

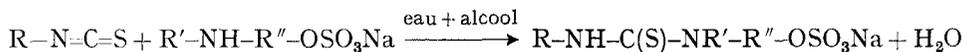
94. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXIV [1]

**Acides aminoalcoylsulfuriques et isothiocyanates:
N-thiocarbamylation sans ou
avec alcoylation cyclisante intramoléculaire**

par **Emile Cherbuliez, Br. Baehler, S. Jaccard, H. Jindra, G. Weber,
G. Wyss et J. Rabinowitz**

(6 XII 65)

A l'exception du colaminesulfate de sodium, les aminoalcoylsulfates sodiques (à fonction amino primaire ou secondaire) réagissent avec les isothiocyanates selon l'équation suivante pour donner avec de bons rendements des thio-urées à fonction OSO_3Na , qui sont hydrosolubles:



où R représente un reste alcoyle, aryle ou aralcoyle, R' un atome de H ou un reste alcoyle ou aralcoyle, et R'' un reste alcoyle.

En milieu aquo-alcoolique ou aquo-dioxannique, la vitesse de thiocarbamylation de la fonction amino est fonction de la nature de l'isothiocyanate et de la longueur de la chaîne R'' qui sépare la fonction amino du groupement monoester sulfurique (voir tableau 1).

Les isothiocyanates [2] ainsi que les acides aminoalcoylsulfuriques [3] mis en œuvre ont été obtenus dans le commerce ou bien préparés selon les indications figurant dans de précédents mémoires.

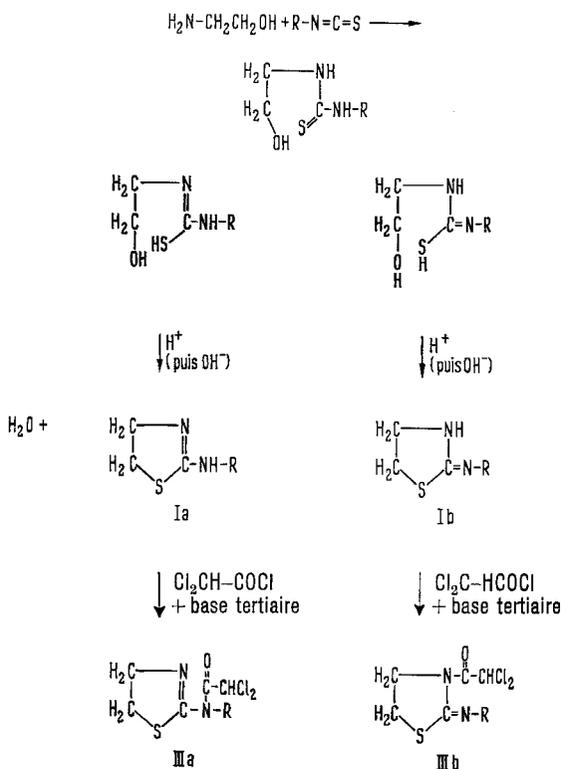
Quant à la réaction entre acide colaminesulfurique et isothiocyanate, elle est plus compliquée (voir schéma I). En effet, le dérivé N-thiocarbamique formé d'abord subit une alcoylation intramoléculaire par le groupement monoester sulfurique (attaque nucléophile, par un doublet non partagé, du soufre thiocarbamique sur le C porteur de la liaison ester sulfurique) avec formation d'une thiazoline Ia (ou thiazolidine Ib) d'une part et de l'ion sulfate d'autre part. Cette thiazoline (ou thiazolidine) peut à son tour être thiocarbamylée par l'isothiocyanate présent, si bien que l'on obtient un mélange de produits (thiazoline Ia ou thiazolidine Ib, dérivé N-thiocarbamique IIa ou IIb de la thiazoline ou thiazolidine, plus produits secondaires) lorsqu'on travaille avec 1 mole d'isothiocyanate et 1 mole de NaOH par mole d'acide colaminesulfurique. Mais, lorsqu'on effectue cette réaction avec 2 moles d'isothiocyanate et 2 moles de NaOH par mole de monoester colaminesulfurique $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, la réaction aboutit aux dérivés N-thiocarbamiques (sur le N exocyclique ou cyclique) des thiazolines ou thiazolidines correspondantes. Ces derniers dérivés précipitent généralement dans le milieu réactionnel.

(voir tableau 6) alors que le dérivé insoluble dans HCl n'est pas transformé dans les mêmes conditions.

Le dérivé insoluble est probablement une imidazolidinethione (voir plus loin).

Les thiazolines Ia ou thiazolidines Ib, produits intermédiaires qui se forment lors de la réaction de l'acide colaminesulfurique avec les isothiocyanates dans les conditions décrites, peuvent être préparées, tout comme le dérivé avec $R = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4^-$, à partir de la colamine par réaction avec l'isothiocyanate correspondant et cyclisation subséquente en milieu acide (schéma II). Ces thiazolines Ia ou thiazolidines Ib donnent des amides (sur le N exocyclique (III a) ou cyclique (III b)) lorsqu'on les traite avec des chlorures d'acides, notamment avec le chlorure de dichloracétyle, en présence de base tertiaire :

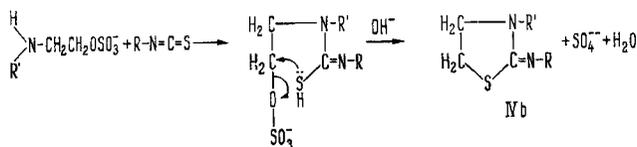
Schéma II



Ces dérivés Ia ou Ib réagissent également avec les isothiocyanates pour donner les dérivés N-thiocarbamiques des types IIa ou IIb; nous avons vérifié que le dérivé avec $R = \text{C}_6\text{H}_5^-$ obtenu par cette méthode est identique à celui préparé à partir de 1 mole de monoester colaminesulfurique et de 2 moles d'isothiocyanate de phényle.

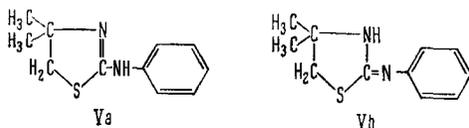
Quant aux dérivés de l'acide colaminesulfurique substitués soit sur l'azote, soit sur le C porteur du groupement $-\text{NH}_2$ soit encore sur le C porteur de la liaison ester sulfurique, ils réagissent de la façon suivante avec les isothiocyanates :

a) Lorsque l'azote porte un reste alcoyle, par exemple méthyle, on obtient par réaction avec 1 mole de phénylisothiocyanate et 2 moles de NaOH, les thiazolidines correspondantes:

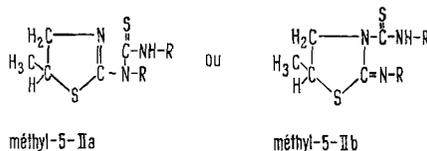


Ces thiazolidines sont identiques à celles obtenues par la voie classique, c'est-à-dire par réaction de la méthylcolamine avec l'isothiocyanate correspondant et cyclisation subséquente du dérivé N-thiocarbamique en milieu acide [4]. Ces composés peuvent servir comme produits de référence possédant à coup sûr une double liaison C=N exocyclique.

b) Lorsque le C porteur du groupe amino est substitué par 2 restes méthyle, on obtient avec un faible rendement la thiazolidine Vb ou la thiazoline Va correspondante, mais pas de dérivé du type IIa ou IIb.



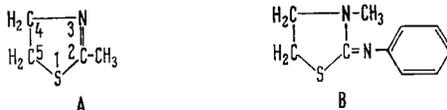
c) Lorsque le C porteur du groupement monoester sulfurique porte un deuxième reste tel que $-\text{CH}_3$, on obtient par réaction avec 2 moles d'isothiocyanate et 2 moles de NaOH, un produit du type IIa ou IIb, à savoir:



Mais cette réaction ne marche pas bien avec tous les isothiocyanates (voir partie expérimentale). Par contre, en travaillant avec 1 mole d'isothiocyanate de phényle et 1 mole de NaOH par mole d'acide amino-1-propyl-2-sulfurique, nous avons toujours obtenu les thio-urées hydrosolubles (à fonction $-\text{O}-\text{SO}_3\text{Na}$) correspondantes avec de bons rendements. Ceci montre que la réaction de cyclisation en thiazoline ou thiazolidine est, dans ce cas, beaucoup plus lente que dans le cas de la réaction avec l'acide colaminesulfurique, où nous n'avons jamais réussi à obtenir les thio-urées correspondantes avec de bons rendements.

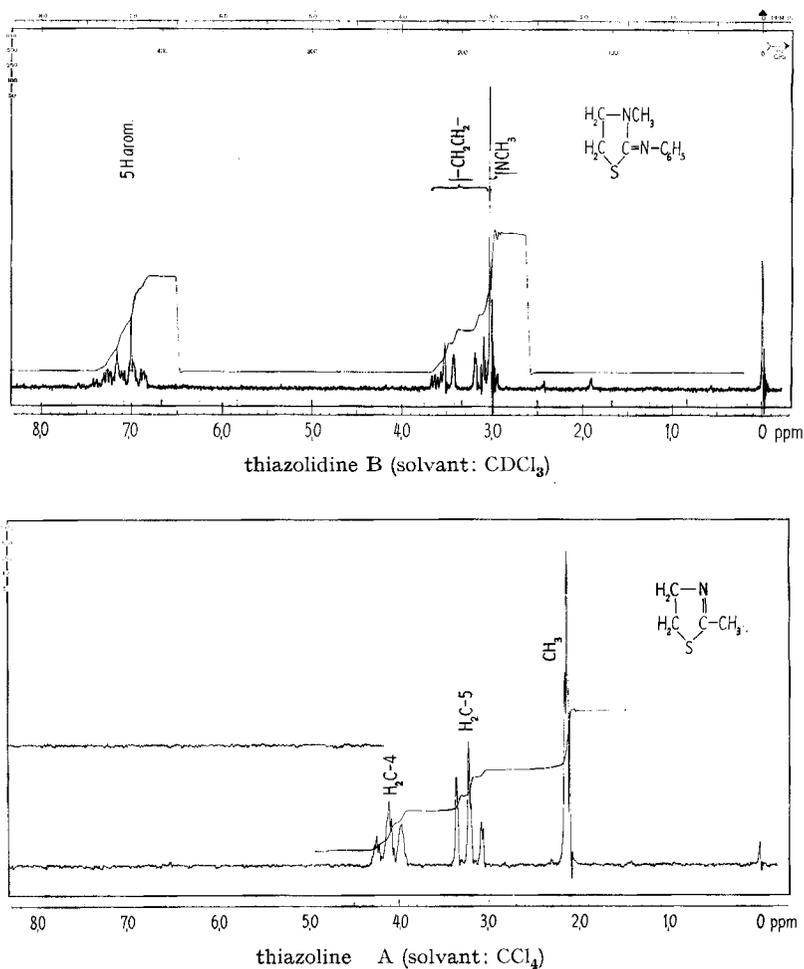
Structure: Pour déterminer la structure de ces composés Ia ou Ib, IIa ou IIb, IIIa ou IIIb, nous avons utilisé des méthodes spectroscopiques. En nous basant sur les résultats obtenus avec des thiazolines et thiazolidines de structure certaine, où la double liaison C=N était soit endocyclique: cas de la méthyl-2-thiazoline (A), soit exocyclique: cas de la méthyl-3-phénylimino-2-thiazolidine (B), nous avons pu déterminer la structure de tous nos composés.

