

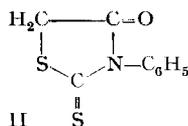
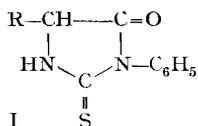
- [8] E. SCHRÖDER, *Liebigs Ann. Chem.* **680**, 132 (1964).
 [9] St. GUTTMANN, *Helv.* **44**, 721 (1961).
 [10] G. W. ANDERSON, *Ann. New York Acad. Sci.* **88**, 676 (1960).
 [11] M. ZAORAL & J. RUDINGER, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **24**, 1993 (1959).
 [12] D. HAMER & J. P. GREENSTEIN, *J. biol. Chemistry* **193**, 81 (1954).
 [13] R. SCHWYZER, *Circulation* **25**, 175 (1962); B. RINIKER & R. SCHWYZER, *Helv.* **44**, 658 (1961).
 [14] W. GRASSMANN & E. WÜNSCH, *Chem. Ber.* **91**, 462 (1958).
 [15] K. VOGLER, R. O. STUDER, P. LANZ, W. LERGIER & ERIKA BÖHNI, *Helv.* **48**, 1161 (1965).
 [16] G. W. ANDERSON, J. E. ZIMMERMANN & M. F. CALLAHAN, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 1839 (1964).
 [17] R. B. MERRIFIELD & D. W. WOOLLEY, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4646 (1956).
 [18] R. SCHWYZER, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER & H. ZUBER, *Helv.* **41**, 1273 (1958).
 [19] H. SCHWARZ, F. MERLIN BUMPUS & I. H. PAGE, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5697 (1957).
 [20] R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN, P. A. JAQUENOUD & J. P. WALLER, *Helv.* **38**, 1491 (1955).
 [21] M. BODANSZKY & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5688 (1959).
 [22] H. GIBIAN & E. SCHRÖDER, *Liebigs Ann. Chem.* **642**, 145 (1961).
 [23] W. RITTEL, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER & R. SCHWYZER, *Helv.* **40**, 614 (1957).
 [24] D. H. LOWRY, N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARN & ROSE J. RANDALL, *J. biol. Chemistry* **193**, 265 (1951).
 [25] *Dünnschichtchromatographie*, herausgegeben von E. STAHL, Springer Verlag 1962, S. 504.
 [26] F. G. FISCHER & H. DÖRFEL, *Biochem. Z.* **324**, 544 (1953).
 [27] K. RÖWE, E. FERBER & H. FISCHER, *Z. physiol. Chem.* **313**, 174 (1958).
 [28] A. E. BENDER & H. A. KREBS, *Biochem. J.* **46**, 210 (1950).
 [29] J. P. GREENSTEIN & M. WINITZ, *Chemistry of the Amino Acids*, John Wiley and Sons, Inc., New York 1961, p. 1786.

153. Sur la réaction de l'acide β -mercaptopropionique, du β -diéthylamino-éthylmercaptan et de la cystéine avec divers isothiocyanates

par Emile Cherbuliez, A. Buchs, J. Marszalek et J. Rabinowitz

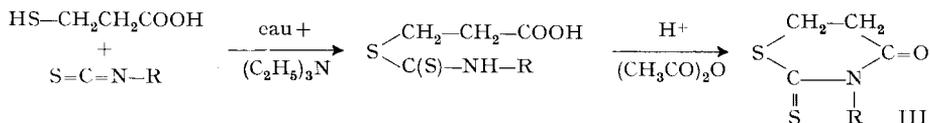
(19 VI 65)

Nous avons déjà décrit des méthodes permettant d'obtenir des phénylthiohydantoïnes I d'acides aminés (PTH) très pures, méthodes que nous avons appliquées à des PTH connues ainsi qu'au dérivé obtenu, toujours par la même voie, à partir de la cystéine et auquel nous avons attribué la structure I (avec $R = C_6H_5-NH-C(S)-SCH_2-$) de la phénylthiohydantoïne dérivée de la S-(phénylthiocarbamyl)-cystéine [1]. Nous avons également décrit la réaction entre isothiocyanate de phényle et l'acide thio-glycolique, qui conduit à une thiazolidine II.



Dans ce mémoire, nous étudierons la réaction entre, d'une part acide β -mercaptopropionique, β -diéthylamino-éthylmercaptan et quelques acides aminés, notamment la cystéine, et de l'autre, divers isothiocyanates aromatiques ou araliphatiques. Ces derniers ont été obtenus dans le commerce ou préparés selon des méthodes citées antérieurement [2].

