

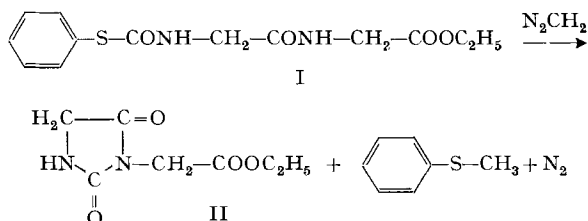
217. Réactions du diazométhane.

I. Transformation de la fonction N-phénylthio-carbonyle (C₆H₅SCO-NH-R) avec production d'isocyanate (O=C=N-R) par élimination bimoléculaire

par P. Baudet, M. Calin et E. Cherbuliez

(13. XI. 65)

BAUDET & CALIN ayant observé [1] que le diazométhane transforme le N-(phénylthio-carbonyl)-glycylglycinate d'éthyle (I) en hydantoïne-acétate-3 d'éthyle, nous nous sommes proposé d'examiner le ou les mécanismes de cette réaction.



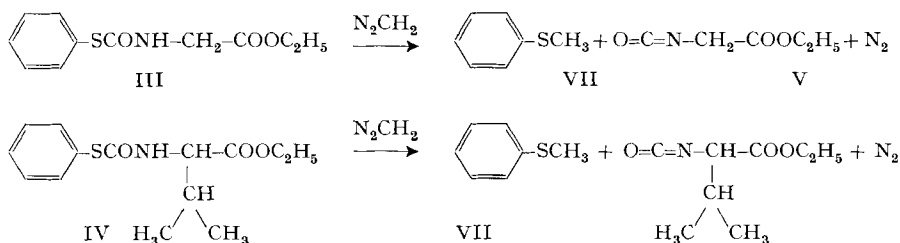
Dans cette étude, nous nous sommes inspirés des considérations suivantes: La fonction N-(phénylthio-carbonyle), comme ses analogues oxygénés, a des caractères réactionnels bien typiques. En milieu acide, la charge δ⁺ localisée sur l'atome de soufre (ou d'oxygène) prévient l'addition d'un proton, et pour cette raison cette fonction ne donne pas lieu à des réactions S_N1 dans ce milieu. Par contre ces fonctions sont très sensibles à l'hydrolyse alcaline, qui se manifeste déjà à pH 8. DITBERT & HIGUGHI [2] avancent des arguments tirés de mesures cinétiques, qui semblent établir que l'hydrolyse alcaline des O-phényl-carbamates se fait par un mécanisme d'élimination aboutissant à la fonction isocyanate, elle-même susceptible d'hydratation en un ion carbamate peu stable. CHRISTENSON [3] est d'avis qu'il s'agit plutôt d'un mécanisme S_N2. En fait, les premières données que nous pouvons apporter à ce problème indiquent que la fonction N-(phénylthio-carbonyle) chez le N-(phénylthio-carbonyl)-glycinate d'éthyle subit probablement une hydrolyse alcaline selon ces deux mécanismes.

En effet, d'après le spectre IR., du N-carbonyl-glycinate d'éthyle (isocyanate) se forme au début de l'hydrolyse (en présence de 1 à 5 équivalents de NaOH aqueux dans du tétrahydrofurane; observation à 2260 cm⁻¹), mais en quantités trop faibles pour que l'élimination dont l'isocyanate provient puisse constituer le mécanisme majeur d'hydrolyse de ce phénylthiocarbamate. En quelques minutes l'absorption IR. isocyanate disparaît, alors que l'hydrolyse du carbamate se poursuit rapidement. Cette disparition n'est pas le fait d'une hydratation de l'isocyanate, puisque nous constatons que le N-carbonyl-glycinate d'éthyle ne réagit que très lentement avec l'eau en présence de 5 équivalents de NaOH dans le tétrahydrofurane. Probablement l'isocyanate apparu au début de l'hydrolyse du N-(phénylthio-carbonyl)-glycinate d'éthyle

(III) en ion carbamate, disparaît à la suite de sa condensation avec le glycinate d'éthyle, libéré par la décarboxylation de cet ion.

A partir de ces données, nous pouvions donc envisager que le diazométhane pût aussi intervenir sur la fonction N-(phénylthio-carbonyl) par un mécanisme d'élimination bimoléculaire ou bien par une action nucléophile bimoléculaire sur le carbonyle.

Pour identifier le carbonyle activé intermédiaire, nous avons suivi dans l'IR. la réaction entre le N-(phénylthio-carbonyl)-glycinate d'éthyle (III) et le N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV) resp., en solution dans l'éthanol, avec un excès de diazométhane dans l'éther. Après 10 min, on constate dans le mélange après élimination des solvants une bande d'absorption nouvelle à 2240 cm^{-1} , bande propre à la fonction isocyanate et dont l'intensité correspond à une transformation de l'ordre de 50%.



Dans le cas de la réaction du N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV), nous avons isolé le N-carbonyl-DL-valinate d'éthyle (VI), plus stable que le dérivé analogue V du glycinate d'éthyle. Nous obtenons l'isocyanate par distillation fractionnée sous vide, suivie d'une purification sur charbon actif. Le spectre IR. du produit obtenu est identique à celui du N-carbonyl-DL-valinate d'éthyle préparé par l'action du phosgène sur le chlorhydrate de cet acide aminé. Pour isoler le thio-anisole (VII), nous avons décomposé l'isocyanate par réaction avec de l'alcool, puis fractionné le tout sous vide. Le thio-anisole a été identifié par son indice de réfraction, l'analyse centésimale et le spectre IR.

Le diazométhane a donc provoqué la transformation du dérivé N-phénylthio-carbonylé mis en œuvre, en isocyanate O=C=N-R correspondant et en thio-anisole.

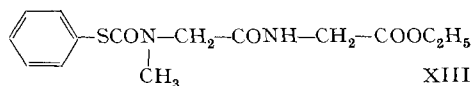
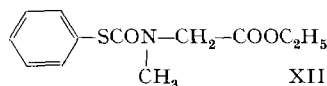
Il était intéressant de situer les limites apportées à cette nouvelle réaction par des modifications de structures. Dans cette intention, nous avons fait varier la nature du reste R de la molécule initiale et remplacé aussi le reste phénylthio par un radical phénoxy ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SCONHR} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{OCONHR}$), en prenant comme substance de référence le N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV). Nous estimons par spectrophotométrie, à 2240 cm^{-1} , la quantité d'isocyanate formé en fonction du temps, dans la solution alcoolique du produit à examiner, en présence de cinq équivalents de diazométhane. Nous qualifions la réaction de rapide lorsqu'on trouve env. 50% d'isocyanate après dix minutes, et de lente lorsqu'il ne s'est formé que quelques % dans ce même laps de temps (v. tableau 1).

Par rapport au N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV) le N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valine-diéthylamide (VIII) se transforme plus rapidement (si l'on tient compte de la vitesse de la 1/2 réaction), et la N-(phénylthio-carbonyl)-butyl-

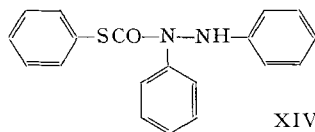
Tableau 1. Influence de la structure de R et de la nature de la fonction phénylthio-carbamique sur la formation, en milieu éthero-alcoolique, de la fonction isocyanate par action du diazométhane

Produit initial		Formation de l'isocyanate correspondant
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCONH}-\underset{\begin{array}{c} \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	(IV)	rapide
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCONH}-\underset{\begin{array}{c} \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}}{\text{CH}}-\text{CON} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	(VIII)	rapide
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	(IX)	lente
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCONHC}_6\text{H}_5$	(X)	autre type de réaction [4]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCONH}-\underset{\begin{array}{c} \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	(XI)	nulle

amine-1 (IX), plus lentement. Quant à la réaction de la N-(phénylthio-carbonyl)-aniline (X), elle évolue peu vers la formation du phénylisocyanate, mais conduit à l'anilide de l'acide phénylthio-acétique par une tout autre réaction, d'insertion, que nous décrivons dans un autre mémoire [4]. Si dans IV on remplace le soufre par de l'oxygène, on obtient le N-(phényloxy-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (XI) qui ne réagit pas avec le diazométhane. Ce réactif ne transforme pas non plus le N-(phénylthio-carbonyl)-sarcosinate d'éthyle (XII), privé de NH au profit de N-CH₃.



Nous avons soumis à l'action du diazométhane dans le mélange éthanol-éther non seulement XII mais encore le dipeptide N-(phénylthio-carbonyl)-sarcosyl-glycinate d'éthyle (XIII) qui s'y est montré également parfaitement stable. Une activation du carbonyle du reste phénylthio-carbonyl se traduirait par une acylation intramoléculaire rapide aboutissant au méthyl-1-hydantoïne-acétate-3 d'éthyle. Les essais pratiqués sur le N-(phénylthio-carbonyl)-N',N''-diphénylhydrazide (XIV) conduisent



à la même constatation: dans ces deux derniers cas il n'y a donc pas d'activation du carbonyle.

