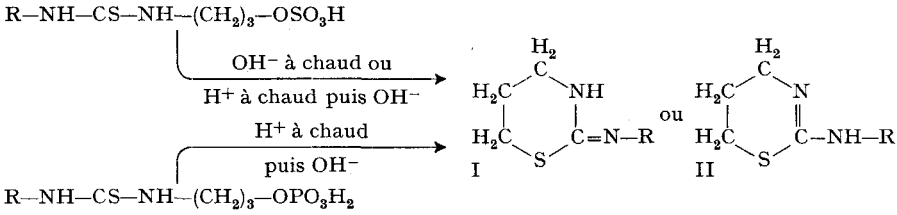
40. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXXII [1]

Aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)amino-2-tétrahydro-*m*-thiazines ou aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)amino-2-dihydro-Δ^2-*m*-thiazines et dérivés

par **Emile Cherbuliez**[1]), **Br. Baehler, O. Espejo**[1]), **H. Jindra, B. Willhalm**[2]) et **J. Rabinowitz**[1])

(21 XI 66)

La scission soit des monoesters aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)-thiocarbamylamino-3-propyl-1-sulfuriques R–NH–CS–NH–$(CH_2)_3$–OSO_3H en milieu acide ou alcalin [2], soit des monoesters phosphoriques correspondants R–NH–CS–NH–$(CH_2)_3$–OPO_3H_2 en milieu acide [1] conduit à des hydrothiazines substituées qui doivent être ou bien des aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)imino-2-tétrahydro-*m*-thiazines (I) ou bien des aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)amino-2-dihydro-Δ^2-*m*-thiazines (II). Ces hydrothiazines sont identiques aux dérivés résultant de la cyclisation, en milieu HCl concentré à chaud, des thio-urées engendrées par réaction entre amino-3-propanol-1 et isothiocyanate d'aryle, d'aralcoyle ou d'alcoyle. Les dérivés des types resp. I et II se distinguent les uns des autres par la position de la double liaison – exocyclique pour I et endocyclique pour II.



Pour distinguer entre ces structures I et II, nous avons eu recours aux méthodes spectroscopiques et particulièrement à la RMN. qui nous avait permis de résoudre un problème analogue dans la série des dérivés hétérocycliques pentagonaux où il s'agissait de produits qui étaient ou bien des dérivés thiazolidiniques III ou bien thiazoliniques IV [3]:

En comparant les spectres de RMN. de ces substances du type III ou IV à ceux de substances modèles à double liaison de position certaine – soit endocyclique soit exocyclique – nous avions pu montrer que la forme thiazolinique IV (C=N endocyclique) était la plus stable, que R fût aromatique, araliphatique ou aliphatique, et ceci dans tous les cas étudiés [3] [4].

---

[1]) Adresse actuelle: Pavillon des Isotopes, 1211 Genève 4.

[2]) Adresse: c/o Firmenich & Cie, 1211 Genève 8.

