

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. MARZALEK & 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).

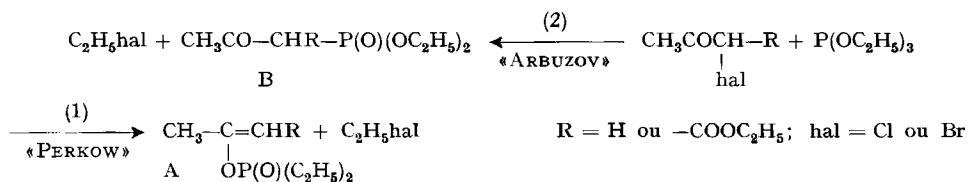
154. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXI [1]

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

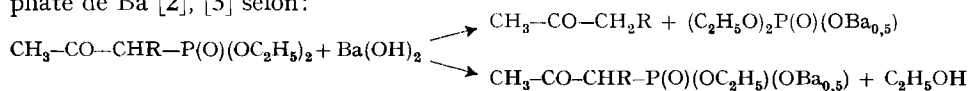
par Emile Cherbuliez, G. Weber et J. Rabinowitz

(23 VII 65)

La réaction connue entre $\text{CH}_3\text{-CO-CH(R)-hal}$ (où $\text{R} = \text{H}$ ou $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ et $\text{hal} = \text{Cl}$ 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):



Dans le cas des dérivés chlorés, on obtient l'ester énoiphosphorique exclusivement (réaction de PERKOW) et dans le cas des dérivés bromés, un mélange d'esters phosphonique (réaction d'ARBUZOV) et énoiphosphorique (PERKOW). Le dérivé phosphorique A ne donne pas de précipité avec la dinitrophénylhydrazine et fournit par hydrolyse barytique modérée le diéthylphosphate de Ba; le dérivé phosphonique B par contre réagit avec la dinitrophénylhydrazine et fournit par hydrolyse barytique modérée un mélange de monoéthylphosphonate de Ba et de diéthylphosphate de Ba [2], [3] selon:



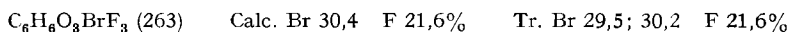
Nous avons appliqué cette réaction aux dérivés carbonyliques à groupe CF_3 correspondants, c'est-à-dire $\text{CF}_3\text{-CO-CHCl-COOC}_2\text{H}_5$ (I), $\text{CF}_3\text{-CO-CHBr-COOC}_2\text{H}_5$ (II), $\text{CF}_3\text{-CO-CH}_2\text{Cl}$ (III) et $\text{CF}_3\text{-CO-CH}_2\text{Br}$ (IV). L'ester trifluoracétyl-bromacétique (II) n'est pas décrit dans la littérature; nous l'avons préparé en bromant, à froid, le trifluoracétylacétate d'éthyle.

I. Préparation des céto-esters et cétones halogénés. Les dérivés chlorés I et III ont été préparés selon les indications de la littérature [4], sauf que nous avons effectué la scission céto-gène de I en III dans HCl 6N (au lieu d'acide sulfurique préconisé); le rendement en III s'en trouve amélioré.

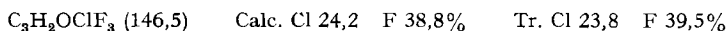
A partir du céto-ester II (v. plus loin), nous avons obtenu par scission céto-gène dans HBr concentré la trifluoro-1,1,1-bromo-3-acétone (I) qui avait déjà été préparée par action du brome sur la trifluoracétone en milieu sulfurique [5].

a) *Esters trifluoracétyl-halogénoacétiques.* - 1) $\text{CF}_3\text{-CO-CHCl-COOC}_2\text{H}_5$ (I) [5]: 50 g de trifluoracétyl-acétate d'éthyle (préparé à partir de trifluoracétate d'éthyle selon SWARTS [6]), traités par un courant de chlore jusqu'à augmentation théorique du poids, élimination de HCl par un courant d'air et double distillation sous vide ont fourni 44 g (74%) de trifluoracétyl-chloracétate d'éthyle Eb. 64-68°/25 Torr.

