

## 71. Recherches sur la formation et la transformation des esters LVIII [1]

### Sur la réaction de l'isothiocyanate de phényle avec quelques diols

par Emile Cherbuliez, J. Marszalek et J. Rabinowitz

(8 III 65)

Les dérivés thiocarbamylés d'amines, de thiols et d'alcools présentent un grand intérêt soit comme tels, soit comme produits intermédiaires pour la synthèse de nombreux composés hétérocycliques. La vitesse de formation de ces dérivés thiocarbamylés par réaction avec des isothiocyanates dépend d'une part de la nature de l'isothiocyanate et, d'autre part, du milieu. A conditions identiques, la thiocarbamylation des fonctions  $\text{-NH}_2$  est plus rapide que celle des fonctions  $\text{-SH}$ , elle-même plus rapide que celle des fonctions  $\text{-OH}$ .

Effectivement, la réaction d'un isothiocyanate avec des composés à fonction amino ou  $\text{-SH}$  est relativement aisée, comme nous l'avons déjà montré p. ex. dans le cas de la cystéine [2], mais il n'en est pas de même pour les alcools et particulièrement les diols.

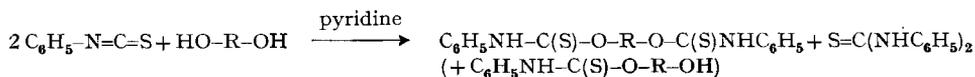
Voilà pourquoi nous nous sommes proposé d'étudier les conditions de thiocarbamylation de quelques diols, à l'aide d'un isothiocyanate courant, à savoir l'isothiocyanate de phényle. A notre connaissance, les dérivés thiocarbamiques que nous avons obtenus n'ont pas encore été décrits.

Lorsque la réaction a été effectuée en absence de base tertiaire, nous n'avons jamais pu isoler les thiocarbamates des diols, quelles que fussent la durée de réaction (2 à 20 h) et la température de réaction (20 à 150°), et ceci avec ou sans solvant indifférent (benzène). Comme produit principal, on obtient la diphénylthio-urée, ce qu'on peut expliquer de deux manières: a) par action de  $\text{H}_2\text{O}$ , formé probablement par déshydratation du glycol en éther, sur le phénylisothiocyanate, selon un processus déjà connu [3]; b) par scission du dérivé thiocarbamylé par une molécule de glycol, ce qui donne d'une part un éther diglycolique et, d'autre part, l'acide phénylthiocarbamique qui est un produit intermédiaire dans la formation de la diphénylthio-urée [3].

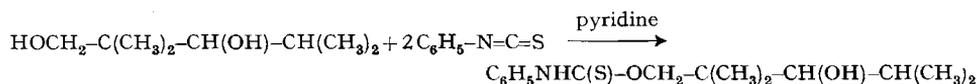
La réaction est d'ailleurs fort complexe, car l'éther diglycolique encore dihydroxylé peut à son tour réagir avec le phénylisothiocyanate ou bien scinder une molécule de dérivé thiocarbamylé, et ainsi de suite. On obtient finalement un mélange de produits duquel seule la diphénylthio-urée peut être séparée à l'état pur. Dans le cas de l'éthylèneglycol, nous avons fractionné sous vide le mélange réactionnel et mis en évidence dans les fractions supérieures (Eb. 158–170°/0,5 Torr) la présence de la liaison éther glycolique, soit par spectroscopie IR. (bande à  $1070\text{ cm}^{-1}$  comme dans le cas du diéthylèneglycol), soit par formation de dioxanne sous l'influence de l'acide sulfurique concentré, selon la Pharmacopée Helvétique V, 3me suppl., 38. 12. 11.

Par contre, en présence de pyridine, à des températures de 65 à 140° – et à l'ex-ception du cas du glycol – la thiocarbamylation des diols se fait bien (durée de la réaction: 2 à 14 h). Les rendements sont meilleurs aux températures inférieures à 100° (ce qui exige un temps relativement plus long); dans ces conditions, la quantité de diphénylthio-urée produite, dont la formation semble inévitable, diminue, ce qui facilite la purification des dérivés thiocarbamylés.