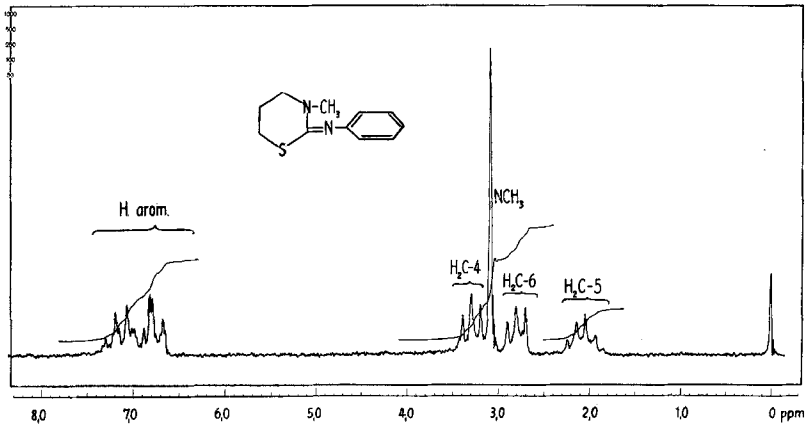


Fig. 1a: Substance de référence du type I

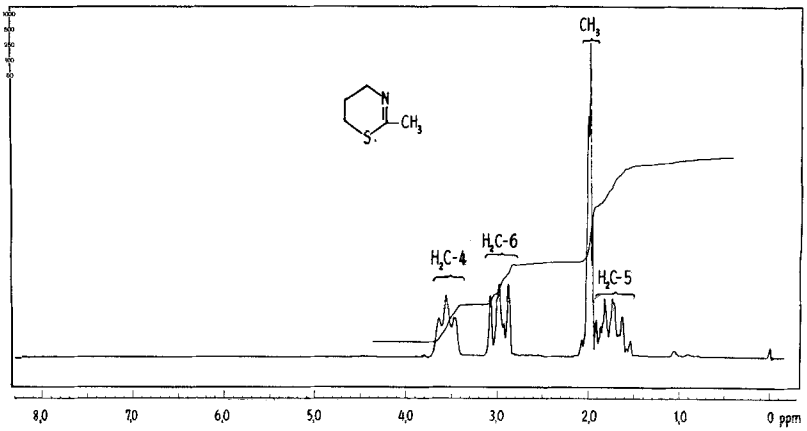


Fig. 1b: Substance de référence du type II

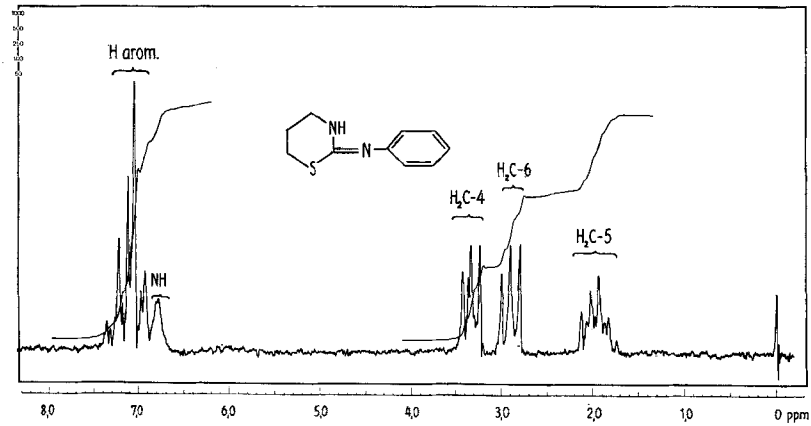


Fig. 1c: Substance de type I

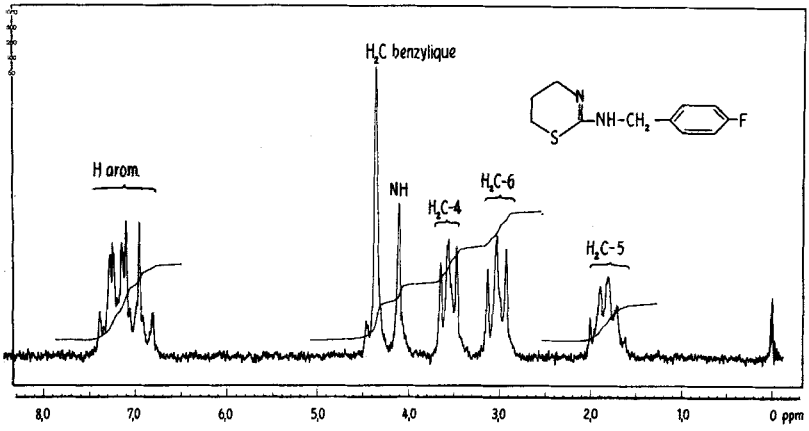


Fig. 1d: Substance de type II

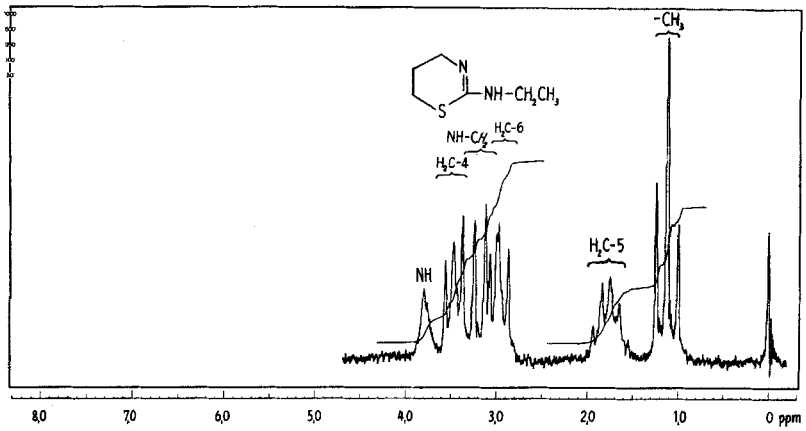
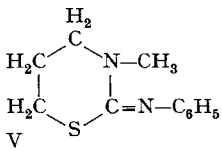


Fig. 1e: Substance de type II

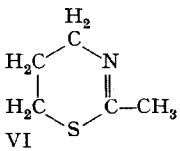
Fig. 1. *Spectres de RMN. des substances de référence V* (dans $CDCl_3$) (fig. 1a) *et VI* (dans CCl_4) (fig. 1b) *et de 3 substances* (fig. 1c–1e) *de type I ou II avec* $R = C_6H_5$ (dans $CDCl_3$), R = p*F*–C_6H_4–CH_2 (dans $CDCl_3$) *et* $R = C_2H_5$ dans CCl_4)

Référence interne: tétraméthylsilane

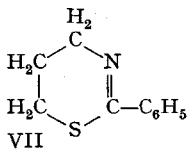
Nous avons préparé les dérivés thiaziniques (I ou II) avec R = C_6H_5, *p*F–C_6H_4, *p*Br-C_6H_4, *p*F-$C_6H_4CH_2$, C_2H_5 et C_4H_9, ainsi que les produits de référence à position connue de la double liaison suivants: à double liaison C=N exocyclique, la méthyl-3-phénylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazine (V); à double liaison C=N endocyclique, les méthyl-2 et phényl-2-dihydro-Δ^2-*m*-thiazines (resp. VI et VII).



V



VI



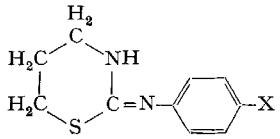
VII

Le dérivé V a déjà été décrit par TIŠLER [5] qui l'a obtenu par méthylation d'un corps considéré comme étant la phénylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazine; toutefois, afin d'être sûrs de la structure à double liaison exocyclique, nous avons préparé V par une voie ne laissant aucun doute sur ce point: réaction du méthylamino-3-propanol-1 avec l'isothiocyanate de phényle, et cyclisation en milieu acide de la thio-urée obtenue:

$$HO(CH_2)_3\text{-}NHCH_3 + C_6H_5NCS \rightarrow HO(CH_2)_3\text{-}N(CH_3)\text{-}CS\text{-}NH\text{-}C_6H_5 \xrightarrow[\text{puis } OH^-]{H^+ \text{ à chaud}} V + H_2O.$$

La comparaison des spectres de RMN. des dérivés thiaziniques I ou II (?) obtenus par scission cyclisante des monoesters sulfuriques et phosphoriques mentionnés tout au début, ou par la voie classique, à ceux des produits de référence permet d'aboutir aux conclusions suivantes: lorsque R est un reste aromatique (C_6H_5, *p*F–C_6H_4, *p*Br–C_6H_4), on a une structure tétrahydro-*m*-thiazinique I (double liaison C=N exocyclique), et lorsque R est un reste araliphatique (*p*F–$C_6H_4CH_2$) ou aliphatique (C_2H_5, C_4H_9), on a une structure dihydro-Δ^2-*m*-thiazinique (C=N endocyclique). On pourrait expliquer ceci par le fait que lorsque R est un reste aromatique, la structure I (C=N exocyclique) est stabilisée par résonance:

Type I avec R = *p*X—C_6H_4— (X = H, Br ou F)



Les spectres sur lesquels cette comparaison a été établie ont été pris dans le deutérochloroforme (ou CCl_4) avec le tétraméthylsilane comme référence interne (*cf.* tableau 5 et fig. 1).

Pour corroborer ces résultats, nous avons encore pris les spectres de RMN. de ces substances dans l'hexadeutéro-diméthylsulfoxyde et dans l'acide trifluoracétique, dans l'espoir de voir apparaître le couplage du groupe NH avec le groupe CH_2 voisin, ce qui confirmerait en même temps la position de la double liaison C=N (*cf.* tableau 6). Dans le cas du dérivé avec R = *p*F–$C_6H_4CH_2$–, le signal du CH_2 benzylique est effectivement dédoublé (dans l'acide trifluoracétique comme solvant) avec J = 5,5 cps, ce qui prouve bien que la double liaison C=N est endocyclique (*cf.* fig. 2). De plus,

