

109. Note sur la préparation de quelques isothiocyanates

par Emile Cherbuliez, G. Weber, G. Wyss et J. Rabinowitz

(19. III. 65)

Les isothiocyanates présentent une certaine importance tant au point de vue pharmacologique (exemple: action antiparasite du *p*-bromophénylisothiocyanate [1]) qu'à titre de réactifs (p. ex. emploi du phénylisothiocyanate pour la dégradation des peptides selon EDMAN [2] ou pour la synthèse de mono- et de dithiocarbamates [3]).

Les propriétés pharmacologiques et la réactivité chimique des isothiocyanates dépendent évidemment de leur structure. Voilà pourquoi nous avons mis au point la préparation d'un certain nombre d'isothiocyanates connus, ainsi que de quelques dérivés fluorés nouveaux de ce type.

Nous avons préparé ces isothiocyanates à l'aide de procédés connus: traitement d'une amine primaire RNH_2 par le thiophosgène, ce qui fournit directement les corps cherchés R-N=C=S [4], ou isomérisation thermique des thiocyanates $\text{R-S-C}\equiv\text{N}$ [5], obtenus par réaction de KSCN avec un bromure (ou halogénure) approprié R-Br , l'isomérisation étant suivie par spectroscopie IR.

Le premier procédé nous a donné des résultats satisfaisants dans tous les cas étudiés (les meilleurs rendements étant obtenus avec les amines primaires aromatiques). Quant à l'isomérisation thermique des thiocyanates, elle se fait très bien en 2 h à 200° avec le thiocyanate de benzyle substitué ou non dans le noyau aromatique, alors que le thiocyanate de *p*-fluorophényl-éthyle n'est pas altéré à cette température même au bout de 6 h.

Ces procédés nous ont permis de préparer avec de bons rendements divers isothiocyanates connus (énumérés dans la partie expérimentale) mais encore les dérivés fluorés nouveaux que voici: isothiocyanates de *m*-trifluorométhyl-phényle, de *p*-fluorobenzyle et de *p*-fluorophényl-éthyle.

A) *Préparation d'isothiocyanates par action de CSCl_2 sur les amines correspondantes.* – a) *Amines:* Par réduction des nitriles appropriés à l'hydrure de lithium et d'aluminium, nous avons préparé, à partir du *p*-fluorophényl-acétonitrile la (*p*-fluorophényl-2-éthyl)-amine déjà connue [6], avec un rendement de 25%, et à partir du *m*-trifluorométhyl-benzonitrile, la (*m*-trifluorométhyl-benzyl)-amine (substance nouvelle).

Dans un ballon tricol avec réfrigérant à reflux, ampoule à robinet et agitateur, on introduit dans une suspension de 13,2 g (0,35 mole) de LiAlH_4 dans 300 ml d'éther anhydre, petit à petit et sous bonne agitation, une solution de 54 g (0,32 mole) de *m*-trifluorométhyl-benzonitrile (préparé par diazotation de la *m*-trifluorométhyl-aniline et traitement du sel de diazonium par NaCN en présence de Cu^{1+} selon SWARTS [7]) dans 200 ml d'éther anhydre. L'addition du nitrile terminée, on maintient un léger reflux et l'agitation pendant 1 h 30, puis abandonne le tout une nuit à la température ordinaire. On ajoute alors petit à petit 20 ml d'eau, puis 13 ml de NaOH à 20%. On filtre, reprend le précipité à plusieurs reprises avec de l'éther, sèche les solutions éthérées réunies sur Na_2SO_4 , filtre et fractionne le filtrat, à la fin sous vide. On obtient 40 g (73%) de (*m*-trifluorométhyl-benzyl)-amine, Eb. $95-97^\circ/40$ Torr.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NF}_3$ Calc. N 8,1 F 32,6% P.M. 175 Tr. N 8,0 F 31,8% P.M. 175 (moyenne)¹⁾

¹⁾ Déterminé par titrage à l'acide chlorhydrique 0,1N (indicateur: orange de méthyle); résultats individuels: 168, 187, 169.

Tableau I. *Isothiocyanates R-N=C=S nouveaux, préparés par réaction des amines avec CSCI₂*

Amine	g (mole)	CSCI ₂ g (mole)	Isothiocyanate obtenu R-N=C=S R-	Eb. °C/Torr	Formule brute	(P. M.) Analyses		
						N _{calc.} %	N _{tr.} %	F _{calc.} F _{tr.} % %
<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -NH ₂	161 (1,0)	125 (1,08)	<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ - ^{a)}	86-88/12	C ₈ H ₄ NF ₃ S (203)	6,9	7,0	28,1 30,1 15,8 16,1
<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH ₂	38,5 (0,22)	25,5 (0,22)	<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ - ^{b)}	8,6 (18) 112-116/8	C ₉ H ₆ NF ₃ S (217)	6,4	6,6	26,2 27,7 14,7 15,2
<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ -NH ₂	26 (0,19)	23,3 (0,20)	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ - ^{c)}	9 (27) 135-139/12	C ₉ H ₈ NFS (181)	7,7	7,6	10,5 11,2 17,6 17,6

a) Sauf erreur, l'isothiocyanate de *m*-trifluorophényle n'est pas décrit dans la littérature, mais seulement cité dans les Organic Syntheses [4] sans indication de constantes physiques, ni d'analyse.

