

**SYNTHESES D'HETEROCYCLES AZOTES ET  
SOUFRES VIA LES 5-ARYLIMINO-4-CHLORO-  
5H-1,2,3-DITHIAZOLES ISSUS DE LA  
CONDENSATION D'AMINES AROMATIQUES  
AVEC LE SEL D'APPEL**

**Valérie Thiéry, Thierry Besson\***

*Groupe de Chimie Organique, Laboratoire de Génie Protéique et  
Cellulaire, EA3169, U.F.R. Sciences Fondamentales et Sciences  
pour l'Ingénieur, Bâtiment Marie Curie, Université de La  
Rochelle, F-17042 La Rochelle cedex 1, France.  
Tel. : 05 46 45 82 76; Fax : 05 46 45 82 65;  
e-mail: tbesson@univ-lr.fr*

**ABSTRACT:** Reaction of 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium chloride **1** (Appel salt) with primary aromatic amines allows access to *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles **2** usually in high yield. These imines have proved to be very versatile synthetic intermediates in heterocyclic chemistry, undergoing a variety of reactions initiated by nucleophilic attack at different sites on the dithiazole ring (the driving force being the regeneration of the latent cyano group in the dithiazole ring). Exploring the chemistry of Appel salt, we demonstrate in this paper that the starting imines **2** can be easily converted into 2-cyano derivatives of benzoxazines, benzoxazepines, quinazolines, benzothiazines, indolines, benzothiazoles and iminoquinolines. The heterocyclic compounds described are interesting precursors of biologically active molecules.

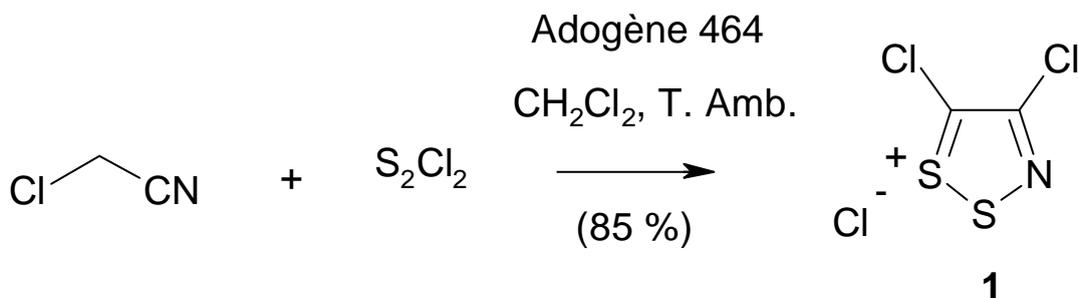
**KEYWORDS :** *4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium chloride (Appel salt) /  
Imino-1,2,3,-dithiazoles / heterocyclic chemistry*

**RESUME :** Le chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium, communément appelé sel d'Appel, est aisément préparé par réaction entre le chloroacétonitrile et le monochlorure de soufre au sein du dichlorométhane. Le sel **1** réagit avec les amines aromatiques primaires en présence de pyridine, pour donner des *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles **2** avec de bons rendements. Ces imines peuvent subir diverses attaques nucléophiles de type inter ou intra-moléculaires au niveau des sites électrophiles du cycle dithiazole. Nous présentons dans cet article les transformations des *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles **2** en dérivés cyanés de benzoxazines, benzoxazépines, benzothiazines, quinazolines, indolines, benzothiazoles et iminoquinolines. Les divers hétérocycles ainsi préparés s'avèrent être d'intéressants précurseurs de molécules à visée thérapeutique.

**MOTS CLE :** Chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium (Sel d'Appel) / Imino-1,2,3,-dithiazoles / Chimie des hétérocycles

## INTRODUCTION

Le chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium, communément appelé sel d'Appel, est aisément préparé par réaction entre le chloroacétonitrile et le monochlorure de soufre au sein du dichlorométhane (Schéma 1). Une variante de la méthode publiée par R. Appel en 1985 [1] consiste à ajouter au milieu réactionnel quelques gouttes d'Adogène® 464. Le rendement de la réaction est conservé (85%) mais la qualité des cristaux s'en trouve très nettement améliorée. Le sel est de couleur verte, stable à température ambiante, à l'abri de la lumière et sous atmosphère inerte.