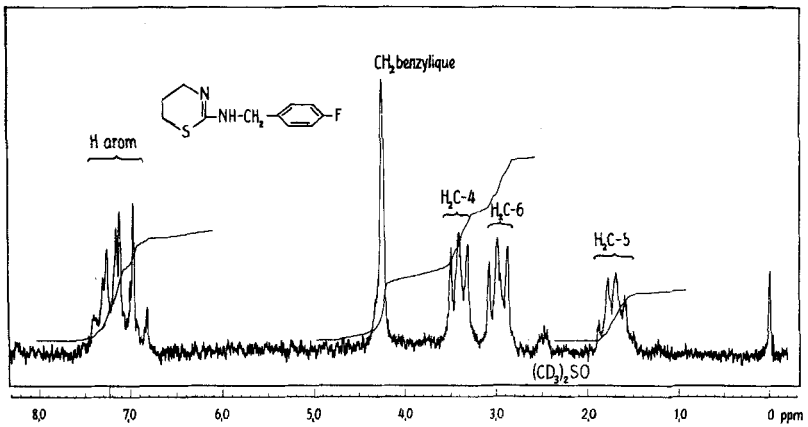


Fig. 2a

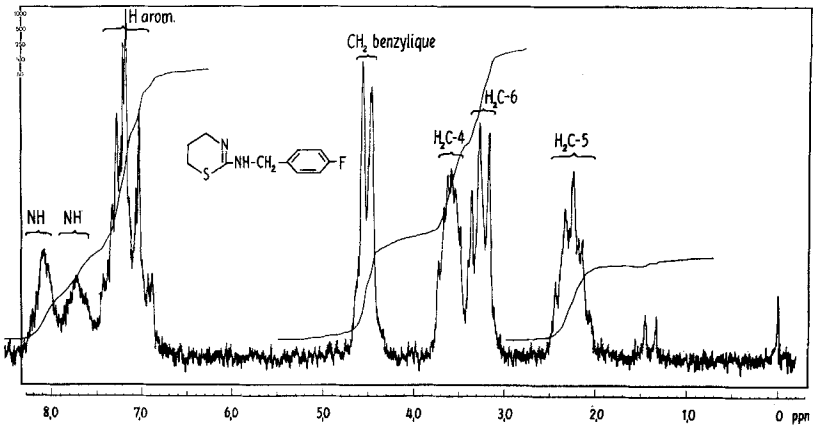


Fig. 2b

Fig. 2. *Spectres de RMN. de la* p-*fluorobenzylamino-2-dihydro-*Δ^2-m-*thiazine*
a) dans $(CD_3)_2SO$; b) dans CF_3COOH
Référence interne: tétraméthylsilane

lorsque R = aralcoyle ou alcoyle, on trouve toujours, dans l'acide trifluoracétique, deux signaux correspondants à 2 H fixés sur l'atome (ou les atomes) d'azote salifié(s), alors qu'avec R = reste aromatique, on trouve un signal correspondant à 1 seul H sur l'azote salifié (*cf.* fig. 3 et tableau 6). La différence de basicité de ces amines avec R = resp. alcoyle ou aralcoyle, et aryle apparaît également dans les spectres dans $CDCl_3$ ou dans CCl_4, le signal du proton correspondant à NH a un δ de 3,8 à 4,2 ppm dans le premier cas (R = alcoyle ou aralcoyle) et de 6,8 à 7,3 ppm dans le second (R = aryle).

La fig. 4 représente les spectres d'absorption IR. d'un composé avec R = aryle, d'un composé avec R = aralcoyle et d'un composé avec R = alcoyle. Les différences dans la position des bandes resp. C=N et NH nous apparaissent comme étant moins significatives que celles qu'on note dans les spectres de RMN. C'est la RMN. qui nous semble être ici la méthode la plus sûre pour résoudre les problèmes en question.

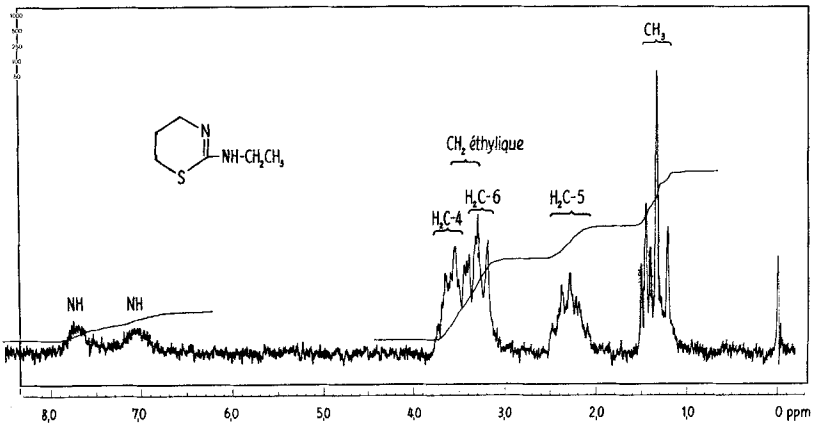


Fig. 3a

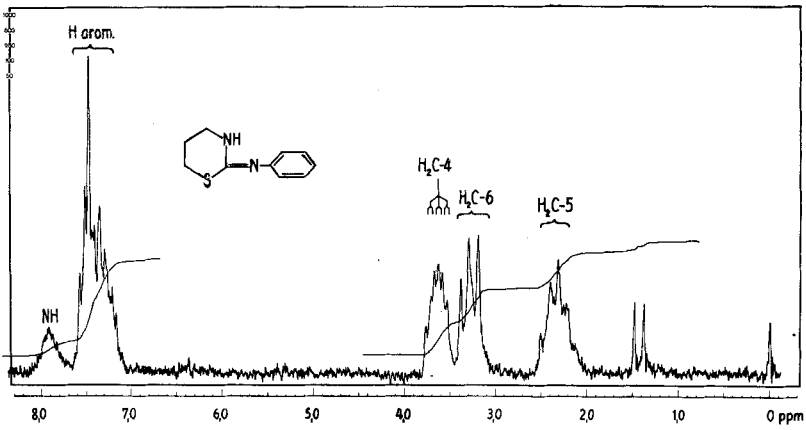


Fig. 3b

Fig. 3. *Spectres de RMN. de l'éthylamino-2-dihydro-Δ^2-*m*-thiazine et de la phénylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazine dans CF_3COOH*