1. *Isothiocyanates et acide β -mercaptopropionique*. GARRAWAY [3] a déjà étudié cette réaction; en faisant réagir l'acide en question avec divers isothiocyanates d'aryle en milieu basique (eau + triéthylamine), il obtient d'abord les acides S-(N-arylthiocarbamyl)- β -mercaptopropionique avec des rendements de 5 à 46%, qu'il



cyclise ensuite (dans l'anhydride acétique) en tétrahydro-thiono-*m*-thiazines III, qu'il cristallise dans l'acide acétique (rdt 20 à 82%).

En partant du sel sodique ou potassique de l'acide β -mercaptopropionique, en milieu eau-pyridine, nous avons obtenu les dérivés S-thiocarbamiques avec un rendement de 55 à 65%, que nous avons pu cycliser avec des rendements de 53 à 94%.

1.1. *Acides S-[N-aryl(aralcoyl)thiocarbamyl]- β -mercaptopropioniques*. On dissout 1,06 g (0,01 mole) d'acide β -mercaptopropionique dans 20 ml de NaOH 0,5N (1 équivalent) et ajoute 50 ml de pyridine. La solution homogène obtenue est additionnée de 0,011 mole d'isothiocyanate d'aryle ou d'aralcoyle et chauffée 2 h à 40°. Après refroidissement, on évapore la solution à sec sous vide, reprend le résidu par de l'eau (émulsion laiteuse) et acidule par de l'acide chlorhydrique 1N. On extrait le dérivé thiocarbamique à l'éther et évapore ce dernier. Le résidu est chauffé avec 50–75 ml de HCl 4N à 6N à 40–50° jusqu'à dissolution; ensuite, on amorce la cristallisation du dérivé S-thiocarbamique par frottement avec une baguette de verre. Après quelques heures de repos, on filtre le précipité et le sèche sous vide sur KOH. On obtient ainsi des acides S-[N-aryl(aralcoyl)-thiocarbamyl]- β -mercaptopropioniques avec des rendements de 55 à 65%.

Les nouveaux produits préparés ainsi, les isothiocyanates mis en oeuvre, les rendements, et les résultats analytiques, figurent dans le tableau 1.

Tableau 1. *Acides S-[N-aryl(aralcoyl)-thiocarbamyl]- β -mercaptopropioniques R-NH-C(S)-S-CH₂CH₂COOH, obtenus par action d'isothiocyanates R-N=C=S sur l'acide β -mercaptopropionique en milieu aquo-pyridique pendant 2 h à 40°*

		Produit obtenu R-NH-C(S)-S-CH ₂ CH ₂ COOH							
							Analyses		
HSCH ₂ - CH ₂ COOH g (mole)	R-N=C=S R- g (mole)	NaOH 0,5N ml	F. °C	g (rdt%)	Formule brute (P. M.)	N calc. % tr. %	Hal calc. % tr. %	S calc. % tr. %	
0,71 (0,007)	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ - 1,15 (0,0075)	13,4	140–141	1,18 (63)	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ NFS ₂ (259,3)	5,4 5,5	7,4 7,6	24,7 23,4	
1,06 (0,01)	<i>m</i> CF ₃ -C ₆ H ₄ - 2,20 (0,011)	20	92–93	1,69 (55)	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ NF ₃ S ₂ (309,3)	4,5 4,8	18,5 18,8	20,7 20,1	
1,06 (0,01)	<i>p</i> Br-C ₆ H ₄ - 2,36 (0,011)	20	165–167	2,10 (65)	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ NBrS ₂ (320,2)	4,4 4,4	25,1 25,0	22,0 22,1	
1,06 (0,01)	C ₆ H ₅ CH ₂ - 1,64 (0,011)	20	103–105	1,58 (62)	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ NS ₂ * (255,3)	5,5 5,5		25,1 25,0	
1,06 (0,01)	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ - 1,79 (0,011)	20	108–110	1,54 (57)	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ NS ₂ (269,4)	5,2 5,3		23,8 23,8	

*) Cet acide a été déjà préparé par action de l'acrylonitrile sur le N-benzylthiocarbamate de benzylamine et hydrolyse subséquente, en milieu H₂SO₄ dil., de la fonction -CN en -COOH [4].

Tableau 2. Aryl(arylcoyl)-3-oxo-4-thiono-2-tétrahydro-m-thiazines $\text{S} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{R} \end{array}$ obtenues par cyclisation dans l'anhydride acétique, 2 h à 120°, des acides S-[N-aryl(arylcoyl)-thiocarbamyl]- β -mercaptopropioniques $\text{R}-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ correspondants

