

Zusammenfassung.

Die Samen von *Strophanthus Welwitschii* aus Nord-Rhodesien gaben nach Einwirkung des wasserlöslichen Teils der in den Samen enthaltenen Fermente keine nachweisbaren Mengen von Glykosiden.

Die Samen derselben Art aus Angola lieferten nach analoger Behandlung 0,09% reines Intermediosid und 0,09% reines Panstrosid, ausserdem eine Spur Kristallinat Nr. 790 und wenig andere Nebenprodukte.

Die Samen beider Provenienzen gaben ausserdem eine kleine Menge eines unbekanntes Stoffes, den wir Substanz Nr. 809 nennen, der aber kein digitaloides Glykosid darstellt.

Pharmazeutische Anstalt und Organisch-chemische Anstalt
der Universität Basel.

22. Sur l' α -rhodanthiophène¹⁾ et sa condensation avec le chloral

par Emile Cherbuliez et Claude Giddey.

(3 XI 51)

Parmi les substances agissant comme insecticides de contact on trouve divers corps rhodanés, ainsi que des produits du type du DDT obtenus par condensation de dérivés thiophéniques avec le chloral²⁾, mais l'association du radical rhodane avec une structure genre DDT à restes thiophéniques ne semble pas avoir été envisagée dans cet ordre d'idées. Voilà pourquoi nous avons synthétisé l' α -rhodanthiophène et étudié sa condensation avec le chloral.

Synthèse de l' α -rhodanthiophène.

La thiocyanation directe du thiophène par le rhodane ne nous a donné aucun résultat positif.

Ces essais ont été entrepris en solution dans le méthanol ou dans l'éther, avec ou sans chlorure d'aluminium³⁾, agent permettant d'obtenir des nitriles au moyen du cyanogène ou de son chlorure. L'emploi concourant de chloromercurithiophène, utilisé parfois comme catalyseur dans une réaction du type *Friedel-Crafts*⁴⁾ ne nous a pas donné non plus de résultat positif.

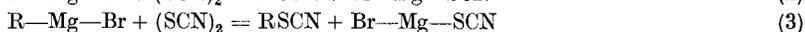
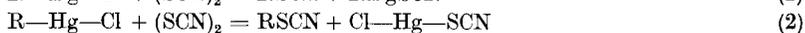
¹⁾ Note préliminaire «Sur l' α -rhodanthiophène», Arch. Sci. **3**, 253 (1950).

²⁾ P. ex. *R. L. Metcalf & F. A. Gunther*, Am. Soc. **69**, 2579 (1947); *P. Truitt, M. Matison & E. Richardson*, Am. Soc. **70**, 79 (1948); *J. F. Feeman, J. R. Dove & E. D. Amstutz*, Am. Soc. **70**, 3136 (1948).

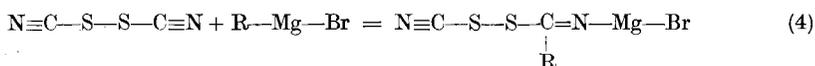
³⁾ Agent permettant d'obtenir des nitriles au moyen du cyanogène ou de son chlorure ou bromure; cf. *A. Desgrez*, Bl. (3) **13**, 735 (1895); *C. Friedel & I. M. Crafts*, Ann. Chim. Phys. [6] **1**, 528 (1884); *R. Scholl & W. Nörr*, B. **33**, 1052 (1900); *P. Karrer*, Helv. **2**, 482 (1919).

⁴⁾ *W. Steinkopf & M. Bauermeister*, A. **403**, 57 (1914).

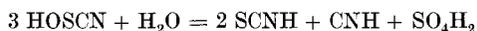
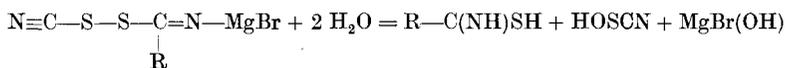
Par contre, nous avons obtenu le corps désiré (I) par action du rhodane, soit sur l' α -dithiénylmercure (dans une réaction analogue à celle qui a fourni à *Söderbäck*¹⁾ le rhodanobenzène), soit sur l' α -chloromercurithiophène, soit encore sur le bromure d' α -thiénylmagnésium, respectivement selon les équations (1), (2) et (3):