Référence interne: tétraméthylsilane

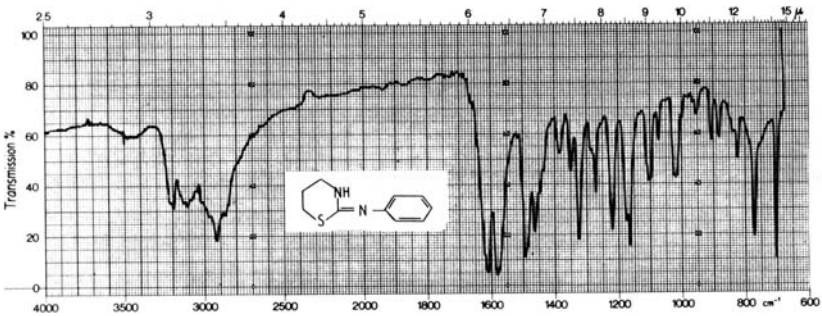


Fig. 4a

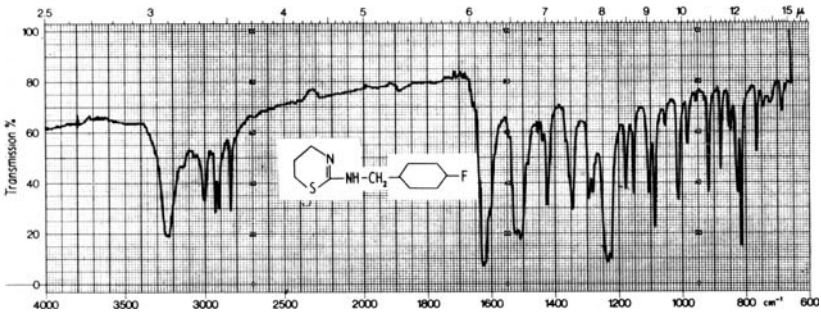


Fig. 4b

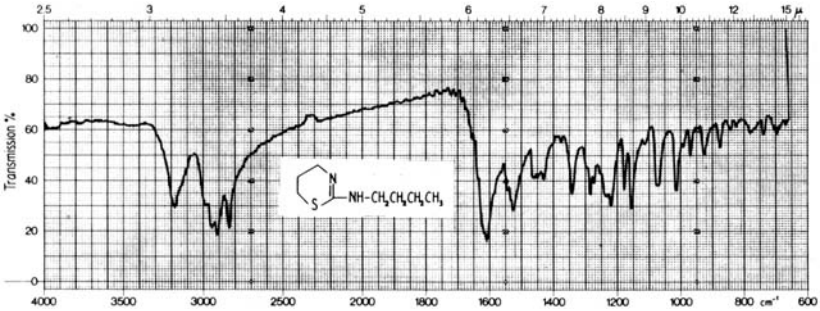
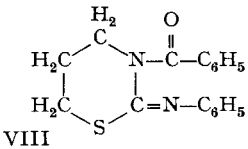


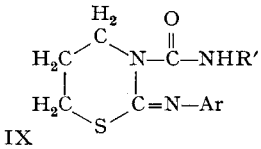
Fig. 4c

Fig. 4. *Spectres IR.* (dans KBr) *de I avec R* = C_6H_5, *de II avec R* = p*F*–C_6H_4–CH_2 *et* C_4H_9

Nous avons également préparé des dérivés acylés (benzoylé VIII et carbamylés IX) des arylamino-2-tétrahydro-*m*-thiazines (I) en les faisant réagir avec le chlorure de banzoyle et avec divers isocyanates R′–N=C=O. Leur structure resp. VIII et IX a été confirmée par la RMN. (*cf.* tableau 10).



VIII



IX

Appliquée aux composés du type II (R = aralcoyle ou alcoyle; C=N endocyclique), cette réaction n'a pas permis d'isoler des produits purs.

Partie expérimentale

1. *Préparation des arylimino-2-tétrahydro*-m-*thiazines* (*I*) *ou aralcoyl*(*ou alcoyl*)*amino-2-dihydro-*Δ^2-m-*thiazines* (*II*).

1.1. *Aryl*(*ou aralcoyl ou alcoyl*)*thiocarbamylamino-3-propanol-1* R–NH–CS–NH–$(CH_2)_3OH$. Dans un ballon contenant 1,5 g (0,02 mole) d'amino-3-propanol-1 en solution dans 15 ml d'acétone anhydre ou 40 ml d'éther anhydre, on introduit petit à petit, sous agitation, 0,02 à 0,022 mole d'isothiocyanate d'aryle, d'aralcoyle ou d'alcoyle en solution dans quelques ml d'acétone ou d'éther anhydre (il se produit un léger échauffement). L'addition terminée, on chauffe le tout 2 à 4 h à 40–50°, ou à reflux lorsqu'on utilise l'éther comme solvant. Dans ce dernier cas, la thio-urée formée cristallise directement; après refroidissement, on filtre, lave le précipité à l'éther et le sèche sous vide sur P_2O_5. Lorsqu'on utilise l'acétone comme solvant, on ajoute après refroidissement 2 à 4 vol. d'éther de pétrole; au bout de quelques minutes, la thio-urée précipite. On filtre, lave à l'éther de pétrole et sèche sous vide. Rdt: 77 à 97%. Les aryl(aralcoyl ou alcoyl)thiocarbamyl-amino-3-propanols-1 (thio-urées) obtenues ainsi sont d'emblée purs. Les conditions de travail et les rendements obtenus figurent dans le tableau 1, et les résultats analytiques, dans le tableau 2.

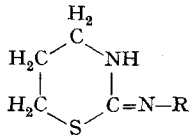
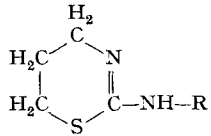
1.2. *Cyclisation des thio-urées R-NH-CS-NH-*$(CH_2)_3OH$: *tétrahydro*-m-*thiazines I ou dihydro-*Δ^2-m-*thiazines II*. On introduit 0,015 à 0,020 mole de la thio-urée dans 10 ml HCl 6 N et chauffe le tout 1 nuit à reflux. Après refroidissement, on alcalinise tout en refroidissant, au moyen de NaOH conc. Le dérivé cyclique précipite, on filtre, lave à l'eau et cristallise le produit dans un solvant approprié. Rdts: 49 à 95%. Dans le cas du dérivé avec R = *p*F–$C_6H_4CH_2$–, la solution, après alcalinisation, prend un aspect laiteux. On l'extrait plusieurs fois au chloroforme et évapore la solution chloroformique à sec sous vide. Le résidu huileux se solidifie après un séjour dans un bain à −10 ou −20°, et on le recristallise dans l'hexane.

Tableau 1. *Thio-urées R–NH–CS–NH–$(CH_2)_3$OH obtenues par réaction entre isothiocyanates d'aryle, d'aralcoyle ou d'alcoyle R–N=C=S et amino-3-propanol-1*

H_2N–$CH_2CH_2CH_2$–OH		R–N=C=S			Solvant	Température et durée de réaction		Thio-urée obtenue R–NH–CS–NH–$(CH_2)_3$–OH			
g	(mole)	R	g	(mole)		°C	h	g	rdt %	F. °C	Solvant de cristallisation
1,5	(0,02)	*p*F-C_6H_4	3,1	(0,02)	éther	à reflux	3	3,95	86	115,5	cristallise dans l'éther
1,9	(0,025)	*p*Br-C_6H_4	5,4	(0,025)	éther	à reflux	2	5,85	83	105	cristallise dans l'éther
1,5	(0,02)	*p*F-$C_6H_4CH_2$	3,3	(0,02)	éther	à reflux	4	3,7	77	117,5	cristallise dans l'éther
1,5	(0,02)	C_2H_5	1,9	(0,022)	acétone	40–50	3	3,0	92	74–76	acétone + éther de pétrole
1,5	(0,02)	C_4H_9	2,5	(0,022)	acétone	40–50	3	3,0	79	79–81	acétone + éther de pétrole

Tableau 2. *Analyses des thio-urées R–NH–CS–NH–$(CH_2)_3$OH du tableau 1*

R–NH–CS–NH–$(CH_2)_3$OH R	Formule brute	P.M.	Analyses									
			$C_{calc.}$ %	$C_{tr.}$ %	$H_{calc.}$ %	$H_{tr.}$ %	$N_{calc.}$ %	$N_{tr.}$ %	$Hal_{calc.}$ %	$Hal_{tr.}$ %	$S_{calc.}$ %	$S_{tr.}$ %
*p*F-C_6H_4	$C_{10}H_{13}ON_2FS$	228	52,7	52,9	5,70	5,73	12,3	12,2	8,3	8,3	14,0	14,2
Br-C_6H_4	$C_{10}H_{13}ON_2BrS$	289	41,6	41,7	4,50	4,45	9,7	9,6	27,6	27,3	11,1	11,0
*p*F-$C_6H_4CH_2$	$C_{11}H_{15}ON_2FS$	242					11,6	11,7	7,8	7,7	13,2	13,4
C_2H_5	$C_6H_{14}ON_2S$	162					17,3	16,7			19,8	19,6
C_4H_9	$C_8H_{18}ON_2S$	190					14,7	14,0			16,8	16,5