Pour étudier l'influence du solvant sur la vitesse de la formation de l'isocyanate, nous avons mesuré à des temps déterminés l'intensité de l'absorption du carbonyle de l'isocyanate à 2240 cm^{-1} . Une courbe d'étalonnage que nous avons établie avec du N-carbonyl-DL-valinate d'éthyle (IV) pur, nous a permis de calculer les valeurs présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Influence du solvant sur la vitesse de la transformation, par CH_2N_2 , du N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV)
(conditions expérimentales, voir tableau 6, p. 2016)

Solvant	Moment dipolaire	Constante diélectrique (ϵ)	Isocyanate formé (%) après			
			10	20	30	40 min
éther	1,15	4,33	0,95	0,95	1,42	1,90
tétrahydrofuranne	1,80	7,40	1,64	2,73	3,54	4,37
éthanol	1,68	24,34	54,7	55,8	49,0	49,0
nitrométhane	3,17	35,90	49,0	63,7	60,5	56,5

Les vitesses de transformation dans le méthyl-2-propanol-2 ($\epsilon = 10,9$) et dans le xylène ($\epsilon = 2,5$), que nous n'avons pas mesurées exactement, sont de l'ordre des vitesses observées dans les éthers.

La vitesse de réaction croît donc *grosso modo* lorsqu'augmente la constante diélectrique (mais non le moment dipolaire) des solvants examinés. L'abaissement de la teneur en isocyanate observé après 20 minutes dans l'éthanol et le nitrométhane provient d'une part de l'addition de l'alcool à l'isocyanate et d'autre part de la dimérisation progressive de ce dernier dans ces solvants.

L'introduction d'un reste alcoyle sur le carbone α du résidu d'acide aminé pouvait également influencer la vitesse de la réaction. En fait, l'effet de cette substitution n'est pas considérable. Nous avons suivi la formation des dérivés N-carbonylés d'acides aminés estérifiés ou amidés en fonction du temps, en présence de cinq équivalents de diazométhane, dans un solvant de constante diélectrique relativement petite, le tétrahydrofuranne, dans lequel la vitesse de réaction peut être suivie commodément en 40 minutes.

La réaction avec les corps III, IV, XV, XVI, mentionnés dans le tableau 3, arrive dans les solvants favorables (alcools, nitrométhane) à un palier vers 50–60% d'isocyanate formé, malgré la présence notable du dérivé initial non encore transformé. Cette valeur ne peut pas être dépassée; par ex. si, après élimination du solvant et du diazométhane encore présent, on redissout le mélange résiduel dans le même volume d'éthanol contenant la même quantité de diazométhane que primitivement, la teneur en isocyanate n'augmente plus. L'examen IR. de cette solution montre la présence des carbonyles du reste ester, du dérivé N-éthoxycarbonyle provenant de l'addition d'éthanol à l'isocyanate, et du groupe phénylthio-carbonyle du produit de départ. Cet arrêt de la réaction ne peut évidemment pas s'expliquer par l'existence d'un équilibre. Il semble que pour ces 4 substrats (des esters), un des constituants de la solution freine la formation de l'isocyanate, jusqu'à l'arrêter. Il n'en va pas de même pour le N-(phényl-

thio-carbonyl)-DL-valine-diéthylamide (VIII) et la N-(phénylthio-carbonyl)-butylamine-1 (IX); dans l'éthanol, en présence de cinq équivalents de diazométhane, VIII après 10 min et IX après 120 min sont presque entièrement transformés, le premier en N-carbonyl-DL-valine-diéthylamide, et la seconde, en isocyanate de butylamine-1. L'examen des chiffres du tableau 3 concernant la transformation de l'amide VIII dans

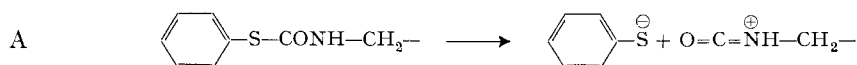
Tableau 3. Influence de la substitution alcoyle en α du reste d'acide aminé (estérifié ou amidé) des dérivés N-phénylthio-carbonylés, sur la vitesse de formation d'isocyanate par CH_2N_2 dans le tétrahydrofuranne

Produit initial		Isocyanate formé (%) après			
		10	20	30	40 min
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCONH}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$	(III)	1,88	4,50	5,07	5,82
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCONH}-\text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ $\begin{array}{c} \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	(IV)	1,39	2,43	2,78	3,47
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCONH}-\text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	(XV)	4,18	4,70	5,75	6,00
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCONH}-\text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	(XVI)	6,38	7,94	8,34	9,08
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCONH}-\text{CH}-\text{CON}-\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ $\begin{array}{c} \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	(VIII)	0,26	0,52	1,05	1,58

le tétrahydrofuranne montre d'ailleurs entre 10 et 40 min une accélération de la réaction, alors que pour les esters étudiés, la vitesse de la transformation diminue avec le temps. Indiquons qu'à la fin de toutes ces mesures, un excès de diazométhane est toujours présent. La raison du comportement différent du N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valine-diéthylamide (XIII) et du N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV) n'est pas encore élucidée.

Ces renseignements expérimentaux permettent à notre avis de se faire une idée assez précise du mécanisme de cette nouvelle transformation.

Il ne peut s'agir d'une substitution nucléophile du type $\text{S}_{\text{N}}1$. En effet, celle-ci devrait se faire selon le mécanisme A:



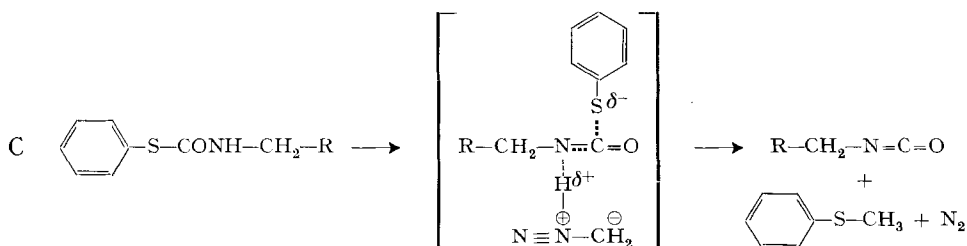
Le cation formé devrait subir facilement une solvolysse par un milieu protique, l'éthanol par ex., ce qui déplacerait l'équilibre en faveur du N-éthoxycarbonyl-glycinate d'éthyle; or le N-(phénylthio-carbonyl)-glycinate d'éthyle est parfaitement stable dans l'éthanol, et on ne connaît au diazométhane aucune propriété favorisant une hétérolyse de ce type. Cet ion carbo-imonium ne peut donc constituer un intermédiaire de la réaction. De plus le N-(phénylthio-carbonyl)-glycylglycinate d'éthyle, dans les solvants trouvés les plus aptes à favoriser la réaction (éthanol et nitrométhane), ne se transforme pas en hydantoïne correspondante, en absence de diazométhane; or cela devrait se produire si l'hétérolyse suivie d'une substitution S_N1 gouvernait la réaction. D'ailleurs, nous avons provoqué la formation de l'ion carbo-imonium [5] par une réaction différente à partir d'un autre type d'uréthane et avons pu constater sa grande réactivité.

On ne peut pas non plus envisager une attaque nucléophile, par le diazométhane, du carbonyle selon un mécanisme S_N2 , suivie de l'élimination du reste thiophényle (voir B), car alors la réaction devrait évoluer, par analogie avec une réaction que nous



discuterons dans le mémoire suivant [4], vers une insertion du méthylène réactif. La non-réactivité du N-(phénylthio-carbonyl)-sarcosinate d'éthyle (XII) confirme cette conclusion. Le caractère le plus remarquable de la fonction N-phénylthiocarbonyle est, selon nous, la mobilité de l'hydrogène lié à l'azote. Cette propriété jointe à la labilité relative de la covalence liant le soufre au carbonyle sont les facteurs qui nous semblent conditionner cette réaction du diazométhane.

Nous pensons que le pôle négatif de la forme dipolaire du diazométhane réagit avec l'hydrogène «acide» de la fonction thiocarbamate pour déclencher une réaction d'élimination du reste thiophényle comme anion et provoquer l'établissement de la double liaison cumulée de la fonction isocyanate. Il s'agirait donc d'une réaction d'élimination bimoléculaire ($E2$) (voir C).



A première vue, les solvants polaires ne devraient pas favoriser la transformation, puisqu'au cours de celle-ci les charges sont dispersées entre plusieurs atomes. Mais en fait, il faut considérer ici (v. tableau 2) moins le moment dipolaire que la constante diélectrique du solvant. Par cette dernière propriété, des dissolvants tels que l'éthanol

et le nitrométhane doivent favoriser l'ionisation de l'hydrogène sur l'azote. Par ailleurs, une réaction hétérolytique comme celle que nous admettons doit être favorisée par les solvants de constante diélectrique élevée puisque l'état de transition est plus polarisé que le dérivé N-phénylthio-carbonylé initial.

