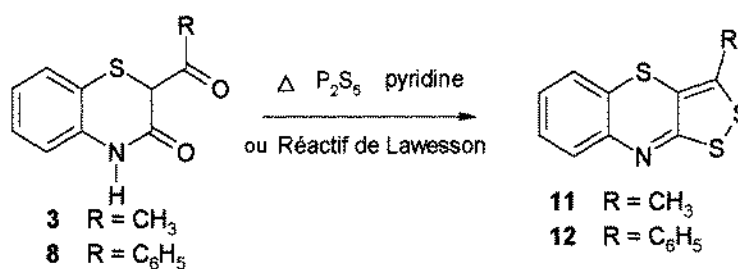


Schéma 5

La caractérisation des produits **11**, **12** a été faite sur la base des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C et masse) et grâce à l'analyse élémentaire.

Ainsi donc, il nous a été possible de mettre au point une méthode originale pour préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques: les 1-méthyl(phényl)dithiolo[4,3-b]-1,4-benzothiazines.

III PARTIE EXPERIMENTALE

1. APPAREILLAGE

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire. Les spectres infrarouge ont été pris sur un appareil Perkin Elmer 1600. Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC-80 (80 MHz). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm. La référence interne est le tétraméthylsilane. Les spectres RMN ^{13}C ont été pris sur un appareil Bruker AC-80 (20,15 MHz). Les spectres de masse ont été déterminés sur un appareil Varian MAT 311 A.

2. ACTION DES β -CETOESTERES 2 et 7 SUR LA DITHIOANILINE 1

Dans un ballon de 250 ml à deux tubulures auquel on adapte un séparateur azéotropique, on place 70 ml de xylène, 10 g de la dithioaniline ($4 \cdot 10^{-2}$ mole); à l'aide d'une ampoule à brome on ajoute goutte à goutte une solution de $8,8 \cdot 10^{-2}$ mole de β -cétoster dans 15 ml de xylène pendant environ 30 mn, le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant une heure. Après avoir éliminé une partie du solvant, on laisse la solution au repos pendant 24 heures.

2.1 cas de l'acétylacétate d'éthyle

Le produit **3** précipite, il est filtré, lavé à l'éther et recristallisé dans l'alcool.

2-acétyl-3-oxo-1,4-benzothiazine 3: Rdt% = 60. F(°C) = 174-176 (éthanol). IR: ν_{CO} = 1684, 1718; ν_{NH} = 3370. RMN 1H (CDCl₃): 2,27 (s, 3H); 4,63 (s, 1H); 6,90-7,38 (m, 4H, H-Ar); 10,76 (s, 1H, NH). Spectre de masse (IE): (m/z = 207, M⁺).

Le filtrat est concentré à sec et l'huile obtenue est chromatographiée sur colonne de silice (éluant: hexane /acétate d'éthyle 9:1). On obtient respectivement les produits suivants:

2-méthylbenzothiazole 4: (huile) Rdt% = 10. RMN 1H (CDCl₃): 2,80 (s, 3H); 6,90 - 7,33 (m, 4H, H-Ar).

2-éthoxycarbonyl-3-méthyl-1,4-benzothiazine 5: Rdt% = 10. F(°C) = 180-182 (éthanol). IR: ν_{CO} = 1740; ν_{NH} = 3325. RMN 1H (CDCl₃): 1,24 - 1,26 (t, 3H); 2,2 (s, 3H); 3,68- 3,85 (q, 2H); 6,80-7,39 (m, 4H, H-Ar); 10,60 (s, 1H, NH)

3-oxo-1,4-benzothiazine 6: Rdt% = 15. F(°C) = 166-168 (éthanol). IR: ν_{CO} = 1680, ν_{NH} = 3250. RMN 1H (CDCl₃): 3,44 (s, 2H); 6,90-7,33 (m, 4H, H-Ar); 9,40 (s, 1H, NH). Spectre de masse (IE): (m/z = 165, M⁺).

2. 2 Cas du benzoylacétate d'éthyle

Le précipité formé est filtré, lavé à l'éther et chromatographié sur colonne de silice (éluant: chloroforme /éther 95:5). On obtient respectivement:

2-benzoyl-3-oxo-1,4-benzothiazine 8: Rdt% = 80. F(°C) = 190-192 (éthanol). IR: ν_{CO} = 1678, 1691; ν_{NH} = 3396. RMN 1H (CDCl₃): 5,69 (s, 1H); 6,6-8,07 (m, 5H, H-Ar); 10,6 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (CDCl₃): δ 44.73, 115.46, 116.93, 123.02, 127.56, 133.35, 137.03, 163.79, 191.10, 191.10. Spectre de masse (IE): (m/z = 287, M⁺).

2-éthoxycarbonyl-3-phenyl-1,4-benzothiazine 9. Rdt% = 10. F(°C) = 200-202 (éthanol). IR: ν_{CO} = 1730, ν_{NH} = 3400. RMN 1H (DMSO-d₆): 1,80-2,10 (t, 3H); 3,80-4,10 (q, 2H).