R-	mg (m moles)	F. °C	mg (rdt%)	Formule brute (P. M.)	Analyses					
					C calc. % tr. %	H calc. % tr. %	N calc. % tr. %	Hal. calc. % tr. %	S calc. % tr. %	
$p\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	700 (2,9)	160-161	410 (58)	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ONF}_3\text{S}_2$ (241,3)	49,8 49,9	3,34 3,33	5,8 5,9	7,9 7,8	26,6 26,8	
$m\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	740 (2,4)	227-228	591 (85)	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ONF}_3\text{S}_2$ (291,3)			4,8 4,5	19,6 20,1	22,0 22,1	
$p\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-$	698 (2,2)	178-180	555 (94)	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ONBrS}_2$ (302,2)			4,6 4,8	26,5 27,1	21,2 21,3	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	1080 (4,2)	91-92	550 (55)	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ONS}_2$ (237,2)	55,8 55,8	4,68 4,78	5,9 5,9		27,0 27,2	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	725 (2,7)	78-79	357 (53)	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ONS}_2$ (251,2)	57,4 57,3	5,22 5,14	5,6 5,7		25,5 25,7	

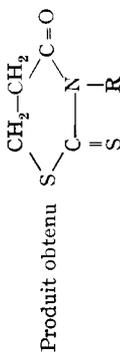
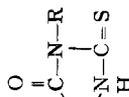
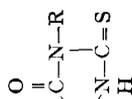


Tableau 3. Arylthiohydantoïne-cystéines S-arylthiocarbamylées $R-NH-C(S)-S-CH_2-HC$ obtenues par réaction de 2 moles d'isothio-
cyanate d'aryle sur 1 mole de cystéinate de K ou de Na (en milieu alcool + pyridine) et cyclisation subséquente du dérivé N, S-di-arylthiocarbamique dans
 $CH_3COOH + HCl$ conc. (10:1 vol.)



Thiohydantoïne obtenue $R-NH-C(S)-S-CH_2-HC$

Chlor- hydrate de cystéine g (mole)	R-N=C=S R- g (mole)	KOH alcoolique 1N ml	F. °C	g (rdt%)	Formule brute (P. M.)	Analyses					
						C calc. % tr. %	H calc. % tr. %	N calc. % tr. %	Hal calc. % tr. %	S calc. % tr. %	
4,72 (0,03)	$C_6H_4^-$ 9,0 (0,066)	60	177-178	6,9 (62)	$C_{17}H_{15}ON_3S_3$ (391,5)	11,2 11,0				24,6 24,8	
1,57 (0,01)	$pF-C_6H_4^-$ 3,8 (0,022)	20	170	3,5 (84)	$C_{12}H_{13}ON_3F_3S_3$ (411,6)	10,2 10,1	3,19 3,14		9,3 9,7	23,4 23,6	
1,57 (0,01)	$mCF_3-C_6H_4^-$ 4,5 (0,022)	20	165-167	3,0 (59)	$C_{19}H_{13}ON_3F_3S_3$ (509,5)	8,3 8,3	2,56 2,47		22,4 22,8	18,9 18,7	
0,79 (0,005)	$pBr-C_6H_4^-$ 2,4 (0,011)	10	140-142	2,2 (85)	$C_{15}H_{13}ON_3Br_2S_3$ (531,3)	7,9 7,8	2,48 2,61		30,1 29,4	18,1 18,4	

Les acides S-(N-phénylthiocarbamyl)- β -mercaptopropionique (F. 159–165°, décomp.) et S-(N-*p*-nitrophénylthiocarbamyl)- β -mercaptopropionique (F. 173–175°, décomp.) déjà connus [3] ont été obtenus par cette méthode avec des rendements de 70 et 84% resp.

1.2. *Aryl(aralcoyl)-3-oxo-4-thiono-2-tétrahydro-m-thiazines III*. 2 à 4 moles d'acide S-[N-aryl(aralcoyl)-thiocarbamyl]- β -mercaptopropionique et 10 ml d'anhydride acétique sont chauffés (dissolution à chaud) 2 h à 110–120°. On verse ensuite le mélange dans 50–75 ml d'eau froide. Après 24 h de repos, on filtre le dérivé thiazinique précipité et le cristallise dans un mélange eau-alcool (1:1); ce qui fournit les tétrahydrothiazines pures qu'on sèche sous vide sur KOH (rdt 55 à 94%).

Les produits nouveaux ainsi obtenus, les rendements et les résultats analytiques sont résumés dans le tableau 2.

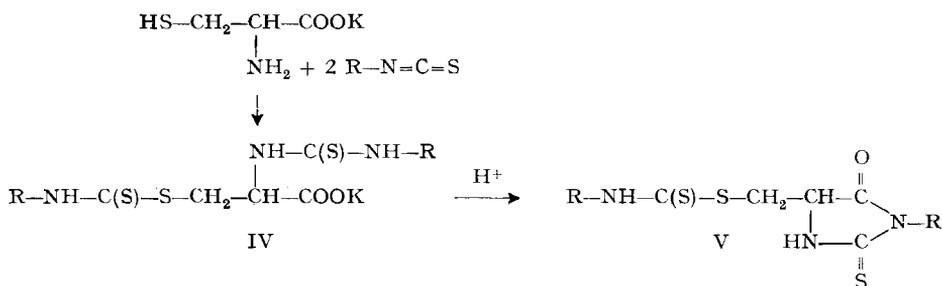
Les phényl-3-oxo-4-thiono-2-tétrahydro-*m*-thiazine (F. 172–173°) et *p*-nitrophényl-3-oxo-4-thiono-2-tétrahydro-*m*-thiazine (F. 215°; décomp.) déjà connues [3] ont été obtenues par cette méthode avec des rendements de 70 et 91% resp.

