

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. L. MASSE & M. BÄRLOCHER, *Helv.* **47**, 314 (1964).
 [2] C. A. COULSON, «Valence», Clarendon Press; Oxford, 1956.
 [3] J. L. MASSE, «Une méthode de résolution des équations du champ autocohérent», *Cah. physique* **135**, 453 (1961).
 [4] R. LEFEBVRE & C. M. MOSER, *C. r. hebdomadaire des séances Acad. Sci.* **262**, 901 (1966).

269. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXXVIII [1]

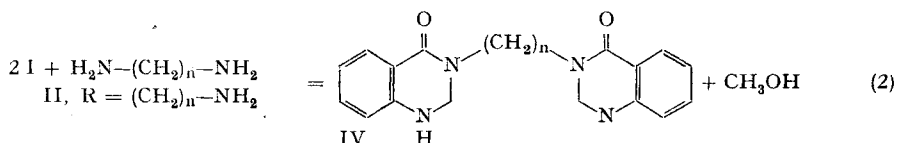
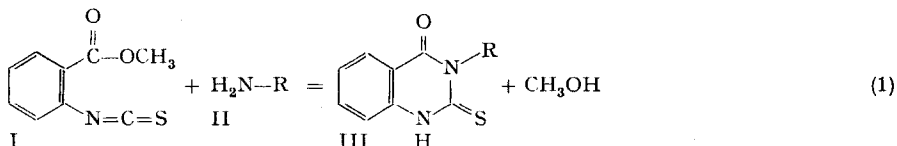
Sur la réaction de l'isothiocyanate d'*o*-méthoxycarbonyl-phényle avec des diamines et l'hydrazine, et sur

la cyclisation de quelques N-phényl-N'-hydroxyalcoyl-thio-urées

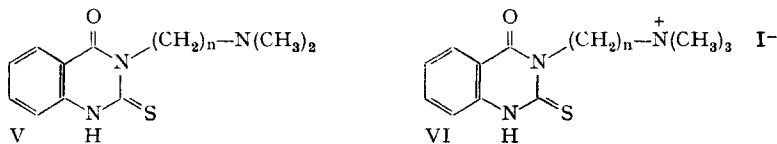
par Emile Cherbuliez, B. Willhalm¹⁾, S. Jaccard et J. Rabinowitz²⁾

(8 IX 67)

a) Nous avons déjà signalé [2] que l'isothiocyanate d'*o*-méthoxycarbonyl-phényle (I) peut réagir avec des amines primaires II par addition suivie de cyclisation, pour donner des thiono-tétrahydroquinazolines III, selon l'équation (1). Lorsqu'on fait réagir I avec des diamines diprimaires symétriques (II avec $R = -(CH_2)_n-NH_2$), la réaction d'addition et de cyclisation se fait deux fois avec production des dérivés bis-tétrahydroquinazoliniques IV, selon l'équation (2) [2].



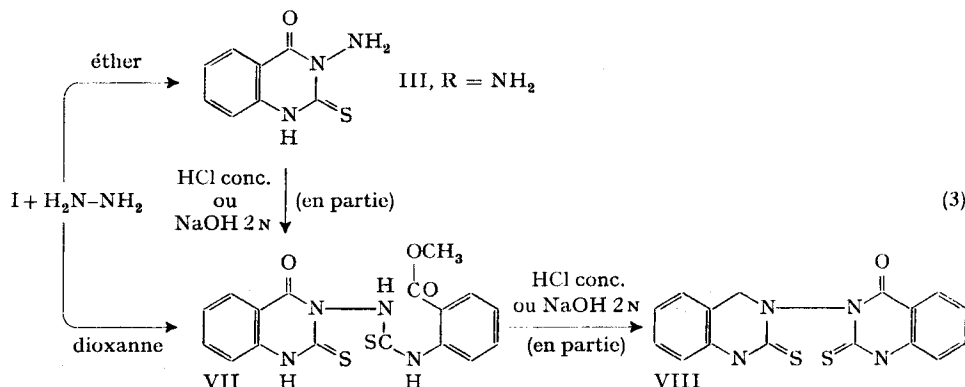
1. Si on remplace la diamine diprimaire II ($R = -(CH_2)_n-NH_2$) par une diamine dont une fonction amino est tertiaire (II, $R = -(CH_2)_n-N(CH_3)_2$), on obtient – toujours selon (1) – la tétrahydroquinazolinone V (c'est-à-dire III avec $R = -(CH_2)_n-N(CH_3)_2$). La fonction amino tertiaire des dérivés V est facilement quaternisable par l'iodure de méthyle, avec production de VI (= III avec $R = -(CH_2)_n-N^+(CH_3)_3 I^-$):



¹⁾ Adresse: FIRMENICH & CIE, 1211 Genève 8.