b) C_{calc.} : 49,8% C_{tr.} : 49,7% H_{calc.} : 2,76% H_{tr.} : 2,74%.

c) Spectre IR. : doublet caractéristique pour -N=C=S à 2180-2085 cm⁻¹.

Tableau II. *Transposition de thiocyanates R-S-C≡N, préparés à partir de R-X (X = halogène) par KCNS, en isothiocyanates R-N=C=S*

R-X	Thiocyanate obtenu R-S-C≡N				Isothiocyanate obtenu R-N=C=S par chauffage de R-S-C≡N, 2 h à 200°			
	Eb. °C/Torr	Rdt %	N _{calc.} %	N _{tr.} %	Eb. °C/Torr	Rdt %	N _{calc.} %	N _{tr.} %
<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ -CH ₂ -Br	172-175/12 ^{a)} b)	84			158-159/9	70		
<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -Cl	132-133/12 ^{a)}	91	8,4	8,5	122-124/9	70	8,4	8,4
<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ -Br	149-151/12 ^{a)}	77	7,7	7,7	16,9	17,7	11,2	11,2

a) Spectre IR. : bande -C≡N à 2160 cm⁻¹. b) déjà connu [8]. c) Spectre IR. : doublet -N=C=S à 2060-2170 cm⁻¹. d) déjà connu [8].

b) *Isothiocyanates*: A une émulsion bien agitée de 1,08 mole de thiophosgène dans 175 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte 1 mole de l'amine primaire. L'addition terminée, on décante la couche aqueuse (supérieure), lave la couche organique avec H_2O et une solution de HCl à 10% et distille à la vapeur d'eau. On décante la couche organique du distillat et extrait la couche aqueuse par CCl_4 . Les phases organiques réunies, fractionnées sous vide, fournissent l'isothiocyanate voulu avec un rendement de 20 à 80%, meilleur avec les amines aromatiques qu'avec les amines aliphatiques ou araliphatiques. Le tableau I donne des indications concernant les isothiocyanates non décrits.

Nous avons préparé de la même façon à partir des *p*-nitraniline, *p*-bromaniline et benzylamine les isothiocyanates correspondants (qui sont connus) avec des rendements de 85, 71 et 60% resp.

B) *Préparation d'isothiocyanates par isomérisation des thiocyanates correspondants*. – a) *Thiocyanates*: 0,1 mole d'halogénure d'aralcoyle, 9,7 g (0,1 mole) de thiocyanate de K et 100 ml de diméthylformamide (ou d'acétone) sont chauffés 4 h, sous agitation à 40–60°. On refroidit ensuite le mélange à -10° , ajoute 50 ml d'acétone et filtre le précipité d'halogénure de K. Le thiocyanate brut, obtenu par évaporation du filtrat, donne par fractionnement sous vide l'ester thiocyanique avec un rendement de 60 à 90%. Les produits fournis par ce procédé présentent tous à l'IR. la bande à env. 2160 cm^{-1} caractéristique du groupe $-C\equiv N$.

Nous avons préparé ainsi le *p*-bromobenzylthiocyanate [8] à partir du bromure de *p*-bromobenzyle et deux dérivés nouveaux: les *p*-fluorobenzylthiocyanate (à partir du chlorure de *p*-fluorobenzyle) et (*p*-fluorophényl-2-éthyl)-thiocyanate (à partir du bromure de *p*-fluorophényl-éthyle, synthétisé à partir du fluorobenzène selon la méthode de SUTER & WESTON [9] avec un rendement global de 45%).

Le tableau II renseigne sur les deux thiocyanates nouveaux.

b) *L'isomérisation des thiocyanates en isothiocyanates* a été effectuée par chauffe de 2 h dans un bain à 200° , suivie de distillation sous vide. Seuls les isothiocyanates de *p*-bromobenzyle (déjà préparé par une autre voie) et de *p*-fluorobenzyle ont été obtenus de cette façon (ils sont caractérisés par la double bande d'absorption dans l'IR. à $2060\text{--}2170\text{ cm}^{-1}$ attribuable au groupe $-N=C=S$). Pour leurs Eb. et les analyses v. tableau II.