2. *Isothiocyante de phényle et diéthylamino-éthylmercaptan*. En traitant le diéthylamino-éthylmercaptan par l'isothiocyante de phényle en milieu KOH aqueux, carbonate de Na aqueux + pyridine ou encore pyridine seule, on n'obtient pas le dérivé S-phénylthiocarbamique voulu, mais la diphénylthio-urée principalement. Par contre, la S-thiocarbamylation se fait bien en milieu hydrogénocarbonate de Na aqueux + pyridine.

(*N*-phényl-thiocarbamyl-thio)-2-diéthylamino-1-éthane (C_2H_5)₂N-CH₂CH₂-S-C(S)-NH-C₆H₅. 5,06 g (0,03 mole) de chlorhydrate de diéthylamino-éthylmercaptan sont dissous dans le minimum d'eau; on ajoute successivement 5 g d'hydrogénocarbonate de Na (excès), 200 ml de pyridine et 5,4 (0,04 mole) d'isothiocyante de phényle, et abandonne le tout une nuit sous agitation. Le mélange est alors évaporé à sec sous vide, et le résidu pâteux, repris par de l'éther anhydre. On filtre, concentre la solution étherée, ajoute quelques volumes d'éther de pétrole et laisse reposer. La cristallisation du (*N*-phényl-thiocarbamyl-thio)-2-diéthylamino-1-éthane débute après quelques heures. Après 24 h env., on filtre, lave à l'éther de pétrole et sèche sous vide sur P₂O₅: 3,7 g (47%) de produit, F. 78–79°.

C₁₃H₂₀N₂S₂ (268,4) Calc. C 58,0 H 7,55 N 10,4 S 23,9% Tr. C 57,0 H 7,75 N 10,4 S 23,7%

3. *Isothiocyanates et acides aminés*. – 3.1 *Arylthiohydantoïne-cystéines S-thiocarbamyliées V*. Nous avons déjà décrit [1] un procédé de préparation de la PTH-cystéine phénylthiocarbamyliée, où la thiocarbamylation se fait en milieu hydrogénocarbonate aqueux + pyridine. Ce procédé exige l'emploi de beaucoup de pyridine et s'accompagne de la formation d'une quantité importante de diphénylthio-urée. Ces inconvénients peuvent être écartés si l'on travaille avec du cystéinate de Na ou de K en milieu alcool-pyridine, à température ordinaire:



la cyclisation du dérivé di-thiocarbamylé IV se faisant à température ordinaire dans un mélange de CH₃COOH (10 vol.) et de HCl conc. (1 vol.) et conduisant au cycle

pentagonal d'une thiohydantoïne V; nous exposerons plus loin les raisons à la suite desquelles nous pensons pouvoir exclure la formation de dérivés tétrahydro-*m*-thiaziniques (hexagonaux).

Cette méthode a fourni de très bons résultats avec des isothiocyanates d'aryle (voir tableau 3), alors que nous n'avons jamais réussi à obtenir des dérivés purs avec les isothiocyanates d'aralcoyle suivants: isothiocyanates de benzyle, de phényléthyle et de *p*-fluorophényléthyle.