²⁾ Nouvelle adresse: Chemical Evolution Branch, Ames Research Center, National Aeronautics and Space Administration, Moffett Field, California 94035.

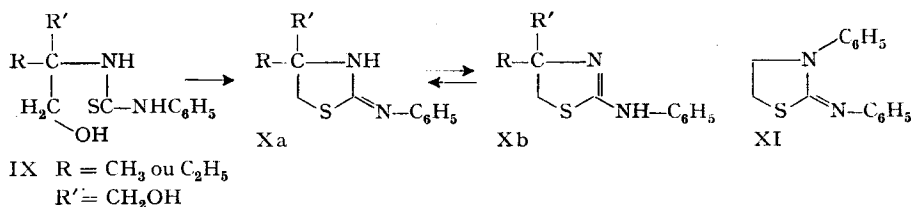
2. Si on remplace la diamine symétrique II ($R = -(CH_2)_n-NH_2$) par l'hydrazine (c'est-à-dire II avec $R = NH_2$), la réaction suit un cours plus compliqué et qui varie avec les conditions mises en œuvre (v. le schéma (3)). Lorsque l'hydrazine est traitée par une, voire par deux moles-équ. d'isothiocyanate I en milieu étheré, on obtient un mélange où prédomine l'amino-3-thiono-2-tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinone-4 (III, $R = NH_2$) formée selon (1), c'est-à-dire avec participation d'un seul des groupes NH_2 de l'hydrazine. Par contre si on fait réagir deux moles de I avec une mole d'hydrazine en milieu dioxannique, le produit principal du mélange obtenu est la N-(*o*-méthoxycarbonyl-phényl)-N'-(tétrahydro-1,2,3,4-thiono-2-quinazolinone-4-yl-3)-thio-urée (VII) qui résulte d'une addition d'une seconde molécule de I sur la fonction amino de III ($R = NH_2$), mais cette fois sans cyclisation. Chauffé une nuit avec HCl conc. ou avec NaOH 2N, VII subit en partie une cyclisation conduisant au dérivé symétrique VIII, le bis-(thiono-3-tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinone-4-yle-3), et en partie une saponification de la fonction thio-urée ce qui fournit l'amino-3-tétrahydroquinazolinone III ($R = NH_2$), déjà mentionnée comme produit formé en



milieu étheré. Ces deux dérivés sont faciles à séparer, le premier étant beaucoup moins soluble en milieu chlorhydrique que le second.

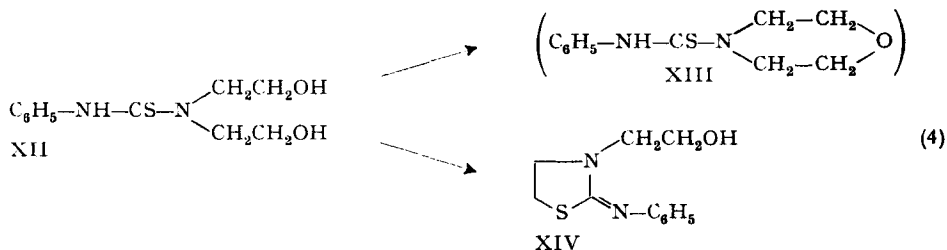
b) Nous avons déjà décrit la préparation des deux thio-urées IX avec $R = CH_3$ ou C_2H_5 , par réaction de l'isothiocyanate de phényle avec resp. l'amino-2-méthyl-2-propanediol-1,3 et l'amino-2-éthyl-2-propanediol-1,3 [3].