Tableau 3. *Arylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazines*  *ou aralcoyl(ou alcoyl)amino-2-dihydro-Δ^2-*m*-thiazines* 

obtenues par cyclisation acide des thio-urées R–NH–CS–NH–$(CH_2)_3OH$ du tableau 1

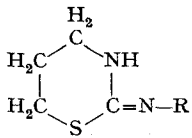
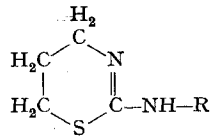
Thio-urée de départ			Dérivé obtenu		 ou 		Solvant de cristallisation
R	g	(mole)	g	%	F. °C	C=N exo- ou endo-cyclique	
pF-C_6H_4	3,85	(0,017)	3,4	95	122–123	exo	CCl_4
pBr-C_6H_4	5,8	(0,02)	4,4	82	159–160	exo	méthanol-eau, ou CCl_4
pF-$C_6H_4CH_2$	3,84	(0,015)	1,7	50	72–73	endo	hexane
C_2H_5	3,0	(0,0185)	1,5	52	70–71	endo	éther de pétrole
C_4H_9	3,0	(0,0158)	2,0	58	66–67	endo	éther de pétrole

Tableau 4. *Analyses des arylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazines et aralcoyl(ou alcoyl)amino-2-dihydro-Δ^2-*m*-thiazines du tableau 3*

R	Formule brute	P.M.	Analyses									
			$C_{calc.}$ %	$C_{tr.}$ %	$H_{calc.}$ %	$H_{tr.}$ %	$N_{calc.}$ %	$N_{tr.}$ %	$Hal_{calc.}$ %	$Hal_{tr.}$ %	$S_{calc.}$ %	$S_{tr.}$ %
pF-C_6H_4	$C_{10}H_{11}N_2FS$	210	57,2	57,2	5,24	5,32	13,3	13,2	9,1	9,2	15,2	15,3
pBr-C_6H_4	$C_{10}H_{11}N_2BrS$	271	44,4	44,5	4,07	4,20	10,3	10,5	29,4	29,2	11,8	12,1
pF-$C_6H_4CH_2$	$C_{11}H_{13}N_2FS$	224					12,5	12,4	8,5	8,3	14,3	14,6
C_2H_5	$C_6H_{12}N_2S$	144					19,4	19,3			22,2	22,1
C_4H_9	$C_8H_{16}N_2S$	172					16,3	16,3			18,6	19,2

Tableau 5. *Spectres de RMN. des arylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazines et des aralcoyl(ou alcoyl)amino-2-dihydro-Δ^2-*m*-thiazines du tableau 3, ainsi que des produits de référence, dans CCl_4 ou $CDCl_3$*

(avec le tétraméthylsilane comme référence interne, δ en ppm, J en cps, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, *qui* = quintuplet, m = multiplet)

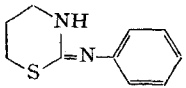
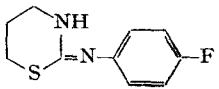
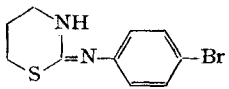
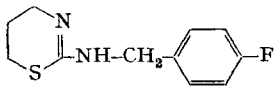
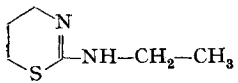
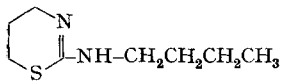
Produit	Solvant	H_2C-4 δ	J	H_2C-5 δ	J	H_2C-6 δ	J	NH δ	Autres H
	$CDCl_3$	3,28 t	5,5	2,04 *qui*	6	2,80 t	6		N-CH_3 $\delta = 3{,}10$ s; 5H arom., $\delta = 6{,}68$ à 7,35 m
	CCl_4	3,84 t	5,5	1,80 *qui*	6	3,05 t	6		2H arom., m centré à $\delta = 7{,}70$; 3H arom., m centré à $\delta = 7{,}27$
	CCl_4	3,57 t[a])	5,5	1,72 *qui*	6	2,97 t	6		-CH_3 $\delta = 1{,}98$ t, $J = 1{,}5$ (couple avec H_2C-4)
	$CDCl_3$	3,34 t	5,5	1,94 *qui*	6	2,91 t	6	6,80 s	5H arom. $\delta = 6{,}90$ à 7,40 m
	$CDCl_3$	3,34 t	5,5	1,97 *qui*	6	2,92 t	6	7,28 s	2H arom. $\delta = 6{,}87$; 2H arom. $\delta = 6{,}99$
	$CDCl_3$	3,35 t	5,5	1,98 *qui*	6	2,93 t	6	6,77 s	4H arom. A_2B_2, A_2 $\delta = 6{,}88$ d, $J = 9$; B_2 $\delta = 7{,}34$ d, $J = 9$
	$CDCl_3$	3,57 t	5,5	1,80 *qui*	6	3,03 t	6	4,10 s	F-C_6H_4-CH_2 $\delta = 4{,}36$ s; 4H arom. $\delta = 6{,}80$ à 7,35 m
	CCl_4	3,47 t	5,5	1,75 *qui*	6	2,99 t	6	3,80 s	-NH-CH_2 $\delta = 3{,}18$ q, $J = 7{,}5$; -CH_3 $\delta = 1{,}11$ t, $J = 7{,}5$
	CCl_4	3,47 t	5,5	1,74 *qui*	6	2,97 t	6	3,90 s	-NH-CH_2 $\delta = 3{,}13$ t, $J = 6{,}5$; -CH_2CH_2-CH_3, m centré à $\delta = 1{,}41$; -CH_3 $\delta = 0{,}93$ t, $J = 6{,}0$

[a]) Triplet élargi: couplage homo-allylique transoïde avec CH_3, $J_{H_3C-H_2C(-4)} = 1{,}5$, comme dans le cas de la méthyl-2-Δ^2-thiazoline [3].