Mode opératoire. On dissout à chaud 1,57 g (0,01 mole) de chlorhydrate de cystéine dans 10 ml d'éthanol absolu et ajoute 20 ml de KOH alcoolique (alcool absolu) 1N. Il se forme un précipité qui disparaît partiellement lorsqu'on ajoute les 75 à 85 ml de pyridine nécessaires. On introduit alors 0,022 mole d'isothiocyanate d'aryle et agite le tout 6 h à 20–25°. On évapore le mélange à sec sous vide et met le résidu en suspension dans 30 ml d'eau. On ajoute 100 ml d'éther, puis 30 ml de HCl 1N, sépare les phases et extrait la couche aqueuse deux fois par 100 ml d'éther. Cet ordre de succession des opérations est nécessaire pour éviter la formation de pâtes difficiles à extraire. Les extraits étherés réunis sont séchés sur Na₂SO₄ anhydre, puis évaporés à sec sous vide. Le résidu, constitué du dérivé N, S-di-thiocarbamique brut, est dissous dans 10 ml de CH₃COOH glacial et additionné ensuite de 1 ml de HCl conc. (il ne faut pas dépasser cette quantité de HCl, sinon il y a précipitation du dérivé N, S-di-thiocarbamique; pour la même raison, il faut d'abord dissoudre ce dernier dans CH₃COOH et ajouter ensuite la quantité voulue de HCl conc.). La cyclisation en thiohydantoïne V se fait rapidement, à température ambiante déjà, et V commence à précipiter au bout de 10 min. On laisse reposer 1 h à 1,5 h, filtre, lave le précipité avec un peu d'acide acétique glacial, puis avec un peu d'eau glacée et le sèche sous vide sur KOH et P₂O₅. On dissout le dérivé cyclique dans l'acétone, filtre s'il y a lieu, concentre la solution sous vide, et ajoute de l'éther de pétrole jusqu'à formation d'un trouble. On frotte de temps en temps avec une baguette de verre pour amorcer la cristallisation qui est terminée au bout de 2 à 3 h. Ensuite, on filtre et sèche le précipité sous vide sur P₂O₅. Le cas échéant, on répète cette dernière cristallisation. On obtient ainsi les arylthiohydantoïne-cystéine S-thiocarbamylées pures avec des rendements de 59 à 85%.

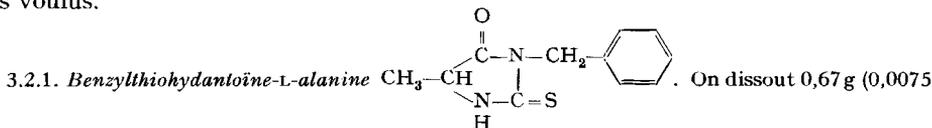
Les isothiocyanates mis en oeuvre, les produits obtenus, les rendements et les résultats analytiques figurent dans le tableau 3.

La *m*-trifluorométhylphénylthiohydantoïne-cystéine S-(*m*-trifluorométhyl-phénylthiocarbamylée) est plus soluble que les autres thiohydantoïnes du tableau 3; pour l'obtenir avec un bon rendement, il faut ajouter au filtrat de la première cristallisation, de l'éther de pétrole jusqu'à formation d'un trouble, puis laisser cristalliser comme précédemment.

Une variante de la méthode, que nous avons appliquée au cas de l'isothiocyanate de phényle uniquement, consiste à effectuer la thiocarbamylation de la cystéine en deux étapes. FERRIS & SCHURTZ [5] ont montré en effet qu'à pH 6, on pouvait thiocarbamylcr exclusivement la fonction –SH en présence d'un groupe –NH₂ salifié par HCl (chlorhydrate de mercapto-éthylamine); le dérivé S-thiocarbamique est transposé en dérivé N-thiocarbamique lorsqu'on ajoute une base faible telle que la triéthylamine.

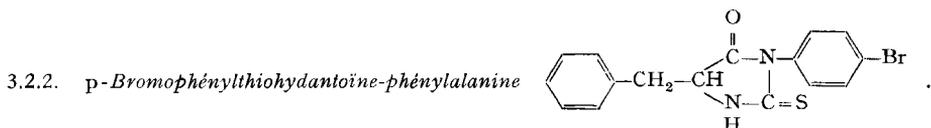
Dans le cas de la cystéine, nous avons dissous 1,57 g (0,01 mole) de son chlorhydrate dans 5 ml de H₂O, ajouté 20 ml de dioxanne et porté le pH à 6 avec une solution aqueuse saturée de carbonate de Na. On ajoute alors 1,35 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de phényle dans 20 ml de dioxanne (échauffement) et abandonne le tout 4 h, sous agitation, à température ambiante. Au bout de ce laps de temps, la cristallisation du dérivé S-thiocarbamique est terminée. On ajoute à ce mélange 10 ml de triéthylamine: le précipité se dissout, probablement par transposition en dérivé N-thiocarbamique, et la solution se colore fortement en rouge-brun. Après 20 à 25 min de repos, on ramène le pH à 6 par HCl 4N–6N (la coloration passe au jaune foncé), ajoute 1,35 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de phényle (deuxième équivalent) et abandonne le tout 4 h sous agitation à température ambiante. Cette deuxième thiocarbamylation terminée, on évapore le mélange à sec sous vide, met le résidu en suspension dans H₂O et extrait le dérivé N, S-di-phénylthiocarbamique (IV, R = C₆H₅) par de l'éther après acidification par HCl; la suite des opérations étant identique à celle décrite plus haut. On obtient ainsi 2,2 g (58%) de PTH-cystéine S-phénylthiocarbamylée (V, R = C₆H₅).