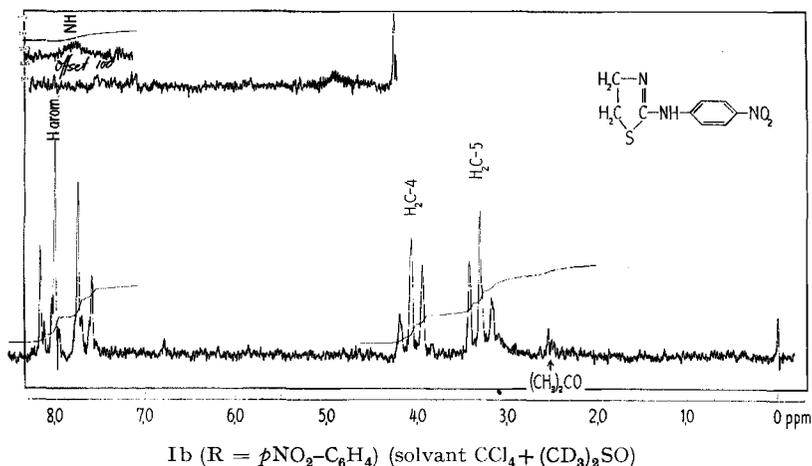
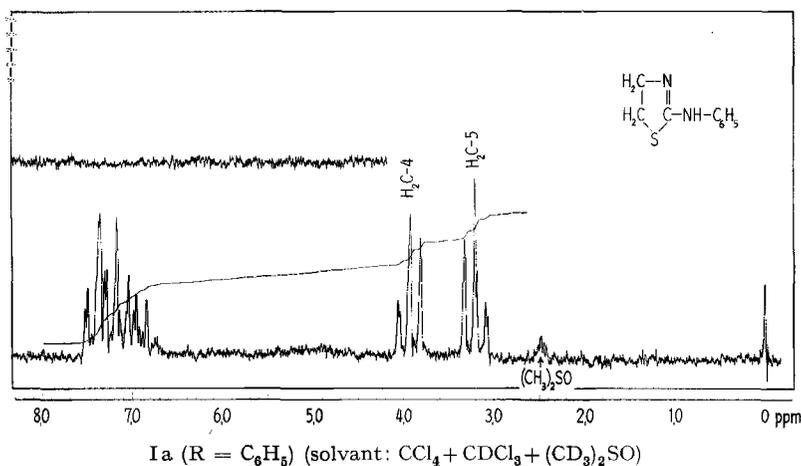
En effet, les spectres de RMN. (avec le tétraméthylsilane comme référence interne) montrent que les 2H sur le C-4 ($\text{CH}_2\text{-N=}$) des composés thiazoliniques (C=N endocyclique), ont des signaux (triplets généralement) avec des δ nettement plus élevés que ceux des 2H sur le C-5 ($\text{CH}_2\text{-S-}$) des composés thiazolidiniques (C=N exocyclique).



Le déplacement chimique des 2H du C-5 ne semble pas être affecté par la présence ou l'absence d'une double liaison cyclique, ou par le substituant en 2 (tout au moins pour les substituants qui se trouvent en 2 sur nos composés). D'ailleurs, WEINBERGER & GREENHALGH [5] ont montré que dans le cas de la méthyl-2-thiazoline (A) H_3 (de CH_3)

Fig. 1. Spectres de RMN.



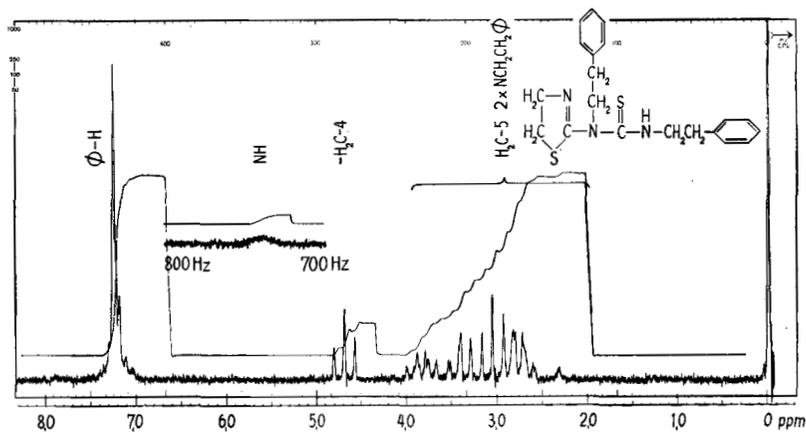
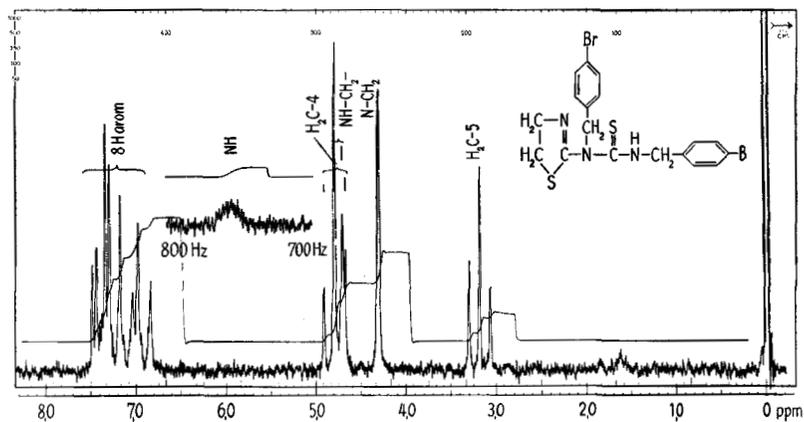
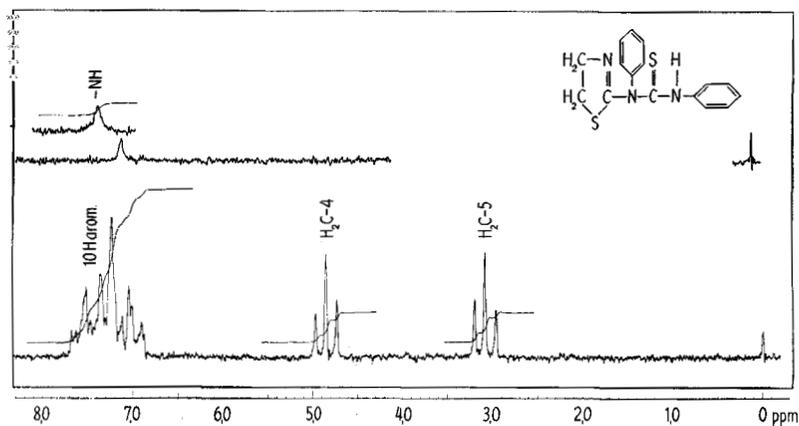


couple avec H₂ en C-4 et non avec H₂ en C-5 car, lorsqu'on remplace les 2H en C-5 par des alcoyles, le couplage se fait toujours, alors qu'il ne se fait plus lorsqu'on substitue aux 2H en C-4 des alcoyles.

La comparaison des spectres de RMN. de 2 substances de référence avec ceux de 2 substances de type I avec R = C₆H₅ et *p*NO₂-C₆H₄ respectivement (fig. 1) montre que ces deux dernières substances sont des thiazolines (C=N endocyclique) du type Ia (δ de H₂ en C-4 de 4,05 ppm et de 3,95 ppm respectivement; triplet dans les 2 cas avec $J = 7$ cps).

Dans le tableau 5, nous avons donné des indications sur les spectres de RMN. des substances du type II que nous avons préparées. Dans ces cas, le déplacement chimique des 2 H en C-4 est encore plus prononcé et varie de 4,7 à 5,0 ppm env. (triplets dans tous les cas) selon la nature de R, et il s'agit donc bien de substances thiazoliniques (C=N endocyclique) du type IIa. Les 2 H sur le C-5 présentent également un triplet avec $\delta = 3,05$ à 3,18 ppm, pratiquement le même que celui des thiazolines Ia

Fig. 2. Spectres de RMN. de substances du type IIa



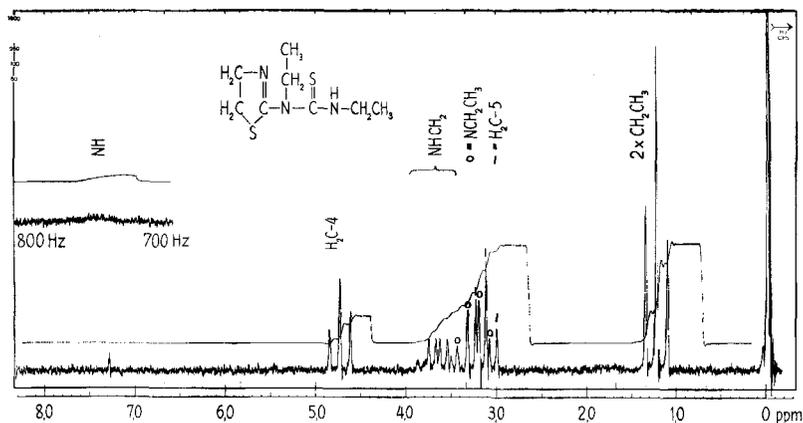
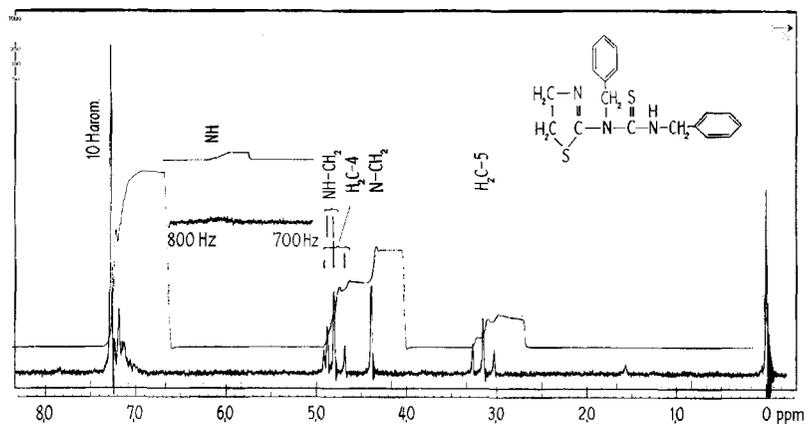


