

- [29] F. BASOLO & R. G. PEARSON: «Mechanisms of Inorg. Reactions», 2nd edition, S. 577, Wiley, New York 1967.
- [30] Y. CHAUVIN *et al.*, Bull. Soc. chim. France 1966, 3223.
- [31] A. P. GINSBURG in R. L. CARLIN (Ed.): «Transition Metal Chemistry», Marcel Dekker Inc., New York 1965.
- [32] M. DUB (Ed.): «Organometallic Compounds», Vol. I, Sec. Ed. S. 631–635 und dort zit. Lit., Springer Verlag, Berlin 1966.
- [33] P. COSSEE, J. Catalysis 3, 80 (1964).
- [34] H. W. STERNBERG & I. WENDER, Chem. Soc. Spec. Publ. 13, 35 (1959).
- [35] J. HALPERN *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 83, 753 (1961); 88, 5150 (1966).
- [36] S. AHRRLAND, J. CHATT & N. R. DAVIES, Quart. Rev. 12, 265 (1958).
- [37] L. S. MERIWETHER & M. L. FEINE, J. Amer. chem. Soc. 81, 4200 (1959).
- [38] W. A. SPOFFARD *et al.*, Inorg. Chemistry 6, 1553 (1967).
- [39] R. W. TAFT in M. S. NEWMAN (Ed.): «Steric Effects in Organic Chemistry», Kap. 13, Wiley, New York 1956.
- [40] T. A. MANUEL in F. G. A. STONE & R. WEST (Ed.): «Adv. organomet. Chemistry», Vol. 3, S. 191 und 250, Academic Press, New York, London 1965.
- [41] K. ZIEGLER in H. ZEISS (Ed.): «Organometallic Chemistry», S. 202 und 208, Reinhold, New York 1960.

23. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXXXI [1]

Sur la réaction d'isothiocyanates avec l'acide hydrazinoéthylphosphorique, et de l'isocyanate de phényle avec l'acide colaminephosphoreux

par Joseph Rabinowitz¹⁾, Sherwood Chang et Norine Capurro

Exobiology Division, Ames Research Center, NASA,
Moffett Field, California 94035

(9 VII 68)

Summary. Hydrazinoethyl phosphoric monoester has been prepared by reacting hydrazinoethanol with polyphosphoric acid, and isolated as di-sodium salt.

Sodium hydrazinoethyl phosphate reacts with phenylisothiocyanate (in H₂O+ethanol) to yield mainly the derivative thiocarbamoylated at the *substituted* nitrogen atom. This derivative, heated for one night at 100° in 0.5N HCl, is cyclized to 3-amino-2-phenylimino-thiazolidine in 62% yield. Sodium hydrazinoethyl phosphate reacts with *o*-methoxycarbonylphenyl isothiocyanate (in H₂O+dioxane) at the *unsubstituted* nitrogen atom to yield mainly the corresponding quinazoline derivative (IV, X = OPO₃Na₂). This derivative, heated for one night at 100° in 0.5N HCl, is cyclized to 2-*o*-carboxyphenylamino-dihydro-2¹,3,4-thiadiazine (Va) in 55% yield (hydrolysis of the lactamic function as well).

Aminoethyl phosphorous monoester (colaminephosphorous acid) reacted with phenylisocyanate (in H₂O+dioxane) in slightly alkaline medium (one equivalent of NaOH) yields sodium N-phenylcarbamoylaminoethyl phosphite. Refluxed for 20 minutes in 1N NaOH, this carbamoyl derivative is not cyclized but only hydrolyzed to the open-chained N-phenyl-N'-hydroxyethylurea (VII).

A. *Acide hydrazinoéthylphosphorique et isothiocyanates.* Dans notre précédent mémoire [1], nous avons montré qu'en faisant réagir l'hydrazinoéthanol ou son mono-

¹⁾ Senior Research Associate de la National Academy of Sciences, Washington, D.C.

Ici encore, la structure hexagonale de V (a ou b) a été établie par des méthodes spectroscopiques. Le spectre de RMN. de ce composé dans l'hexadeutérodiméthylsulfoxyde présente un triplet pour un proton de NH à $\delta = 6,03$ ppm, $J = 5,0$ cps, qui couple avec les protons du groupement méthylénique voisin et qui disparaît lorsqu'on ajoute D₂O. Ce couplage est uniquement possible dans le cas d'un dérivé hexagonal (Va ou Vb) et non pentagonal. Par ailleurs, le spectre de masse à haute résolution (pas d'ions résultant d'une perte de NH ou NH₂ à partir de l'ion moléculaire) est également compatible avec la structure hexagonale proposée [1]. Pour déterminer la position de la double liaison, endo- (Va) ou exo-cyclique (Vb), il faudrait faire appel à des composés modèles. Mais la très grande similitude des spectres UV. resp. de cette substance et celui de l'*o*-carboxyphénylamino-2-dihydro- Δ^2 -*m*-thiazine [2], parle en faveur de la structure endocyclique de l'*o*-carboxyphénylamino-2-dihydro- Δ^2 -1,3,4-thiadiazine [1].