Nous avons vu (tableau 1) que la vitesse de transformation de la N-(phénylthio-carbonyl)-butylamine-1 est beaucoup plus petite que celle du N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle par ex.; pour expliquer cette différence, on peut invoquer l'effet inductif du carbonyl-ester au carbone α , qui peut rendre l'hydrogène sur l'azote plus «acide» que celui de la N-(phénylthio-carbonyl)-butylamine-1, où ce carbonyl-ester n'existe pas. Nous pouvons invoquer encore un autre effet: lors de la formation de CH_3^+ à partir du diazométhane, il se crée en quelque sorte l'ébauche de la double liaison entre le carbonyle et l'azote, et dès que l'anion thiophénate a réagi avec ce cation, la fonction isocyanate se forme définitivement. Mais, cette dernière apparaît d'autant plus rapidement que la résonance qui la stabilise peut s'étendre plus facilement au reste de la molécule (voir D), jusqu'au carbonyl-ester, en passant par le carbone α qui se trouve alors en état d'hyperconjugaison (particulièrement si ce carbone est alcoylé).



Cette possibilité d'étendre la stabilisation par résonance au reste de la molécule manque à la N-(phénylthio-carbonyl)-butylamine-1, et la réaction d'élimination qu'elle peut subir devra être plus lente.

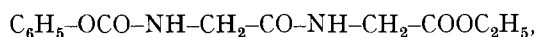
Le remplacement du reste α -amino-acétate par un reste phényle change profondément le caractère de la réaction. Cette fois, l'activation du carbonyle doit se faire au détriment de l'hydrogène sur l'azote, devenant beaucoup moins réactif par mésomérie. La réaction évolue donc vers une substitution nucléophile bimoléculaire (S_N2), suivie d'une transposition que nous décrirons dans le mémoire suivant [4].

Nous présumons, sans pouvoir encore en donner confirmation, que le reste phénylthio est en position anti-parallèle (*trans*) par rapport à l'hydrogène sur l'azote; c'est là, en effet, une des conditions exigées pour une réaction d'élimination *E2*.

Nous savons qu'il n'y a pas formation d'isocyanate si le soufre est remplacé par l'oxygène (par ex. le N-(phényloxy-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle ne donne pas cette réaction). On considère en effet que la covalence liant l'oxygène du phénoxyyle au carbonyle est beaucoup moins polaire que ne l'est cette même liaison dans l'analogue soufré. Comme la réaction d'élimination ne peut s'amorcer sans la rupture d'abord partielle de cette covalence, la réaction ne pourra pas se produire par ex. chez le N-(phényloxy-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle; cela même dans les solvants les plus favorables (ϵ élevé) et malgré la mobilité relativement grande de l'hydrogène à l'azote portant le groupe phénoxy-carbonylé.

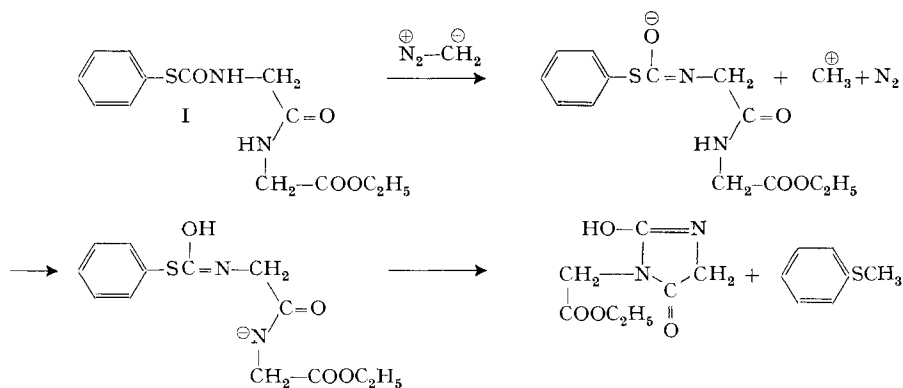
La cyclisation des N-(phénylthio-carbonyl)- et N-(phényloxy-carbonyl)-glycyl-glycinate d'éthyle (I et XVII resp.) en hydantoïne-acétate-3 d'éthyle avec libération resp. de thioanisole et d'anisole mérite de retenir encore notre attention. La vitesse de transformation de I par le diazométhane est pratiquement la même dans les divers solvants, quelle que soit leur constante diélectrique. Il n'en va pas de même pour le

dipeptide XVII; rien ne se passe dans le tétrahydrofurane ($\epsilon = 7,40$), mais dans l'éthanol ($\epsilon = 24,34$) un début de cyclisation peut être constaté après 40 min; dans le nitrométhane ($\epsilon = 35,90$) elle est complète dans le même laps de temps. L'observation de l'absorption entre 2200 et 2300 cm^{-1} pendant la transformation de I montre l'apparition de N-carbonyl-glycylglycinate d'éthyle en très faible concentration, tandis que ce dernier n'est pas décelable durant la cyclisation de XVII. Nous pensons toutefois que cet isocyanate (absorption à 2240 cm^{-1}) ne constitue pas un terme intermédiaire de la cyclisation. En effet, dans le cas de l'attaque par la pyridine du *p*-nitrophénoxy-carbonyl-glycylglycinate d'éthyle, la cyclisation en hydantoïne est beaucoup plus rapide (demi-réaction en 28 min) [5] et néanmoins, on observe la bande d'absorption du N-carbonyldipeptide beaucoup plus nettement pendant les 3/4 de la durée de la cyclisation. Or, plus la transformation d'un terme intermédiaire est rapide, plus sa concentration dans le milieu réactionnel est petite, et c'est l'inverse que l'on constate ici. Remarquons encore que le N-(phénoxy-carbonyl)-glycinate d'éthyle, $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCO-NH-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$, ne réagit pas avec le diazométhane, il n'y a donc pas de formation d'isocyanate; tandis que le dérivé dipeptidique correspondant,



est cyclisé en hydantoïne sous l'influence du diazométhane.

Si l'isocyanate ne constitue pas une étape intermédiaire de la cyclisation en hydantoïne, la transformation des dérivés dipeptidiques I et XVII ne peut se faire par le mécanisme d'élimination *E2* classique qui aboutirait fatalement (v. page 2010) à la fonction isocyanate. On doit donc envisager un type d'élimination différent. Nous pensons que, d'abord, le diazométhane prend l'hydrogène sur l'azote (formation de CH_3^+), créant l'anion d'un imino-énol. Cet ion captant l'hydrogène de la fonction peptidique, y crée un centre nucléophile très puissant; celui-ci réagit rapidement sur le carbone du groupe imino-énol, provoquant l'élimination du reste thiophényle comme anion, et la formation de l'hydantoïne.



Par ailleurs, le fait que le N-(phénylthio-carbonyl)-sarcosyl-glycinate d'éthyle (XIII) (NH de I remplacé par N- CH_3) ne peut donner l'hydantoïne correspondante en présence de diazométhane, met bien en évidence que l'hydrogène de l'azote phényl-

thiocarbonylé est le point d'attaque du réactif, étape à partir de laquelle se déclenche le mécanisme de réaction que nous avons exposé!

En conclusion, les réactions du diazométhane que nous avons décrites paraissent déclenchées par la formation de l'ion CH_3^+ à partir de la forme bipolaire de cette molécule. Il s'en suit une élimination bimoléculaire ($E2$), aboutissant à la fonction isocyanate lorsqu'aucun centre nucléophile n'est présent dans la même molécule, ou, dans le cas contraire, à la formation par une nouvelle élimination d'un intermédiaire qui se cyclise rapidement par acylation intra-moléculaire.

Rappelons qu'après avoir admis qu'un mécanisme S_N1 devait être exclu, nous avons basé la suite des déductions exposées plus haut, sur les faits suivants:

Lorsqu'il y a substitution nucléophile S_N2 , la réaction n'évolue pas vers l'isocyanate mais vers la formation d'un mercapto-amide [4]; la présence d'un hydrogène mobile sur l'azote phénylthiocarbonylé est nécessaire (elle permet la formation du cation CH_3^+) et la réaction est favorisée par les solvants à constante diélectrique élevée qui doivent a priori augmenter la réactivité de cet hydrogène.

Le reste N-phénylthiocarbonyle fonctionne comme source potentielle du groupement isocyanate; dès lors celui-ci pourra être créé par l'action du diazométhane, au moment choisi par l'expérimentateur.

Partie expérimentale

Les solvants utilisés ont été purifiés et séchés (teneur en eau 0,004 à 0,002%); le diazométhane a été préparé à partir de la nitrosométhylurée [6] et dosé dans ses solutions éthérées ou autres par titrage de l'excès de l'acide benzoïque ajouté en quantité connue. Les réactions ont été faites à la température ordinaire; sauf indication contraire, les solvants ont été éliminés sous pression réduite dans un évaporateur rotatif; les spectres IR. ont été obtenus avec un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 521, avec cellule en NaCl de 50μ d'épaisseur; nous indiquons les positions des bandes en cm^{-1} et leur intensité par F (intense), mf (moyenne) et f (faible); $\acute{e}p$ indique un épaulement.