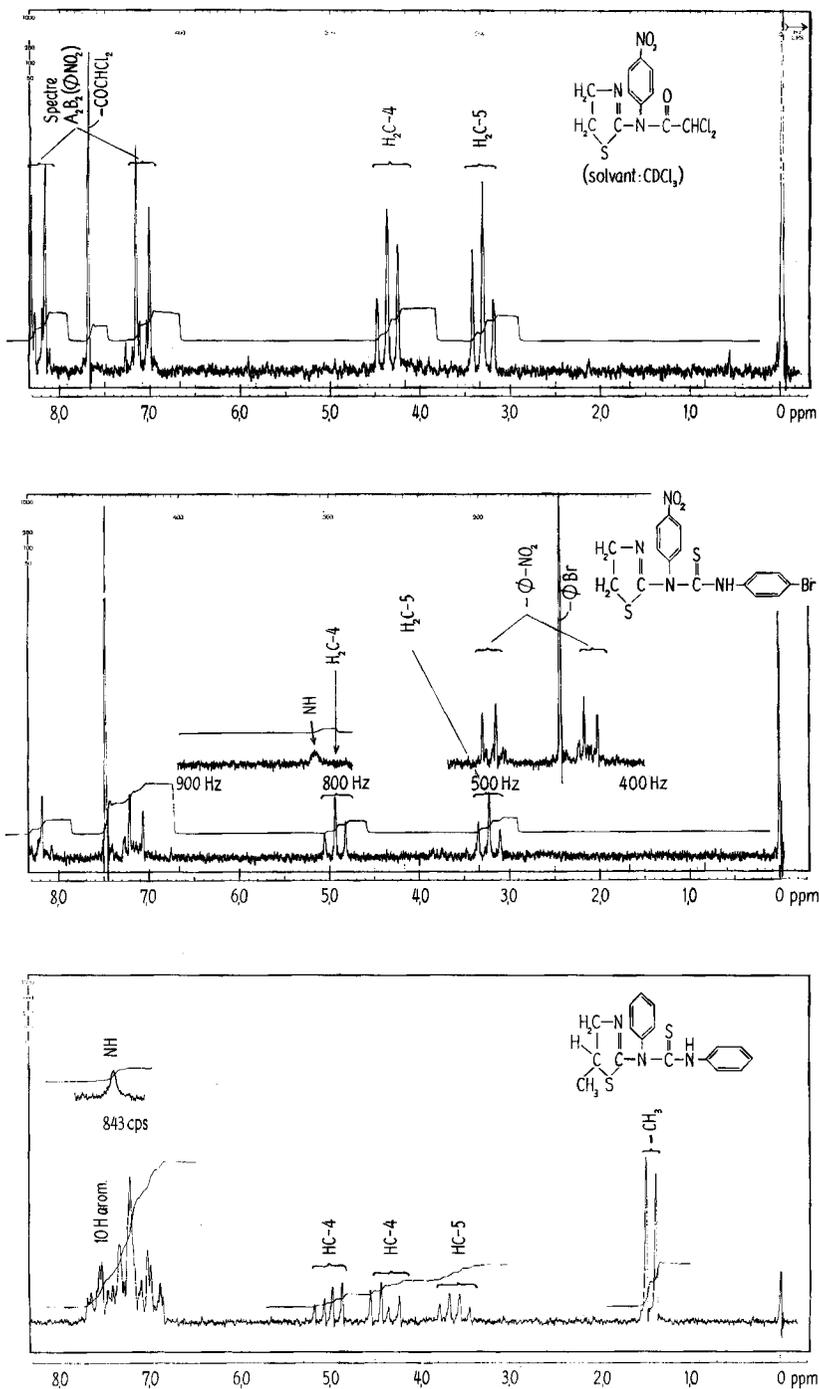
Fig. 3. Spectre de RMN. de IIa, R = benzyle



dont ces substances dérivent; dans la fig. 2, nous avons reproduit 4 spectres de RMN. de ces substances, où R est soit un reste aryle (C_6H_5) soit un reste aralcoyle (2 exemples: R = *p*-bromobenzyle ou phényléthyle) soit encore un reste alcoyle (C_2H_5). L'attribution des signaux aux divers H de la [(N-benzylthiocarbamyl)-benzylamino]-2-thiazoline (fig. 3) a pu être confirmée grâce à une expérience de double résonance.

Dans la réaction des thiazolines Ia avec les chlorures d'acide R-CO-Cl, on obtient évidemment les amides thiazoliniques IIIa dont les 2 H en position C-4 présentent à la RMN. un triplet avec $\delta = 4,5$ ppm env. alors que le triplet des 2 H de C-5 se trouve pratiquement là ($\delta = 3,3$ ppm, $J = 7$ cps) où l'on observe celui-là même des 2 H des thiazolines Ia de départ (voir fig. 4, spectre de RMN. de la [(N-dichloracétyl)-*p*-nitro-phénylamino]-2-thiazoline). Lorsqu'on fait réagir les thiazolines Ia avec des isothiocyanates, on obtient des dérivés du type IIa. Lorsqu'on fait réagir la thiazoline avec l'isothiocyanate qui a servi à sa préparation, on obtient des composés du type IIa, identiques (F. du mélange) à ceux obtenus à partir d'acide colaminesulfurique et l'isothiocyanate en question, ce qui confirme la structure thiazolinique de ces composés.

Fig. 4. Spectres de RMN.



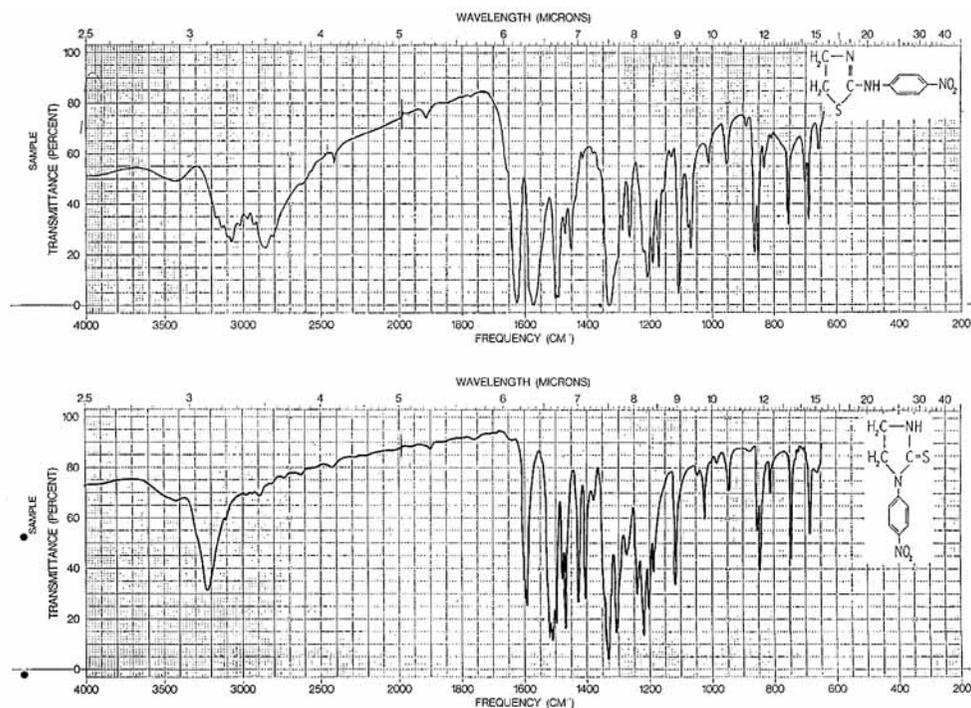
Le tableau 8 donne des indications sur les spectres de RMN. de composés du type II obtenus par réaction d'isothiocyanates sur la *p*-nitrophénylamino-2-thiazoline et qui sont tous également des dérivés thiazoliniques. A titre d'exemple, nous donnons dans la fig. 4 le spectre de RMN. de la [(*N*-*p*-bromophénylthiocarbamyl)-*p*-nitrophénylamino]-2-thiazoline.

Les dérivés du type II avec un groupe méthyle en 5 (obtenus à partir de l'acide amino-1-propyl-2-sulfurique) sont également de nature thiazolinique comme le prouve leur spectre de RMN. (voir tableau 11). Les 2 H en position 4, ne sont plus équivalents (en raison de CH₃ en C-5, par rapport auxquels ils sont resp. en position *syn* et *anti*) et présentent des signaux distincts (quadruplets) avec des δ de 4,85 à 5,20 ppm et de 4,25 à 4,55 ppm resp. (voir fig. 4 où R = C₆H₅).

La spectroscopie de RMN. a donc permis de déterminer la structure de tous les composés hétérocycliques que nous avons préparés.

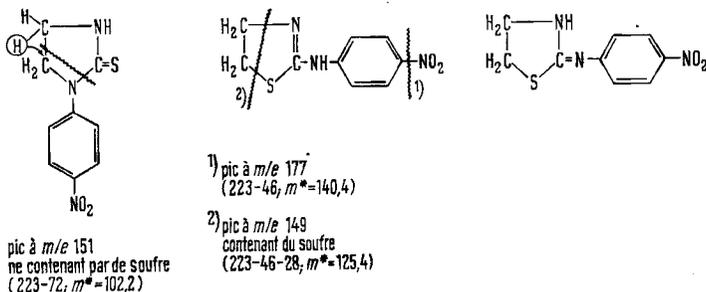
Par ailleurs, nous avons déjà vu que le dérivé nitré acidosoluble, obtenu par réaction de l'acide colaminesulfurique avec le *p*-nitrophénylisothiocyanate, est le dérivé thiazolinique pur (voir fig. 1), alors que son isomère insoluble dans HCl semble être (d'après les spectres IR., de RMN. et de masse) la *p*-nitrophényl-1-imidazolidine-thione-2 (v. fig. 5; spectre du corps soluble en haut, de l'insoluble en bas).