2) $\text{CF}_3\text{-CO-CHBr-COOC}_2\text{H}_5$ (II). Dans un ballon placé dans de la glace, on introduit 130 g (0,71 mole) de trifluoracétyl-acétate d'éthyle, 130 g d'eau et de la glace pilée. Dans ce mélange on fait tomber goutte à goutte, sous agitation, 113 g (0,73 mole) de brome. Dès que le mélange est décoloré approximativement, on l'extrait à l'éther, lave la phase organique avec de l'eau jusqu'à neutralité et la sèche sur Na_2SO_4 . Après élimination de l'éther on fractionne sous vide. La fraction principale (120 g (65%); Eb. 62-66°/14 Torr) représente l'ester bromé cherché.



b) *Trifluoro-1,1,1-monohalogéno-3-acétones.* - 1) *Trifluoro-1,1,1-chloro-3-acétone* (III) [5]: 53 g de l'ester I et 100 ml de HCl 6N sont agités 4 h à 20° (saponification) puis 15 h à 90° (décarboxylation). Ensuite on extrait à l'éther, lave l'extrait à l'eau, sèche sur MgSO_4 et distille, après élimination de l'éther, sur P_2O_5 . La fraction principale (26 g; 73%), Eb. 69-70° à la pression atmosphérique, est constituée par l'acétone polyhalogénée III.



2) *Trifluoro-1,1,1-bromo-3-acétone* (IV) (procédé nouveau): 123 g de l'ester II et 250 ml HBr aqueux 50% sont agités 48 h à 50° (saponification). Ensuite on extrait à l'éther, sèche sur MgSO_4 et distille l'éther. Le résidu est chauffé dans un ballon avec colonne VIGREUX dans un bain dont on élève la température lentement jusqu'à 150°. La décarboxylation débute à 100°; le produit de décarboxylation distille au fur et à mesure de sa formation (température des vapeurs: 70-95°). Le liquide recueilli est redistillé avec une colonne VIGREUX: 1re fraction 78-88° (41,6 g); 2e fraction 88-99° (24,6 g). La 2e fraction, distillée à nouveau après séchage sur Na_2SO_4 , fournit

10 g de IV, Eb. 78–88°. Ces 10 g plus la 1ère fraction réunis sont distillés sur P_2O_5 : 46 g (51%) de IV, Eb. 82–85°.

$C_3H_2OBrF_3$ (191) Calc. Br 41,8 F 29,8% Tr. Br 41,6 F 29,0%

II. Réaction des céto-esters I et II et des cétones III et IV avec le phosphite d'éthyle.

La réaction entre le phosphite d'éthyle et le céto-ester I a fourni selon nos prévisions exclusivement l'ester phosphoénolique du type A (réaction de PERKOW); le dérivé bromé II par contre a fourni un mélange de produits difficile à séparer et comportant probablement, à côté de l'ester du type A, un peu de dérivé phosphonique du type B, formé dans une réaction d'ARBUZOV.

Quant aux trifluoroacétones resp. monochlorée (III) et monobromée (IV), elles fournissent avec un bon rendement l'énolphosphate exclusivement, alors que la monobromacétone fournit un mélange de produits des types A et B [2], [3].

a) *Céto-esters halogénés III et IV et phosphite d'éthyle.* – 1) A 10,9 g (0,05 mole) de céto-ester I on ajoute dans un ballon goutte à goutte 8,3 g (0,05 mole) de $P(OC_2H_5)_3$. Le mélange est chauffé 3 h à 80° puis fractionné sous vide. L'énolphosphate $CF_3-C[OP(O)(OC_2H_5)_2]=CH-COOC_2H_5$ passe à 98–101°/1 Torr; 11,7 g (73%).

$C_{10}H_{16}O_6F_3P$ (320) Calc. C 37,5 H 5,03 F 17,8 P 9,7% Tr. C 37,3 H 5,19 F 17,8 P 9,4%

Le produit ne réagit pas avec la dinitrophénylhydrazine; traité par la quantité calculée de baryte (2 éq.) en solution aqueuse pendant 8 h à reflux, il fournit le diéthylphosphate de baryum, identifié par l'analyse centésimale (P, Ba; absence de F) et par chromatographie sur papier, en présence d'un échantillon authentique.

2) Dans un ballon à distiller, 13,5 g (0,05 mole) de céto-ester II sont ajoutés goutte à goutte à 8,3 g (0,05 mole) de $P(OC_2H_5)_3$ chauffé à 60°. Dans une réaction violente, du bromure d'éthyle (Eb. 37–38°) se dégage. On chauffe le contenu 1 h à 150° puis distille sous vide. On obtient 5,6 g d'un produit peu homogène passant de 86 à 110° sous 0,6 Torr, donc bien au-dessus des Eb. des produits de départ. La présence d'une certaine proportion de dérivé cétonique (phosphonique) est rendue probable par le fait que la dinitrophénylhydrazine conduit à la formation d'un peu d'hydrazone, dans des conditions où le produit décrit sous a 1) ne fournit rien.

b) *Cétones halogénées III et IV et phosphite d'éthyle.* – 1) A 7,3 g (0,05 mole) de $CF_3-CO-CH_2Cl$ (III) on ajoute goutte à goutte 8,3 g (0,05 mole) de $P(OC_2H_5)_3$, puis chauffe le tout 4 h à 80°. Le fractionnement sous 12 Torr fournit 10 g (81%) de l'énolphosphate $CF_3-C[OP(O)(OC_2H_5)_2]=CH_2$, passant à 81–84°. – 2) Avec le dérivé bromé $CF_3-CO-CH_2Br$ (IV), on procède de la même manière sauf que le mélange réactionnel est chauffé 14 h à 90° après 4 h à la température ordinaire. On obtient 9,5 g (77%) du même éno-phosphate $CF_3-C[OP(O)(OC_2H_5)_2]=CH_2$, Eb. 48–52°/0,6 Torr.