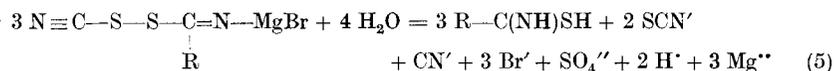
La réaction (1), réalisée avec un rendement de 60—64 % de la théorie, ne permet pas d'utiliser les 2 restes thiényle du produit de départ: nonobstant ses propriétés de pseudo-halogène, le rhodane ne réagit pas avec le rhodanomercurithiophène. De ce fait, et malgré le rendement maximum de seulement 40 % observé avec la réaction (2), il est plus avantageux d'utiliser le chloromercurithiophène comme produit de départ. Quant à la réaction (3) si elle permet le plus rapidement de préparer l' α -rhodanthiophène, son rendement est déplorable (au maximum 12 % de la théorie) parce que, comme nous allons le montrer, vis-à-vis d'un organomagnésien le rhodane se comporte avant tout comme un nitrile, selon l'équation:



En effet, après décomposition par l'eau du produit primaire de la réaction, nous avons obtenu les substances et ions répondant aux équations suivantes:

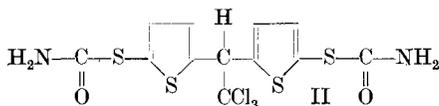
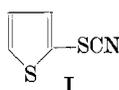


soit globalement:



Pour toutes ces réactions, nous avons utilisé généralement des solutions étherées de rhodane qu'on obtient facilement à une concentration pouvant dépasser la double normalité, par action de brome sur une suspension de rhodanate de plomb.

Les divers procédés utilisés ont toujours fourni le même rhodanthiophène qui est donc certainement le dérivé α (I).



¹⁾ *E. Söderbäck*, A. **419**, 266 (1919).

Sur la condensation du rhodanthiophène avec le chloral.

La condensation des dérivés thiophéniques avec le chloral est plus délicate à réaliser¹⁾ que celle des dérivés benzéniques. Malgré le choix de divers agents de condensation et de solvants (SO₄H₂, Cl₂Zn; alcool, dioxanne, etc.) nous n'avons pu éviter une hydratation des restes rhodaniques en groupements thiocarbamides. D'ailleurs dans le cas du rhodanobenzène, *Wagner-Jauregg* et coll.²⁾ ont fait une constatation semblable. Le produit obtenu auquel nous attribuons la formule II du trichloro-1,1,1-bis-(α' -thiocarbamido- α -thiényl)-2,2-éthane, s'est révélé du reste peu actif comme insecticide de contact.

Partie expérimentale.

1^o *Dérivés mercuriés du thiophène.* Nous avons préparé les α -chloromercuri-thiophène et di- α -dithiénylmercure selon *Steinkopf*³⁾ en mettant au point le détail des opérations.

a) *α -Chloromercuri-thiophène.* Dans une solution de 230 g d'acétate de sodium crist. dans 570 cm³ d'eau, on introduit en agitant la solution filtrée de 225 g de chlorure mercurique dans 4 l d'eau. Dans le mélange qui présente une légère opalescence, on introduit, en agitant toujours, 43 g de thiophène dissous dans 425 cm³ d'alcool ordinaire. Le mélange, dans lequel des grumeaux ne tardent pas à se former, est secoué en flacon fermé trois jours à la machine, puis conservé encore trois ou quatre jours. Ensuite on filtre sur un grand filtre à plis, lave avec un peu d'eau et sèche le filtre avec son contenu à l'air (ou à 60°). Ce produit brut (environ 200 g; C₈H₃S(HgCl) et C₈H₂S(HgCl)₂) est introduit dans un bécber de 800 cm³ et extrait par 3 portions de 500 cm³ d'acétone à la température ordinaire, en agitant chaque fois vigoureusement quelques minutes et en filtrant ensuite la solution décantée, dans un ballon de 2 l dans lequel on ramène le volume des extraits à env. 500 cm³ par distillation au bain-marie. L'acétone récupérée est utilisée pour de nouvelles extractions. Par refroidissement on obtient une abondante cristallisation de chloromercuri-thiophène qu'on filtre, lave avec peu d'acétone glacée et sèche sur plaque poreuse à 80°. Rendement: env. 110 g de paillettes brillantes (61% de la th. par rapport au thiophène), F. 182—183°.