Le filtrat est concentré à sec; le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: chloroforme)

2-benzoylméthyl-1,3-benzothiazole 10. Rdt% = 5. F(°C) = 114-116. IR: ν_{CO} = 1620. RMN 1H (DMSO-d₆): 5,05 (s, 2H); 6,85 (s, 1H); 7,20-8,20 (m, 9H, H-Ar); 12,54 (s, 1H). RMN ^{13}C (DMSO-d₆): δ 49.87, 90.82, 120.08, 126.58, 133.90, 136.04, 150.54, 163.6, 168.22, 194.44. Spectre de masse (IE): (m/z = 253, M⁺); C₆H₅CO⁺ (m/z = 105, pic de base).

3 - SYNTHÈSE DES DITHIOLO[4,3-b]-BENZOTHIAZINES

3-1 ACTION DU PENTASULFURE DE PHOSPHORE

Dans un ballon de 250 ml, on met 60 ml de pyridine, $7 \cdot 10^{-3}$ mole de la 2-acétyl(benzoyl)-3-oxo-1,4-benzothiazine et $14 \cdot 10^{-3}$ mole de pentasulfure de phosphore. On porte la réaction à reflux pendant 5 heures. Après avoir éliminé la pyridine sous pression réduite, le résidu est repris par de l'eau chaude et laissé au repos pendant 24 heures. Le précipité formé est filtré lavé à l'eau et séché.

3-2 ACTION DU REACTIF DE LAWESSON

Dans un ballon de 250 ml on introduit 60 ml de toluène, $7 \cdot 10^{-3}$ mole de la 2-acétyl (benzoyl)-3-oxo-1,4-benzothiazine et $14 \cdot 10^{-3}$ mole de réactif de lawesson. La solution est chauffée avec agitation pendant 20 heures. Après avoir évaporé le toluène sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par un peu d'eau chaude et extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, concentrée à sec et chromatographiée sur colonne de silice (éluant : chloroforme / éther 9:1)

1-méthyl-2,3-dithiolo[4,3-b]-1,4-benzothiazine 11: Rdt% = 90. F(°C) = 115-117. RMN ^1H (CDCl_3) : 2,92 (s, 3H) ; 6,61-6,94 (m, 4H, H-Ar). Spectre de masse (IE) : ($m/z = 237, \text{M}^+$) ; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NS}_2^+$ (205) ; $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NS}^+$ (173). Analyse élémentaire pour $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NS}_3$; calculé(%) : C, 50,60 ; H, 2,27 ; N, 5,90. Trouvé(%) : C, 50,55 ; H, 2,29 ; N, 5,95.

Phenyl-2,3-dithiolo[4,3-b]-1,4-benzothiazine 12: Rdt% = 90. F(°C) = 120- 122. RMN ^1H (CDCl_3) : 6,76-7,50 (m, 9H, H-Ar). Spectre de masse ($m/z = 299, \text{M}^+$) ; $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NS}_2^+$ ($m/z = 267$) ; $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NS}^+$ ($m/z = 235$). Analyse élémentaire pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NS}_3$; calculé(%) : C, 60,17 ; H, 3,03 ; N, 4,68. Trouvé(%) : C, 60,19 ; H, 3,06 ; N, 4,60

REMERCIEMENTS : Ce travail a été réalisé dans le cadre du projet d'appui à la recherche scientifique, (PARS-Chimie 015).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E.M.Essassi, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1994**, *103*, 694.
- [2] M.Benchidmi, E.M. Essassi, S Ferfra et J.Fifani, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, *102*, 679.
- [3] E.M. Rakib, M. Benchidmi, E.M. Essassi, J. Bellan, L. Lopez, L. Lamande et A. El Bouadili; *Indian. J. Chem.* **1998**, *37 B*, 277.
- [4] S.Takahashi, M. Hamada, K. Kaneko, M. Yajima, K. Takahashi, Brevet Japonais , 7441, 328 (cl.16 C47), *Chem. Abst.* **1974**, *81*, 135720c
- [5] B. Dartigues, J. Cambar, C. Trebault, J. Breliet, R. Guglielmetti. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, *15*, 405.
- [6] M. Barreau, C. Cotrel et C. Jeanmart – U.S PATENT, *Chem. Abst.* **1977**, *87*,15271 r.
- [7] A. Alagui, M. Apparu, R. Pasquatini, M. Vidal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, *128*, 281.
- [8] G. C. Jobic, J.P. Guemas, B.P. Adelare, J.L. Parrain, J.P. Quintard. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 624-30.
- [9] V. Dryanska et G. Ivanov , *Tetr. Lett.* **1975**, *41*, 3519.
- [10] E. Barni et S. P. Ermanno , *J. Heterocyclic Chem.* , **1979** , *16* , 1579.
- [11] A. Martani , *Ann. Chim. (Rome)* , **1955** , *45* , 166.
- [12] J. Krapcho et C. F. Turk , *J. Med. Chem.* , **1973** , *16* , 776.
- [13] G. Trapani, A. Latrofa, A Reho, M. Franco et G. Leso, *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*,1155.