Chauffées une heure dans HCl conc., ces deux thio-urées sont cyclisées en dérivés thiazoliques, pour lesquels on peut hésiter entre une structure thiazolidinique Xa ou Δ^2 -thiazolinique Xb. Les données spectrales (v. partie exp.) militent en faveur de la structure Xb à double liaison endocyclique, un dérivé analogue mais à double liaison sûrement exocyclique – la phénylimino-2-phényl-3-thiazoline (XI) obtenue selon



DAINS *et al.* [4] par cyclisation de la N-hydroxyéthyl-N,N'-diphényl-thio-urée – servant de substance de référence.

c) Nous nous sommes demandé comment se comporterait une N,N-di-hydroxyéthyl-urée telle que XII (déjà connue, v. p. ex. [5]) qui, chauffée en milieu chlorhydrique, pourrait donner (v. schéma (4)) ou bien une morpholine N-substituée XIII ou bien une thiazolidine XIV. De fait, après ce traitement on obtient par alcalinisation une huile difficilement cristallisable (F. des cristaux 46–48°) et dont les spectres IR., UV. et de RMN. sont en harmonie avec la structure XIV de la phénylimino-2-(hydroxy-2-éthyl)-3-thiazolidine. C'est donc l'alcoylation intramoléculaire avec formation d'un cycle pentagonal résultant de la participation du soufre, qui est privilégiée, ce qui n'étonne pas: on sait qu'un cycle pentagonal se forme plus facilement qu'un cycle hexagonal, et que le soufre est plus nucléophile que l'oxygène.



Partie expérimentale

1. *Généralités. – Produits de départ.* L'isothiocyanate d'o-méthoxycarbonyl-phényle (I) a été préparé selon HOWARD et KLEIN [6] à partir d'anthranilate de méthyle et de thiophosgène. Les thio-urées mises en œuvre ont été préparées par réaction entre isothiocyanate de phényle et amino-alcools appropriés; elles ont déjà été décrites soit par nous [2] soit par d'autres auteurs [5]. – Les spectres de RMN. ont été pris avec le tétraméthylsilane comme référence interne.

2. *1 et ω-diméthylamino-amino-1-alcanes* $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ($n = 2$ et 3). Dans un ballon tricol avec réfrigérant à reflux, ampoule à robinet et agitateur, on dissout 0,01 mole de $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ dans 30 ml d'éther anhydre. On plonge le ballon dans un bain d'eau froide et introduit petit à petit, sous bonne agitation, une solution de 1,93 g (0,01 mole) d'isothiocyanate I dans 20 ml d'éther anhydre. La précipitation de la (ω-diméthylamino-alcoyl)-3-thiono-2-tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinone-4 (V) commence au bout de quelques minutes. On continue l'agitation pendant 1 à 2 h, puis filtre le précipité de V qu'on lave à l'éther et sèche 4 h à l'étuve à 60°. Les produits obtenus sont purs d'emblée.

A partir de 0,01 mole de $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (0,88 g pour $n = 2$ et 1,02 g pour $n = 3$) on obtient resp. 2,25 g (90% de la th.) de V ($n = 2$), F. 190–191°, et 2,3 g (88%) de V ($n = 3$), F. 183 à 184°.

V ($n = 2$): $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ON}_3\text{S}$ (249) Calc. N 16,9 S 12,9% Tr. N 16,6 S 12,7%

V ($n = 3$): $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ON}_3\text{S}$ (263) „ „ 16,0 „ 12,3% „ „ 16,2 „ 12,2%

3. *V et iodure de méthyle* → VI ($n = 2$ et 3). On dissout à chaud 0,005 mole de V dans 40 ml de méthanol anhydre, ajoute un excès d'iodure de méthyle (0,007 à 0,01 mole) et chauffe 1 h à reflux. L'iodure de (ω-triméthylammonio-alcoyl)-3-thiono-2-tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinone-4 (VI, $n = 2$ et 3) précipite en partie lors du refroidissement. On complète la précipitation par addition de 2 à 4 vol. d'éther anhydre. Le précipité est filtré, lavé à l'éther anhydre et séché 4 h à 60°. A partir de 0,005 mole de V (1,25 g pour $n = 2$ et 1,32 g pour $n = 3$) on obtient resp. 1,6 g (84%) de VI ($n = 2$), F. 203–204°, et 1,95 g (96%) de VI ($n = 3$), F. 245–248°.

VI ($n = 2$): $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_3\text{IS}$ Calc. N 10,8 S 8,2 I 32,6% Tr. N 11,3 I 33,5 S 8,2%

VI ($n = 3$): $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ON}_3\text{IS}$ „ „ 10,4 „ 7,9 „ 31,3% „ „ 10,5 „ 31,2 „ 8,1%

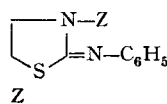
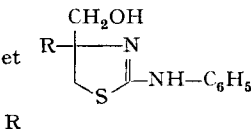
4. *I et hydrazine. – 4.1. Réaction dans l'éther* → III ($\text{R} = \text{NH}_2$). Dans un ballon tricol avec réfrigérant à reflux, ampoule à robinet et agitateur mécanique, on dissout 1,93 g (0,01 mole) d'iso-