Tableau 6. *Spectres de RMN. des arylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazines et des aralcoyl(ou alcoyl)amino-2-dihydro-*Δ^2*-*m*-thiazines du tableau 3*

A) dans $(CD_3)_2SO$; B) dans CF_3COOH

(avec le tétraméthylsilane comme référence interne, δ en ppm, J en cps, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, *qui* = quintuplet, m = multiplet)

Produit	Solvant	H_2C-4 δ	J	H_2C-5 δ	J	H_2C-6 δ	J	NH δ	Autres H
	A	3,48 t	5,5	1,80 *qui*	6,0	2,99 t	6,0		5H arom. δ = 6,7 à 7,4 m
	B	3,65 $t \times d$	5,5; 3,0	2,32 *qui*	6,0	3,29 t	6,0	(1H) 7,9	5H arom. δ = 7,1 à 7,6 m
	A	3,47 t	5,5	1,85 *qui*	6,0	3,03 t	6,0		4H arom. δ = 6,7 à 7,4 m
	B	3,68 $t \times d$	5,5; 3,0	2,33 *qui*	6,0	3,29 t	6,0	(1H) 8,0	4H arom. δ = 7,0 à 7,4 m
	A	3,48 t	5,5	1,83 *qui*	6,0	3,03 t	6,0		4H arom. δ = 7,26 s
	B	3,68 $t \times d$	5,5; 3,0	2,32 *qui*	6,0	3,29 t	6,0	(1H) 8,1	4H arom. A_2B_2, A_2 δ = 7,15 d, J = 9,0; B_2 δ = 7,65 d, J = 9,0
	A	3,40 t	5,5	1,68 *qui*	6,0	2,97 t	6,0		CH_2 benzylique δ = 4,25 s; 4H arom. δ = 6,8 à 7,4 m
	B	3,60 $t \times d$	5,5; 3,0	2,25 *qui*	6,0	3,27 t	6,0	(1H) 7,7; (1H) 8,1	CH_2 benzylique δ = 4,52 d, J = 5,5; 4H arom. δ = 6,9 à 7,4 m
	A	3,41 t	5,5	1,68 *qui*	6,0	2,97 t	6,0	5,0[a])	NH–CH_2 δ = 3,07 q, J = 7,0; CH_3 δ = 1,02 t, J = 7,0
	B	3,62 $t \times d$	5,5; 3,0	2,28 *qui*	6,0	3,29 t	6,0	(1H) 7,0; (1H) 7,7	NH–CH_2 δ = 3,48 env. $q \times d$[b]), J = 7,3 et 6,0; CH_3 δ = 1,33 t, J = 7,3
	A	3,41 t	5,5	1,68 *qui*	6,0	2,97 t	6,0	4,8[a])	NH–CH_2 δ = 3,04 t, J = 6,5; $CH_2CH_2CH_3$, m centré à δ = 1,36; CH_3 δ = 0,89 t, J = 6,0
	B	3,60 $t \times d$	5,5; 3,0	2,26 *qui*	6,0	3,27 t	6,0	(1H) 7,1; (1H) 7,7	NH–CH_2 δ = 3,34 q[b]), J = 6,3; $CH_2CH_2CH_3$ δ = 1,10 à 1,90 m; CH_3 δ = 0,97 t, J = 6,0

[a]) Signaux assez étendus

[b]) δ: valeurs probables, car dans cette région du spectre de nombreux signaux se recouvrent

Les produits cycliques des types I et II qui sont nouveaux, figurent dans le tableau 3, et les résultats analytiques, dans le tableau 4.

Nous avons également préparé par ce procédé la phénylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazine déjà connue [5].

Spectres de RMN.: *cf.* fig. 1–3 et tableaux 5 et 6. – Spectres *IR.* cf. fig. 4.

2. *Préparation des produits de référence V, VI et VII.*

2.1. *Méthyl-3-phénylimino-2-tétrahydro*-m-*thiazine* (*V*). – 2.1.1. *Méthylamino-3-propanol-1.* Comme la réaction entre amino-3-propanol-1 et iodure de méthyle conduit à un mélange du produit de départ, du dérivé monométhylé désiré et du dérivé diméthylé à l'azote, nous avons d'abord mis au point la séparation chromatographique analytique de ces trois amino-alcools, pour pouvoir vérifier la composition de chaque fraction du distillat du mélange, ce qui nous a permis d'obtenir par fractionnement répété un produit pur.

a) *Chromatographie sur couche mince d'alumine* FLUKA (prises d'environ 20 μg; migration du front sur 10 cm; révélation aux vapeurs d'iode). Le mélange acétone-heptane 1:1 utilisé par MISTRYNKOV [6] pour la chromatographie d'amines sur alumine n'est pas utilisable dans notre cas parce que les amines en question ne migrent pas, alors que dans le solvant C_2H_5OH–NH_3 25% 3:2 proposé également par MISTRYNKOV, les Rf sont presque identiques. Ce procédé a été abandonné.

b) *Chromatographie sur couche mince de cellulose MN 300* (même technique que sous a), résultats: *cf.* tableau 7). Mélanges utilisés:

A = CH_3COOH, *n*-C_4H_9OH, H_2O	3:38:9
B = CH_3COOH, pyridine, $CH_3COOC_2H_5$, H_2O	8:42:25:25
C = *n*-C_4H_9OH, NH_3 0,1	1:1 (phase supérieure)
D = *n*-C_4H_9OH, NH_3 2N	1:1 (phase supérieure)
E = *n*-C_4H_9OH, NH_3 1N	1:1 (phase supérieure)

Tableau 7. *Rf* (× *100*) *d'amino-3-propanols-1, N-méthylés ou non*

Amino-alcool	Solvant				
	A	*B*	*C*	*D*	*E*
amino-3-propanol-1	27	50	29	47	38
méthylamino-3-propanol-1	—	—	—	71	61
diméthylamino-3-propanol-1	30	56	68	90	87

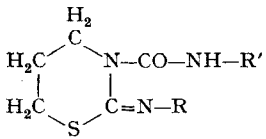
Les mélanges *A*, *B* et *C*, appliqués par ZIMMERMANN & COSMATOS [7] à la chromatographie sur papier, donnent de mauvais résultats ici: traînées et diffusion. Par contre, *D* et surtout *E* permettent une séparation efficace par suite de l'écart considérable entre les Rf et de la netteté des taches.

c) *Chromatographie ascendante sur papier* WHATMAN *No 1* (prises de 50 μg; solvants *C* et *E* (*cf.* sous a); migration du front sur 10 cm; révélation aux vapeurs d'iode): pour les amino-3-propanols resp. non méthylé, monométhylé et diméthylé, les Rf (multipliés par 100) sont, dans l'ordre, pour *C* 22–44–75 et pour *E* 35–62–84. Le mélange *E* donne des taches particulièrement nettes et compactes.

d) *Mode opératoire.* A une solution de 27,5 g (0,37 mole) d'amino-3-propanol-1 dans 100 ml de méthanol, on ajoute petit à petit, tout en refroidissant, 48 g (0,335 mole) d'iodure de méthyle, et chauffe ensuite 15 min. à reflux. On ajoute au mélange refroidi 335 ml de KOH alcoolique 1N, filtre le précipité de KI et concentre le filtrat sous vide dans un évaporateur rotatif (15 Torr; temp. du bain: 30–40°) de manière à éliminer la majeure partie de l'alcool. Il précipite encore un peu de KI. On filtre et distille le filtrat à la pression atmosphérique à travers une colonne VIGREUX de 22 cm, ce qui fournit les fractions suivantes:

A 1 Eb. < 78°	9,30 g	A 4 Eb. 167–170°	2,84 g
A 2 Eb. 78–100°	3,38 g	A 5 Eb. 170–175°	10,05 g
A 3 Eb. 163–167°	0,57 g	A 6 Eb. 175–180°	3,95 g