1. Essais préliminaires. – 1.1. *Action du diazométhane sur le N-phénylthio-carbonyl-glycyl-glycinate d'éthyle (I).* A une solution de 248,6 mg (0,84 mmole) de I dans 5 ml d'éthanol on ajoute 3,4 ml d'une solution de 0,172 g (4 mmoles) de diazométhane dans 3,4 ml d'éther. Après 10 min, les solvants sont évaporés. Le résidu cristallin est recristallisé dans l'éther: 153 mg (98% de la théorie) d'hydantoïne-acétate-3 d'éthyle (II); F. 119° (lit. [7]: F. $118-120^\circ$); spectre IR., voir tableau 4.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$ (186,0) Calc. C 45,15 H 5,41 N 15,05% Tr. C 45,29 H 5,60 N 15,02%

Tableau 4. Spectre IR. (nujol) de l'hydantoïne-acétate-3 d'éthyle (II)

2240 <i>mf</i>	1345 <i>mf</i>	1160 <i>mf</i>	918 } doublet <i>mf</i>
1760 <i>F</i>	1335 <i>mf</i>	1155 <i>mf</i>	922 } <i>mf</i>
1740 <i>F</i>	1312 <i>f</i>	1110 <i>f</i>	875 <i>f</i>
1720 <i>F</i>	1305 <i>f</i>	1065 <i>mf</i>	792 <i>mf</i>
1400 <i>mf</i>	1220 <i>F</i>	1025 <i>mf</i>	765 <i>mf</i>
			730 <i>mf</i>

1.2. *Action du diazométhane sur le N-(phénylthio-carbonyl)-glycinate d'éthyle (III)*. A une solution de 225 mg (0,945 mmole) de III dans 5 ml d'éthanol on ajoute 12 ml d'éther contenant 9,45 mmole de diazométhane. Après 10 min, les solvants sont évaporés, et le résidu huileux examiné tel quel en IR. Une importante bande d'absorption est présente à 2240 cm^{-1} ($T = 60\%$), caractéristique de la fonction isocyanate du N-carbonyl-glycinate d'éthyle. Un spectre de référence a été obtenu avec ce même dérivé authentique, que nous avons préparé par l'action du phosgène sur le chlorhydrate de glycinate d'éthyle.

1.3. *Action du diazométhane sur le N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV)*. A une solution de 1,199 g (4,27 mmoles) de IV dans 60 ml d'éthanol on ajoute 71,5 mmoles de diazométhane dans 80 ml d'éther. Après 10 min, les solvants sont éliminés. L'huile résiduelle présente la forte bande à 2240 cm^{-1} du carbonyl-DL-valinate d'éthyle, à côté des bandes propres au N-éthoxy-carbonyl-DL-valinate d'éthyle et au produit de départ encore présent.

2. Isolement et identification des produits de la réaction entre IV et diazométhane. –

2.1. *Carbonyl-DL-valinate d'éthyle (VI)*. La réaction décrite en 1.3 est répétée avec 5 g (17,8 mmoles) de IV dans 30 ml d'éthanol et 95 mmoles de diazométhane dans 107 ml d'éther. Le résidu de l'évaporation des solvants est fractionné sous 1 Torr dans un bain de 115° : 1^{re} fraction: 56–57°, 0,208 g; 2^e fraction: 59–60°, 0,590 g; 3^e fraction: 60–61°, 0,620 g.

Les 2^e et 3^e fractions représentent du carbonyl-DL-valinate d'éthyle (VI) encore contaminé par du thio-anisole. Pour éliminer ce dernier, on filtre la solution des fractions 2 et 3 réunies dans 50 ml de chloroforme, sur une colonne de 15 g de charbon actif. Les premières fractions de solution émergeant de la colonne contiennent de l'isocyanate VI pur.

Le spectre IR. de ce produit (voir tableau 5) montre toutes les bandes caractéristiques du N-carbonyl-DL-valinate d'éthyle préparé par l'action du phosgène sur le DL-valinate d'éthyle (voir 7.13).

2.2. *Thio-anisole (VII)*. Le mélange de N-carbonyl-DL-valinate d'éthyle (VI) et de thio-anisole (VII) est préparé comme en 1.3 à partir de 1,60 g (5,7 mmoles) de IV dans 50 ml d'éthanol, en présence de 80 mmoles de diazométhane dans 90 ml d'éther. Pour transformer l'isocyanate VI en N-éthoxycarbonyl-DL-valinate d'éthyle, le résidu d'évaporation est repris dans 100 ml d'éthanol et chauffé 2 h à reflux. Après l'élimination du solvant, le résidu est distillé sous 0,4 Torr. Le thio-anisole passe à 42° avec un rendement de 61,5%. Spectre voir tableau 5. $n_D^{20} = 1,5870$ (lit. [8]: $n_D^{20} = 1,5869$).

C_7H_8S (124,19) Calc. C 67,70 H 6,49 S 25,81% Tr. C 67,58 H 6,58 S 25,82%

3. Influence de la structure de R et de la nature de la fonction phénylcarbamiq ue sur la formation, en milieu éthéro-alcoolique, de la fonction d'isocyanate par action du diazométhane. – 3.1. *N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV)*. Après 10 min de réaction de IV dans les conditions décrites en 1.3, la quantité d'isocyanate formé est d'environ 50% de la théorie, d'après la détermination spectroscopique.

3.2. *N-(Phénylthio-carbonyl)-DL-valine-diéthylamide (VIII)*. 0,110 g (0,357 mmole) de VIII est dissous dans 32 ml d'éthanol contenant 5 équivalents (1,78 mmole) de diazométhane. Après dix minutes la réaction est arrêtée par évaporation du réactif. Le spectre IR. de l'huile résiduelle montre la transformation presque complète en thio-anisole et en N-carbonyl-DL-valinediéthylamide.

3.3. *N-(Phénylthio-carbonyl)-butylamine-1 (IX)*. A une solution de 209 mg (1 mmole) de IX dans 4 ml d'éthanol on ajoute 4 ml d'éther contenant 132 mg (3 mmoles) de diazométhane. Après 10, 40, 70 et 120 min, on prélève des prises de 2 ml dans lesquelles on fait barboter pendant 7 min de l'azote pour éloigner le diazométhane et l'éther (l'élimination du solvant sous pression réduite provoquerait des pertes considérables d'isocyanate de butyle-1, assez volatil). Sur les solutions ainsi obtenues, on détermine les absorptions IR, entre 2300 et 2200 cm^{-1} et entre 1750 et 1500 cm^{-1} . La transmission à 2260 cm^{-1} (bande isocyanate) est trouvée être de 87% après 10 min de réaction, de 77% après 40 min et de 65% après 70 et après 120 min. Mais ce dérivé carbonyle subit une solvolèse notable, si bien qu'il est nécessaire d'examiner aussi l'atténuation graduelle de la bande d'absorption du produit de départ à 1680 cm^{-1} . Après 10 min son intensité, par rapport à un

Tableau 5. Spectres IR. (produits liquides)

Produit	Fréquences (cm ⁻¹)			
N-Carbonyl-DL-Valinate d'éthyle (VI, 2.1)	2960 <i>F</i>	1405 <i>mf</i>	1205 <i>F</i>	940 <i>f</i>
	2920 <i>mf</i>	1390 <i>mf</i>	1120 <i>mf</i>	895 <i>mf</i>
	2870 <i>mf</i>	1374 <i>mf</i>	1095 <i>mf</i>	810 <i>f</i>
	2240 <i>F</i>	1330 <i>f</i>	1020 <i>F</i>	780 <i>f</i>
	1740 <i>F</i>	1310 <i>mf</i>	980 <i>f</i>	755 <i>f</i>
	1445 <i>mf</i>	1265 <i>mf</i>	960 <i>f</i>	
Thio-anisole (VII, 2.2)	3040 <i>f</i>	1580 <i>F</i>	1082 <i>mf</i>	682 <i>F</i>
	2920 <i>mf</i>	1460 <i>F</i>	1065 <i>f</i>	
	2860 <i>ép</i>	1375 <i>F</i>	910 <i>ép</i>	
	1630 <i>mf</i>	1100 <i>f</i>	730 <i>F</i>	

témoin, est à peine diminuée, après 40 min elle correspond encore à au moins 70% du produit de départ.

3.4. *N*-(Phénylthio-carbonyl)-aniline (X). 2 g (8,7 mmoles) de X sont dissous dans 60 ml de tétrahydrofurane contenant 24 mmoles (3 équ.) de diazométhane. Après 63,5 h de réaction à l'abri de la lumière, le solvant est éliminé. Le spectre IR. du résidu d'évaporation montre l'absence du produit de départ et l'apparition des bandes caractéristiques suivantes: de NH à 3300 cm⁻¹, de carbonyle d'amide I à 1655 cm⁻¹, d'amide II à 1515 cm⁻¹ et de carbonyle β-lactamique à 1740 cm⁻¹; par contre il n'y a pas de bande isocyanate. Les analyses des produits de réactions seront données dans le mémoire suivant [4].

Le même résultat est obtenu dans l'éthanol en présence d'éther (solution étherée de diazométhane).

3.5. *N*-(Phénylthio-carbonyl)-sarcosinate d'éthyle (XII). Le résidu d'évaporation, après 1 h 30 de durée de réaction, d'une solution de 288,7 mg (1,14 mmole) de XII dans 30 ml de nitrométhane contenant 5 équ. (239 mg) de diazométhane, présente un spectre IR. en tout point identique à celui du produit de départ.