Tableau 1. *Thiazolidines et thiazolines obtenues par chauffage de N-phényl-N'-(β-hydroxyvalcoyl)-N'-aryl(ou hydroxyvalcoyl ou H)-thio-urées 1 h dans HCl conc.*

Thio-urée de départ		Produit obtenu, resp.			
R	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{NH-CS-N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \quad \\ \text{Z} \quad \text{R}' \end{array}$	et	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{N} \\ \\ \text{S} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{N-Z} \\ \\ \text{S} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NH-C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{S} \end{array}$
R	R'	Z	g (mole)	Z	R
					rdt %
					F. °C
CH ₃	CH ₂ OH	H	4,8 (0,02)	CH ₃ (Xb)	3,3 75 131-133
C ₆ H ₅	CH ₂ OH	H	5,1 (0,02)	C ₆ H ₅ (Xb)	4,0 84 83-84
H	H	C ₆ H ₅	2,72 (0,01)	C ₆ H ₅ (XI)	2,4 93 126-127*)
H	H	CH ₂ CH ₂ OH	4,8 (0,02)	CH ₂ CH ₂ OH (XIV)	3,1 70 46-48

*) F. litt. [5]: 136°

Tableau 2. Analyses des thiazolidines et thiazolines du tableau 1

Produit, resp.		Formule brute	P.M.	N _{calc.} %	N _{tr.} %	S _{calc.} %	S _{tr.} %
							
Z	R						
	CH ₃	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂ S	222	12,6	12,5	14,4	14,3
	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₆ ON ₂ S	236	11,8	11,3	13,5	13,4
C ₆ H ₅		C ₁₅ H ₁₄ N ₂ S	254	11,0	10,9	12,6	12,7
CH ₂ CH ₂ OH		C ₁₁ H ₁₄ ON ₂ S	222	12,6	12,0	14,4	14,0

thiocyanate I dans 50–60 ml d'éther anhydre. On plonge le ballon dans un bain d'eau glacée et introduit petit à petit, sous bonne agitation, une émulsion de 0,32 g (0,01 mole) d'hydrazine anhydre dans 50 ml d'éther. L'addition terminée on agite encore 3 h à la température ordinaire. Déjà au bout de quelques minutes un précipité commence à se former dont la quantité n'augmente plus après 3 h. Le précipité est filtré, lavé à l'éther anhydre et séché sous vide sur P₂O₅: 1,7 g (88%) d'amino-3-thiono-2-tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinone-4 (III, R = NH₂) encore impure (F. 210 à 220°). Par dissolution de ce produit à chaud dans un grand volume de méthanol et concentration de cette solution, on obtient des cristaux F. 227–230°. – Lorsqu'on utilise 2 moles-équ. d'isothiocyanate, on obtient le même produit. – Spectres: IR.: bandes CO à 1685 et 1655 cm⁻¹, C=N à 1620 cm⁻¹; UV. (dans alcool): λ_{max} à 228,8 et 283,0 nm; RMN. (dans (CD₃)₂SO): 5,1 (2 H, NH₂, s élargi); 7,18–8,10 (4 H arom., m); 13,03 (NH cyclique, s).

C ₈ H ₇ ON ₂ S	Calc. C 49,7	H 3,71	N 21,8	S 16,6%
(193)	„ 49,1	„ 4,16	„ 20,9	„ 16,4%

4.2. Réaction dans le dioxanne → VII. On procède avec 3,86 g (0,02 mole) de I et 0,32 g (0,01 mole) d'hydrazine anhydre comme décrit sous 4.1, mais en remplaçant l'éther par le dioxanne anhydre. Cette fois, il ne se forme pas de précipité. Après les 3 h d'agitation, on évapore la solution à sec sous vide. Le résidu, traité par de l'éther anhydre, laisse déposer un précipité de 3,6 g (88%) de VII impur. On dissout ce produit dans l'acétone (ou le dioxanne à chaud), filtre, concentre le filtrat acétonique jusqu'à début de précipitation (le filtrat dioxannique, à faible volume) et achève (resp. provoque) la précipitation de la (N-o-méthoxycarbonylphényl-thiocarbamylamino)-3-thiono-2-tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinone-4 (VII) par addition d'éther de pétrole. Le précipité est filtré, lavé avec un peu d'éther de pétrole et séché sous vide sur P₂O₅: F. 163–167° (liquide trouble). Spectre IR. (dans KBr): bandes C=O lactamique à 1658 cm⁻¹, C=O ester à 1685 cm⁻¹ et C=N à 1618 cm⁻¹.