3.2. *Aryl(aralcoyl)-thiohydantoïnes d'acides aminés non soufrés*. La réaction entre isothiocyanates d'aralcoyle et cystéine ayant donné des résultats décevants, nous avons voulu voir si elle pouvait être réalisée avec des acides aminés non soufrés. A cet effet, nous avons traité l'alanine par les isothiocyanates de benzyle et de *p*-fluorophényléthyle. Seule la réaction avec l'isothiocyanate de benzyle a conduit aux résultats voulus.



mole) d'alanine dans 7,5 ml de KOH alcoolique 1 N, ajoute 1,27 g (0,0085 mole) d'isothiocyanate de benzyle, 50 ml de pyridine et agite le tout une nuit à température ambiante. Le mélange est évaporé à sec sous vide. Le résidu, mis en suspension dans 20 ml d'eau, est additionnée de 50 ml d'éther et 15 ml de HCl 1 N. On sépare les phases et extrait la couche aqueuse 2 fois par 50 ml d'éther. Les extraits éthers réunis sont séchés sur Na₂SO₄, puis évaporés sous vide. Le résidu est dissous dans 15 ml de CH₃COOH glacial; on ajoute 15 ml de HCl conc. et abandonne le tout 6 à 10 h à température ambiante. Il se dépose un précipité de benzylthiohydantoïne-alanine, que l'on filtre, lave à l'acide acétique, sèche sous vide et recristallise dans l'alcool. On obtient 1,4 g (89%) de produit pur, F. 152–154°.

C₁₁H₁₂ON₂S (220,3) Calc. N 12,7 S 14,5% Tr. N 13,0 S 14,7%



Nous avons préparé ce corps comme produit de référence pour la spectroscopie de masse. On dissout 1,6 g (0,01 mole) de phénylalanine dans 12 ml de KOH alcoolique 1 N, ajoute 50 ml d'alcool absolu et 2,3 g (0,011 mole) d'isothiocyanate de *p*-bromophényle et abandonne le tout une nuit. En procédant ensuite comme plus haut, on isole 2,3 g (68%) de *p*-bromophénylthiohydantoïne-phénylalanine, F. 235–237°.

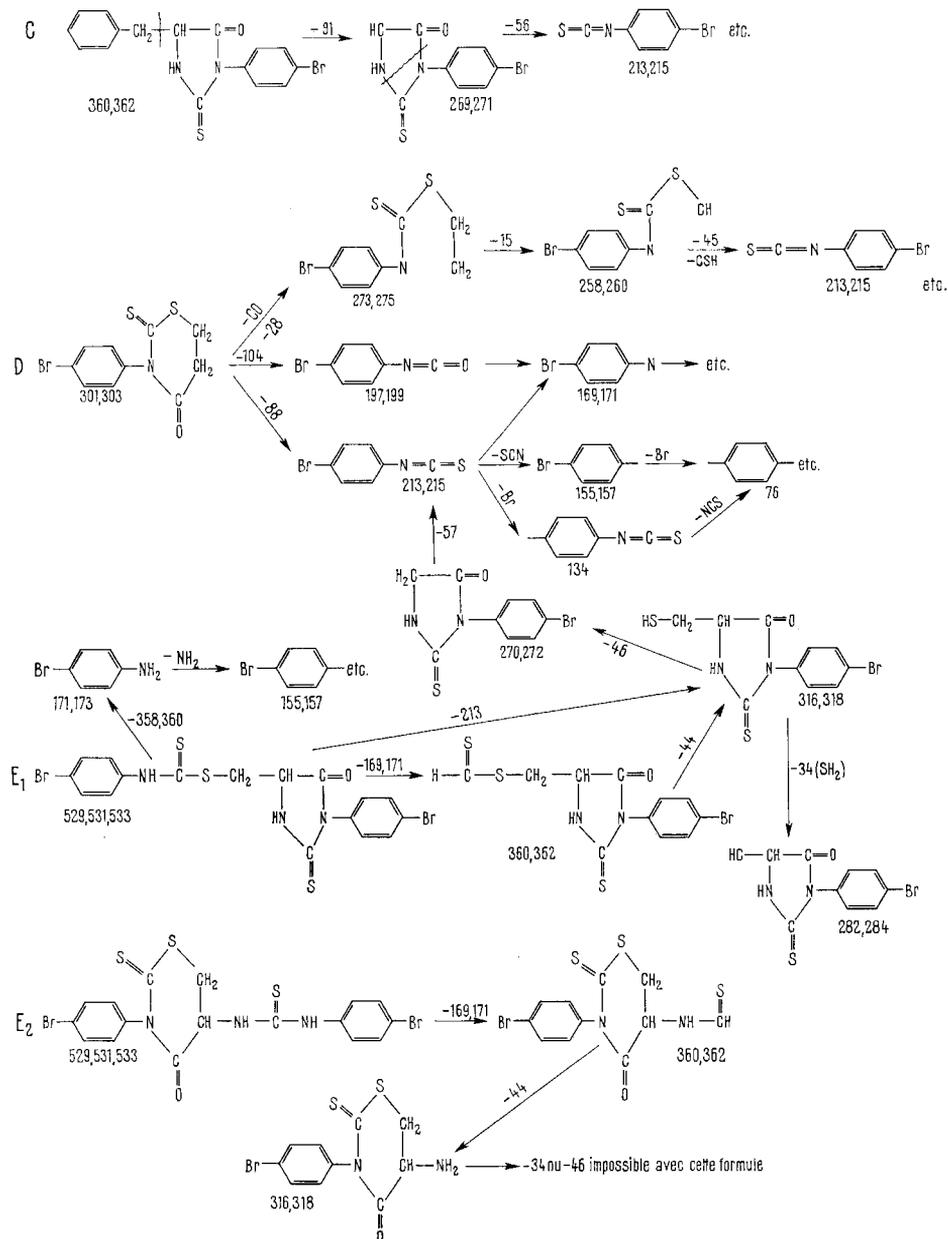
C₁₈H₁₃ON₂BrS Calc. C 53,2 H 3,62 N 7,8 Br 22,2 S 8,9%
(361,3) Tr. C 53,4 H 3,78 N 7,8 Br 22,6 S 8,9%