Il nous a paru dès lors intéressant d'examiner si la réaction de ces deux isothiocyanates avec l'*acide hydrazinoéthyl-phosphorique* (I, X = OPO₃H₂) conduirait à des dérivés thiocarbamiques cyclisables d'une manière semblable, le groupement monoester phosphorique –OPO₃H₂ et son acide conjugué –OPO₃H₃⁺ étant d'excellents groupes partants. De fait, nous avons constaté un comportement tout à fait analogue.

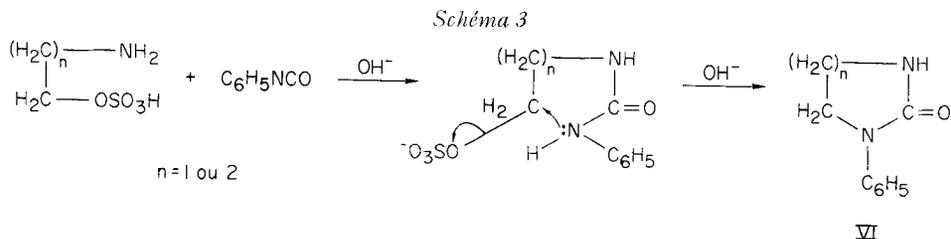
Nous avons préparé l'*acide hydrazinoéthylphosphorique* par réaction entre acide polyphosphorique et hydrazinoéthanol; le monoester a été isolé sous forme de sel disodique. La vitesse de scission du groupement monoester de l'*acide hydrazinoéthylphosphorique* est comparable, toutes autres conditions étant égales, à celle de la fonction monoester de l'*acide colaminephosphorique*.

Traité en milieu eau-dioxane par une quantité équimoléculaire d'isothiocyanate de phényle, l'*hydrazinoéthylphosphate* disodique a fourni (v. schéma 1, X = OPO₃H₂) un dérivé thiocarbamylé qui, chauffé 1 nuit à reflux dans HCl 0,5N, est cyclisé en III avec un rendement de 50% env.

Tout comme pour l'alcool et le monoester sulfurique correspondant, la réaction de C₆H₅NCS avec l'*hydrazinoéthylphosphate* disodique se fait sur l'*azote substitué*, et le dérivé thiocarbamique est cyclisé en un composé hétérocyclique pentagonal.

Quant à la réaction de l'*hydrazinoéthylphosphate* disodique avec l'isothiocyanate d'*o*-méthoxycarbonylphényle (v. schéma 2, X = OPO₃H₂), elle se fait – comme pour l'*hydrazinoéthylsulfate* de Na – principalement sur l'*azote non substitué* et cela probablement pour des raisons d'encombrement stérique [1]. On obtient un dérivé quinazolinique (IV, X = OPO₃Na₂); en effet, le spectre IR. (dans KBr) présente une bande C=O très intense à 1670 cm⁻¹ env. (vu la largeur de cette bande, elle pourrait aisément cacher une bande C=O de moindre intensité à 1700–1720 cm⁻¹). Tout comme le monoester sulfurique correspondant IV (X = OSO₃H), le monoester phosphorique IV (X = OPO₃H₂), traité une nuit à reflux dans HCl 0,5N, fournit par une nouvelle cyclisation le composé hétérocyclique hexagonal V a par déplacement du groupe partant par le soufre et hydrolyse de la fonction lactamique: v. schéma 2, X = OPO₃H₂.

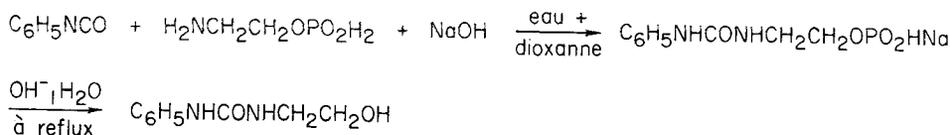
B. *Acide colaminephosphoreux et isocyanate de phényle*. Les dérivés N-phényl-carbamiques des acides colaminesulfurique et amino-3-propyl-1-sulfurique subissent en milieu alcalin une cyclisation intramoléculaire et fournissent, avec de bons rendements, les urées cycliques correspondantes [3]: v. schéma 3.