3.6. *N*-(Phényloxy-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (XI). – 3.6.1. Dans le mélange éther-éthanol: A une solution de 99,3 mg (0,377 mmole) de XI dans 5 ml d'éthanol on ajoute 7,15 ml d'une solution étherée de 3,4 mmoles de diazométhane, puis élimine les solvants après 10 min. Le spectre IR. de l'huile résiduelle est de nouveau identique à celui du produit de départ.

3.6.2. Dans le nitrométhane: 132,5 mg (0,5 mmole) de XI sont dissous dans 4 ml de nitrométhane contenant 105 mg (2,5 mmoles) de diazométhane. Après l'éloignement du réactif par entraînement à l'azote, le spectre IR. de la solution entre 2500 et 2100 cm⁻¹ est examiné après 10 min, 40 min et 25 h de repos à l'abri de la lumière. Aucune bande d'absorption d'isocyanate n'est visible; signaux qu'une petite absorption à 2282 cm⁻¹ est présente déjà dans le nitrométhane utilisé ($n_D^{26} = 1,3785$); elle peut être attribuée à un nitrile (impureté).

4. Influence du solvant sur la vitesse de la transformation, par CH₂N₂, du N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV). – 4.1. *Mode opératoire.* Le diazométhane produit selon [6] est entraîné par un courant d'azote dans le solvant choisi, refroidi à -50°. La solution est titrée immédiatement après cette opération et utilisée sur le champ.

Solvants utilisés: éther, tétrahydrofurane, éthanol, nitrométhane, xylène, méthyl-2-propanol-2.

Toutes les 10 min et jusqu'à 40 min, on prélève des prises correspondant à 0,1 mmole du produit original, élimine le solvant et dissout l'huile obtenue dans du toluène pour déterminer l'absorption à 2250 cm⁻¹ (conditions expérimentales, voir tableau 6), ce qui permet de définir la

Tableau 6. Conditions expérimentales de l'examen spectrophotométrique du mélange de IV avec du diazométhane, dans divers solvants

Substance (mmole)		solvant	avec CH ₂ N ₂	prises	repris dans toluène
0,74 g	(2,62)	33 ml éther	13,7 mmoles (5 éq.)	7 ml	2 ml
0,409	(1,46)	76 ml tétrahydrofuranne	7,3 mmoles (5 éq.)	7 ml	1 ml
0,576	(2,05)	40 ml nitrométhane	10 mmoles (5 éq.)	10 ml	7 ml
0,500	(1,70)	208 ml éthanol	8,5 mmoles (5 éq.)	40 ml	5 ml

quantité d'isocyanate présent, à l'aide d'une courbe d'étalonnage. Le résultat est exprimé en % de la théorie (voir tableau 2).

Dans le xylène la réaction n'a pas été suivie quantitativement. 1,10 g de IV (3,92 mmoles) sont dissous dans 50 ml de xylène en présence de 60 mmoles de diazométhane; après 10 min, le solvant est éliminé et l'absorption de l'isocyanate est appréciée dans l'huile résiduelle en solution toluénique. L'intensité de cette bande rattache ce solvant à la catégorie peu favorable à la transformation.

4.2. *Etalonnage*. On mesure l'absorption à 2250 cm⁻¹ de 5 dilutions d'une solution de N-carbonyl-DL-valinate d'éthyle pur dans le toluène.

concentration mmole/ml	9,1	26,2	49,4	85,0	198
absorption %	8	20	33	49	72

La partie de la courbe étalon utilisée ne dépasse pas 70% d'absorption.

5. Influence de la substitution alcoyle en α du reste d'acide aminé (estérifié ou amidé) des dérivés N-phénylthio-carbonylés, sur la vitesse de formation d'isocyanate par CH₂N₂ dans le tétrahydrofuranne. – Nous avons examiné cette influence chez: le N-(phénylthio-carbonyl)-glycinate d'éthyle (II), le N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV), le N-(phénylthio-carbonyl)-DL-leucinate d'éthyle (XVI), le N-(phénylthio-carbonyl)-DL-phénylalaninate d'éthyle (XV), le N-(phénylthio-carbonyl)-valine-diéthylamide (VIII), dans le tétrahydrofuranne (concentration 0,6%) contenant 5 éq. de diazométhane. Dans ces conditions, la réaction est suffisamment lente pour qu'en 40 min pas plus de 10% des substrats soient transformés en l'isocyanate correspondant. – Ex.: 244 mg (0,74 mmole) de N-(phénylthio-carbonyl)-DL-leucinate d'éthyle sont dissous dans 40 ml de tétrahydrofuranne contenant 177 mg (5 éq.) de diazométhane. Après 10, 20, 30 et 40 min, on prélève chaque fois un quart de la solution, élimine le solvant de cette prise, reprend le résidu dans 1 ml de toluène et détermine l'absorption de cette deuxième solution à 2250 cm⁻¹.

Etalonnage: On mesure à 2250 cm⁻¹ les absorptions de 4 dilutions de sol. toluénique resp. du N-carbonyl-glycinate d'éthyle (subst. 1) et du N-carbonyl-DL-leucinate d'éthyle (subst. 2).

<i>Subst. 1</i>	mmoles/ml	26,1	41,3	52,3	57,8
	absorption %	20	28	33	37
<i>Subst. 2</i>	mmoles/ml	14,05	49,2	87,5	197,2
	absorption %	11,5	32,5	49,0	71,5

Nous remarquons que les coefficients d'extinction moléculaire à 2250 cm⁻¹ des N-carbonyl-glycinate d'éthyle, -DL-leucinate d'éthyle et -DL-valinate d'éthyle (v. 4.2) sont identiques.

6. Stabilité des dérivés N-phénylthiocarbonylés utilisés, dans les solvants à constante diélectrique élevée. – Les dérivés N-phénylthiocarbonylés IV (du DL-valinate d'éthyle) et XV (du DL-phénylalaninate d'éthyle) sont dissous à raison de 0,6% dans de l'éthanol et dans du nitro-

méthane; après 10 min et 16 h, des prises sont évaporées, et le résidu, examiné en spectrographie IR. (nujol). Les spectres obtenus sont identiques à ceux des produits de départ.

7. Etude de la formation de l'hydantoïne-acétate-3 d'éthyle à partir de différents dérivés dipeptidiques. – Nous avons identifié l'hydantoïne obtenue, par le spectre IR. (nujol) et le F. (F. du mélange), avec l'hydantoïne obtenue en 1.1, et par l'analyse centésimale (C, H et N).

7.1. *A partir du N-(phénylthio-carbonyl)-glycylglycinate d'éthyle (I).* – 7.1.1. *Dans le benzène* ($\epsilon = 2,28$). 16,5 mg (0,565 mmole) de I sont dissous dans 41 ml de benzène contenant 5 éq. de diazométhane. Après 10 min le solvant est éliminé. Le spectre IR. du résidu d'évaporation est identique à celui du dipeptide original. Il n'y a pas de transformation en hydantoïne.

7.1.2. *Dans le tétrahydrofuranne* ($\epsilon = 7,40$). 143 mg (0,5 mmole) de I sont dissous dans 6 ml de tétrahydrofuranne contenant 105 mg (5 éq.) de diazométhane. Après 10 min on évapore 3 ml de cette solution et examine le résidu en IR. (nujol). On constate un début de cyclisation et la présence de thio-anisole. Après 40 min l'examen sur la solution restante montre une nette augmentation de la quantité d'hydantoïne-acétate-3 d'éthyle, mais cette dernière ne dépasse pas le 50% de la théorie.

7.1.3. *Dans l'éthanol* ($\epsilon = 24,34$). 242,7 mg (0,82 mmole) de I sont dissous dans 5 ml d'éthanol contenant 3,4 ml d'une solution de 0,172 g (5 éq.) de diazométhane dans l'éther. Après 10 min le solvant est éliminé. Le résidu est cristallisé dans l'éther. On obtient 229 mg (98,0%) d'hydantoïne-acétate-3 d'éthyle. F. 119°, spectre IR. identique à celui donné en 1.1. La cyclisation est donc complète en 10 min.

Dans une autre expérience, immédiatement après la dissolution du dipeptide, une prise de la solution est introduite dans une cellule de NaCl de 50 μ par une seringue fixée verticalement à l'orifice supérieur de la cellule. On empêche le diazométhane de provoquer des bulles, en exerçant une pression sur la seringue. Entre 2300 et 2200 cm^{-1} apparaît une très faible bande d'absorption isocyanate. Répétée encore plusieurs fois, jusqu'à 10 min de temps de réaction, cette observation donne constamment le même résultat.

7.1.4. *Stabilité de I dans l'éthanol et le nitrométhane en absence de diazométhane.* Des prises de 65,17 mg (0,213 mmole) de I sont dissoutes resp. dans 6 ml de nitrométhane et 6 ml d'éthanol. Après 12 h de repos à la température ordinaire le solvant est évaporé. L'examen IR. du résidu n'indique aucune modification du produit engagé.