Le résidu insoluble dans l'acétone froide est constitué essentiellement par du di-chloromercuri-thiophène.

b) *Di- α -thiénylmercure.* Dans un ballon à large col de 2 l on dissout 100 g de chloromercuri-thiophène dans 1750 cm³ d'acétone sous agitation mécanique (filtrer si la solution n'est pas limpide au bout d'une heure). On dissout d'autre part 124 g de NaI, 2 H₂O (ou la quantité équivalente de NaI pharmacopée à env. 5% H₂O) dans 50 cm³ d'acétone, et ajoute cette solution rapidement à celle du dérivé thiophénique. Après 2 ou 3 h. d'agitation, on essore le précipité qui est lavé à l'eau. L'eau de lavage sert à précipiter la liqueur-mère qui est additionnée d'eau tant que cela produit une augmentation de la précipitation. Le deuxième précipité est essoré, lavé à l'eau et réuni au premier. Le tout est séché à 100°. Rendement 45—50 g d'une poudre cristalline blanche (78—87% de la th.), F. 198°, suffisamment pure pour la transformation ultérieure. — Si le produit ne fond pas en donnant une masse transparente (présence de (HgI₄)Na₂), il faut le laver à nouveau avec beaucoup d'eau.

2^o *Préparation de solutions de rhodane.* Pour obtenir des solutions éthérées ou méthanoliques relativement concentrées de rhodane, il suffit de traiter une suspension

¹⁾ *J. F. Feemann, J. R. Dove & E. D. Amstutz, Am. Soc.* **70**, 3136 (1948).

²⁾ *Th. Wagner-Jauregg, H. Vonderbank & H. Witzel, B.* **81**, 417 (1948).

³⁾ *W. Steinkopf, A.* **413**, 310 (1916); **424**, 25 (1920); *W. Steinkopf, N. Bielenberg H. Augestad-Jensen, A.* **430**, 41 (1922).

de rhodanate de plomb dans le dissolvant choisi, avec du brome non dilué; si on travaille à une température ne dépassant pas $+5^{\circ}$, il n'y a pratiquement pas de réaction entre le brome et l'éther ou le méthanol respectivement.

Pour obtenir une solution env. n. de rhodane dans l'éther, on suspend dans 200 cm^3 d'éther anhydre 48 g $(\text{SCN})_2\text{Pb}^1$ à l'aide d'un agitateur et introduit goutte à goutte, tout en refroidissant dans un bain de glace, $6\text{ cm}^3\text{ Br}_2$. La température du mélange doit rester en dessous de $+5^{\circ}$. Pour éviter toute accumulation de brome dans la solution, on arrête l'apport de ce dernier de temps en temps jusqu'à la décoloration du liquide. Si les dernières gouttes de brome tardent à être décolorées, on ajoute encore 1 à 2 g de $(\text{SCN})_2\text{Pb}$ et agite jusqu'à obtention d'une solution jaune clair, qui, décantée et placée à l'obscurité à 0° , peut être conservée quelques heures sans s'altérer. — On peut préparer de cette manière des solutions jusqu'à 2,5-n., ceci dans l'éther aussi bien que dans le méthanol.

3° *Préparation de l' α -rhodanthiophène.* a) *A partir du dithiényl-mercure:* nous ne décrivons que l'opération en milieu étheré qui nous a donné les meilleurs rendements. Dans 200 cm^3 d'une solution étherée fraîche env. 1-n. de rhodane, préparée comme on vient de l'indiquer, on introduit peu à peu (en une heure env.) 24 g de dithiénylmercure finement pulvérisé, le ballon contenant le mélange étant plongé dans de l'eau glacée. Il y a d'abord dissolution, puis bientôt commence la précipitation du rhodanomercuri-thiophène. Après un heure d'agitation dans le bain de glace, on laisse reposer quelques heures à la température ordinaire, puis on distille à la vapeur d'eau et extrait le distillat à l'éther; l'extrait étheré est séché sur SO_2Na_2 , puis distillé; à 104° sous 8 mm on recueille 3,2 à 3,5 g de rhodanthiophène comme liquide incolore.