Bien que l'acide colaminephosphoreux subisse en milieu NaOH 1N, en solution 0,1M en ester, à 100°, une scission à 68% P-O [4], il nous a paru quand même intéressant d'examiner si le dérivé N-phénylcarbamique de l'acide colaminephosphoreux subirait, ne fût-ce que partiellement, une cyclisation intramoléculaire en phényl-1-imidazolidinone-2 (VI, n = 1).

A cet effet, nous avons préparé le N-phénylcarbamylamino-éthylphosphite de sodium, par réaction de l'isocyanate de phényle avec l'acide colaminephosphoreux en présence d'un éq. de NaOH. Chauffé 10 à 20 minutes à reflux dans NaOH 1N, ce dérivé carbamique fournit uniquement l'urée non cyclique, soit la N-phényl-N'-hydroxyéthyl-urée (VII) avec un rendement de 70%: v. schéma 4.

Schéma 4



VII

Contrairement au monoester sulfurique correspondant, le N-phénylcarbamylamino-éthylphosphite de Na ne subit donc pas d'alcoylation intramoléculaire en milieu alcalin.

Partie expérimentale

1. Produits de départ. - L'isothiocyanate et l'isocyanate de phényle, l'hydrazinoéthanol, la colamine et l'acide phosphoreux ont été obtenus dans le commerce. L'isothiocyanate d'*o*-méthoxycarbonylphényle a été préparé par réaction entre anthranilate de méthyle et phosgène [5], et l'acide colaminephosphoreux, par chauffage à 180°, sous vide, de l'hydrogénophosphite de colamine (obtenu par neutralisation de la colamine par la quantité équimoléculaire d'acide phosphoreux) [6].

2. Acide hydrazinoéthylphosphorique et isothiocyanates. - 2.1. *Préparation de l'acide hydrazinoéthylphosphorique* (I, X = OPO₃H₂). Dans un ballon, on laisse tomber goutte à goutte sur 12,0 g d'acide polyphosphorique de degré de condensation n = 3 env., 7,6 g (0,1 mole) d'hydrazinoéthanol tout en agitant vigoureusement avec une baguette de verre et en refroidissant constamment (chaleur de neutralisation!). La neutralisation achevée, on plonge le ballon dans un bain d'huile dont on élève graduellement la température à 100°. On fait simultanément le vide (10-30 Torr) dans le ballon et maintient son contenu une nuit à cette température et sous ce vide. Après refroidissement, on dissout le mélange dans de l'eau, décolore la solution aussi bien que possible par du noir animal et filtre. On ajoute au filtrat du carbonate de Ba jusqu'à cessation du dégagement de CO₂ (pH ~ 5), puis une solution saturée de baryte jusqu'à pH 11-12. On filtre le précipité de phosphates de Ba, lave à l'eau et porte le filtrat à 700 ml exactement. On dose l'ion baryum sur une prise aliquote (dosage complexométrique) et ajoute une solution aqueuse contenant la

quantité calculée de carbonate de sodium afin de précipiter complètement l'ion baryum. On filtre le précipité de carbonate de Ba, qu'on lave à l'eau et évapore les filtrats réunis à sec sous vide. Traité par de l'éthanol anhydre (plusieurs fois si nécessaire), le résidu laisse déposer un précipité de 7,6 g (30% de la th.) d'hydrazinoéthylphosphate disodique qui est très hygroscopique.

$C_2H_7N_2Na_2O_4P, 3H_2O$ Calc. C 9,45 H 5,17 N 11,0 P 12,2% P.M. 254
Tr. „ 9,50 „ 5,38 „ 10,8 „ 12,1% „ ~250²⁾

2.2. *Vitesse de scission de l'acide hydrazinoéthylphosphorique.* Nous avons étudié la vitesse de scission du groupement monoester phosphorique, en solution 0,1M en ester, à 100° et aux pH suivants: 0 (HCl 1N), 4,5 et 14 (NaOH 1N). Nous avons suivi la vitesse de scission en prélevant de temps en temps des prises aliquotes et en précipitant le phosphate minéral sous forme de phosphomolybdate d'ammonium. Dans ces conditions, la cinétique de la scission est approximativement du premier ordre. Le temps de demi-scission ($t_{1/2}$) en milieu HCl 1N est de 25 h ($k = 0,028 h^{-1}$); à pH 4,5: $t_{1/2} = 7,0$ ($k = 0,10$); en milieu NaOH 1N la fonction monoester phosphorique est stable.