4. *Sur la structure des produits cyclisés obtenus à partir de cystéine et d'isothiocyanates*. La cystéine étant un acide β-mercaptopropionique substitué, la cyclisation du dérivé di-thiocarbamylé de la cystéine pourrait en principe donner aussi un dérivé tétrahydro-*m*-thiazinique (ce qui se passe précisément avec l'acide β-mercaptopropionique) et non pas une thiohydantoïne. Or, nous avons déjà signalé (v. p. expér. sous 1.) que là où la cyclisation conduit à un dérivé thiazinique (cycle hexagonal), il est nécessaire de chauffer le dérivé S-thiocarbamique 2h dans l'anhydride acétique à 120°, alors que la formation d'un cycle à partir du dérivé N, S-di-thiocarbamique de la cystéine se fait déjà à température ambiante en quelques minutes, ce qui parlerait en faveur de la formation d'une thiohydantoïne (cycle pentagonal), les composés hétérocycliques pentagonaux se formant plus facilement que les composés cycliques hexagonaux.

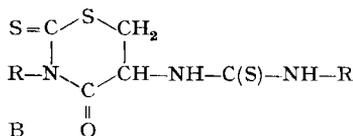
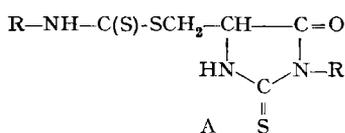
D'autre part, lorsqu'on traite un dérivé thiocarbamylé sur le soufre, R-S-C(S)-NH-R', par une solution acétonique de chlorure mercurique, il se forme au bout de quelques minutes un précipité de R-S-Hg-Cl [6], selon l'équation: R-S-C(S)-NH-R' + HgCl₂ → R-S-HgCl + R'-N = C = S + HCl. Dans les mêmes conditions, les

dérivés soit O- soit N-thiocarbamiques et thiono-tétrahydro-*m*-thiaziniques ne donnent pas de précipité, ce que nous avons vérifié avec les thiocarbamates suivants: $C_6H_5-NH-C(S)-OCH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-O-C(S)-NH-C_6H_5$, $HOCH_2-C(C_2H_5)(NH-CS-NH-C_6H_5)-CH_2OH$ et les thiono-tétrahydro-*m*-thiazines préparées sous 1.2.

Schémas de fragmentation dans le spectromètre de masse



En ce qui concerne le dérivé de la cystéine, on aurait un composé S-thiocarbamique dans le cas d'une structure hydantoïnique A (devrait donner un précipité avec le chlorure mercurique) et un dérivé N-thiocarbamique dans le cas d'une structure thiazinique B (ne devrait pas donner de précipité avec le chlorure mercurique).



Or, lorsqu'on traite ces dérivés de la cystéine avec HgCl_2 en solution acétonique, il se forme très rapidement un précipité, ce qui parle pour la structure thiohydantoïnique A. Dans le cas du dérivé avec $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, nous avons filtré le précipité, évaporé l'acétone sous vide et mis en évidence dans le résidu par spectroscopie IR. (bande $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ à $2050\text{--}2080\text{ cm}^{-1}$) la présence du phénylisothiocyanate attendu.