Lorsqu'on travaille avec un excès de réactif (2,2 moles d'isothiocyanate par mole de diol), on obtient généralement le dérivé dithiocarbamique du diol, accompagné quelquefois du dérivé monothiocarbamique:



Dans le cas du triméthyl-2,2,4-pentanediol-1,3, on obtient le dérivé monothio-carbamique uniquement; comme on pouvait s'y attendre, c'est la fonction alcool primaire, plus réactive et moins encombrée que la fonction alcool secondaire, qui a été thiocarbamylée, ce qui a été prouvé par le spectre de RMN. du dérivé obtenu.



Tous les essais avec l'éthylèneglycol ont conduit à la diphénylthio-urée d'une part, et à un mélange de composés contenant des fonctions éther et phénylthiocarbamique, d'autre part. Nous n'avons pas réussi à isoler de dérivé thiocarbamique pur, de ce mélange.

La pureté des produits thiocarbamylés obtenus a été vérifiée par chromatographie sur couche mince de silice.

**Partie expérimentale.** – 0,01 à 0,05 mole de diol, 0,022 à 0,11 mole de phénylisothiocyanate et 25 ml de pyridine sont chauffés 2 à 14 h à 65–140°, sous bonne agitation. Après refroidissement, on évapore la pyridine sous pression réduite et reprend le résidu par 20 à 50 ml d'un mélange eau-alcool (1:1) bouillant, décolore s'il y a lieu cette solution à chaud par le noir animal, filtre et laisse cristalliser (cristallisation amorcée par frottement avec une baguette de verre). Le précipité est constitué du dérivé dithiocarbamylé, accompagné d'un peu de diphénylthio-urée. Après deux cristallisations, on obtient un produit tout à fait pur. Rdt: 18 à 80%.

Le filtrat est chauffé à l'ébullition, puis additionné d'eau froide jusqu'à apparition d'un trouble. On provoque la cristallisation du dérivé monothiocarbamylé du diol par frottement avec une baguette de verre. Le précipité contient de la diphénylthio-urée; ce n'est qu'après 2 à 4 cristallisations dans un mélange eau-alcool qu'on obtient un produit chromatographiquement pur. Rdt: 18 à 24%.

Les diols traités, les conditions de réaction et les produits obtenus figurent dans le tableau I. Les résultats analytiques sont consignés dans le tableau II.

Nous avons vérifié par chromatographie sur couche mince de silice G la pureté de tous les produits obtenus. Solvant: chloroforme; durée env. 30 min; distance de migration: 10 cm. Révélateur: mélange iode-azide de Na (iode 0,05 N: 10 ml; azide de Na 0,5 N: 10 ml; amidon à 1%: 20 ml; H<sub>2</sub>O: 40 ml); on obtient des taches blanches sur fond brun (ou noir). Les dérivés dithio-carbamylés des diols présentent des R<sub>f</sub> voisins de 0,6; la diphénylthio-urée a un R<sub>f</sub> de 0,25, et les dérivés monothiocarbamylés des diols, des R<sub>f</sub> voisins de 0,1.

Tableau I. Thiocarbamylation de diols par le phénylthioisocyanate en milieu pyridique (2,2 mole de phénylthioisocyanate par mole de diol)

Type diol	Temp. de réact. °C	Durée h	Produit obtenu	g (mole)	F. °C	Rdt %	Remarques
1,3 HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	80	14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	12,1 (0,035)	146-147	70	une seule tache à la chromatographie
1,3 HOCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	140	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,5 (0,041)	143-145	41	pur
			et HOCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,5 (0,024)	105-107	24	soillé d'un peu de diphenylthio-urée
1,3 HOCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(OH)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	80	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(OH)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>a)</sup>	2,6 (0,009)	93-94	18	une seule tache à la chromatographie
1,4 HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	100	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8,3 (0,023)	174-175	46	une seule tache à la chromatographie
1,5 HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	100	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5,6 (0,015)	112-113	30	une seule tache à la chromatographie
1,5 HOCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	80	14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7,0 (0,018)	106-107	36	une seule tache à la chromatographie
1,6 HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH	60	10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5,3 (0,014)	131-132	61	une seule tache à la chromatographie
1,7 HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OH	130	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,2 (0,003)	120	30	une seule tache à la chromatographie
1,8 HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> OH	75	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7,8 (0,019)	121-122	80	une seule tache à la chromatographie
1,9 HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> OH	65	14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	17,2 (0,04)	93-94	80	une seule tache à la chromatographie
1,10 HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>2</sub> OH	120	2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-C(S)-OCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>2</sub> O-C(S)-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7,2 (0,016)	115-116	54	une seule tache à la chromatographie