**Schéma 1.**

Le chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium **1** réagit avec les amines aromatiques primaires en présence de pyridine, pour donner des *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles (Schéma 2) avec de bons rendements [2,3]. Ces dithiazoles sont des composés stables fortement colorés (jaune-orangés), qui s'avèrent être d'intéressants intermédiaires de synthèse en chimie organique.

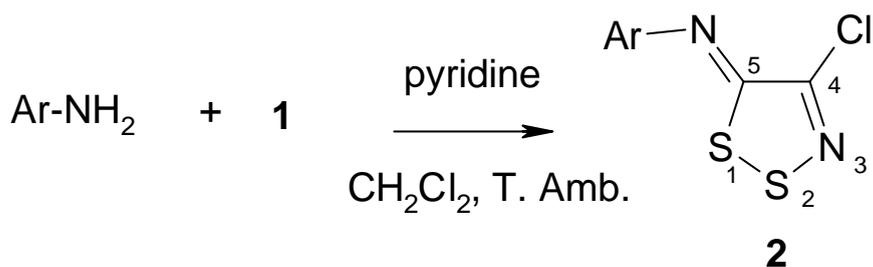


Schéma 2.

Les iminodithiazoles **2** peuvent subir diverses attaques nucléophiles de type inter ou intra-moléculaires au niveau des sites électrophiles S-1, S-2, C-4 et C-5 du cycle dithiazole (Schéma 3).

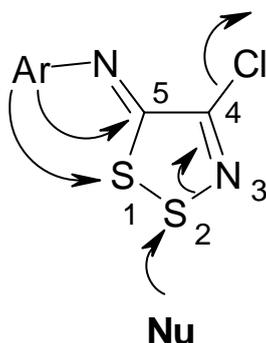


Schéma 3.

La force motrice de ces réactions est la formation d'une fonction nitrile latente au sein de la structure dithiazolique. Certaines réactions transforment le motif dithiazole uniquement (attaques sur les positions S-1 et S-2), d'autres peuvent impliquer une cyclisation sur le cycle aromatique adjacent (attaques sur les positions S-1, S-2 et C-5). Nous présentons dans cet article les transformations des *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles que nous avons réalisées au sein de notre groupe. Ces travaux ont été effectués en collaboration avec le Professeur Charles W. Rees de l'Imperial College de Londres. Les hétérocycles que nous avons préparés s'avèrent être des précurseurs de molécules à visée thérapeutique.

### ATTAQUE NUCLEOPHILE SUR LE CARBONE EN POSITION 5 DU CYCLE DITHIAZOLE

L'introduction d'un groupement nucléophile en position *ortho* de l'imine **2** permet d'effectuer une réaction de cyclisation intramoléculaire qui peut conduire à divers hétérocycles. Le mécanisme envisagé pour une telle étape implique une attaque préliminaire du nucléophile en C-5 du cycle dithiazole, suivie de l'extrusion de soufre diatomique (S<sub>2</sub>) puis libération de chlorure d'hydrogène [4, 5] qui conduit à la formation du groupement nitrile lors de l'aromatisation du système (Schéma 4).

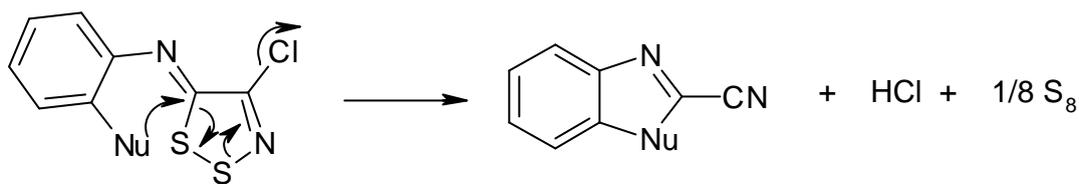


Schéma 4.