Enfin, pour confirmer encore cette structure thiohydantoïnique, nous avons pris les spectres de masse de la *p*-bromophényl-thiohydantoïne-phénylalanine (C) (où une structure thiazinique est exclue), de la *p*-bromophényl-3-oxo-4-thiono-2-tétrahydro-*m*-thiazine (D) (où une structure hydantoïnique est exclue), ainsi que du dérivé (E), obtenu à partir de la cystéine par action de l'isothiocyanate de *p*-bromophényle suivie de cyclisation. Les principaux pics de masse obtenus pour ce dernier dérivé, sont facilement interprétables si l'on part d'une formule thiohydantionique, mais non lorsqu'on part d'une formule thiazinique, comme le montrent les schémas de fragmentation (uniquement pour les pics principaux) suivants pour ces 3 produits:

C: fragmentation d'un dérivé thiohydantoïque,

D: fragmentation d'un dérivé thiazinique,

E_1 : fragmentation du dérivé de la cystéine dans l'hypothèse – compatible avec les pics observés – d'une structure thiohydantoïque,

E_2 : fragmentation du même dérivé dans l'hypothèse – non compatible avec les pics observés – d'une structure thiazinique.

En effet, le pic de masse 360, 362 du dérivé de la cystéine (fragmentation selon E_1 ou E_2) ne peut guère s'expliquer par une élimination de *p*- $\text{Br-C}_6\text{H}_4\text{-N}$ provenant d'une scission du cycle thiazinique (la scission du cycle peut à priori se faire par élimination de $\text{C}=\text{O}$, de cyanate $\text{R-N}=\text{C}=\text{O}$ ou encore d'isothiocyanate $\text{R-N}=\text{C}=\text{S}$, ici avec $\text{R} = \textit{p}\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-}$) ou du cycle thiohydantoïnique (qui se fait par élimination d'isothiocyanate); il peut par contre s'expliquer par scission du reste N- ou S-*p*-bromophényl-thiocarbamique. Le pic de masse 316, 318 (élimination de CS) est valable pour les formules E_1 et E_2 , mais les pics 282, 284 et 270, 272 ne peuvent plus être déduits de la formule thiazinique, alors qu'ils le peuvent parfaitement à partir de la formule thiohydantoïnique.

Ces quelques données chimiques, cinétiques et spectrales, confirment la structure thiohydantoïnique des dérivés de cyclisation des N, S-di-arylthiocarbamyl-cystéines.

Les auteurs remercient sincèrement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME de l'aide accordée pour ce travail. – Le spectromètre de masse utilisé a été acquis grâce à une subvention du FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.

SUMMARY

By treating β -mercaptopropionic acid with aryl (aralkyl) isothiocyanates in weak alkaline medium, the authors have obtained the corresponding β -(N-aryl(aralkyl)-thiocarbamoylthio)-propionic acids which, heated 2 hours at 120°, yield the corresponding 3-aryl(aralkyl)-4-oxo-2-thiono-tetrahydrothiazines.

2-(N-phenylthiocarbamoylthio)-1-diethylamino-ethane is obtained by treating 1-diethylamino-2-mercapto-ethane with phenyl isothiocyanate in hydrogenocarbonate + pyridine medium.

Cysteine (K or Na salts) reacted with 2 molecules of an aryl isothiocyanate in alcohol-pyridine medium at room temperature yields the corresponding N,S-di-arylthiocarbamoylated derivatives which, treated with glacial acetic acid (10 vol.) + concentrated HCl (1 vol.), are transformed into the corresponding S-arylthiocarbamoylated derivatives of arylthiohydantoïn-cysteine.

Centre de spectroscopie de masse et
Laboratoire de chimie organique et
pharmaceutique de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. CHERBULIEZ, J. MARSZALEK & J. RABINOWITZ, *Helv.* **47**, 1666 (1964).
 [2] E. CHERBULIEZ, G. WEBER, G. WYSS & J. RABINOWITZ, *Helv.* **48**, 1031 (1965).
 [3] J. L. GARRAWAY, *J. chem. Soc.* **1961**, 3733.
 [4] R. DELABY, R. DAMIENS & R. SEYDEN-PENNE, *C.r. hebd. Séances Acad. Sci.* **242**, 910 (1956).
 [5], [6] A. F. FERRIS & B. A. SCHUTZ, *J. org. Chemistry* **28**, 3140 et 71 (1963).

154. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXI [1]

Sur la réaction entre phosphite d'éthyle et les esters trifluoroacétylacétiques monochloré et monobromé, ainsi que les trifluoroacétones monochlorée et monobromée

par Emile Cherbuliez, G. Weber et J. Rabinowitz

(23 VII 65)

La réaction connue entre $\text{CH}_3\text{-CO-CH(R)-hal}$ (où R = H ou $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ et hal = Cl ou Br) et phosphite d'éthyle, conduit selon la nature de l'halogène soit à un triester phosphorique A [2] selon (1), soit à un mélange de ce même triester phosphorique et d'un diester phosphonique B lorsqu'à la réaction (1) s'ajoute encore la réaction (2):