C ₁₇ H ₁₄ O ₃ N ₄ S	Calc. C 52,9	H 3,66	N 14,5	S 16,6%
(386)	Tr. „ 52,9	„ 3,97	„ 14,8	„ 16,0%

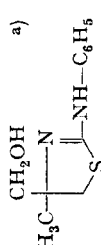
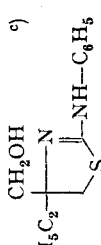
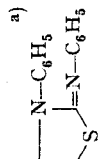
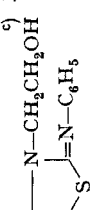
5. Réaction de VII avec HCl conc. ou NaOH 2N → VIII et III (R = NH₂). – 5.1. VII + HCl conc. 1,0 g (0,0026 mole) de VII et 15 ml de HCl conc. sont chauffés une nuit à reflux. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau à 200 ml environ et filtre le précipité qu'on lave avec un peu d'eau. (Isolement de III, R = NH₂, v. plus bas.) On dissout le précipité dans de la soude caustique env. 2N, et acidule la solution filtrée, par addition de HCl conc. Le précipité est filtré, lavé avec un peu d'eau et séché 3 h à 80°: 0,3 g de bis-(thiono-2-tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinone-4-yle-3) (VIII), F. 350° (déc.). Au repos le filtrat laisse encore déposer 0,15 g de VIII; rdt total 0,45 g (49%). Spectres: IR.: bandes C=O à 1690 cm⁻¹ et C=N à 1618 cm⁻¹; UV. (dans alcool): λ_{max} à 222,2 et 293,0 nm; RMN. (dans (CD₃)₂SO): 7,20–8,15 (8 H arom., m); 13,28 (2×NH, s).

C ₁₆ H ₁₀ O ₂ N ₄ S	Calc. C 54,2	H 2,82	N 15,8	S 18,1%
(354)	Tr. „ 53,8	„ 3,14	„ 15,2	„ 18,3%

Le premier filtrat chlorhydrique de 200 ml environ est concentré à 80–100 ml sous vide. Il se forme un précipité qu'on filtre, lave avec un peu d'eau et sèche 3 h à 80°: 0,20 g (40%) d'amino-3-thiono-2-tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinone-4 (III, R = NH₂), F. 227–230°, identique (F. du mélange, spectres) au produit obtenu sous 4.1.

Tableau 3. Spectres de RMN., IR. et UV. des thiazolidines et thiazolines du tableau 1

Spectres de RMN. avec le tétraméthylsilane comme référence interne et l'hexadéutérodiméthylsulfoxyde comme solvant, δ en ppm, J en cps, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet

Produit	RMN.				Autres H δ	IR. (dans KBr) Bande C=N cm^{-1}	UV. (dans $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) λ_{max} nm	
	$\text{H}_2\text{C}-4$ δ	$\text{H}_2\text{C}-5$ δ	J	H arom. nbre δ				
a) 	AB A 2,89 d 11 B 3,35 d 11	5	6,80 à 7,45 m	NH: 8,68 s^b ; OH: 4,87 t , $J = 5,8$; CH_2OH : 3,29 d , $J = 5,8$; CH_3 : 1,25 s	1635	257		
c) 	AB A 2,89 d 11 B 3,32 d 11	5	6,85 à 7,45 m	OH: 4,60; CH_2OH : 3,35 d , $J = 5,8$; CH_2CH_3 : 1,66 q , $J = 7,0$; CH_3 : 0,96 t , $J = 7,0$	1618	252		
a) 	4,10 t	6,5	3,34 t	6,5	10	6,80 à 7,64 m	1619	267
c) 	3,70 t	6,5	3,12 t	6,5	5	6,70 à 7,33 m	1615	250
OH: 4,63; $-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$: 3,13 à 3,68								

a) Spectres de RMN. pris dans un appareil à 60 Mc.
b) s élargi.
c) Spectres de RMN. pris dans un appareil à 100 Mc.

a) Spectres de RMN. pris dans un appareil à 60 Mc.

b) s élargi.

c) Spectres de RMN. pris dans un appareil à 100 Mc.