### Synthèse de benzoxazines, benzoxazin-4-ones et benzoxazépines [6, 7]

Les *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles dérivés de l'acide anthranilique, de l'alcool 2-aminobenzyle ou du 2-(2-aminophényl)éthanol sont obtenus avec des rendements convenables au départ du sel **1**, en présence (pour les alcools) ou non (pour les acides) de pyridine. Suivant la nature du groupement présent en *ortho* de l'amine, les motifs benzoxazin-4-one **3** [6], benzoxazine **4** [7] et benzoxazépine **5** [7], peuvent être obtenus soit par simple chauffage au sein du toluène pour les dérivés d'acide anthranilique, soit par traitement des dérivés hydroxylés avec un équivalent d'hydrure de sodium (Schéma 5).

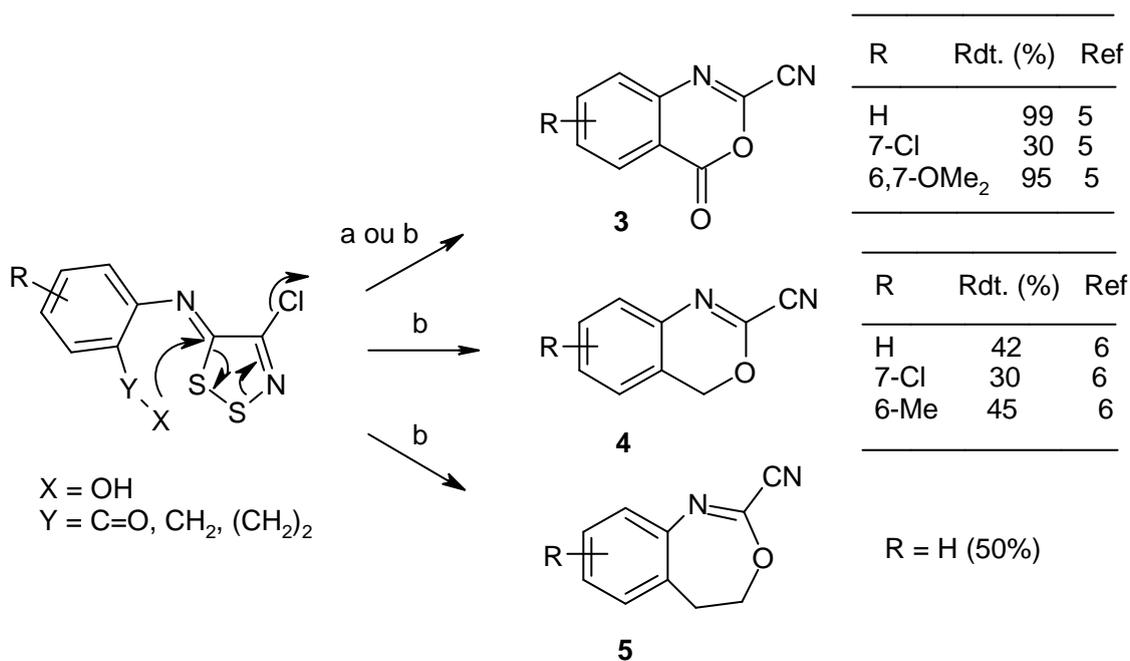


Schéma 5. a) Toluène, reflux; b) NaH (1 equiv.), tétrahydrofurane, t. amb.

### Synthèse de quinazolines [8]

Les dérivés de l'anthranilonitrile réagissent aisément avec le sel **1** pour donner les imino-1,2,3-dithiazoles correspondants. Traités au sein d'alcool à reflux en présence d'hydrure de sodium, ces composés cyanés sont convertis en 4-alcoxyquinazoline-2-carbonitrile **6**. Dans ce cas, nous pouvons envisager une première attaque de l'alcoolate sur le carbone du carbonitrile pour former un iminium intermédiaire qui, comme précédemment, s'additionne au niveau du carbone C-5. La libération de soufre

diatomique suivie de chlorure d'hydrogène conduit quantitativement aux 4-alcoxyquinazolines. Le traitement de ces quinazolines en milieu acide à chaud permet ensuite d'accéder aux quinazolinones correspondantes **7** (Schéma 6).

Ces réactions qui nécessitent environ 40h de chauffage dans les conditions classiques (bain d'huile ou bain métallique) ont pu être transposées sous champ micro-ondes avec un temps de réaction ne dépassant pas 2h [9].