Fig. 5. Spectres IR. (dans KBr) des isomères C₉H₉O₂N₃S



En effet, si on compare le spectre IR. de ce dernier corps avec celui du corps soluble dans HCl (voir fig. 5), on remarque d'une part que le dérivé insoluble dans HCl présente une bande -NH (amide ou thioamide) nette à 3230 cm⁻¹, qui fait défaut

chez le dérivé soluble (ceci est normal dans le cas d'une thiazoline, comme nous le verrons plus loin). De plus, on note à la fois l'absence chez l'isomère acido-insoluble de la bande C=N (à 1625 cm^{-1}), et l'apparition d'une double bande à 1405 et 1425 cm^{-1} , que l'on pourrait attribuer à C=S ou à >N-C=S [6]. Le spectre de RMN. de cette substance donne des signaux compatibles avec la présence de $-\text{CH}_2-\text{N}<$ et $-\text{CH}_2-\text{NH}$, mais non avec celle de CH_2-S . Enfin, le spectre de masse donne des fragments qui peuvent se déduire d'une formule imidazolidinique mais non d'une formule thiazolinique ou thiazolidinique.



En effet, seule la formule imidazolidinique est compatible avec un ion de masse 151 représenté par un pic intense et ne contenant pas de soufre (transfert d'un hydrogène et rupture du cycle selon le schéma indiqué plus haut, ce qui est corroboré par un pic métastable $m^* = 102,2$). Dans le cas de la *p*-nitrophénylamino-2-thiazoline, on trouve un pic à m/e 149, cette fois contenant du soufre et qui proviendrait d'une première fragmentation du composé avec élimination de NO_2 (46): pic à m/e 177, $m^* = 140,4$, suivie d'une scission du cycle avec élimination de $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$ (28): pic à m/e 149, $m^* = 125,4$ (d'autres scissions interviennent aussi; p. ex. le fragment de masse 177 peut provenir également d'une élimination de $-\text{SCH}_2-$ du composé; mais ici nous indiquons uniquement les pics principaux qui permettent la différenciation de nos 2 isomères). D'autre part, cette formule imidazolidinique expliquerait beaucoup mieux qu'une formule thiazolidinique, le fait que ce composé (acido-insoluble) ne réagit pas avec les isothiocyanates dans les conditions où la réaction se fait avec le dérivé thiazolinique. Nous reviendrons sur cette question dans un prochain mémoire.

Selon OTTING & DRAWERT [7], on peut distinguer par spectroscopie IR. les dérivés thiazolidiniques des dérivés thiazoliniques (ou thiazoliques) par le fait que seules les thiazolidines présentent une bande NH nette dans la région de 3300 cm^{-1} env. Mais ce critère ne peut naturellement pas s'appliquer aux dérivés des types II et III (H de NH cyclique ou exocyclique étant remplacé par un reste thiocarbamyle ou un reste acyle); ici, seule la spectroscopie de RMN. permet de trancher la question.

L'étude des spectres de masse de substances thiazoliniques et thiazolidiniques modèles a permis de constater que, parmi les scissions du cycle, celle indiquée dans le schéma suivant:



était plus importante pour les thiazolines que pour les thiazolidines. Cette étude n'est cependant pas encore suffisamment avancée pour permettre de déterminer si, au moyen de la spectroscopie de masse, on peut distinguer un cycle thiazolinique d'un cycle thiazolidinique. Dans ce cas, la spectroscopie de RMN. nous semble être la méthode la plus sûre.

Partie expérimentale

1. [N-Aryl(aralcoyl ou alcoyl)thiocarbamyl]-aminoalcoylsulfates de sodium R-NH-C(S)-NH-R'-OSO₃Na (à l'exception des dérivés de l'acide colaminesulfurique). — On dissout 0,01 mole d'acide aminoalcoylsulfurique dans H₂O (20–25 ml), ajoute 10 à 20 ml d'éthanol ou de dioxanne et porte le pH à 9–9,5 par addition de NaOH 1N. On plonge le ballon dans un bain à 40° et introduit petit à petit, sous bonne agitation, 0,01 à 0,012 mole d'isothiocyanate d'aryle, d'aralcoyle ou d'alcoyle en solution dans 10 ml d'éthanol ou de dioxanne, tout en maintenant le pH à 9–9,5 par addition graduelle de NaOH 1N jusqu'à concurrence de 10 ml au total (y compris la quantité initialement introduite). On peut également ajouter la quantité totale de NaOH 1N (10 ml) dès le début. La réaction est terminée au bout de 0,3 à 24 h selon la nature de l'isothiocyanate et de l'acide aminoalcoylsulfurique utilisés (voir tableau 1). Lorsque la réaction est terminée, le pH de la solution doit être voisin de la neutralité, et une prise de la solution amenée au virage de la phénolphtaléine ne doit pas subir d'abaissement de pH lorsqu'on ajoute du formol neutralisé (thiocarbamylation complète du groupe –NH₂). La solution, filtrée le cas échéant, est évaporée à sec sous vide, puis on procède selon une des modalités suivantes: α) Si le produit est facilement soluble dans le méthanol (on filtre la solution méthanolique si nécessaire, ce qui permet l'élimination d'impuretés telles que le sulfate de Na qui se serait formé, etc.), on précipite le dérivé N-thiocarbamique par addition de 1 à 2 vol. d'éther; sinon β), on évapore la solution méthanolique (filtrée au besoin) à sec sous vide et chauffe le résidu à reflux dans l'éther anhydre ou l'acétone anhydre afin d'éliminer l'isothiocyanate éventuellement retenu, ce qui laisse déposer un précipité du sel sodique pur. On filtre et sèche le précipité sous vide à 60–80° ou sur P₂O₅. On obtient ainsi les [N-aryl(aralcoyl ou alcoyl)thiocarbamyl]-aminoalcoylsulfates de Na avec des rendements de 55 à 94%.

Cette réaction se fait très bien avec tous les acides aminoalcoylsulfuriques que nous avons utilisés et dont nous avons déjà décrit le mode de préparation [3], sauf avec l'acide colaminesulfurique.

Cette réaction se fait également bien avec tous les isothiocyanates mis en œuvre. Ces derniers ont été obtenus dans le commerce ou selon des méthodes que nous avons déjà décrites [2].

Les conditions de travail, les acides aminoalcoylsulfuriques et les isothiocyanates mis en œuvre, les produits obtenus et les rendements figurent dans le tableau 1. Les résultats analytiques sont consignés dans le tableau 2.

2. Acide colaminesulfurique et isothiocyanates d'aryle, d'aralcoyle et d'alcoyle. —

2.1. [N-aryl(aralcoyl ou alcoyl)-thiocarbamyl-aryl(aralcoyl ou alcoyl)amino]-2-thiazolines IIa. On dissout 0,01 mole d'acide colaminesulfurique dans 50 à 75 ml d'eau, ajoute 10 à 20 ml d'éthanol ou de dioxanne, et porte le pH à 9–10 par addition de NaOH 1N. On plonge le ballon dans un bain à 20–50° et introduit petit à petit, sous bonne agitation, 0,02 à 0,025 mole d'isothiocyanate en solution dans 10 à 15 ml d'alcool ou de dioxanne, tout en maintenant le pH à 9–10 par l'addition graduelle de NaOH 1N jusqu'à concurrence de 20 à 24 ml au total, y compris la quantité initialement introduite (2 éq. + excès éventuellement). On peut également ajouter tout de suite 10 ml de NaOH (1 éq.). On suit le progrès de la réaction en dosant de temps en temps une prise aliquote l'ion sulfate formé; dès que la totalité du reste monoester sulfurique est scindée en ion sulfate, on continue encore l'opération pendant 1 à 2 h afin que la thiocarbamylation du dérivé cyclique intermédiaire Ia formé se fasse aussi complètement que possible. La réaction est terminée au bout de 4 à 14 h. Généralement, le produit thiocarbamylé IIa précipite déjà dans le milieu réactionnel à l'état solide ou huileux. Dans le cas de la réaction avec les isothiocyanates d'éthyle et de phénéthyle, on dilue avec H₂O. On filtre le précipité, lave à l'eau et extrait le filtrat par 2×50 ml de chloroforme. On peut renoncer à la filtration et extraire directement au chloroforme

Tableau 1. *N*-[Aryl(arylcoyl ou alcoyl)-thiocarbamyl]-aminoalcoylsulfates de Na, *R-NH-C(S)-NH-R'-OSO₃Na*, obtenus par addition d'isothiocyanates aux acides aminoalcoylsulfuriques correspondants (en présence d'un équivalent de NaOH)

-R'-	g (mole)	R-	Isothiocyanate R-N=C=S	NaOH1N	Milieu	Température et durée de réaction		Produit obtenu		
						°C	h	R-NH-C(S)-NH-R'-OSO ₃ Na	mode d'isolement	
			g (mole)	ml		°C	h	g	rdt %	α ou β
-CH ₂ -CH(CH ₃)-	3,1 (0,02)	C ₆ H ₅ -	2,7 (0,02)	20	eau + dioxanne	40	0,75	5,6	91	β
-(CH ₂) ₃ -	3,88 (0,025)	C ₆ H ₅ -	4,1 (0,03)	25	eau + alcool	40	1,25	5,44	70	α
-(CH ₂) ₄ -	1,69 (0,01)	C ₆ H ₅ -	1,62 (0,012)	10	eau + alcool	40	0,66	2,28	70	α
-(CH ₂) ₅ -	1,83 (0,01)	C ₆ H ₅ -	1,62 (0,012)	10	eau + alcool	40	0,66	2,37	70	α
-(CH ₂) ₆ -	1,97 (0,01)	C ₆ H ₅ -	1,62 (0,012)	10	eau + alcool	40	0,33	2,76	78	α
-CH ₂ -CH(CH ₃)-	1,55 (0,01)	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ -	1,84 (0,012)	10	eau + alcool	40	0,58	2,93	89	α
-(CH ₂) ₃ -	3,1 (0,02)	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ -	3,1 (0,02)	20	eau + alcool	40	10	6,2	94	β
-(CH ₂) ₄ -	1,69 (0,01)	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ -	1,53 (0,01)	10	eau + alcool	50	5	2,5	73	β
-(CH ₂) ₅ -	2,37 (0,012)	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ -	2,22 (0,014)	12	eau + alcool	40	0,4	3,8	85	β
-(CH ₂) ₃ -	0,78 (0,005)	<i>m</i> F ₃ C-C ₆ H ₄ -	1,22 (0,006)	5	eau + alcool	40	1,10	1,25	66	β
-(CH ₂) ₅ -	0,92 (0,005)	<i>m</i> F ₃ C-C ₆ H ₄ -	1,22 (0,006)	5	eau + alcool	40	0,75	1,45	71	β
-CH ₂ -CH(CH ₃)-	3,1 (0,02)	<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ -	4,25 (0,02)	20	eau + alcool	40	10	5,4	69	β
-(CH ₂) ₃ -	3,1 (0,02)	<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ -	4,25 (0,02)	20	eau + alcool	40	9	6,1	78	β
-(CH ₂) ₄ -	1,69 (0,01)	<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ -	2,14 (0,01)	10	eau + alcool	50	4	3,15	78	β
-(CH ₂) ₅ -	0,92 (0,005)	<i>m</i> O ₂ N-C ₆ H ₄ -	1,0 (0,006)	5	eau + dioxanne	40	3	1,6	84	β
-(CH ₂) ₄ -	0,85 (0,005)	C ₆ H ₅ CH ₂ -	0,90 (0,006)	5	eau + alcool	40	1,5	1,27	74	α
-CH ₂ -CH(CH ₃)-	0,78 (0,005)	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	0,92 (0,006)	5	eau + alcool	45	24	1,25	73	β
-(CH ₂) ₃ -	0,78 (0,005)	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	0,84 (0,005)	5	eau + alcool	45	8	1,20	70	β
-(CH ₂) ₅ -	0,92 (0,005)	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	0,84 (0,005)	5	eau + alcool	45	8	1,40	75	β
-(CH ₂) ₄ -	0,85 (0,005)	<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ CH ₂ -	1,14 (0,005)	5	eau + alcool	45	7,5	1,50	72	β
-(CH ₂) ₄ -	1,0 (0,006)	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	0,98 (0,006)	6	eau + dioxanne	40	6	1,70	84	β
-(CH ₂) ₃ -	4,65 (0,03)	CH ₃ CH ₂ -	2,8 (0,032)	30	eau + dioxanne	25	14	4,4	55	β