7.2. *A partir du N-(phénylthio-carbonyl)-sarcosyl-glycinate d'éthyle (XIII) dans le mélange éther-éthanol: pas de réaction.* 31,69 mg (1,14 mmole) de XIII sont dissous dans 5 ml d'éthanol contenant 4,8 ml d'une solution de 5 éq. de diazométhane dans l'éther. Après 10 min, on éloigne le solvant. D'après l'examen IR. du résidu, il s'agit exclusivement du produit de départ.

7.3. *A partir du N-(phényloxy-carbonyl)-glycylglycinate d'éthyle (XVII).* – 7.3.1. *Dans le mélange éther-éthanol.* A une solution de 280 mg (1 mmole) de XVII dans 5 ml d'éthanol on ajoute 7 ml d'éther contenant 210 mg (5 éq.) de diazométhane. Après 40 min les solvants sont éliminés. Le spectre IR. du résidu présente une bande d'absorption nouvelle, à 1730 cm^{-1} et une diminution des bandes d'absorption amide I et II, respectivement à 1660 et 1540 cm^{-1} . Cela indique une transformation partielle en hydantoïne-acétate-3 d'éthyle.

7.3.2. *Dans le nitrométhane.* 205,9 mg (0,71 mmole) de XVII sont dissous dans 18 ml de nitrométhane contenant 119 mg (5 éq.) de diazométhane. Après 40 min le solvant est évaporé. Le résidu, qui est cristallin, est recristallisé dans l'éther. Examiné en IR., ce produit présente toutes les bandes (voir tableau 4) de l'hydantoïne-acétate-3 d'éthyle. Rdt 115 mg (82,7%), F. 119°. La transformation est donc pratiquement complète.

Dans une autre expérience, 140,1 mg (0,5 mmole) de XVII sont dissous dans 4 ml de nitrométhane contenant 105 mg de diazométhane (5 éq.). Immédiatement après la dissolution, une prise est introduite dans une cellule de NaCl de 50 μ munie comme pour 7.1.3 d'une seringue pour empêcher un dégazage de la solution dans la cellule. L'examen entre 2400 et 2200 cm^{-1} poursuivi pendant 20 min ne montre aucune bande d'absorption isocyanate. La faible bande visible à 2282 cm^{-1} est attribuable à une impureté présente dans le nitrométhane (voir 3.6.2). Le produit isolé après 40 min a les caractéristiques spectrales IR. de l'hydantoïne attendue.

7.3.3. *Stabilité de XVII dans le nitrométhane en absence de CH₂N₂*. En procédant comme décrit sous 7.3.2, mais sans diazométhane, on constate que le produit isolé après 12 h de repos à la température ordinaire est du produit de départ inaltéré.

8. Les synthèses. – Pour les analyses centésimales¹⁾, les produits ont été séchés sous 0,05 Torr, à la température ordinaire ou à 78° selon les cas. – Les F. (corrigés) sont pris sur la platine chauffante du microscope de KOFLER. – Les spectres IR. ont été déterminés sur des suspensions dans le nujol. Le tableau 7 résume les bandes les plus importantes des principaux produits synthétisés.

Toutes les évaporations ont été faites dans un évaporateur rotatif, sous pression réduite.

8.1. *N-(Phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV)*. 34,1 g (0,188 mole) de chlorhydrate de DL-valinate d'éthyle (F. 105–106°) sont introduits dans 50 ml de chloroforme; déjà avant la complète dissolution du chlorhydrate on ajoute 8,46 g (0,188 mole) de diéthylamine et agite la suspension dans de l'eau froide jusqu'à dissolution complète. Le chlorhydrate de diéthylamine est précipité par addition de 250 ml d'éther. Le filtrat est amené à sec et le résidu huileux est dissous dans 150 ml de chloroforme. A cette solution, refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 0,094 mole de chloroformiate de thiophényle dans 50 ml de chloroforme, puis laisse reposer le tout 16 h à la température ambiante. Ensuite la solution est lavée 3 fois par son volume de HCl 0,1N, 3 fois par son volume d'eau, puis séchée sur SO₄Na₂ anhydre et évaporée. Le résidu est cristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole (2/1 vol.) à –18°; on obtient 42,78 g (81,0%) de IV, F. 54°.

C₁₄H₁₉O₃NS (281,3) Calc. C 59,79 H 6,81 N 4,98% Tr. C 59,98 H 6,86 N 4,95%

8.2. *N-(Phénylthio-carbonyl)-glycinate d'éthyle (III)*. Préparé selon [7]. Rdt 90,5%, F. 104–105° (Lit. [7]: F. 104–106°).

8.3. *N-(Phénylthio-carbonyl)-sarcosinate d'éthyle (XII)*. A une suspension de 30,23 g (0,197 mole) de chlorhydrate de sarcosinate d'éthyle dans 100 ml d'éthanol absolu, refroidie à –5°, on ajoute 8,86 g (0,19 mole) de diéthylamine et agite la suspension jusqu'à dissolution. Le solvant éliminé, le résidu est repris par 100 ml de dioxanne anhydre et la solution est filtrée du chlorhydrate de diéthylamine. Au filtrat refroidi à 0° on ajoute goutte à goutte 17,0 g (0,0985 mole) de chloroformiate de thiophényle dans 50 ml de dioxanne anhydre, puis laisse reposer la solution 4 h à température ambiante. Une petite quantité de chlorhydrate de sarcosinate d'éthyle qui a cristallisé est éliminée par filtration. Le résidu d'évaporation du filtrat est repris par 100 ml d'acétate d'éthyle. Cette solution est extraite 3 fois par 50 ml de HCl 1N et 3 fois par 50 ml d'eau, puis séchée sur SO₄Na₂ anhydre et évaporée. Le résidu huileux est distillé sous 0,05 Torr. A 90–91° passent 42,44 g (86,8%) d'un liquide qui cristallise spontanément: F. 50°.

C₁₂H₁₅O₃NS (253,3) Calc. C 56,89 H 5,97 N 5,53% Tr. C 57,03 H 6,14 N 5,48%

8.4. *N-(Phénylthio-carbonyl)-DL-phénylalaninate d'éthyle (XV)*. Préparé selon [9]. F. 66–68° (lit. [9]: F. 66–68°).

8.5. *N-(Phénylthio-carbonyl)-DL-leucinate d'éthyle (XVI)*. Préparé selon [9]. Huile, Rdt 95,8%; n'est pas distillable même sous 0,01 Torr.

8.6. *N-(Phénylthio-carbonyl)-DL-valine-diéthylamide (VIII)*. – 8.6.1. *N-(Phénylthio-carbonyl)-DL-valine (VIIIa)*. 2,041 g (7,2 mmoles) de N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV) sont chauffés 60 min à reflux dans un mélange de 20 ml d'acide acétique glacial et 20 ml de HCl 12N. Le résidu d'évaporation est repris par de l'eau, à partir de laquelle l'acide cristallise. Il est filtré, lavé et séché: 1,525 g (89%) de VIIIa, F. 121–122°.

8.6.2. *Chlorure de la N-(phénylthio-carbonyl)-DL-valine (VIIIb)*. A une solution de 1,52 g (6,0 mmoles) de VIIIb dans 100 ml d'éther anhydre on ajoute 1,25 g (6 mmoles) de PCl₅; la suspension est agitée dans un bain de glace jusqu'à dissolution (30 min). On évapore le solvant sous

¹⁾ Effectuées par le Dr K. EDER au laboratoire de microanalyse (laboratoire de chimie analytique) de l'Université de Genève.

vide à l'abri de l'humidité (ce chlorure d'acide s'hydrolyse très rapidement). Le chlorure cristallise par refroidissement; les cristaux sont rapidement filtrés et lavés par de l'éther de pétrole: 1,43 g (98%), F. 73–74°.

8.6.3. *Amidification: Diéthylamide VIII*. A une solution de 1,52 g (5,67 mmoles) de VIII b dans 100 ml de toluène refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 0,508 g (0,71 ml; 11,3 mmoles) de diéthylamine dans 50 ml de toluène. Le chlorhydrate de diéthylamine cristallise rapidement. Après 2 h 30, on filtre et évapore le solvant. Le résidu est cristallisé dans de l'éthanol-éther (1:3) à –18°: 0,661 g (38,6%), F. 153–154°.

$C_{16}H_{24}O_2NS$ (308,4) Calc. C 62,50 H 7,75 N 9,09% Tr. C 62,41 H 7,84 N 9,01%

8.7. *N-(Phénylthio-carbonyl)-butylamine-1 (IX)*. A une solution de 9,9 g (0,1 mole) d'isocyanate de butyle-1 dans 50 ml de $CHCl_3$, on ajoute goutte à goutte une solution de 11,07 g (0,1 mole) de thiophénol dans 50 ml de chloroforme, puis en une fois 2 ml de pyridine, et porte la solution 24 h à reflux. Après élimination du solvant, le thiophénol qui n'a pas réagi est extrait du résidu par un mélange d'éther-éther de pétrole (1:2 vol.). IX est cristallisé à partir de ce mélange à –18°: 18,2 g (87,5%), F. 32°.