## ATTAQUE NUCLEOPHILE SUR LE S-2 DU CYCLE DITHIAZOLE

### Synthèse de benzothiazines et benzothiazinones [6,7]

Le traitement des *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles dérivés de l'acide anthranilique, ou de l'alcool 2-aminobenzyle, par deux équivalents de triphénylphosphine, au sein du dichlorométhane à température ambiante, permet l'accès aux motifs benzothiazine **8** et benzothiazinone **9** avec de très bons rendements. Le mécanisme suggéré implique deux attaques successives du phosphore sur le soufre en position 2 du cycle dithiazole. L'anion cyanothioformamide ainsi formé se réarrange ensuite en benzothiazine **8** (à partir des alcools benzyliques) et en benzothiazin-4-one **9** (à partir des acides benzoïques) [6,7] (Schéma 7).

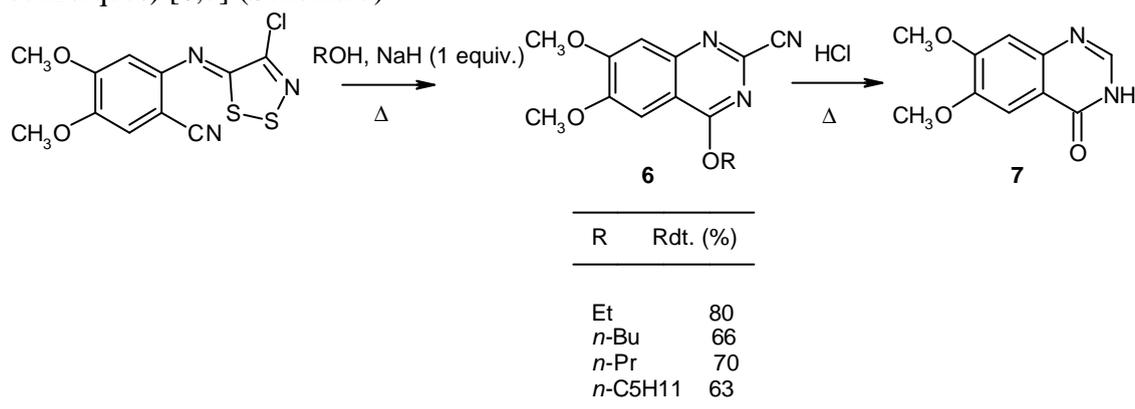


Schéma 6.

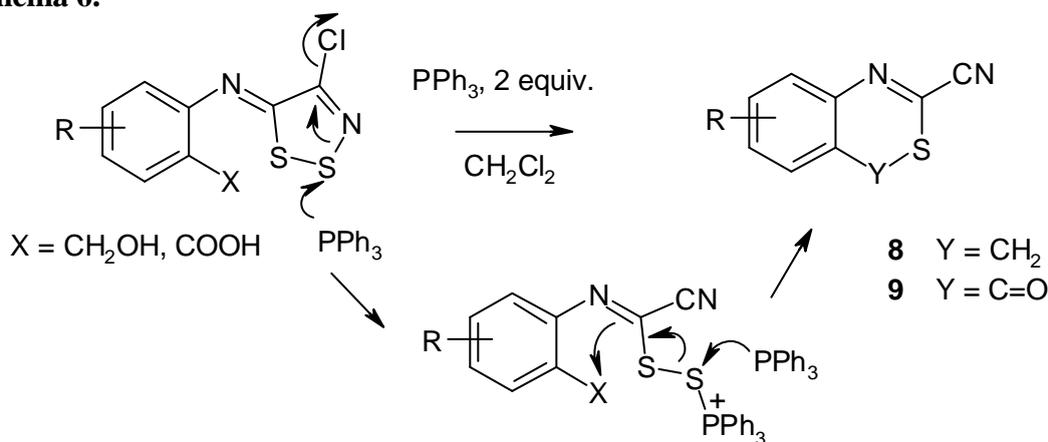


Schéma 7.