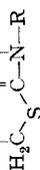
Tableau 2. Analyses des produits R-NH-C(S)-NH-R'-OSO₃Na du tableau 1

R-NH-C(S)-NH-R'-OSO ₃ Na		Formule brute		P. M.		Analyses					
R-	-R'-			N ^{calc.} %	N ^{tr.} %	Ha ^{calc.} %	Ha ^{tr.} %	S ^{calc.} %	S ^{tr.} %	Na ^{calc.} %	Na ^{tr.} %
C ₆ H ₅ -	-CH ₂ CH(CH ₃)-	C ₁₀ H ₁₃ O ₄ N ₂ S ₂ Na		9,0	9,0			20,5	20,6		
C ₆ H ₅ -	-(CH ₂) ₂ -	C ₁₀ H ₁₃ O ₄ N ₂ S ₂ Na		9,0	8,9			20,5	20,0	7,4	7,1
C ₆ H ₅ -	-(CH ₂) ₄ -	C ₁₁ H ₁₅ O ₄ N ₂ S ₂ Na		8,6	8,5			19,7	19,0	7,0	7,1
C ₆ H ₅ -	-(CH ₂) ₆ -	C ₁₂ H ₁₇ O ₄ N ₂ S ₂ Na		8,2	8,2			18,9	19,0	6,8	6,7
C ₆ H ₅ -	-(CH ₂) ₈ -	C ₁₃ H ₁₉ O ₄ N ₂ S ₂ Na		7,9	7,9			18,1	18,1	6,5	6,1
pF-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH(CH ₃)-	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ N ₂ FS ₂ Na*		8,5	8,5	5,8	5,7	19,4	19,1	7,0	7,2
pF-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ N ₂ FS ₂ Na		8,5	8,7	5,8	6,0	19,4	19,6		
pF-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	C ₁₁ H ₁₄ O ₄ N ₂ FS ₂ Na		8,1	8,1	5,5	5,3	18,6	18,8	6,7	6,3
pF-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₆ -	C ₁₃ H ₁₈ O ₄ N ₂ FS ₂ Na		7,5	7,5	5,1	5,0	17,2	17,2	6,2	6,0
mF ₃ C-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	C ₁₁ H ₁₂ O ₄ N ₂ F ₃ S ₂ Na		7,4	7,2	15,0	14,4	16,9	16,2		
mF ₃ C-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₂ F ₃ S ₂ Na		6,9	6,9	14,0	14,1	15,7	16,0		
pBr-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH(CH ₃)-	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ N ₂ BrS ₂ Na		7,2	7,2	20,5	19,9	16,4	16,1		
pBr-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ N ₂ BrS ₂ Na		7,2	7,2	20,5	20,2	16,4	16,3	5,9	5,5
pBr-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	C ₁₁ H ₁₄ O ₄ N ₂ BrS ₂ Na		6,9	7,0	19,7	19,6	15,8	16,3	5,7	5,4
mO ₂ N-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	C ₁₃ H ₁₆ O ₆ N ₂ S ₂ Na		10,9	10,7			16,6	16,6	6,0	5,6
C ₆ H ₅ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	C ₁₂ H ₁₇ O ₄ N ₂ S ₂ Na		8,2	8,2			18,7	18,1		
pF-C ₆ H ₄ CH ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃)-	C ₁₁ H ₁₄ O ₄ N ₂ FS ₂ Na		8,1	7,7	5,5	5,5	18,6	18,3	6,7	6,9
pF-C ₆ H ₄ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	C ₁₁ H ₁₄ O ₄ N ₂ FS ₂ Na		8,1	8,2	5,5	5,7	18,6	18,7	6,7	6,5
pF-C ₆ H ₄ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	C ₁₃ H ₁₈ O ₄ N ₂ FS ₂ Na		7,5	7,8	5,1	5,3	17,2	17,4		
pBr-C ₆ H ₄ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	C ₁₂ H ₁₆ O ₄ N ₂ BrS ₂ Na		6,7	7,3	19,1	18,6	15,3	15,3	5,5	5,1
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	C ₁₃ H ₁₉ O ₄ N ₂ S ₂ Na		7,9	7,9			18,1	18,2	6,5	6,3
CH ₃ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₁₃ O ₄ N ₂ S ₂ Na		10,6	10,5			24,2	24,3	8,7	8,5

*) C_{calc.} 36,3 C_{tr.} 36,3 H_{calc.} 3,66 H_{tr.} 3,74%.

Tableau 3. [N-ary]l(aralcoyl ou alcoyl)thiocarbamyl-aryl(aralcoyl ou alcoyl)amino]-2-thiazolines, obtenues par réaction de 1 mole d'acide colamine-sulfurique avec 2 moles d'isothiocyanate en présence de 2 moles de NaOH

g	(mole)	R-	Isothiocyanate R-N=C=S	NaOH 1N	Milieu	Température et durée de la réaction		Produit obtenu	H ₂ C-N C(S)-NH-R H ₂ C-S-C-N-R	F. °C	Rdt g	%	Solvant de cristallisation
						°C	h						
14,1	(0,1)	C ₆ H ₅ -	30 (0,22)	200	eau + alcool	50	4	112-113	10,5	34			chloroforme + méthanol
1,41	(0,01)	pF-C ₆ H ₄ -	3,8 (0,025)	22	eau + alcool	40	4	113-114	0,76	17			acétone + eau; puis dissoudre dans éther, filtrer et évaporer éther
5,64	(0,04)	mF ₃ C-C ₆ H ₄ -	18,2 (0,09)	80	eau + alcool	40	4	115-118	9,0	50			acétone + eau(3 fois)
4,23	(0,03)	pBr-C ₆ H ₄ -	16,8 (0,08)	60	eau + dioxanne	40	9	135,5	6,5	46			chloroforme + méthanol
2,82	(0,02)	mO ₂ N-C ₆ H ₄ -	7,2 (0,04)	40	eau + dioxanne	40	6	134,5	2,9	36			acétone + hexane
1,41	(0,01)	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3,7 (0,025)	20	eau + alcool	40	4	108-109	1,2	35			chloroforme + méthanol
0,71	(0,005)	pF-C ₆ H ₄ CH ₂ -	2,0 (0,012)	10	eau + alcool	40	6	112-112,5	0,33	18			chloroforme + méthanol
1,41	(0,01)	mF ₃ C-C ₆ H ₄ CH ₂ -	4,6 (0,021)	20	eau + alcool	40	4	73-75	1,8	39			2 fois dans CH ₃ OH+H ₂ O, puis dans CH ₃ OH
0,71	(0,005)	pBr-C ₆ H ₄ CH ₂ -	2,3 (0,01)	10	eau + dioxanne	45	9	158-158,5	0,7	28			chloroforme + méthanol
2,82	(0,02)	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	6,5 (0,04)	40	eau + dioxanne	40	9	87-89	4,7	66			chloroforme + éther de pétrole
1,41	(0,01)	pF-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	4,0 (0,022)	20	eau + alcool	40	4	142-144	2,1	52			CCl ₄ + éthanol
4,23	(0,03)	CH ₃ CH ₂ -	5,2 (0,06)	60	eau + dioxanne	40	6 puis 20	84	3,0	46			chloroforme + éther de pétrole
1,41	(0,01)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2,5 (0,022)	20	eau + dioxanne	45	9	33-34	0,9	33			méthanol + eau

Tableau 4. Analyses des thiazolines $\text{H}_2\text{C}-\text{N}(\text{S})-\text{NH}-\text{R}$ 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.} %
C_6H_5-	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}_2$	313,4	61,1	61,4	4,83	5,00	13,4	13,4	20,4	20,4	20,4	20,0
<i>p</i> F-C ₆ H ₄ -	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{S}_2$	349,4	55,0	54,9	3,74	3,83	12,0	12,1	10,9	10,5	18,4	17,6
<i>m</i> F ₃ -C ₆ H ₄ -	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{F}_6\text{S}_2$	449	48,1	48,3	2,88	2,94	9,4	9,4	25,4	25,6	14,2	13,8
<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ -	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Br}_2\text{S}_2$	471	40,8	40,9	2,76	2,88	8,9	8,9	33,9	33,6	13,6	13,6
<i>m</i> O ₂ N-C ₆ H ₄ -	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_5\text{S}_2$	403,4	47,7	47,8	3,24	3,34	17,4	17,2	15,9	15,9	15,9	15,6
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}_2$	341,5	63,4	63,3	5,60	5,63	12,3	12,2	18,8	18,8	18,8	19,0
<i>p</i> F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{F}_3\text{S}_2$	377,5	57,3	57,2	4,54	4,58	11,1	11,1	10,1	10,1	17,0	17,1
<i>m</i> F ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ -	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{F}_6\text{S}_2$	477	50,3	50,1	3,56	3,82	8,8	9,1	23,9	24,8	13,4	14,1
<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ CH ₂ -	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Br}_2\text{S}_2$	499	43,3	43,3	3,40	3,38	8,4	8,7	32,0	32,3	12,8	13,1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}_2$	369,4	64,9	65,1	6,45	6,32	11,4	11,5	17,3	17,3	17,3	17,1
<i>p</i> F-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{F}_3\text{S}_2$	405	59,3	59,1	5,18	5,19	10,4	10,4	9,4	9,4	15,8	15,2
CH ₃ CH ₂ -	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2$	217,3	44,3	44,4	6,95	6,95	19,4	19,4	29,5	29,5	29,5	29,4
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S}_2$	273,4	52,8	52,7	8,44	8,57	15,4	15,5	23,4	23,4	23,4	23,6