b) *A partir du chloromercuri-thiophène:* on prépare 200 cm^3 d'une solution env. 1,25-n. de rhodane avec 55 g de rhodanate de plomb et 7 cm^3 de Br_2 (v. plus haut). A cette solution (qui contient env. 0,25 équiv. $(\text{SCN})_2$), agitée mécaniquement et plongée dans un bain de glace, on ajoute peu à peu 31,8 g (0,1 mole) de chloromercuri-thiophène. L'adjonction terminée (env. 3/4 h.), on continue l'agitation, d'abord une h. dans le bain de glace, puis 2—3 h. à la température ordinaire. La solution trouble et jaune, souillée de produits de polymérisation du rhodane, est additionnée de 100 cm^3 d'eau et distillée à la vapeur d'eau. En procédant comme plus haut, on obtient 3,3—4,4 g (30—40% de la th.) de rhodanthiophène. — Le chloromercuri-thiophène échappe en partie à la transformation; on le retrouve mélangé aux produits en suspension dans le résidu de la distillation à la vapeur d'eau.

c) *A partir du bromure de thiénylmagnésium:* malgré de nombreuses variations des conditions de la réaction entre rhodane et organomagnésien (ordre d'introduction des deux constituants l'un dans l'autre; température de -20° à $+40^{\circ}$; variation de la concentration du rhodane de 0,5 à 2-n., etc.), nous n'avons observé que des rendements faibles et inconstants. Nous décrivons le mode opératoire qui nous a donné les meilleurs résultats.

On prépare le réactif magnésien à partir de 12,4 g de bromothiophène (0,75 moles) et 2,5 g de magnésium en copeaux activé à l'iode, en présence de 50 cm^3 d'éther anhydre. Cette solution décantée de l'excès de magnésium est coulée goutte à goutte dans une solution étherée de rhodane (préparée dans 200 cm^3 d'éther sec avec $2\text{ cm}^3\text{ Br}_2$ (0,082 moles) et 30 g de $(\text{SCN})_2\text{Pb}$) agitée mécaniquement et maintenue à une température comprise entre -5° et $+5^{\circ}$ à l'aide d'un mélange réfrigérant. La réaction est fortement exothermique. Il se forme progressivement un abondant précipité jaune clair. Après introduction de la totalité de la solution organomagnésienne, on maintient l'agitation tout en laissant revenir le mélange réactionnel à la température ordinaire. On hydrolyse les produits intermédiaires par addition lente de 100 cm^3 d'eau glacée. Le précipité primitif se dissout, la solution prend une teinte brun-noir. Le tout est distillé à la vapeur d'eau après alcalinisation par le carbonate de sodium (précipitation de $\text{Mg}(\text{OH})_2$). Après l'éther, on constate le passage d'une huile lourde, puis d'un produit qui commence à

1) Organic reactions, Vol. III, chap. Thiocyanation.

crystalliser dans le réfrigérant (dithiényle). A ce moment, on arrête cette opération, extrait le distillat aqueux à l'éther, sèche au sulfate de sodium les extraits réunis et distille sous vide après élimination de l'éther. Sous 13 mm, un peu de bromothiophène inaltéré passe à 40—50°, puis vient le rhodanthiophène sous 0,01 à 0,5 mm Hg; à la même pression, un peu de dithiényle passe vers 70—80°. Le rendement en rhodanthiophène est de 0,8 à 1 g (10—12% de la th.).

4° *Propriétés et réactions de l' α -rhodanthiophène.* C'est un liquide limpide, incolore, qui peut être conservé en tube fermé, sinon il se colore peu à peu en jaune et en vert. Odeur forte, lacrymogène. Eb. 220—230°/760 mm (déc. partielle); 104°/9 mm; 65°/0,55 mm; 8°/0,08 mm. $n_D^{21} = 1,595$.

$C_5H_3NS_2$	Calculé C 42,55	H 2,13	S 45,80%	PM 141
	Trouvé ,, 42,35	,, 2,50	,, 46,20%	,, 142 ¹⁾

Spectres d'absorption UV.

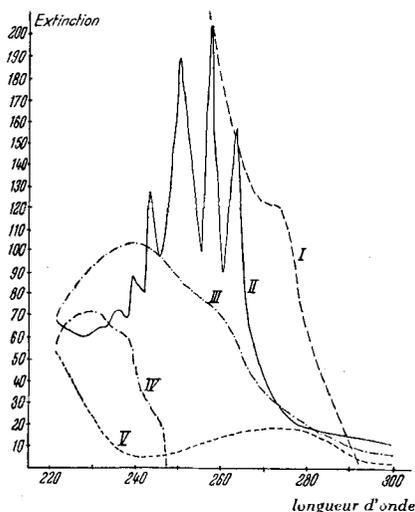


Fig. 1.

Solvant: alcool éthylique pour spectroscopie.

Courbes: I Rhodanobenzène 0,01-m.