5.2. *VII* + *NaOH* 2 *N*. 1,0 g (0,0026 mole) de *VII* est chauffé une nuit à reflux avec 30 ml de *NaOH* 2 *N*. Après refroidissement on filtre, acidule le filtrat par addition de *HCl* conc. et porte à env. 200 ml par de l'eau; ensuite on procède comme décrit sous 5.1. On obtient 0,45 g (49%) de *VII*, *F.* 350° (déc.), et 0,18 g (36%) de *III* (*R* = *NH*₂), *F.* 227–230°.

6. *Thiazolidines et thiazolines obtenues par cyclisation de N-phényl-N'-β-hydroxyalcoyl-N'-aryl-(ou β-hydroxyalcoyl ou H)-thio-urées en milieu chlorhydrique concentré.* 0,01 à 0,02 moles de *N*-phényl-*N'*-β-hydroxyalcoyl-*N'*-phényl (ou hydroxyalcoyl ou *H*)-thio-urée sont chauffés 1 h à reflux avec 10–20 ml de *HCl* conc. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau et alcalinise avec *NaOH* conc. Il se forme généralement un précipité de la thiazolidine (*N'*-aryl) ou thiazoline (*N'*-*H*) formée, que l'on filtre, lave à l'eau et recristallise dans l'alcool ou un mélange eau-alcool. Dans le cas de la cyclisation de la *N*-phényl-*N'*-di-(β-hydroxyéthyl)-thio-urée (*XII*), on obtient une huile qui cristallise difficilement. On décante la solution aqueuse et lave l'huile plusieurs fois avec de l'eau pour la traiter ensuite par des portions successives d'hexane à chaud jusqu'à ce qu'elle devienne pâteuse; abandonnée dans cet état à 4°, elle cristallise lentement; *F.* 46–48°.

Les thio-urée mises en œuvre et les thiazolines ou thiazines obtenues figurent avec les rendements dans le tableau 1; les résultats analytiques sont consignés dans le tableau 2, et les données spectroscopiques (*IR.* *UV.* *RMN.*) le sont dans le tableau 3.

Les auteurs remercier sincèrement la CIBA SOCIETE ANONYME, à Bâle, de l'aide accordée pour ce travail. Ils sont redevable à Monsieur le Dr F. STUBER de cette même Maison, de quelques spectres de *RMN.* et *IR.*

SUMMARY

1-Amino-2-dimethylamino-ethane and 1-amino-3-dimethylamino-propane react with *o*-methoxycarbonylphenyl isothiocyanate (*I*) to yield the corresponding 3-(*ω*-dimethylaminoalkyl)-2-thiono-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones (*V*). The tertiary amino group of *V* is quaternized to the corresponding ammonio derivative *VI* when treated with methyl iodide in methanol.

Two moles of *I* and one mole of anhydrous hydrazine react in anhydrous ether to yield mainly 3-amino-2-thiono-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-one; in anhydrous dioxane the main product is 3-(*N*-*o*-methoxycarbonylphenylthiocarbamoyl-amino)-2-thiono-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-one (*VII*).

Heated one night with concentrated *HCl* or with 2*N* *NaOH*, *VII* undergoes two main transformations: (a) intramolecular acylation of the *NH* group originating from the hydrazine, with elimination of methanol, yielding bis-(2-thiono-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-one-3-yl) (*VIII*); (b) hydrolysis of the thiocarbamoylamino group with production of 3-amino-2-thiono-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-one (*III*, *R* = *NH*₂).

By heating *N*-phenyl-*N'*-2-hydroxyalkyl-*N'*-aryl (or 2-hydroxyalkyl or *H*)-thioureas one hour in concentrated *HCl* the corresponding thiazolidines (from *N'*-aryl or *N'*-hydroxyalkyl thioureas) or Δ²-thiazolines (from *N'*-*H* thioureas) are obtained.

Laboratoire de chimie organique de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LXXVII^e communication: *Helv.* 50, 2180 (1967).
- [2] E. CHERBULIEZ, B. WILLHALM, O. ESPEJO, S. JACCARD & J. RABINOWITZ, *Helv.* 50, 1440 (1967).
- [3] E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, H. JINDRA, G. WEBER, G. WYSS & J. RABINOWITZ, *Helv.* 48, 1009 (1965).
- [4] F. B. DAINS, R. Q. BREWSTER, J. S. BLAIR & W. C. THOMPSON, *J. Amer. chem. Soc.* 44, 2637 (1922).
- [5] C. J. MOYE, *Austral. J. Chemistry* 14, 436 (1961).
- [6] J. C. HOWARD & G. KLEIN, *J. org. Chemistry* 27, 3701 (1962).