## Synthèse d'indolines [10]

Lors d'études préliminaires, nous avons constaté que le traitement du 2-(2-aminophényl) éthanol par un excès de chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium, dans le dichlorométhane, conduisait à l'iminothiazole chloroéthylé **10**. La substitution de l'hydroxyle, par un atome de chlore, se fait alors *via* un intermédiaire bis-thiazolique. Le traitement de l'iminothiazole chloré par deux équivalents de triphénylphosphine conduit ensuite à une *N*-cyanothioformylindoline **11** et ce, avec un rendement de 65 %. Le mécanisme supposé est du même type que celui proposé précédemment (Schéma 8).

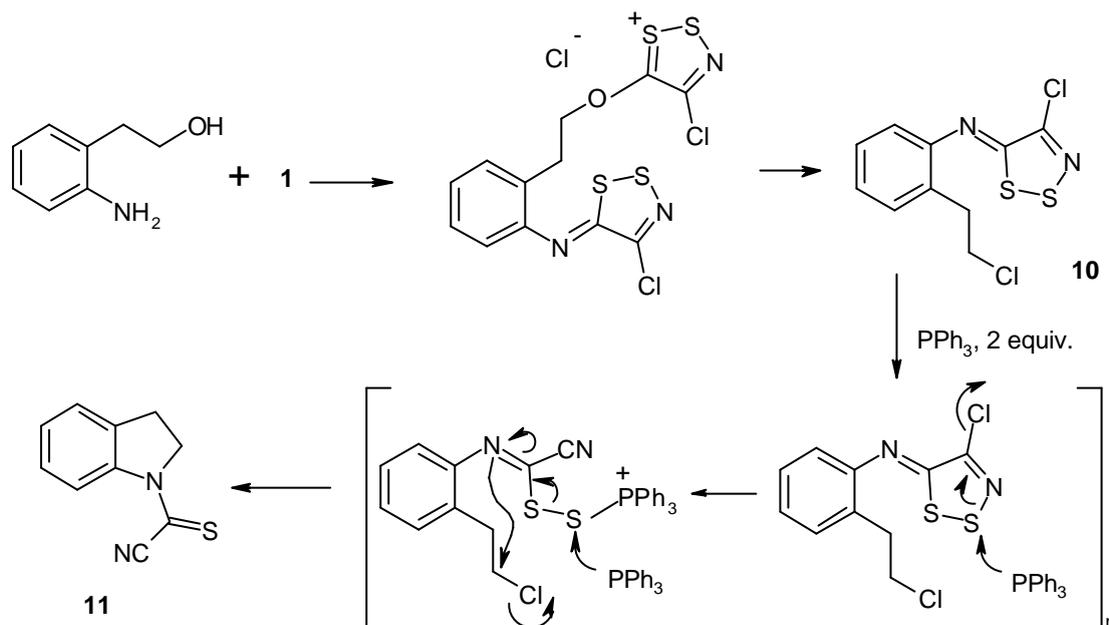
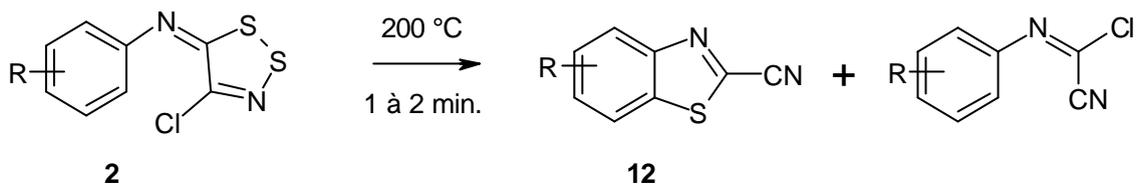


Schéma 8.