Tableau 5. Spectres de RMN. des thiazolines $H_2C-N C(S)-NH-R$ du tableau 3
 $H_2C-S-C-N-R$

(tétraméthylsilane comme référence interne; δ en ppm, J en cps)

R-	Solvant	H ₂ C-4	H ₂ C-5	H	H	NH-R	N-CH ₂ -	NH-CH ₂ -	N-CH ₂ CH ₂ -	N-CH ₂ CH ₂ -	NH-CH ₂ CH ₂ -	et -CH ₂ CH ₃	δ	J
		δ	J	δ	nombre	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	δ	J
C ₆ H ₅ -	CCl ₄ + CDCl ₃	4,85T	7 3,1 T	7 10	6,9 à 7,7	13,8								
pF-C ₆ H ₄ -	CDCl ₃	4,9 T	7 3,15T	7 8	6,9 à 7,7	13,8								
mF ₃ -C ₆ H ₄ -	CDCl ₃	4,95T	7 3,2 T	7 8	7,1 à 8,0	13,8								
pBr-C ₆ H ₄ -	CDCl ₃	4,88T	7 3,15T	7 8	6,8 à 7,6 ^{a)}	13,8								
					(7,5 >N-C ₆ H ₄ -Br)									
mO ₂ N-C ₆ H ₄ -	CDCl ₃	4,9 T	7 3,25T	7 8	7,25 à 8,45	13,8								
C ₆ H ₅ CH ₂ -	CDCl ₃	4,8 T	7 3,15T	7 10	7,15 à 7,30	12,7	4,38	4,8 à 4,88						
pF-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CDCl ₃	4,8 T	7 3,18T	7 8	6,8 à 7,30	12,7	4,35	4,7 à 4,8						
pBr-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CDCl ₃	4,8 T	7 3,18T	7 8	6,85 à 7,50	12,7	4,32	4,72 à 4,80						
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	CDCl ₃	4,7 T	7 3,05T	7 10	7,05 à 7,35	12,3			2,6 à 2,9 et 3,3 à 3,9					
pF-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	CDCl ₃	4,7 T	7 3,1 T	7 8	6,8 à 7,3	12,3			2,55 à 2,85 et 3,25 à 3,95					
CH ₃ -CH ₂ -	CDCl ₃	4,72T	7 3,12T	7		12,4	3,08 à 3,42	3,50 à 3,75				2 × CH ₃	1,2 T	7
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - ^{b)}	CCl ₄	4,70T	7 3,13T	7		12,4	3,02 à 3,27	3,40 à 3,65				2 × CH ₂	0,89 à 1,1	

a) Spectre A₂B₂ de -Br; A₂ δ = 6,9 (J = 9), B₂ δ = 7,5 (J = 9)
 b) -Br; δ = 1,22 à 1,72 T = triplet.

(100 à 200 ml) le mélange réactionnel (le précipité ou l'huile formée y sont solubles). On sèche la solution chloroformique sur CaCl_2 et l'évapore à sec sous vide. Le résidu (additionné du précipité obtenu éventuellement par filtration) est cristallisé dans un mélange de solvants approprié (voir tableau 3). Au besoin, on répète cette dernière cristallisation. On obtient ainsi les dérivés II a tout à fait purs avec des rendements de 18 à 66% (rendements en produits bruts 40 à 90%).

Les conditions de travail, les isothiocyanates mis en œuvre, les produits obtenus et les rendements figurent dans le tableau 3. Les résultats analytiques sont résumés dans le tableau 4, et les données spectroscopiques, dans le tableau 5.

Cette réaction marche bien avec tous les isothiocyanates que nous avons utilisés sauf l'isothiocyanate de *p*-nitrophényle, où elle s'arrête au stade I (Ia + imidazolidine), quel que soit l'excès d'isothiocyanate mis en œuvre.

2.2. *Acide colaminesulfurique et isothiocyanate de p-nitrophényle.* On dissout 7,05 g (0,05 mole) d'acide colaminesulfurique dans 80 à 100 ml d'eau et porte le pH à 9–9,5 par addition de NaOH 1N. On plonge le ballon dans un bain à 50° et introduit, sous bonne agitation, 18 g d'isothiocyanate de *p*-nitrophényle en solution dans 100 à 200 ml d'acétone. On maintient le pH à 9–9,5 pendant toute la durée de la réaction, en ajoutant simultanément NaOH 1N jusqu'à concurrence de 100 ml en tout. Au bout d'une heure un précipité commence à se former et la réaction est terminée au bout de 2 h. Après refroidissement, on filtre le précipité jaune, qu'on lave à l'eau et triture avec 100 ml de HCl 1N. La partie insoluble dans HCl dilué est cristallisée 4 fois dans le dioxanne, ce qui donne finalement 5,3 g (48%) d'un corps F. 227–229° qui est probablement la *p*-nitrophényl-1-imidazolidinethione-2. Comme le fait prévoir la constitution proposée, ce corps ne réagit pas avec les isothiocyanates. Spectre IR. voir fig. 5.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$	Calc. C 48,5	H 4,05	N 18,9	S 14,3%
(223)	Tr. ,, 48,5	,, 4,10	,, 18,6	,, 14,2%

Partie soluble dans HCl dilué: La solution chlorhydrique est alcalinisée avec NaOH 10N; la base libérée précipite. On la filtre, la lave à l'eau et la cristallise 2 fois dans l'éthanol. On obtient 4,2 g (38%) de *p*-nitrophénylamino-2-thiazoline, F. 196–197°. Spectre de RMN. voir fig. 1; spectre IR. voir fig. 5.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$	Calc. C 48,5	H 4,05	N 18,9	S 14,3%
(223)	Tr. ,, 48,5	,, 4,10	,, 19,0	,, 14,3%

On isole ainsi les deux isomères avec un rendement global de 86% par rapport à l'acide colaminesulfurique.

3. Réaction de R-N=C=S et de R-COCl avec les arylamino-2-thiazolines Ia. – En vue d'obtenir les dérivés N-thiocarbamiques et N-acylés des produits cycliques Ia, nous avons préparé quelques-unes de ces arylamino-2-thiazolines par la réaction connue [4] entre isothiocyanate et aminoalcool (notamment colamine), suivie de la cyclisation en milieu acide de la thio-urée intermédiaire.

3.1. *Préparation des produits cycliques Ia.* Dans un ballon avec réfrigérant à reflux, on introduit 2,2 g (0,035 mole) de colamine, 100 ml d'éther anhydre et 6,5 g (0,036 mole) d'isothiocyanate de *p*-nitrophényle (préparé selon [2]). L'isothiocyanate se dissout lentement et la thio-urée formée précipite au même rythme. On chauffe ensuite une nuit à reflux pour compléter la réaction. Après refroidissement, on filtre la N-(hydroxy-2-éthyl)-N'-(*p*-nitrophényl)-thio-urée formée, qu'on lave à l'éther et sèche sous vide sur P_2O_5 . On obtient 8,5 g (97%) de produit, F. 161–162°, déjà suffisamment pur pour la cyclisation. Une prise de la thio-urée substituée, recristallisée dans l'éthanol, fournit un produit tout à fait pur, F. 163,5–164,5°.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ (241)	Calc. N 17,4	S 13,2%	Tr. N 17,2	S 13,9%
---	--------------	---------	------------	---------

On dissout 13,0 g de la thio-urée précédente dans 130 ml de HCl conc. et chauffe le tout 1,5 h dans un bain de 100–110°. Après refroidissement, on précipite le dérivé cyclique en alcalinisant la solution avec NaOH conc. On filtre, lave le précipité à l'eau et le cristallise dans l'éthanol. On obtient 9,6 g (80%) de *p*-nitrophénylamino-2-thiazoline pure, F. 194–196°.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$	Calc. C 48,5	H 4,05	N 18,9	S 14,3%
(223)	Tr. ,, 48,6	,, 3,98	,, 18,8	,, 14,6%

Ce produit est identique à l'isomère soluble dans HCl décrit sous 2.2. et obtenu par action de l'isothiocyanate de *p*-nitrophényle sur l'acide colaminesulfurique en milieu alcalin (essai du mélange).

Par ce même procédé, nous avons obtenu la *phénylamino-2-thiazoline*, F. 162,5–163,5°, la *phénylimino-2-méthyl-3-thiazolidine*, F. 92,5–93,5° et la *phénylamino-2-diméthyl-4,4-thiazoline*, F. 156–157° déjà connus [4] [8].

3.2. *Acylation des bases Ia*. La N-acylation des bases thiazoliniques Ia se fait très bien par les chlorures d'acyle en présence de bases tertiaires. Par contre, les esters carboxyliques ne donnent pas d'amides avec ces bases. Au contraire, comme nous le verrons dans les exemples suivants, les amides obtenus subissent facilement une alcoololyse par le méthanol ou l'éthanol, avec régénération de la base Ia de départ.

3.2.1. [*N*-dichloracétyl-*phénylamino*]-2-thiazoline. Dans un ballon à 3 cols muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à robinet, on introduit 9,0 g (0,05 mole) de phénylamino-2-thiazoline, 5,5 g (0,055 mole) de triéthylamine et 500 ml d'éther anhydre. On plonge le ballon dans un bain à –20° (bain de méthanol) et introduit petit à petit, sous bonne agitation, une solution de 7,5 g de chlorure de dichloracétyle dans 50 ml d'éther anhydre. L'addition terminée, on continue l'agitation 2 h à –20°, laisse revenir le mélange à température ambiante et chauffe encore le tout 4 h à reflux. Après refroidissement, on filtre le chlorhydrate de triéthylamine (6,8 g) et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu solide est agité avec de l'éther de pétrole, puis on filtre l'amide brut et le cristallise dans un mélange d'acétone et d'éther de pétrole (on dissout dans peu d'acétone et précipite l'amide par l'éther de pétrole). On obtient ainsi 4,5 g (32%) de [*N*-dichloracétyl-*phénylamino*]-2-thiazoline pure, F. 63–64°. Spectre de RMN. (solvant CDCl₃): H₂C-4 (triplet avec $\delta = 4,28$ ppm, $J = 7$ cps), H₂C-5 (triplet avec $\delta = 3,2$ ppm, $J = 7$ cps), H aromatiques ($\delta = 6,85$ à 7,4 ppm), –CO–CH–Cl₂ ($\delta = 7,85$ ppm).