$C_{12}H_{15}ONS$ Calc. C 63,12 H 7,22 N 6,69 S 15,31%
(209,3) Tr. ,, 63,20 ,, 7,23 ,, 6,87 ,, 15,26%

8.8. *N-(Phénylthio-carbonyl)-aniline (X)*. Préparée selon [10]. Rdt 99,2%, F. 120–121° (lit. [10]: 122–122,5°).

8.9. *N-(Phénylthio-carbonyl)-N,N'-diphénylhydrazide (XIV)*. Dans une solution de 23,9 g (0,134 mole) d'hydrazobenzène dans 120 ml de chlorure de méthylène, on introduit 11,7 ml (0,134 mole) de pyridine et refroidit le mélange à –5°; à cette température on introduit goutte à goutte 23,1 g (0,134 mole) de $C_6H_5-S-CO-Cl$ dans 80 ml de CH_2Cl_2 . Après 12 h de repos à température ambiante le solvant est évaporé, et le résidu, repris par 200 ml d'acétate d'éthyle. Cette solution est lavée 2 fois par 100 ml de HCl 1N et 3 fois par 100 ml d'eau, puis séchée sur SO_4Na_2 anhydre; sa concentration détermine la cristallisation du produit, qu'on laisse se poursuivre 10 h à 4°: 34,5 g (83,0%), F. 177°.

$C_{19}H_{16}ON_2S$ Calc. C 71,22 H 5,03 N 8,74 S 10,00%
(320,4) Tr. ,, 71,20 ,, 5,12 ,, 8,87 ,, 10,40%

8.10. *N-(Phényloxy-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (XI)*. A une solution de 9,43 g (0,052 mole) de chlorhydrate de DL-valinate d'éthyle (F. 105–106°) dans 50 ml de chloroforme, refroidie à 5°, on ajoute 2,34 g (0,32 ml; 0,052 mole) de diéthylamine. La précipitation du chlorhydrate de la base est achevée par adjonction de 250 ml d'éther. Le filtrat est évaporé, et l'huile résiduelle, reprise par 50 ml de $CHCl_3$. A cette solution refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte 0,026 mole de chloroformiate de phényle dans 30 ml de chloroforme. Après 16 h de repos à température ambiante, la solution est lavée 2 fois par 70 ml d'eau, 3 fois par 50 ml de HCl 1N et 3 fois par 70 ml d'eau, puis séchée sur SO_4Na_2 anhydre. Le solvant est éliminé et le résidu est cristallisé dans de l'éther de pétrole: 9,86 g (72,6%), F. 59°.

$C_{14}H_{19}O_4N$ (265,3) Calc. C 63,37 H 7,22 N 5,28% Tr. C 63,38 H 7,34 N 5,23%

8.11. *N-(Phénylthio-carbonyl)-glycylglycinate d'éthyle (I)*. Préparé selon [7].

8.12. *N-(Phényloxy-carbonyl)-glycylglycinate d'éthyle (XVII)*. A une solution de 5,40 g (27,4 mmoles) de chlorhydrate de glycylglycinate d'éthyle (préparé par introduction de chlorure de thionyle dans une suspension de glycylglycine dans de l'éthanol anhydre à –20°, suivie d'ébullition à reflux; la solvolysse de la liaison peptidique est importante, si bien que le rendement ne dépasse pas 50%) dans 50 ml de chloroforme, on ajoute 2,0 g (2,82 ml; 27,4 mmoles) de diéthylamine. On agite la solution à –5°. Après élimination du solvant, on reprend le résidu par le dioxanne qui insolubilise le chlorhydrate de diéthylamine. Au filtrat refroidi à 5° on ajoute goutte à goutte 2,14 g (13,7 mmoles) de chloroformiate de phényle dans 30 ml de dioxanne, puis laisse reposer le tout 21 h à température ambiante. Après évaporation du solvant, le résidu est lavé

3 fois par 50 ml d'eau, ensuite cristallisé dans le mélange chloroforme-éther (1:3 vol.): 1,98 g (60,8%), F. 101°.

$C_{13}H_{16}O_5N_2$ (290,2) Calc. C 55,70 H 5,76 N 10,00% Tr. C 55,62 H 5,92 N 10,09%

8.13. *N*-(Phénylthio-carbonyl)-sarcosylglycinate d'éthyle (XIII). – 8.13.1. *N*-(Phénylthio-carbonyl)-sarcosine. 6,25 g (24,7 mmoles) de *N*-(phénylthio-carbonyl)-sarcosinate d'éthyle (XII) sont hydrolysés par 15 min d'ébullition à reflux dans 140 ml d'un mélange de HCl 12N et acide acétique glacial (1:1). Le résidu de l'évaporation est cristallisé dans l'eau: 5,64 g (94%), F. 51°.

$C_{12}H_{11}O_3NS$, 1H₂O (243,2) Calc. C 49,38 H 5,64% Tr. C 49,57 H 5,35%

On obtient le produit anhydre, F. 78°, par dessiccation à 78° sous 0,05 Torr.

8.13.2. *Condensation peptidique*. A une solution de 6,25 g (25,7 mmoles) de *N*-(phénylthio-carbonyl)-sarcosine déshydratée dans 100 ml d'éther sec, refroidie dans la glace, on ajoute 3,31 g (25,7 mmoles) de PCl₅ puis agite jusqu'à dissolution complète (2 h). On élimine ensuite le solvant sous pression réduite à l'abri de l'humidité. On dissout le résidu dans 30 ml de chloroforme sec et ajoute à cette solution 5,50 g (53,3 mmoles) de glycinate d'éthyle (obtenu à partir de 53,4

Tableau 7. Spectres IR de produits décrit sous 8
(dans le nujol sauf indication contraire)

Produit	Fréquences (cm ⁻¹)			
<i>N</i> -(phénylthio-carbonyl)-DL-valinate d'éthyle (IV, 8.1)	3280 <i>f</i>	1350 <i>mf</i>	1098–1085 doublet <i>f</i>	
	1710 <i>F</i>	1292 <i>f</i>	1020 <i>F</i>	
	1680 <i>F</i>	1268 <i>mf</i>	885 <i>mf</i>	
	1505 <i>F</i>	1205 <i>F</i>	808 <i>F</i>	
	1440 <i>F</i>	1200 <i>F</i>	745 <i>F</i>	
	1400 <i>mf</i>	1155–1160 doublet <i>F</i>	690 <i>F</i>	
<i>N</i> -(phénylthio-carbonyl)-glycinate d'éthyle (III, 8.2)	3260 <i>mf</i>	1265 <i>mf</i>	755 <i>F</i>	
	1740 <i>f</i>	1232 <i>mf</i>	700–690 doublet <i>mf</i>	
	1650 <i>F</i>	1200 <i>F</i>		
	1530 <i>mf</i>	1005 <i>mf</i>		
	1410 <i>mf</i>	1020 <i>mf</i>		
	1305 <i>f</i>	800 <i>mf</i>		
<i>N</i> -(phénylthio-carbonyl)-sarcosinate d'éthyle (XII, 8.3)	3060 <i>f</i>	1410 <i>mf</i>	1095 <i>F</i>	915–910 <i>f</i>
	1745 <i>F</i>	1375 <i>F</i>	1080 <i>F</i>	750 <i>F</i>
	1670 <i>F</i>	1350 <i>mf</i>	1025 <i>F</i>	705 <i>mf</i>
	1575–1585 <i>f</i>	1290 <i>F</i>	1000 <i>mf</i>	690 <i>F</i>
	1480 <i>mf</i>	1255 <i>mf</i>	983 <i>mf</i>	
	1440 <i>F</i>	1205 <i>F</i>	930 <i>f</i>	
<i>N</i> -(phénylthio-carbonyl)-DL-phénylalaninate d'éthyle (XV, 8.4)	3400 <i>mf</i>	1505 <i>mf</i>	1195 <i>F</i>	700 <i>F</i>
	3320 <i>mf</i>	1495 <i>F</i>	1110–1095 <i>f mf</i>	690 <i>mf</i>
	1740 <i>F</i>	1440 <i>mf</i>	1025 <i>F</i>	
	1690 <i>F</i>	1340 <i>mf</i>	855 <i>mf</i>	
	1670 <i>F</i>	1278 <i>mf</i>	850 <i>mf</i>	
	1602–1585 <i>f</i>	1255 <i>mf</i>	745 <i>F</i>	
<i>N</i> -(phénylthio-carbonyl)-DL-leucinate d'éthyle (XVI, 8.5) (huile)	1740 <i>F</i>	1340–1330 <i>f</i>	1022 <i>mf</i>	
	1690 <i>F</i>	1270 <i>mf</i>	855–840 <i>mf</i>	
	1665 <i>F</i>	1240 <i>mf</i>	745 <i>F</i>	
	1510 <i>F</i>	1190 <i>F</i>	700 <i>mf</i>	
	1440 <i>F</i>	1082 <i>f</i>	690 <i>mf</i>	
	1385 <i>mf</i>	1065–1055 <i>f</i>		