L'identité des produits obtenus sous b1) et b2) résulte de la comparaison de leurs spectres IR., qui sont superposables, des analyses et de la formation de diéthylphosphate de baryum par hydrolyse barytique.

$C_7H_{12}O_4F_3P$	Calc.	C 33,9	H 4,88	F 23,0	P 12,5%
(248)	Tr. b1)	„ 33,7	„ 4,91	„ 22,1	„ 11,9%
	Tr. b2)			„ 23,9	„ 12,1%

Les auteurs remercient sincèrement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle de l'aide qu'elle a bien voulu leur accorder pour ce travail.

SUMMARY

1,1,1-Trifluoro-3-bromo-acetone has been prepared by a new and simple procedure: bromination of ethyl trifluoroacetoacetate yielding the α -monobromo derivative, and cetogetic splitting of this keto ester in 50% hydrobromic acid.

Triethyl phosphite and ethyl trifluoroaceto monochloroacetate enter a PERKOW type reaction to yield the corresponding enol phosphate $CF_3-C[OP(O)(OC_2H_5)_2]=CH-COOC_2H_5$ exclusively. In the same way trifluorochloroacetone and trifluorobromo-

acetone lead to $\text{CF}_3\text{-C}[\text{OP}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2]=\text{CH}_2$. With ethyl trifluoroaceto monobromoacetate the reaction is more complicated, yielding probably a mixture of PERKOW, and ARBUZOV type ($\text{CF}_3\text{-CO-CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)\text{-P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$) products.

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LX^e Communication: *Helv.* 48, 1069 (1965).
 [2] N. KREUTZKAMP & H. KAYSER, *Liebigs Ann. Chem.* 609, 39 (1957).
 [3] N. KREUTZKAMP & H. KAYSER, *Chem. Ber.* 89, 1614 (1956).
 [4] H. M. HILL, E. B. TOWNE & J. B. DICKEY, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 3289 (1950).
 [5] E. T. MCBEE & T. M. BURTON, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 3023 (1952).
 [6] F. SWARTS, *Bull. Acad. Roy. Belg.* [5] 72, 692 (1926).

Errata

Helv. 48, 690 (1965), Abhandlung Nr. 75 von M. HESSE, H. HÜRZELER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID heisst unter der ersten Formel 9 vollständig: 9: R = H, R' = CH_2OH , 19, 20-Dihydro. - S. 697, unterste Zeile, lies **h** *m/e* 182 statt 192. - S. 702, 2. Formelreihe: die Unterschriften sind nach rechts zu verschieben und lauten: 1. Formel: C, 2. Formel: *m/e* 352, 3. Formel: *m/e* 308.

Helv. 48, 719 (1965), Abhandlung Nr. 77 von W. KELLER-SCHIERLEIN, P. MERTENS, V. PRELOG & A. WALSER, Zeile 23 ist «Silbernitrat» durch «Silbernitrit» zu ersetzen.

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis)

Thyrotropin, Proceedings of a Conference on Thyrotropin, Sponsored by The Endocrine Study Section, National Institutes of Health. Compiled and Edited by SIDNEY C. WERNER, M. D., D. Sc. (Med.). Columbia University, College of Physicians and Surgeons, Presbyterian Hospital, New York, N. Y., 392 pages, 16×23 cm. Charles C Thomas, Publisher, 301-327 East Lawrence Avenue, Springfield, Illinois, U.S.A., 1963. Price: \$ 11.75.

The role of Magnesium in Biologic Processes. By JERRY K. AIKAWA, M. D., Associate Professor of Medicine, University of Colorado. School of Medicine Denver, Colorado, 117 pages, 15×23 cm. Charles C Thomas, Publisher, 301-327 East Lawrence Avenue, Springfield, Illinois, U.S.A. 1963. Price: \$ 6.75.

Vapor Pressure of the Chemical Elements. By A. N. NESMEYANOV. Director, Institute of Elemento-Organic Compounds, U.S.S.R. Academy of Sciences, Moscow. Edited by ROBERT