2.3. *Acide hydrazinoéthylphosphorique et isothiocyanate de phényle.* - 2.3.1. *Thiocarbamylation* \rightarrow II, $X = OPO_3Na_2$. Dans un ballon, on dissout 7,62 g (0,03 mole) d'hydrazinoéthylphosphate disodique dans 70 ml l'eau et 50 ml d'alcool. On y ajoute, petit à petit, sous bonne agitation, une solution de 4,05 g (0,03 mole) d'isothiocyanate de phényle dans 20 ml d'alcool. L'addition de l'isothiocyanate terminée, on chauffe 1 nuit à 30° sous agitation. Puis, on filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Repris par de l'eau, le résidu laisse déposer un précipité de 0,5 g de N,N'-diphényl-thio-urée. Le filtrat est à nouveau évaporé à sec sous vide et repris par du méthanol anhydre. On filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. On traite le résidu par de l'éther anhydre afin d'éliminer l'isothiocyanate de phényle encore éventuellement retenu et décante l'éther. Le résidu est repris par du méthanol, on filtre s'il y a lieu et évapore le filtrat à sec sous vide. On répète cette dernière opération jusqu'à obtention d'un produit pulvérulent, qui est très hygroscopique, constitué essentiellement de N-phényl-N'-amino-N'-(éthylphosphate-2-disodique)-thio-urée (II, $X = OPO_3Na_2$). Rendement: 3,6 g (31%). Le spectre IR. (dans KBr) possède une bande OH extrêmement large qui empêche de voir les bandes correspondant aux groupements NH (thioamide) et NH_2 .

$C_9H_{12}N_3Na_2O_4PS, 3H_2O$ Calc. C 27,7 H 4,67 N 10,8 S 8,2 P 8,0% P.M. 389
Tr. „ 27,4 „ 5,0 „ 11,0 „ 7,8 „ 8,2% „ ~380²⁾

2.3.2. *Cyclisation, en milieu acide, de II, $X = OPO_3Na_2 \rightarrow$ III.* 1,5 g du sel disodique et 25 ml de HCl 0,5N sont chauffés 1 nuit à reflux. On filtre et alcalinise le filtrat avec NaOH conc. Il se forme un précipité de 0,4 g (62%) de III que l'on purifie en le dissolvant dans un minimum d'alcool et en ajoutant H_2O jusqu'à formation d'un trouble persistant. Au bout de quelques heures, la phénylimino-2-amino-3-thiazolidine (III) cristallise, F. 86-88°. Elle est identique (F. du mélange), à celle que nous avons déjà décrite dans notre précédent mémoire [1]. Spectres de masse, de RMN., UV. et IR.: voir [1].

2.4. *Acide hydrazinoéthylphosphorique et isothiocyanate d'o-méthoxycarbonylphényle.* - 2.4.1. *I, $X = OPO_3Na_2 +$ isothiocyanate d'o-méthoxycarbonylphényle \rightarrow IV, $X = OPO_3Na_2$.* Dans un ballon, on dissout 2,54 g (0,01 mole) d'hydrazinoéthylphosphate disodique dans 30 ml d'eau et 20 ml de dioxanne. Sous bonne agitation, on ajoute petit à petit une solution de 1,93 g d'isothiocyanate d'o-méthoxycarbonylphényle dans 10 ml de dioxanne. On continue l'agitation une nuit et procède comme sous 2.3.1. On isole finalement 2,2 g (~50%) de (aminoéthyl-phosphate-2 disodique)-3-thiono-2-tétrahydroquinazolinone-4 brute (IV, $X = OPO_3Na_2$). Le spectre IR. (dans KBr) de cette substance présente une bande (très large) C=O à 1670 cm^{-1} . Ce produit brut est transformé tel quel en Va.

2.4.2. *Cyclisation acide de IV, $X = OPO_3Na_2 \rightarrow$ Va.* La totalité du sel précédent chauffée une nuit à reflux dans HCl 1N, fournit une huile visqueuse. On décante, lave l'huile à l'eau et dissout dans NaOH 1N. On filtre, et acidule le filtrat avec HCl 1N; il se forme une pâte qu'on lave à l'eau et traite par de l'alcool bouillant. Par refroidissement, il se dépose 0,6 g (55%) d'o-carboxyphényl-amino-2-dihydro-1²-1,3,4-thiadiazine (Va), F. 185-186°, identique (F. du mélange) à celle que nous avons déjà décrite [1]. La solution alcoolique, évaporée à sec sous vide, fournit un résidu qui, traité par un peu d'alcool bouillant, donne une seconde fraction de 0,2 à 0,3 g de Va moins pur. Spectres de masse, de RMN., UV. et IR.: voir [1].