II Benzène 16-m.

III Rhodanthiophène 0,0001-m.

IV Thiophène 0,01-m.

V Phénylsénévol (isorhodanate de phényle) 0,001-m.

(Spectrophotomètre photoélectrique *Beckman DU* à quartz.)

C'est bien un rhodanate et non un isorhodanate: avec le plombite de sodium, on n'obtient pas de précipité noir (SPb; réaction caractéristique des isorhodanates); traité par l'hydrogène naissant (Zn+acide acétique) en solution hydroalcoolique, le produit est réduit en mercaptan (odeur, action catalytique spécifique du groupe SH sur le mélange N_3Na +iode). Le spectre uv. parle dans le même sens.

¹⁾ Cryoscopie au camphre selon *Rast*.

Par traitement à l'acide sulfurique (dans les conditions décrites au paragraphe suivant pour la condensation avec le chloral, mais en supprimant ce dernier), on peut transformer le rhodanthiophène par hydratation en α -thiényl-thiocarbamide. Après le traitement acide la solution aqueuse est extraite au benzène. On sèche cet extrait sur SO_4Na_2 et fait cristalliser le nouveau corps par adjonction d'éther de pétrole. On obtient une substance blanche, bien cristallisée, F. 116—117°.

$\text{C}_5\text{H}_5\text{ONS}_2$ Calculé S 40,0 N 8,8% Trouvé S 37,5 N 9,1% (selon Kjeldahl)

5° *Essai de condensation avec le chloral: trichloro-1,1,1-bis- α' -thiocarbamido- α -thiényl-2,2-éthane.* Dans un ballon de 10 cm³ on dissout 0,38 g d'hydrate de chloral (0,0023 moles) dans 0,7 cm³ d'eau et introduit 0,0047 moles de rhodanthiophène (0,663 g ou 0,5 cm³). On émulsionne mécaniquement le mélange (baguette à mouvement rapide) et refroidit à 0° (glace-sel). On ajoute 0,7 cm³ d'acide sulfurique concentré à raison d'env. une goutte par sec., puis dans l'espace d'une demi-heure et goutte à goutte, 1,8 cm³ de ce même acide. La température et l'agitation sont maintenues pendant 3—5 h., le mélange est alors versé dans 50—100 cm³ d'eau glacée. L'huile épaisse de couleur brun-vert (couche inférieure) est rincée plusieurs fois à l'eau, puis séchée au vide. On dissout l'huile dans 40 cm³ d'alcool éthylique, à env. 60°; on traite par le noir animal, filtre et ajoute à l'alcool 1 ou 2 volumes d'eau. Le flocconnat blanc qui se produit est centrifugé et séché au vide. La répétition de cette opération fournit une poudre blanche, amorphe. On obtient une poudre microcristalline très légère et blanche par dissolution dans l'acétate d'éthyle et concentration lente de cette solution à la glacière. F. 175—178° (brunissement vers 167°). Rendement: 20—25% de la th.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_3\text{S}_4$ Calculé C 32,3 H 2,03 N 6,25%
(447,5) Trouvé „ 33,03 „ 2,5 „ 6,0 %

Remarque: Nous ne sommes pas parvenus à serrer de plus près les valeurs théoriques et noterons d'ailleurs des écarts semblables pour des produits de la même famille, soit dans la série benzénique¹⁾, soit dans la série thiophénique²⁾.

En absence de chloral, le rhodanthiophène est hydraté dans ces conditions en α -thiényl-thiocarbamide (v. sous 4).

6° *Etude du produit primaire formé dans la réaction entre rhodane et organomagnésiens.* Ce produit a été étudié avant tout dans le cas de la réaction du rhodane avec le bromure de phénylmagnésium, mais une réaction analogue a lieu entre rhodane et d'autres dérivés organométalliques (bromure de thiénylmagnésium, bromure de benzylmagnésium, phényllithium) ainsi qu'entre chlorure de thiocyanogène et bromure de phénylmagnésium³⁾.