## REACTIONS DE PYROLYSE

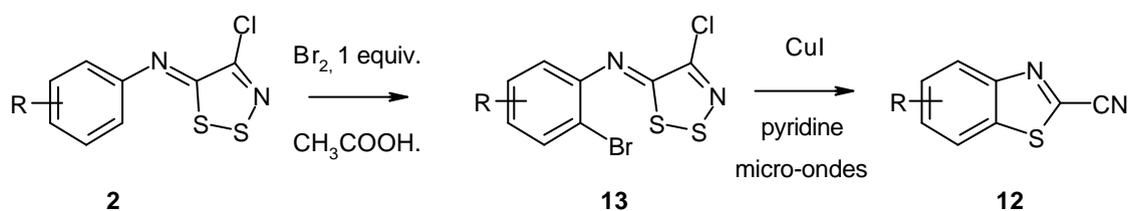
### Synthèse de benzothiazoles [11, 12]

En étudiant la possible libération de soufre diatomique (S<sub>2</sub>) lors de divers processus, nous avons montré que le chauffage des *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles **2** à 200°C pendant 1 à 2 min conduit à des benzothiazoles **12** substitués en position 2 par un groupement nitrile [11, 12]. Cette réaction d'électrocyclisation est accompagnée de l'élimination de soufre monoatomique (1/8 S<sub>8</sub>) et de chlorure d'hydrogène. Il est à noter que, suivant la nature des substituants (R) présents sur la partie aromatique, les rendements varient de 5 à 90 %. Ainsi, un groupement électro-donneur favorise la formation du cycle benzothiazole. En revanche, en présence de groupements électro-attracteurs, des chlorures de cyanoimidoyl sont principalement isolés. Ces chlorures de cyanoimidoyl pourraient résulter de la formation d'un chlorure de nitrilium formé après l'extrusion de soufre diatomique (Schéma 9).



**Schéma 9.**

Dans le but de s'affranchir des difficultés à obtenir le motif thiazole, nous avons récemment mis au point une procédure qui consiste à partir d'un imino-1,2,3-dithiazole **13** bromé en position *ortho* de l'imine (le brome est soit présent sur l'aniline de départ soit introduit après formation de l'imine issue de la condensation du sel **1** et d'une aniline) [13]. Ainsi, quelle que soit la nature des groupements R présents sur le noyau aromatique, le chauffage des 2-bromoimines au sein de la pyridine, en présence de iodure de cuivre, permet l'obtention du cycle benzothiazole. L'exposition du mélange réactionnel à un champ micro-ondes a permis, dans ce cas, de réduire nettement les temps de chauffage d'un facteur six en moyenne (Schéma 10).



**Schéma 10.**

### Synthèse d'imidazoquinolinethiones [14]

En étudiant la pyrolyse d'imino-dithiazoles obtenus à partir d'amines aromatiques bicycliques telles que les quinoléines, nous avons constaté que la présence de l'hétéroatome en *ortho* de la fonction amine rendait impossible la formation du cycle thiazole aux dépens de la formation exclusive d'une entité imidazoquinoléine-4-thione **14**. Le mécanisme réactionnel envisagé peut s'expliquer par l'addition nucléophile de l'atome d'azote du cycle quinoléinique sur le carbone C-5 du cycle dithiazolique. L'intermédiaire spiranique obtenu se transforme alors, suivant un réarrangement sigmatropique [1,3] en un dérivé tétracyclique instable qui, par départ de chlorure d'hydrogène et de soufre moléculaire, conduit à l'imidazo[4,5,1-*ij*]quinoléine-4-thione (Schéma 11).

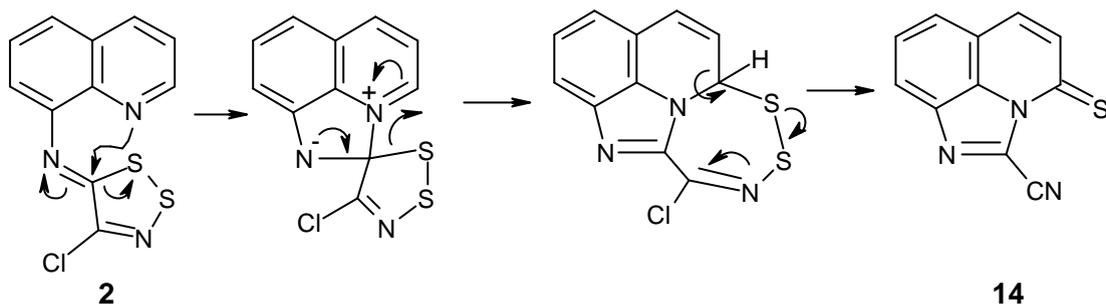


Schéma 11.