²⁾ Déterminé par titrage acidimétrique au méthylorange.

3. Acide colaminephosphoreux et isocyanate de phényle. – 3.1. *N*-phénylcarbamyldiamino-éthylphosphite de Na. Dans un ballon, on dissout 2,5 g (0,02 mole) d'acide colaminephosphoreux dans 30 ml d'eau et 20 ml de dioxanne. On porte le pH à 8–9 env. avec NaOH 1N, plonge le ballon dans un bain à 30° et introduit petit à petit, sous bonne agitation, 3,4 g (0,02 mole) d'isocyanate de phényle en solution dans 10 ml de dioxanne. On y introduit simultanément et par petites portions NaOH 1N afin de maintenir le pH à 8–9, et cela jusqu'à concurrence de 20 ml au total (y compris la quantité initialement introduite). L'addition de l'isocyanate terminée, on continue l'agitation pendant 3 h, puis on filtre la diphénylurée précipitée. On évapore le filtrat à sec sous vide et reprend le résidu par H₂O. On filtre à nouveau et évapore le filtrat à sec sous vide. On traite le résidu à l'éther (pour éliminer l'isocyanate de phényle encore éventuellement retenu), décante l'éther et reprend la masse pâteuse par du méthanol anhydre: tout se dissout. On évapore la solution méthanolique à sec sous vide et obtient 4,65 g (80%) de *N*-phénylcarbamyldiamino-éthylphosphite de Na sous forme pulvérulente.

C ₈ H ₁₂ N ₂ NaO ₄ P, H ₂ O (284)	Calc. C 38,0 H 4,98 N 9,9 P 10,9% Tr. „, 37,7 „, 5,20 „, 9,8 „, 10,9%
---	--

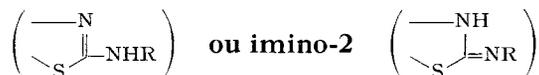
3.2. *Scission alcaline du N-phénylcarbamyldiamino-éthylphosphite de Na* → VII. On dissout 2,0 g de *N*-phénylcarbamyldiamino-éthylphosphite de Na dans 20 ml de NaOH 1N et chauffe le tout 20 à 30 min à reflux. Il se forme une huile qui cristallise par refroidissement. Le précipité est filtré et lavé avec H₂O: 0,90 g (70%) de *N*-phényl-*N'*-hydroxyéthyl-urée, F. 120,5°, identique (F. du mélange) à l'urée obtenue par réaction entre des quantités équimoléculaires d'aminéthanol et d'isocyanate de phényle. Le filtrat est extrait plusieurs fois par CHCl₃. Les extraits chloroformique évaporés à sec donnent un très faible résidu, qui ne contient ni urée hydroxylée, ni urée cyclique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LXXX^e Communication: ss presse dans J. org. Chemistry.
 [2] E. CHERBULIEZ, B. WILLHALM, O. ESPEJO, S. JACCARD, & J. RABINOWITZ, *Helv.* 50, 1440 (1967).
 [3] E. CHERBULIEZ, S. JACCARD, H. JINDRA, F. TISSOT, & J. RABINOWITZ, *Helv.* 49, 2400 (1966).
 [4] E. CHERBULIEZ, H. MOLL, F. HUNKELER, R. PRINCE, & J. RABINOWITZ, *Helv.* 50, 2181 (1967).
 [5] J. C. HOWARD & G. KLEIN, *J. org. Chemistry*, 27, 3701 (1962).
 [6] E. CHERBULIEZ, S. L. COLAK-ANTIĆ, G. WEBER, & J. RABINOWITZ, *Helv.* 46, 2997 (1963).

24. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXXXII [1]

Sur la différenciation entre structures Δ²-amino-2



dans des composés S,N-hétérocycliques pentagonaux et hexagonaux à cycle par ailleurs saturé

par **Joseph Rabinowitz**¹⁾

Exobiology Division, Ames Research Center, NASA, Moffett Field, California 94035

(26 VIII 68)

Summary. Comparison of the NMR. spectra in CDCl₃ of the heterocyclic bases obtained from the cyclisation of ω-(*N*-thiocarbamoylamino) ethyl (or propyl)-alcohols (or their orthophosphoric or sulfuric monoesters) to those of model compounds II (n = 1 or 2) and III (n = 1 or 2) has shown that: (1) In the case of five membered rings the C=N double bond is always endocyclic (Ib, n = 1)

¹⁾ Senior Research Associate de la National Academy of Sciences, Washington, D.C.