Tableau 8. *Aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)carbamyl-3-arylimino-2-tétrahydro*-m-*thiazines*



obtenues par réaction entre isocyanates d'aryle, d'aralcoyle ou d'alcoyle R'–N=C=O et arylimino-2-tétrahydro-m-*thiazines*

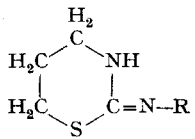
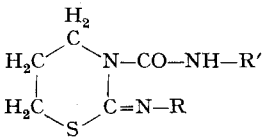
			R'–N=C=O			Température et durée de réaction (dans le dioxanne)		Produit obtenu 			
R	g	(mole)	R'	g	(mole)	°C	h	g	rdt %	F. °C	Solvant de cristallisation
C_6H_5	4,8	(0,025)	C_6H_5	3,0	(0,025)	à reflux	4	6,0	78	126–128	acétone ou acétone-eau
C_6H_5	4,8	(0,025)	$C_6H_5CH_2$	3,4	(0,025)	à reflux	24	5,05	62	90– 93	acétone
C_6H_5	4,8	(0,025)	C_4H_9	2,5	(0,025)	à reflux	4	4,55	63	52– 54	acétone-eau
*p*F-C_6H_4	2,1	(0,01)	C_6H_5	2,3	(0,02)	70	3	3,12	70	95,5– 96	éther + hexane
*p*Br-C_6H_4	1,9	(0,007)	C_6H_5	1,3	(0,011)	75	4	3,05	95	103	éther + hexane

Tableau 9. *Analyses des aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)carbamyl-3-arylimino-2-tétrahydro*-m-*thiazines du tableau 9*

R	R′	Formule brute	P. M.	Analyses $C_{calc.}$ %	$C_{tr.}$ %	$H_{calc.}$ %	$H_{tr.}$ %	$N_{calc.}$ %	$N_{tr.}$ %	$Hal_{calc.}$ %	$Hal_{tr.}$ %	$S_{calc.}$ %	$S_{tr.}$ %
C_6H_5	C_6H_5	$C_{17}H_{17}ON_3S$	311	65,7	65,7	5,47	5,67	13,5	13,4			10,3	10,3
C_6H_5	$C_6H_5CH_2$	$C_{18}H_{19}ON_3S$	325					12,9	12,8			9,9	10,0
C_6H_5	C_4H_9	$C_{15}H_{21}ON_3S$	291					14,4	13,9			11,0	11,1
*p*F-C_6H_4	C_6H_5	$C_{17}H_{16}ON_3FS$	329	62,0	62,0	4,87	4,83	12,8	12,7	5,8	5,7	9,7	9,8
*p*Br-C_6H_4	C_6H_5	$C_{17}H_{16}ON_3BrS$	390	52,5	52,4	4,10	4,13	10,8	10,8	20,3	20,4	8,2	8,3

Tableau 10. *Spectres de RMN. de deux arylimino-2-phénylcarbamyl-3-tétrahydro*-m-*thiazines et de la phénylimino-2-benzoyl-3-tétrahydro*-m-*thiazine* dans $CDCl_3$, avec le tétraméthylsilane comme référence interne (δ en ppm, J en cps, s = singlet, t = triplet, *qui* = quintuplet, m = multiplet

Substance	H_2C-4 δ	J	H_2C-5 δ	J	H_2C-6 δ	J	NH δ	H aromatiques nombre	δ
	4,09 *m*	6 a)	2,10 *qui* b)	7 a)	2,91 *t*	7	12,20 *s*	10	6,80 à 7,60 *m*
	4,11 *m*	6 a)	2,13 *qui* b)	6 a)	2,97 *t*	7	12,18 *s*	8	6,70 à 7,60 *m*
	3,99 *t*	6,5	2,17 *qui*	6,5	2,94 *t*	6,5		10	2H, *m* centré à 6,38 8H, *m* 6,80 à 7,70

a) Nous n'indiquons ici qu'une seule des constantes de couplage b) Ces systèmes sont en réalité plus complexes

La chromatographie sur papier ou sur couche mince de cellulose montre que les fractions A 4 et A 5 contiennent une forte proportion du dérivé monométhylé désiré; on les réunit pour les fractionner dans les mêmes conditions, ce qui donne:

B 1 Eb. 161–167° 2,24 g	B 4 Eb. 177–178° 3,68 g
B 2 Eb. 168–171° 0,37 g	B 5 Eb. 178–180° 1,10 g
B 3 Eb. 170–177° 3,50 g	

La chromatographie sur couche mince montre que B 3 et B 4 sont constitués principalement par du méthylamino-3-propanol-1, elles sont refractionnées ensemble et donnent: C 1, Eb. 170–175° 0,54 g; C 2, Eb. 175–176° 1,63 g; C 3, Eb. 176–176,5° 1,41 g (Lit. [8]: Eb. 175–177°).

Les fractions C 2 et C 3 représentent l'aminoalcool désiré pratiquement pur (chromatographie sur couche mince), soit 3,04 g (10,2% de la théorie) de produit.

Lorsqu'on utilise un excès d'iodure de méthyle (p. ex. 1,5 mole par mole d'amino-alcool), la séparation de l'amine secondaire est encore plus difficile, et celle-ci contient presque toujours une certaine proportion d'amine tertiaire.

2.1.2. *N-phénylthiocarbamyl-méthylamino-3-propanol-1* $C_6H_5NH–CS–N(CH_3)–(CH_2)_3OH$. Dans un ballon contenant 0,89 g (0,01 mole) de méthylamino-3-propanol-1 dissous dans 5 ml d'éthanol, on introduit petit à petit (échauffement!) une solution de 1,35 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de phényle dans 5 ml d'éthanol. Après 30 min. de repos, on chauffe 5 min. à reflux, laisse refroidir, filtre, évapore le filtrat à sec sous vide et reprend le résidu (masse pâteuse partiellement cristallisée) par l'acétate d'éthyle. On laisse la solution cristalliser par concentration, ce qui donne 228 mg d'un premier jet de cristaux blancs, F. 95–96°, représentant la thio-urée pure, puis 240 mg d'un second jet de cristaux jaunâtres, F. 87–94°. (L'évaporation de la liqueur-mère sous vide ne fournit qu'un produit incristallisable.) Rdt: 468 mg (21%) de thio-urée.

$C_{11}H_{16}ON_2S$ (224) Calc. N 12,5 S 14,3% Tr. N 12,6 S 14,6%

2.1.3. *Cyclisation de* $C_6H_5NH–CS–N(CH_3)–CH_2CH_2CH_2OH$ *en V.* 0,224 g (0,001 mole) de N-phénylthiocarbamyl-méthylamino-3-propanol-1 et 1 ml de HCl conc. sont chauffés 10 min. à reflux. Après refroidissement, on évapore à sec sous vide (élimination de HCl en excès), reprend le résidu par le minimum d'eau et alcalinise la solution par NaOH 2N pour précipiter la base cyclique V. On centrifuge, dissout le précipité dans un peu d'éthanol et précipite par addition d'eau 0,190 g (92%) de phénylimino-2-méthyl-3-tétrahydro-*m*-thiazine (V). F. 91–92°. Spectre de RMN.: *cf.* fig. 1 et tableau 5.