## CONCLUSION

Dans cet article, nous avons décrit les multiples possibilités d'utilisation des *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles issus de la condensation du chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium avec des amines aromatiques primaires. La préparation d'hétérocycles variés principalement azotés et soufrés a ainsi été abordée, l'existence de certains intermédiaires réactionnels a également été discutée. Les activités biologiques anti-tumorale, anti-bactérienne ou anti-microbienne de ces composés ont été évaluées [15-19]. Certains des composés synthétisés ont montré un réel potentiel et sont actuellement développés au sein de notre laboratoire.

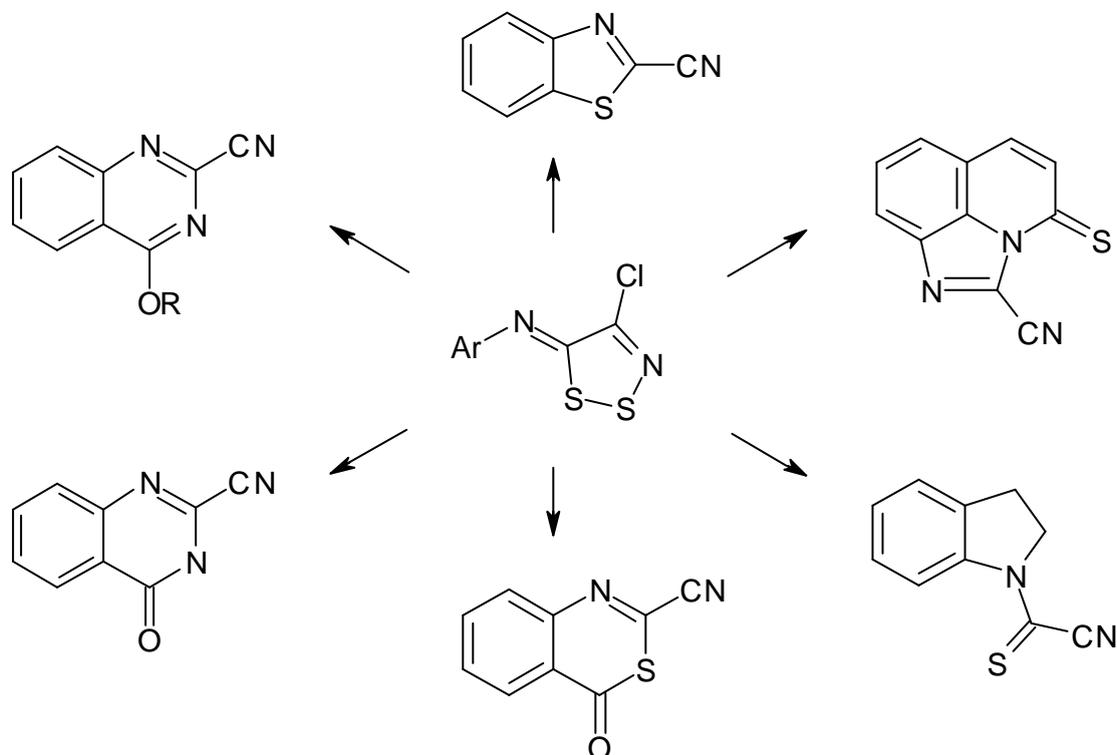


Schéma 12.