C ₁₁ H ₁₀ ON ₂ Cl ₂ S	Calc. C 45,8	H 3,46	N 9,7	Cl 24,6	S 11,1%
(289)	Tr. „ 45,7	„ 3,60	„ 9,7	„ 26,0	„ 10,9%

Lorsqu'on chauffe cet amide avec le méthanol ou l'éthanol, on régénère la base de départ.

3.2.2. [*N*-dichloracétyl-*p*-nitrophénylamino]-2-thiazoline. En partant de 5,4 g (0,024 mole) de *p*-nitrophénylamino-2-thiazoline, de 2,4 g de triéthylamine et de 3,6 g (0,024 mole) de chlorure de dichloracétyle dans 60 ml d'éther anhydre au total, et en procédant comme sous 3.2.1. mais en chauffant à reflux pendant une nuit pour terminer la réaction, on obtient, après cristallisation dans un mélange acétone-éther de pétrole (à température ambiante), 5,0 g (62%) de [*N*-dichloracétyl-*p*-nitrophénylamino]-2-thiazoline pure, F. 141–142°. Spectre de RMN. voir fig. 4.

C ₁₁ H ₉ O ₃ N ₃ Cl ₂ S	Calc. C 39,5	H 2,70	N 12,6	Cl 21,2	S 9,6%
(334)	Tr. „ 39,7	„ 2,89	„ 12,4	„ 21,0	„ 9,6%

Cet amide, chauffé avec du méthanol ou de l'éthanol, donne la base cyclique de départ.

3.3. *Thiocarbamylation des bases Ia par les isothiocyanates*. Pour obtenir des dérivés du type IIa, nous avons également fait réagir les isothiocyanates directement avec les thiazolines Ia et notamment avec les deux bases suivantes: la phénylamino-2-thiazoline et la *p*-nitrophénylamino-2-thiazoline.

3.3.1. *Phénylamino-2-thiazoline et isothiocyanates d'aryle*. 1,0 mmole de phénylamino-2-thiazoline et 2,0 mmoles (excès) d'isothiocyanate de phényle ou de *p*-fluorophényle resp., sont soigneusement mélangés et chauffés 2 h à 120°. Après repos d'une nuit, on reprend la masse par quelques ml de méthanol bouillant et laisse cristalliser les dérivés thiocarbaniques par refroidissement. On filtre, lave le précipité avec un peu de méthanol froid et sèche sous vide sur P₂O₅. On obtient ainsi la [*N*-phénylthiocarbamyl-*phénylamino*]-2-thiazoline, F. 112,5–113°, identique à celle obtenue par réaction d'acide colaminesulfurique avec 2 éq. de phénylisothiocyanate (voir sous 2.1.) avec un rendement de 70%, et la [*N*-*p*-fluorophénylthiocarbamyl-*phénylamino*]-2-thiazoline, F. 123–124°, avec un rendement de 93%.

C ₁₆ H ₁₄ N ₃ FS ₂ (331,4)	Calc. N 12,7	S 19,3	F 5,7%	Tr. N 12,5	S 19,2	F 5,8%
--	--------------	--------	--------	------------	--------	--------

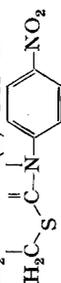
Tableau 6. [*N*-aryl(arylthiocarbonyl)amino]-2-thiazolines, obtenues par réaction d'un mole d'isothiocyanate sur un mole de *p*-nitrophénylamino-2-thiazoline

$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{NO}_2 \\ \\ \text{S} \end{array}$		Isothiocyanate R-N=C=S		Milieu	Température et durée de réaction	Produit obtenu	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{R} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{NO}_2 \\ \\ \text{S} \end{array}$			
mg	mmole	R-	mg (mmole)		°C	h	°C	Rendement	Solvant de cristallisation	
								mg	%	
558	2,5	C ₆ H ₅ -	330 (2,5)	—	115	1,5	116,5-117,5; puis 196	300	36	acétone + hexane
274	1,25	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ -	192 (1,25)	acétone	60	5	138,5;	111	24	acétone + hexane
274	1,25	<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ -	268 (1,25)	acétone	60	3	132-133	150	27	chloroforme + hexane
274	1,25	<i>p</i> O ₂ N-C ₆ H ₄ -	226 (1,25)	acétone	60	16	164,5-165,5	163	32	acétone + hexane
274	1,25	C ₆ H ₅ CH ₂ -	185 (1,25)	acétone	60	16	135,5-137	171	37	acétone + hexane

Tableau 7. Analyses des thiazolines du tableau 6

R-	Formule brut	P. M.						Analyses					
		C _{calc.} %	H _{calc.} %	N _{calc.} %	O _{calc.} %	H _{tr.} %	N _{tr.} %	O _{tr.} %	Hal _{calc.} %	Hal _{tr.} %	S _{calc.} %	S _{tr.} %	
C ₆ H ₅ -	C ₁₆ H ₁₄ O ₂ N ₄ S ₂	53,6	3,91	15,7	—	3,85	15,6	—	—	—	17,9	17,8	
<i>p</i> F-C ₆ H ₄ -	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ N ₄ FS ₂	51,1	3,46	14,9	—	3,58	15,0	5,1	5,0	—	17,1	17,1	
<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ -	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ N ₄ BrS ₂	43,9	2,48	12,8	—	2,59	12,7	18,3	18,5	—	14,7	14,7	
<i>p</i> O ₂ N-C ₆ H ₄ -	C ₁₆ H ₁₃ O ₄ N ₅ S ₂	47,6	3,22	17,4	—	3,38	17,5	—	—	—	15,9	15,9	
C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₁₇ H ₁₆ O ₂ N ₄ S ₂	54,9	4,30	15,1	—	4,43	15,2	—	—	—	17,2	17,1	

Tableau 8. Spectres de RMN. des thiazolines $\text{H}_2\text{C}-\text{N}(\text{C}(\text{S})-\text{NH}-\text{R})$ du tableau 6



(tétraméthylsilane comme référence interne) δ en ppm, J en cps

R-	Solvant	$\text{H}_2\text{C}-4$ δ	J	$\text{H}_2\text{C}-5$ δ	J	H nombre	aromatiques ^{a)} δ	-NH-R δ	NH-CH ₂ δ
C_6H_5	CDCl_3	4,92T	7	3,22T	7	9	ϕ 7,20 à 7,65; ϕ NO ₂ A_2 7,22 ($J = 9$), B_2 8,22 ($J = 9$)	14,1	
$\phi\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$(\text{CD}_2)_2\text{SO} + (\text{CD}_3)_2\text{CO} + \text{CCl}_4$	4,83T	7	3,3	T 7	8	ϕ F 7,15 à 7,65; ϕ NO ₂ A_2 7,14 ($J = 9$), B_2 8,25 ($J = 9$)	14,1	
$\phi\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CDCl_3	4,92T	7	3,22T	7	8	ϕ Br à 7,48; ϕ NO ₂ A_2 7,17 ($J = 9$), B_2 8,23 ($J = 9$)	13,5	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	$(\text{CD}_2)_2\text{SO} + (\text{CD}_3)_2\text{CO} + \text{CCl}_4$	4,8	T 7	3,25T	7	9	ϕ 7,30; ϕ NO ₂ A_2 7,15 ($J = 9$), B_2 8,20 ($J = 9$)	12,7	4,6 à 4,85

a) Tous ces composés présentent le spectre $A_2 B_2$ de ϕ NO₂; b) T = triplet.

Tableau 9. [*N*-Aryl(arylcoyl ou alcoyl)thiocarbamyl-aryl(arylcoyl ou alcoyl)amino]-2-méthyl-5-thiazolines, obtenues par réaction d'un mole d'acide amino-1-propyl-2-sulfurique avec 2 moles d'isothiocyanate en présence de 2 moles de NaOH (en milieu eau + alcool)

g	R-	R-N=C=S	NaOH1N	Durée de la réaction à 50°	Produit obtenu	F. °C	Rendement g %	Solvant de cristallisation
7,75	C_6H_5	13,5 (0,1)	100	13	$\text{H}_2\text{C}-\text{N}(\text{C}(\text{S})-\text{NH}-\text{R})$ $\text{H}-\text{C}-\text{S}-\text{C}-\text{N}-\text{R}$ H_3C	117,5-118	5,2	31 chloroforme + méthanol
1,084	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	2,2 (0,015)	14	23		92-92,5	0,33	14 acétone + eau
4,65	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	10,7 (0,066)	60	72		87-88	8,8	77 acétone
4,65	CH_3CH_2-	5,2 (0,06)	60	72		54,5-55,5	0,7	10 acétone + eau

Ce procédé est avantageux lorsqu'on désire travailler avec un isothiocyanate $R-N=C=S$ où R est différent du reste fixé sur le N exocyclique de la thiazoline de départ; c'est-à-dire avec un autre isothiocyanate que celui qui a servi à préparer cette thiazoline. Dans le cas contraire, il est préférable de partir d'acide colaminesulfurique et de 2 éq. d'isothiocyanate, ce qui conduit au même résultat en une seule opération.

3.3.2. *p*-Nitrophénylamino-2-thiazoline et isothiocyanates d'aryle ou d'aralcoyle. La réaction entre acide colaminesulfurique et isothiocyanate de *p*-nitrophényle ne donne pas de dérivés thiocarbamiques du type IIa, mais aboutit à la formation de la *p*-nitrophénylamino-2-thiazoline à côté d'un dérivé probablement imidazolidinique.

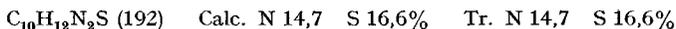
1,25 à 2,50 mmoles de *p*-nitrophénylamino-2-thiazoline et 1,25 à 2,50 mmoles d'isothiocyanate d'aryle ou d'aralcoyle sont chauffés, sans solvant 1,5 h à 115° dans le cas de l'isothiocyanate de phényle, et en solution acétonique 3 à 16 h à reflux dans les autres cas. Après refroidissement, on évapore le solvant éventuellement présent sous vide, triture le résidu avec HCl 1N, afin de dissoudre la base nitrée qui n'aurait pas réagi, filtre et cristallise les [N-aryl(aralcoyl)-thiocarbamyl-*p*-nitrophénylamino]-2-thiazolines, dans un mélange de chloroforme-hexane ou d'acétone-hexane.

Les conditions de travail, les produits obtenus et les rendements figurent dans le tableau 6. Les résultats analytiques sont résumés dans le tableau 7, et les données spectroscopiques, dans le tableau 8.