Le (*p*-fluorophényl-2-éthyl)-thiocyanate n'est pas isomérisé à 200° même au bout de 6 h de chauffe. A ce moment, son spectre IR. présente toujours la bande $-C\equiv N$ à 2160 cm^{-1} et non pas la double bande à $2085\text{--}2180\text{ cm}^{-1}$ du (*p*-fluorophényl-éthyl)-isothiocyanate obtenu plus haut par action du phosgène sur la *p*-fluorophényl-éthylamine.

Les auteurs remercient sincèrement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle, de l'aide qu'elle a bien voulu leur accorder pour ce travail. Ils sont redevables à la maison FLUKA SOCIÉTÉ ANONYME, à Buchs, d'avoir mis gracieusement à leur disposition les matières premières nécessaires à la préparation des isothiocyanates décrits.

SUMMARY

By reacting *m*-trifluoromethyl-aniline, *m*-trifluoromethyl-benzyl-amine and *p*-fluorophenyl-ethyl-amine respectively with $CSCl_2$, the authors have obtained the corresponding isothiocyanate of *m*-trifluoromethyl-phenyl, *m*-trifluoromethyl-benzyl and *p*-fluorophenyl-ethyl.

By heating *p*-bromobenzyl thiocyanate and *p*-fluorobenzyl thiocyanate at $200^\circ C$ for 2 hours, the corresponding *p*-bromobenzyl and *p*-fluorobenzyl isothiocyanates are obtained. This isomerisation did not happen in the case of *p*-fluorophenylethyl thiocyanate even after heating for 6 hours at $200^\circ C$.

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. p. ex. résumés du Symposium sur les isothiocyanates (Smolenice, octobre 1964), à paraître.
 [2] G. EDMAN, *Acta chem. scand.* **4**, 283 (1950).
 [3] V. p. ex. E. CHERBULIEZ, J. MARZALEK & J. RABINOWITZ, *Helv.* **47**, 1666 (1964).
 [4] *Organic Syntheses*, Vol. coll. *I*, 165 (1946).
 [5] S. YONEDA, H. KITANO & K. FUKUI, *Kogyo Kagaku Zasshi* **65**, 1816 (1962).
 [6] F. BENINGTON, R. D. MORIN, L. C. CLARK & R. P. FOX, *J. org. Chemistry* **23**, 1979 (1958).
 [7] F. SWARTS, *Bull. Acad. roy. Belgique* [3] **35**, 395 (1898).
 [8] C. L. JACKSON & W. LOWERY, *Amer. chem. J.* **3**, 250 (1881-1882).
 [9] C. M. SUTER & A. W. WESTON, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 602 (1941).

110. Organische Phosphorverbindungen XVIII

Eine neue Methode zur Knüpfung von P-C-P-Bindungen
(Darstellung von Di-, Tri- und Tetra-tertiären-Phosphenen) [1]

von Ludwig Maier

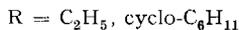
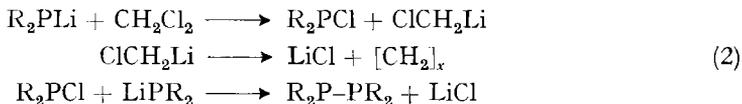
(3. V. 65)

Methoden zur Darstellung von Diphosphenen, die bis vor kurzem noch unbekannt waren, haben in den letzten Jahren intensive Bearbeitung erfahren, und zwar hauptsächlich aus 2 Gründen. Einmal sind Diphosphine ausgezeichnete Chelatliganden und bilden daher sehr stabile Komplexe mit Übergangsmetallsalzen. Diese Eigenschaft wurde zur Stabilisierung von ungewöhnlichen Valenz- und Koordinationszahlen ausgenützt. Zum anderen sind sie Zwischenprodukte zur Darstellung von phosphor-enthaltenden, heterocyclischen Ringverbindungen [2]¹⁾.

Die bisher beschriebenen Methoden erlauben es zwar, Äthylen- und Alkylen-diphosphine relativ leicht darzustellen [2], aber nur eine einzige Methode, und auch diese nur beschränkt, lässt sich zur Herstellung von Methylen-diphosphenen anwenden, nämlich die Umsetzung von Lithiumdiphenylphosphid mit Methylen-dichlorid in Dioxan (Gl. 1) [2] [3]. Beim Versuch, mittels dieser Reaktion auch



Methylen-bis-(diäthyl- und dicyclohexyl-phosphin) herzustellen, wurde nur Austausch vom Metall am Phosphor gegen Halogen unter Bildung von Polymethylen und Biphosphenen beobachtet, und es konnten keine Methylen-diphosphine isoliert werden¹⁾ (Gl. 2).



Im folgenden wird nun über eine Methode berichtet, die es erlaubt, auch aliphatisch substituierte Methylen-diphosphine sehr einfach darzustellen.

¹⁾ Eine Übersicht hierüber findet sich in [2], S. 144.