$C_{11}H_{14}N_2S$	Calc.	C 64,0	H 6,84	N 13,6	S 15,6%	PM. 206,3
	Tr.	,, 64,2	,, 6,75	,, 13,8	,, 15,5%	,, 210 (titr. acidimétr.)

2.2. *Méthyl-2-dihydro-Δ^2-*m*-thiazine (VI) et phényl-2-dihydro-Δ^2-*m*-thiazine (VII).* Selon Hamer & Rathbone [9] nous avons préparé VI par traitement de l'acétylamino-3-propanol-1, $CH_3CO–NH–(CH_2)_3OH$ (obtenu par N-acétylation de l'amino-3-propanol-1), par le pentasulfure de phosphore. Liquide, Eb. 171,5–177°/740 Torr. VII a été préparé par réaction entre thiobenzamide et chloro-3-bromo-1-propane. F. 43,5–44,5° (Lit. [10]: F. 44–45°). Spectres de RMN.: *cf.* fig. 1 et tableau 5.

3. *Benzoyl-3-phénylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazine (VIII) et aryl (ou aralcoyl ou alcoyl)carbamyl-3-arylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazines (IX).*

3.1. *Benzoyl-3-phénylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazine (VIII).* Dans un ballon tricol avec agitateur, réfrigérant à reflux et ampoule à robinet, on introduit 2,3 g (0,012 mole) de phénylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazine, 0,95 g (0,012 mole) de pyridine et 15 ml de dioxanne anhydre, puis goutte à goutte et sous bonne agitation une solution de 1,7 g (0,012 mole) de chlorure de benzoyle dans 5 ml de dioxanne anhydre. Ensuite, on porte le contenu du ballon à 40° et agite 5 h à cette température. Après refroidissement, on filtre le chlorhydrate de pyridine précipité, lave ce précipité avec un peu de dioxanne et évapore les liqueurs dioxanniques réunies à sec sous vide. On dissout le résidu dans du chloroforme, lave la solution avec une solution diluée de carbonate de sodium, puis à l'eau, évapore la phase organique à sec sous vide et redissout le résidu dans un peu de chloroforme. Par addition d'éther ou d'éther de pétrole, on obtient 1,3 g (38%) de VIII pur, F. 137–138°. Spectre de RMN.: *cf.* tableau 10.

$C_{17}H_{16}ON_2S$	Calc.	C 69,0	H 5,41	N 9,5	S 10,8%
(296)	Tr.	,, 69,0	,, 5,54	,, 9,5	,, 10,9%

3.2. *Aryl(ou aralcoyl ou alcoyl)carbamyl-3-arylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazines* (*IX*). A une solution de 0,025 mole d'arylimino-2-tétrahydro-*m*-thiazine dans 40 ml de dioxanne anhydre, on ajoute petit à petit et sous agitation 0,025 à 0,035 mole d'isocyanate dissous dans 30 ml de dioxanne. Ensuite, on chauffe le tout quelques heures à reflux. Après refroidissement, on évapore la solution à sec sous vide. Le résidu (selon les cas solide, pâteux ou huileux) fournit par recristallisation dans un solvant approprié les dérivés carbamylés IX avec un rendement de 62 à 95%. Le tableau 8 énumère les dérivés préparés et indique les conditions d'obtention et de purification, le tableau 9 contient les données analytiques correspondantes. Spectres de RMN.: *cf.* tableau 10.

Les auteurs remercient sincèrement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle, de l'aide accordée pour ce travail. Ils remercient également M. le Dr F. STUBER de cette même Maison, des discussions et suggestions utiles concernant les spectres de RMN.

SUMMARY

3-Aminopropanol reacts with aryl(or aralkyl or alkyl)isothiocyanates R–N=C=S to yield the corresponding thio-ureas R–NH–CS–NH–$(CH_2)_3OH$ which, refluxed with hydrochloric acid, are cyclized by elimination of water. The cyclization products are identical with the hydrothiazines resulting by elimination of sulfate or phosphate from the sulfuric or phosphoric monoesters of these thio-ureas. The resulting hydrothiazines are either 2-(R-imino)-tetrahydro-*m*-thiazines (I) or 2-(R-amino)-dihydro-Δ^2-*m*-thiazines (II). Their structure has been established by comparison of their spectra with those of model compounds in one of which the C=N double bond is certainly endocyclic (2-methyl-dihydro-Δ^2-*m*-thiazine), the other presenting an exocyclic C=N double bond (3-methyl-2-phenylimino-tetrahydro-*m*-thiazine). When R is an aryl group, the C=N double bond is exocyclic (structure I with >C=N–Ar), and one may presume that this structure is stabilized by resonance. When R is an aralkyl or an alkyl group, the C=N double bond is endocyclic (structure II). The nmr spectra were taken with three types of solvent: $CDCl_3$ or CCl_4; $(CD_3)_2SO$; CF_3COOH. In CF_3COOH solution the benzylic protons of the hydrothiazine with R = *p*F–$C_6H_4CH_2$– couple with NH ($J = 5{,}5$ cps) which confirms the endocyclic position of the C=N double bond in this case.

2-Arylimino-tetrahydro-*m*-thiazines treated with aryl(or aralkyl or alkyl)isocyanates R'–N=C=O yield the corresponding 3-aryl(or aralkyl or alkyl)-carbamoyl derivatives. 3-Benzoyl-2-phenylimino-tetrahydro-*m*-thiazine has been prepared by reacting benzoyl chloride with 2-phenylimino-tetrahydro-*m*-thiazine in the presence of a tertiary base. The structures of some of these products have also been established by nmr spectroscopy.

Laboratoires de Chimie organique
de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

[1] LXXIe Communication: Helv. *49*, 2608 (1966).
[2] E. CHERBULIEZ, H. JINDRA & J. RABINOWITZ, Helv. *49*, 1951 (1966).
[3] E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, S. JACCARD, H. JINDRA, G. WEBER, G. WYSS & J. RABINOWITZ, Helv. *49*, 807 (1966).
[4] E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, O. ESPEJO, S. JACCARD, H. JINDRA & J. RABINOWITZ, Helv. *49*, 2408 (1966).
[5] M. TIŠLER, Arch. Pharmaz. *293*, 621 (1960).
[6] E. A. MISTRYNKOV, J. Chromatogr. *9*, 314 (1962).
[7] H. K. ZIMMERMAN & A. COSMATOS, J. Chromatogr. *7*, 77 (1962).
[8] K. SCHLÖGL & R. SCHLÖGL, Mh. Chem. *95*, 922 (1964).
[9] F. M. HAMER & R. J. RATHBONE, J. chem. Soc. *1943*, 243.
[10] G. PINKUS, Ber. deutsch. chem. Ges. *26*, 1077 (1893).