## REFERENCES

- [1] Appel R.; Janssen H.; Siray M.; Knoch S.: Syntheses und reaktionen des 4,5-dichlor-1,2,3-dithiazolium chlorids. *Chemische Berichte*, **1985**, 118, 1632.
- [2] English, RF; Rakitin, O.A; Rees, C.W.; Vlasova, O.A.: Conversion of imino-1,2,3-dithiazoles into 2-cyanobenzothiazoles, cyanoimidoyl chlorides and diatomic sulfur. *Journal of Chemical Society, Perkin Transaction 1*, **1997**, 201.
- [3] Besson, T.; Rees, C.W.: Some chemistry of 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium chloride and its derivatives. *Journal of Chemical Society, Perkin Transaction 1*, **1995**, 1659.
- [4] L'existence de soufre diatomique a été montrée lors de la synthèse de benzimidazoles à partir de diaminobenzènes. Rakitin, O.A; Rees, C.W. :Vlasova, O.A. : Direct synthesis of 2-cyanobenzimidazoles and the generation of S<sub>2</sub>. *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37, 4589.
- [5] Konstantinova, L.S.; Rakitin, O.A.: New route to 2-cyanobenzimidazoles. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 9639.
- [6] Besson, T.; Kumaraswamy, E.; Rees, C.W.: 1,2,3-Dithiazoles and new routes to benz-3,1-oxazin-4-ones, benzo-3,1-thiazin-4-ones, and *N*-arylcyanothioformamides. *Journal of Chemical Society, Perkin Transaction 1*, **1995**, 2097.
- [7] Besson, T.; Guillaumet, G.; Lamazzi, C.; Rees, C.W.: Synthesis of 3,1-benzoxazines, 3,1-benzothiazines and 3,1-benzodiazepines *via N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles. *Synlett*, **1997**, 704.
- [8] Besson, T.; Rees, C.W.: A new route to 4-alkoxyquinazoline-2-carbonitrile. *Journal of Chemical Society, Perkin Transaction 1*, **1996**, 2857.
- [9] Besson T.; Dozias M. J.; Guillard J.; Jacquault, P.; Legoy, M.D.; Rees C.W.: Microwave irradiation in the presence of solvent : expeditious routes to 4-alkoxyquinazoline-2-carbonitriles and thiocarbamates *via N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 6475.
- [10] Besson, T.; Guillaumet, G.; Lamazzi, C.; Rees, C.W.; Thiéry, V.: *N*-(Cyanothioformyl)indoline; a new indoline ring forming reaction. *Journal of Chemical Society, Perkin Transaction 1*, **1998**, 4057.
- [11] Bénateau, V.; Besson, T.; Rees, C.W.: Rapid synthesis of 2-cyanobenzothiazoles from *N*-aryliminodithiazoles under microwave irradiation. *Synthetic Communications*, **1997**, 27, 2275.
- [12] Guillard, J.; Besson, T.: Synthesis of novel dioxinobenzothiazole derivatives. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 5139.
- [13] Besson, T.; Dozias M. J.; Guillard, J.; Rees C.W.: New route to 2-cyanobenzothiazoles *via N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles. *Journal of Chemical Society, Perkin Transaction 1*, **1998**, 3925.
- [14] Besson, T.; Rees C.W., Roe, D.G.; Thiéry, V.: Imidazoquinolinethiones from 8-aminoquinolines by a novel *peri*-participation. *Journal of Chemical Society, Perkin Transaction 1*, **2000**, 555.
- [15] Lamazzi, C.; Léonce, S.; Pfeiffer, B.; Renard, P., Guillaumet, G.; Rees, C. W.; Besson, T.: Expeditious synthesis and cytotoxic activity of new cyano-Indolo[3,2-*c*]quinolines and benzimidazo[1,2-*c*]quinazolines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2000**, 10, 2183.

- [16] Bénéteau, V.; Besson, T.; Guillard, J.; Leonce, S.; Pfeiffer, B.: Synthesis and *in vitro* antitumour evaluation of benzothiazole-2-carbonitrile derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **1999**, 34, 1053.
- [17] Thiéry, V.; Rees, C. W.; Besson, T.; Cottenceau, G.; Pons, A. M.: Antimicrobial activity of novel *N*-quinolinyl and *N*-naphthylimino-1,2,3-dithiazoles . *European Journal of Medicinal Chemistry*, **1998**, 33, 149.
- [18] Thiéry, V.; Bénéteau, V.; Guillard, J.; Lamazzi, C.; Besson, T.; Cottenceau, G.; Pons, A. M.: Antimicrobial activity of novel *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles. *Pharmaceutical and Pharmacology. Communications*, **1998**, 4, 39.
- [19] Cottenceau, G.; Besson, T.; Gautier, V.; Rees, C. W.; Pons A. M.: Antibacterial evaluation of novel *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles and *N*-arylthioformamides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **1996**, 6, 529.

---

---

Received: 11.15.2002