La *p*-nitrophénylamino-2-thiazoline réagit avec l'isothiocyanate de *p*-nitrophényle en solution acétonique pour fournir un dérivé du type IIa, que nous n'avons pas réussi à obtenir par réaction de l'isothiocyanate de *p*-nitrophényle sur l'acide colaminesulfurique.

4. Dérivés N- ou C-substitués de l'acide colaminesulfurique et isothiocyanates. –

4.1. *Acide N-méthylcolaminesulfurique et isothiocyanate de phényle.* Dans un ballon à 3 cols muni d'un réfrigérant à reflux, d'un agitateur et d'une ampoule à robinet, on dissout 7,75 g (0,05 mole) d'acide N-méthylcolaminesulfurique $H_3C-NH-CH_2CH_2OSO_3H$, dans 200 ml d'eau et 100 ml d'alcool. On plonge ensuite le ballon dans un bain à 50° et porte le pH de la solution à 9–9,5 à l'aide de NaOH 1N. On introduit alors, petit à petit et sous bonne agitation, une solution de 6,75 g (0,05 mole) d'isothiocyanate de phényle dans 50 ml d'éthanol, en ayant soin de maintenir le pH à 9–9,5 par addition simultanée de NaOH 1N jusqu'à concurrence de 50 ml au total (y compris la quantité initialement introduite). Au bout de 5 h, la réaction est terminée (un titrage complexométrique sur une prise aliquote montre qu'à ce moment il y a 1 mole d'ion sulfate en solution par mole d'ester sulfurique mis en œuvre). Le mélange est extrait par 200 ml de chloroforme (le précipité formé en cours de réaction passe aussi dans la phase chloroformique), et la phase organique, lavée à l'eau et séchée sur Na_2SO_4 . On évapore ensuite la solution chloroformique à sec sous vide et cristallise le résidu dans l'alcool. On obtient 3,6 g (40%) de phénylimino-2-méthyl-3-thiazolidine, F. 92,5–93°, identique (pas d'abaissement du F. de mélange) à celle obtenue par action de l'isothiocyanate de phényle sur la N-méthylcolamine et cyclisation subséquente du dérivé N-thiocarbamique en milieu acide [4].



4.2. *Acide amino-2-méthyl-2-propylsulfurique $CH_3-C(CH_3)(NH_2)-CH_2OSO_3H$ et isothiocyanate de phényle.* En partant de 0,05 mole d'acide amino-2-méthyl-2-propylsulfurique et en procédant exactement comme sous 4.1., on obtient, après cristallisation dans un mélange acétone-eau du résidu (obtenu par évaporation sous vide de la solution chloroformique), 1,0 g (10%) de phénylamino-2-diméthyl-4,4-thiazoline, F. 156–157°, identique au produit obtenu par la méthode classique [8].

4.3. *Acide amino-1-propyl-2-sulfurique $H_2N-CH_2-CH(CH_3)-OSO_3H$ et isothiocyanates.* Dans un ballon à 3 cols muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à robinet, on dissout 7,75 g (0,05 mole) d'acide amino-1-propyl-2-sulfurique dans 100 ml d'eau et 50 ml d'alcool. On plonge le ballon dans un bain à 50°, porte le pH à 9–9,5 par addition de NaOH 1N, puis introduit petit à petit et sous bonne agitation, une solution de 0,1 mole (2 éq.) d'isothiocyanate d'aryle (d'aralcoyle ou d'alcoyle) dans 30 ml d'alcool, tout en maintenant le pH à 9–9,5 par adjonction simultanée de NaOH 1N, jusqu'à concurrence de 100 ml au total (2 éq.). La consommation du premier éq. d'isothiocyanate et du premier éq. de NaOH est rapide (thiocarbamylation de la fonction $-NH_2$ du monoester sulfurique); elle est terminée au bout de 1 à 2 h alors que celle du

deuxième éq. d'isothiocyanate et du deuxième éq. de NaOH est lente (10 à 50 h ou davantage). La vitesse de cyclisation du dérivé N-thiocarbamique de l'acide amino-1-propyl-2-sulfurique en thiazoline correspondante, qui est à son tour thiocarbamylée par le deuxième éq. d'isothiocyanate, est donc plus petite que celle de cyclisation du dérivé N-thiocarbamique correspondant de l'acide colaminesulfurique. Au bout de 13 à 70 h tout le soufre du monoester de départ se trouve sous forme d'ion sulfate; à ce moment, on arrête le chauffage, ajoute de l'eau dans le cas des dérivés des éthyl- et phénéthyl-isothiocyanates et filtre le précipité qui s'est formé (généralement en cours de réaction déjà). On lave le précipité à l'eau et le cristallise dans l'acétone, le méthanol, un mélange d'acétone-eau ou de chloroforme-méthanol (voir tableau 9). On obtient ainsi les [N-aryl(aralcoyl ou alcoyl)thiocarbamyl-aryl(aralcoyl ou alcoyl)amino]-2-méthyl-5-thiazolines avec des rendements de 10 à 30%.

Les isothiocyanates mis en œuvre, les produits obtenus et les rendements sont résumés dans le tableau 9. Les résultats analytiques sont indiqués dans le tableau 10, et les données spectroscopiques, dans le tableau 11.

Les auteurs remercient sincèrement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle, de l'aide accordée pour ce travail. Ils remercient aussi M. le D^r R. F. ZÜRCHER et M. le D^r F. STUBER de cette même maison d'avoir pris un grand nombre des spectres de RMN. décrits dans ce mémoire et de les avoir discuté avec eux. Ces mêmes remerciements sont dus également à M. le D^r B. WILLHALM de la maison FIRMENICH & CIE, Genève, pour un grand nombre de spectres de RMN., et à M. le D^r A. BUCHS (Centre de Spectroscopie de Masse de l'Université de Genève), pour les spectres de masse dont il est question dans ce mémoire,

SUMMARY

Aminoalkyl sulfuric monoesters with primary or secondary amino groups – with the exception of colaminesulfuric monoester – react with isothiocyanates in the presence of one equivalent of a base to yield the corresponding hydrosoluble salts of [N-aryl(aralkyl or alkyl)thiocarbamoyl]-aminoalkyl sulfates.

Aminoethyl sulfuric monoester (colaminesulfuric monoester) treated with 2 eq. of isothiocyanate and 2 eq. of NaOH yields the corresponding 2-[N-aryl(aralkyl or alkyl)-thiocarbamoyl-aryl(aralkyl or alkyl)amino]-thiazolines. These products are considered to result from an intramolecular alkylation of the intermediate N-thiocarbamoyl derivatives (nucleophilic attack of an unshared pair of the S of the thiocarbamoyl group on the C bearing the sulfuric monoester group) giving rise to a pentagonal heterocycle (and sulfate ion) which reacts with the second molecule of isothiocyanate.

Aminoethyl sulfuric monoester treated with an excess of *p*-nitrophenyl isothiocyanate in the presence of 2 moles of NaOH, yields two isomeric main products. One is soluble in HCl and has been identified as 2-*p*-nitrophenylamino-thiazoline; the isomer insoluble in HCl is probably 1-*p*-nitrophenyl-imidazolidine-2-thione as suggested by spectroscopic data. The thiazoline reacts with isothiocyanates (in acetone) to yield the corresponding derivatives thiocarbamylated on the exocyclic N, and with acyl chlorides (in the presence of a tertiary base) to yield the corresponding derivatives acylated equally on the exocyclic N.

1-Amino-2-propyl sulfuric monoester reacts with 2 moles of isothiocyanate and 2 moles of NaOH to yield the corresponding 2-[N-aryl(aralkyl or alkyl)thiocarbamoyl-aryl(aralkyl or alkyl)amino]-5-methyl-thiazoline; but here the ring closure is slower than in the case of aminoethyl sulfuric monoester.

N-methylcolamine sulfuric monoester reacts with 1 eq. of phenylisothiocyanate and 2 eq. of NaOH to yield 2-phenylimino-3-methyl-thiazolidine.

The structures of all these heterocyclic compounds have been established essentially by NMR spectroscopy. This spectroscopic method allows to distinguish between an endocyclic and an exocyclic C=N double bond, *i. e.* between thiazoline and thiazolidine derivatives. The chemical shifts of the hydrogens on C-4 are strongly influenced (higher δ values) when the C=N double bond is endocyclic, and much lesser when the C=N double bond is exocyclic. The chemical shifts of the hydrogens on C-5 are not influenced in our case by the presence or the absence of the cyclic C=N double bond or by the substituents on C-2, whereas the 2 hydrogens on C-4 are strongly influenced by these factors.

Some IR and mass spectra of these products are also discussed.

Laboratoires de chimie organique et
pharmaceutique de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LXIII^e Communication: *Chimia* 20, 20 (1966).
- [2] E. CHERBULIEZ, G. WEBER, G. WYSS & J. RABINOWITZ, *Helv.* 48, 1031 (1965).
- [3] E. CHERBULIEZ, C. CHAPALAY, SL. ČOLAK-ANTIĆ, J. MARZALEK, L. VALLET & J. RABINOWITZ, *Helv.* 47, 2106 (1964).
- [4] F. B. DAINS, R. R. BREWSTER, J. L. MALM, A. W. MILLER, R. W. MANEVAL & J. A. SULTZBERGER, *J. Amer. chem. Soc.* 47, 1981 (1925).
- [5] A. WEINBERGER & R. GREENHALGH, *Canad. J. Chemistry* 41, 1038 (1963).
- [6] Voir p. ex. C. N. R. RAO, «Chemical Applications of Infrared spectroscopy», p. 300, Acad. Press Inc., New York 1963.
- [7] W. OTTING & F. DRAWERT, *Chem. Ber.* 88, 1469 (1955).
- [8] A. S. DEUTSCH & P. E. FANTA, *J. org. Chemistry* 27, 892 (1956).

Viertes Symposium über Chromatographie und Elektrophorese

Brüssel, 12. und 13. September 1966

Die *Belgische Gesellschaft für Pharmazeutische Wissenschaften* veranstaltet in Brüssel am Montag, den 12. und Dienstag, den 13. September 1966 ein Symposium über Chromatographie und Elektrophorese, an dem alle an Chromatographie interessierten Personen willkommen sind. Die offiziellen Sprachen sind Deutsch, Englisch, Französisch und Holländisch.

Teilnehmer, die einen Vortrag halten wollen, sind gebeten, sich bis zum 1. Juli 1966 beim Sekretariat der Belgischen Gesellschaft für Pharmazeutische Wissenschaften – 11, Rue Archimède, Brüssel 4 – anzumelden; die übrigen Teilnehmer können sich bis zum 1. August 1966 bei der gleichen Stelle anmelden.

Anlässlich dieses Symposiums wird eine wissenschaftliche Ausstellung veranstaltet.