a) Spectre de RMN. (dans CDC<sub>2</sub>): H des 4 CH<sub>3</sub> 0,85-1,1 ppm; OH + (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-H 1,7-1,9 ppm; H-C-OH 3,2-3,4 ppm; -CH<sub>2</sub> 4,2-4,7 ppm; -NH 6,8-7,1 ppm; H (aromatique) 7,2-7,4 ppm.

Tableau II. *Analyses des produits du tableau I*

Dérivé thiocarbonylé	Formule brute	PM.	Analyses							
			C <sub>calc.</sub> %	C <sub>tr.</sub> %	H <sub>calc.</sub> %	H <sub>tr.</sub> %	N <sub>calc.</sub> %	N <sub>tr.</sub> %	S <sub>calc.</sub> %	S <sub>tr.</sub> %
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2CH_2CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		346,5					8,0	7,8	18,5	18,2
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2-C(CH_3)_2-CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		374,5	60,1	60,8	5,94	6,10	7,5	7,4	17,1	17,3
$HOCH_2-C(CH_3)_2-CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		239,3					5,9	5,8	13,4	13,5
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2-C(CH_3)_2-CH(OH)-CH(CH_3)_2$		281,4	64,0	64,2	8,23	8,10	5,0	5,1	11,4	11,6
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2(CH_2)_2CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		360,5					7,8	7,6	17,7	17,8
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2(CH_2)_3CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		374,5					7,5	7,5	17,1	17,3
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2CH_2-CH(CH_3)-CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		388,5					7,2	7,1	16,5	16,5
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2(CH_2)_4CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		388,5					7,2	7,1	16,5	16,5
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2(CH_2)_5CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		402,5	62,7	62,5	6,52	6,65	7,0	6,8	15,8	15,7
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2(CH_2)_6CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		416,6					6,7	6,6	15,3	15,5
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2(CH_2)_7CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		430,6	64,1	64,0	7,05	7,18	6,5	6,4	14,9	15,0
$C_6H_5NH-C(S)-OCH_2(CH_2)_8CH_2O-C(S)-NHC_6H_5$		444,7					6,3	6,2	14,4	14,4

Les auteurs remercient sincèrement le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, de l'aide financière accordée pour ce travail. Ils remercient également la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, à Bâle, de l'exécution et de l'interprétation du spectre de RMN.

#### SUMMARY

By reacting phenylisothiocyanate with several diols (ranging from 1,3 to 1,10 diols) at temperatures between 65–140°C for 2 to 14 hours in the presence of pyridine, thiocarbamylated derivatives of the diols are produced.

Generally, the di thiocarbamyl derivatives are obtained, accompanied some times by the mono thiocarbamyl derivative. 2,2,4-Trimethyl-pentanediol-1,3 yields only the 1-mono thiocarbamyl derivative.

Ethylene glycol yields diphenylthiourea and a mixture of products from which no pure thiocarbamylated derivative has been isolated.

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

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] LVII<sup>9</sup>. Communication: *Helv. 48*, 632 (1965).
- [2] E. CHERBULIEZ, J. MARSZALEK & J. RABINOWITZ, *Helv. 47*, 1666 (1964).
- [3] R. G. ARNOLD, J. A. NELSON & J. J. VERBANC, *Chem. Reviews 1957*, 51.

---

#### Erratum

*Helv. 48*, 347 (1965), Abhandlung Nr. 39 von K. SCHAFFNER & G. SNATZKE: die in den Fig. 1, 3, 4, 5 und 6 verwendete Koordinatenbezeichnung «z» ist durch «x» zu ersetzen.

---