Produit	Fréquences (cm ⁻¹)			
N-(phénylthio-carbonyl)- DL-valine-diéthylamide (VIII, 8.6.3)	3200 <i>mf</i>	1300 <i>f</i>	1100–1085 <i>f</i>	795 <i>f</i>
	1680 <i>F</i>	1280 <i>f</i>	1020 <i>f</i>	780 <i>f</i>
	1618 <i>F</i>	1240 <i>mf</i>	965–955 <i>f</i>	752 <i>mf</i>
	1535 <i>mf</i>	1218 <i>F</i>	885 <i>f</i>	735 <i>ép</i>
	1440 <i>mf</i>	1160 <i>f</i>	825 <i>f</i>	705 <i>f</i>
	1345 <i>mf</i>	1110–1125 <i>f</i>	805 <i>mf</i>	690 <i>f</i>
N-(phénylthio-carbonyl)- butylamine-1 (IX, 8.7)	3290 <i>mf</i>	1230 <i>mf</i>	830 <i>f</i>	
	1650 <i>F</i>	1200 <i>F</i>	740 <i>mf</i>	
	1515 <i>mf</i>	1150 <i>f</i>	700 <i>f</i>	
	1498 <i>mf</i>	1090 <i>f</i>	685 <i>mf</i>	
	1440 <i>mf</i>	1065 <i>f</i>		
N-(phénylthio-carbonyl)- aniline (X, 8.8)	3240 <i>mf</i>	1530 <i>F</i>	1180 <i>mf</i>	808 <i>f</i>
	3180 <i>f</i>	1500 <i>f</i>	1165–1160 <i>F, F</i>	760–750 <i>F, F</i>
	3120 <i>f</i>	1440 <i>F</i>	1090–1080–1070 <i>f, f, f</i>	720 <i>f</i>
	3040–3030 <i>f</i>	1315–1307 <i>mf</i>	1025 <i>f</i>	700 <i>f</i>
	1650–1655 <i>F</i>	1290 <i>f</i>	920 <i>mf</i>	690 <i>mf</i>
	1595 <i>F</i>	1240 <i>F</i>	885–880 <i>mf, mf</i>	
N-(phénylthio-carbonyl)- N, N'-diphénylhydrazide (XIV, 8.9)	3320 <i>mf</i>	1442 <i>mf</i>	1190–1175–1160 <i>f, f, f</i>	875 <i>f</i>
	1660 <i>F</i>	1340 <i>f</i>	1100–1110 <i>f, f</i>	820 <i>f</i>
	1600 <i>mf</i>	1305 <i>f</i>	1075 <i>f</i>	750–740 <i>F, F</i>
	1490 <i>F</i>	1280 <i>F</i>	1022 <i>f</i>	700 <i>f</i>
				685 <i>F</i>
N-(phényloxy-carbonyl)- DL-valinate d'éthyle (XI, 8.10)	3200 <i>F</i>	1355–1343 <i>f, f</i>	995 <i>mf</i>	785–775 <i>mf, f</i>
	1740 <i>F</i>	1318 <i>f</i>	970 <i>mf</i>	715 <i>mf</i>
	1710 <i>F</i>	1235 <i>mf</i>	955 <i>mf</i>	685 <i>mf</i>
	1595 <i>f</i>	1200 <i>F</i>	905 <i>mf</i>	
	1515 <i>F</i>	1065 <i>f</i>	868 <i>f</i>	
	1400 <i>mf</i>	1025 <i>F</i>	825 <i>f</i>	
N-(phénylthio-carbonyl)- glycylglycinate d'éthyle (I, 8.11)	3360 <i>F</i>	1560 <i>mf</i>	1190 <i>mf</i>	935–925 <i>f, f</i>
	3300 <i>F</i>	1485–1480 <i>mf, mf</i>	1153 <i>f</i>	865 <i>f</i>
	1725 <i>F</i>	1440 <i>mf</i>	1035 <i>mf</i>	835 <i>f</i>
	1690 <i>mf</i>	1410–1390 <i>f, f</i>	1025 <i>f</i>	745 <i>F</i>
	1665 <i>F</i>	1230 <i>mf</i>	1015 <i>f</i>	
N-(phényloxy-carbonyl)- glycylglycinate d'éthyle (XXII, 8.12)	3320 <i>mf</i>	1500 <i>f</i>	1255 <i>f</i>	1075 <i>f</i>
	3240 <i>f</i>	1485 <i>mf</i>	1218 <i>mf</i>	1040 <i>f</i>
	1755 <i>F</i>	1440 <i>f</i>	1190 <i>mf</i>	938 <i>f</i>
	1720 <i>F</i>	1405 <i>f</i>	1168 <i>mf</i>	910 <i>f</i>
	1665 <i>F</i>	1300 <i>f</i>	1122 <i>f</i>	765 <i>mf</i>
	1560–1540 <i>mf, mf</i>	1280 <i>f</i>	1100–1090 <i>f, f</i>	715 <i>ép</i>
N-(phénylthio-carbonyl)- sarcosylglycinate d'éthyle (XIII, 8.13.2)	3310 <i>mf</i>	1440 <i>mf</i>	1025–1015 <i>f, mf</i>	
	1735 <i>F</i>	1290 <i>mf</i>	930–920 <i>f, f</i>	
	1655 <i>F</i>	1212 <i>mf</i>	745 <i>mf</i>	
	1545 <i>mf</i>	1118 <i>f</i>	705 <i>f</i>	
	1475 <i>f</i>	1080–1070 <i>f, f</i>	690 <i>mf</i>	

mmoles de HCl-glycinate d'éthyle par neutralisation avec 53,4 mmoles de diéthylamine dans 40 ml de chloroforme, insolubilisation du chlorhydrate par addition de 120 ml d'éther, etc.) dans 40 ml de chloroforme. Après 23 h de repos à température ordinaire, le solvant est éliminé. Le résidu est lavé successivement par 50 ml d'acétate d'éthyle, 2 fois 50 ml d'eau, 3 fois 50 ml de HCl 1N, 3 fois 50 ml H₂O, 3 fois 50 ml de CO₃HNa 1M et 3 fois 50 ml H₂O, et finalement séché sur SO₄Na₂ anhydre. Le résidu d'évaporation du solvant est cristallisé dans l'éther: 5,36 g (75,2%), F. 106-107°.

C₁₄H₁₈O₄N₂S (278,3) Calc. C 53,70 H 5,78 N 8,94% Tr. C 53,62 H 5,74 N 9,01%

Nous adressons l'expression de notre reconnaissance à la Maison F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A. à Bâle, dont l'appui a permis la réalisation de ce travail. - Nous remercions le professeur B. SUSZ, directeur du laboratoire de chimie physique de l'Université de Genève, d'avoir mis à notre disposition le spectrophotomètre IR. PERKIN-ELMER 521. - Nous adressons au Dr R.-F. HUDSON (Cyanamid European Research Institute - Cologny-Genève) nos vifs remerciements pour ses utiles suggestions et les discussions concernant ce travail.

SUMMARY

Diazomethane transforms N-(phenylthio-carbonyl)-amino acid esters or amides into the corresponding N-carbonyl derivatives, similarly it converts N-(phenylthio-carbonyl)-butyl-1-amine into butyl-isocyanate. Solvents with a high dielectric constant (*e.g.* nitromethane, ethanol) favour this transformation. The analogous but N-substituted N-(phenyloxy-carbonyl)-amino acid esters are not modified by diazomethane. This new reaction appears to proceed by a bimolecular elimination (*E2*), where the transition state leads very rapidly to the formation of an isocyanate on the one hand and thio-anisole on the other.

Diazomethane transforms both N-(phenylthio-carbonyl)- and N-(phenyloxy-carbonyl)-glycylglycinate diethyl ester into 3-hydantoinacetic acid ethyl ester and thio-anisole (*rep.* anisole). The mechanism of these reactions seems also to be that of a bimolecular elimination, but without formation of an isocyanate. It is supposed that a function intermediate between that of carbamate and of isocyanate is formed which attracts the hydrogen atom of the peptide group, creating a very powerful nucleophilic centre. The latter rapidly attacks the carbonyl group still in its imino-enol form, effecting the elimination of a thiophenolate anion and cyclisation to the hydantoin derivative.

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. BAUDET & M. CALIN, communication à la séance du 14 mai 1965 de la Société chimique de Genève, *Chimia* 19, 438 (1965).
- [2] L. W. DITTELT & T. HIGUGHI, *J. pharmaceut. Sci.* 52, 852 (1963).
- [3] INCA CHRISTENSON, *Acta chem. scand.* 18, 904 (1964).
- [4] P. BAUDET, M. CALIN & E. CHERBULIEZ, *Helv.* 48, 2023 (1965).
- [5] P. BAUDET & M. CALIN, non encore publié.
- [6] L. GATTERMANN, «Manuel pratique de chimie organique», Payot, Paris 1947.
- [7] A. LINDEMANN, N. HAJ & K. HOFFMANN, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 476 (1952).
- [8] K. BRAND & K. W. KRAUZ, *J. prakt. Chem.* [2] 115, 143 (1927).
- [9] J. KOLLONITSCH, A. HAJOS & V. GABOR, *Chem. Ber.* 89, 2288 (1956).
- [10] M. RIVIER, *Bull. Soc. chim. France* [4] 7, 733 (1907).