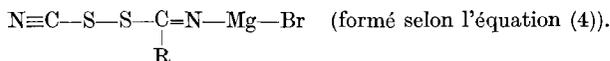
Après avoir fait réagir les deux composants selon le mode opératoire décrit sous 3c, on filtre à l'abri de l'humidité, lave à l'éther sec et sèche au vide. En partant de $\frac{1}{6}$ de mole de bromobenzène, on obtient 23 g d'une poudre gris blanc (théorie: 39 g si le rendement en organomagnésien était quantitatif et si la réaction s'était passée entièrement selon l'équation (4) et non partiellement selon (3) qui intervient pour au moins 12%); insoluble dans les solvants indifférents, ce produit se dissout, avec transformation, dans les solvants qui réagissent avec les organomagnésiens (eau, alcool, cétones, acides organiques). Après décomposition par l'eau et entraînement à la vapeur d'eau, on trouve dans le distillat: du diphenyle (traces), benzène, bromobenzène, rhodanobenzène, mais en quantités relativement faibles, la majeure partie du reste organique introduit sous forme de sel organomagnésien formant des dérivés non volatils. D'après les dosages centésimaux et

¹⁾ Th. Wagner-Jauregg, H. Vonderbank & H. Witzel, B. **81**, 417 (1948).

²⁾ P. ex. R. L. Metcalf & F. A. Gunther, Am. Soc. **69**, 2579 (1947); P. Truitt, M. Mat-tison & E. Richardson, Am. Soc. **70**, 79 (1948); J. F. Feeman, J. R. Dove & E. D. Amstutz, Am. Soc. **70**, 3136 (1948).

³⁾ Nous remercions Monsieur P.-A. Chopard de la part qu'il a prise à l'étude de ces réactions.

l'étude des produits de décomposition par l'eau, le produit primaire de la réaction contient essentiellement un composé d'addition entre rhodane et organomagnésien, de la formule



$\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2\text{BrS}_2\text{Mg}$	Calculé	Mg 8,08	Br 26,9	«Hal.» tot. ¹⁾ 6,75	S 21,5%
(297)	Trouvé	„ 7,6	„ 25	„ „ 6,7	„ 24 %

La composition de ce produit varie quelque peu d'une opération à l'autre; il y a notamment remplacement, en des proportions variables, de l'ion Br' par l'ion rhodanate. L'hydrolysat légèrement trouble ($\text{Mg}(\text{OH})_2$) ne contient pas d'ion ammonium (*Nessler* négatif). La présence d'un corps à fonction NH_2 (thiamide selon (5)) est révélée par le dégagement de N_2 produit par l'acide nitreux; en même temps il se produit une coloration rouge caractéristique de l'ion rhodanate et des thioacides²⁾; l'ion SO_4'' est décelé par Ba'' ; le dosage colorimétrique de l'ion SCN' confirme la composition proposée; la benzothiamide a été identifiée par transformation en dibenzoyldisulfure $\text{RCOS}-\text{SCOR}$: 1 g de produit primaire est décomposé dans 30 cm³ d'eau glacée, acidulée à l'acide chlorhydrique; on filtre et ajoute peu à peu au filtrat maintenu dans de la glace, 0,5 g de nitrite de sodium dans 2—3 cm³ d'eau: long dégagement d'azote. On laisse revenir à la température ambiante (col. passagère rouge). Après env. 2 h. on extrait à l'éther et évapore ce dernier dans un courant d'air. Le résidu de cette opération, recristallisé dans de l'éthanol, fournit des cristaux incolores identifiés avec le dibenzoyldisulfure par leur F. 128° (avec coloration rouge), qui n'est pas abaissé dans un mélange avec du dibenzoyldisulfure synthétique.

Les analyses ont été effectuées au laboratoire microanalytique de la Maison *L. Givaudan & Cie*, Vernier-Genève (Mlle *D. Hohl*).

SUMMARY.

Thiocyanogen solutions (N to 2N) have been prepared by direct action of elementary bromine on a lead thiocyanate suspension in anhydrous ether (or methanol) at low temperature.

α -Thiocyanothiophene has been prepared by three methods: action of thiocyanogene (a) on dithienylmercury, (b) on chloro-mercury-thiophene, (c) on thienylmagnesium bromide. The low yield of this last synthesis is explained by the fact that thiocyanogene reacts with organo-magnesium compounds chiefly as a nitrile rather than as a halogene.

Condensation of thiocyanothiophene with chloral in the presence of conc. sulfuric acid yields 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(α' -thiocarbamido- α -thienyl)-ethane.

Laboratoire de chimie pharmaceutique
de l'Université de Genève.

¹⁾ Ions titrables par argentométrie, selon l'équation (5).

²⁾ *H. Rheinbolt*, B. 60, 184 (1927).