

218. Réactions du diazométhane

II. Transformation de la fonction N-(phénylthio-carbonyl) de la N-(phénylthio-carbonyl)-aniline avec production de phénylthio-acétanilide par insertion

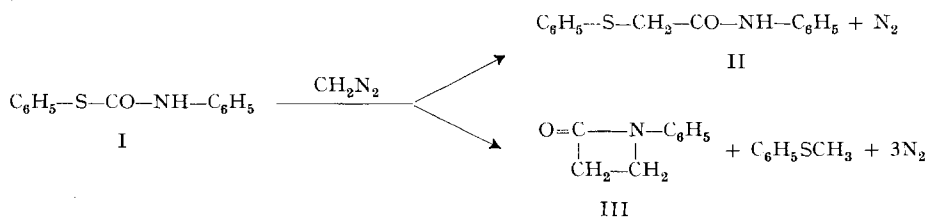
par P. Baudet, M. Calin et E. Cherbuliez

(13 X 65)

Dans un mémoire précédent [1], nous avons décrit la transformation, sous l'action du diazométhane, de dérivés du type $C_6H_5S-CO-NH-R$ en isocyanates $O=C=N-R$ par une réaction d'élimination bimoléculaire, l'ion $C_6H_5S^-$ éliminé étant transformé en thio-anisole.

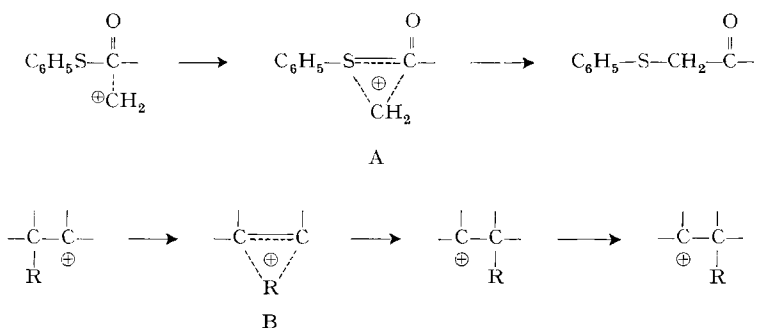
Nous avons précisé quelques facteurs qui conditionnent cette réaction; entre autres, une structure du type $-CH_2-CONHX$ ou $-CH_2-COOC_2H_5$ du radical R fixé sur l'azote la favorise, sans doute parce qu'elle rend possible l'établissement de formes mésomères qui étendent la stabilisation par résonance à toute la molécule formée, par l'intermédiaire d'une hyperconjugaison.

Mais lorsque le R possédant une de ces structures est remplacé par un reste phényle, c'est-à-dire lorsqu'on travaille avec la N-(phénylthio-carbonyl)-aniline (I), on constate que l'attaque du diazométhane évolue fort différemment. La quantité de phénylisocyanate produite est relativement faible et celui-ci est transformé par le diazométhane en excès, en N-phényl-propiolactame (III) [2] (que nous pouvons déceler dans le mélange final grâce à son absorption à 1740 cm^{-1}). Quant au produit principal de la réaction, l'examen spectrographique en IR. indique qu'il pourrait s'agir d'un amide. En fait, après purification, nous isolons avec un rendement de 30% un produit qui donne à l'analyse des chiffres concordant avec la formule du phénylthio-acétanilide (II). Son hydrolyse chlorhydrique fournit l'acide phénylthio-acétique et le chlorhydrate d'aniline, et la comparaison directe de notre produit avec de l'anilide authentique préparé par synthèse, confirme définitivement cette structure.

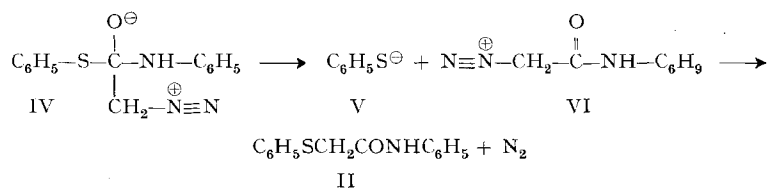


Dans l'éther ou le tétrahydrofurane, la transformation de la N-(phénylthio-carbonyl)-aniline (I) exige un temps relativement long. Nous n'avons pas encore précisé l'influence d'autres solvants sur la vitesse de cette nouvelle réaction qui se présente comme une réaction d'insertion du méthylène actif.

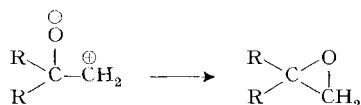
Cette insertion pourrait être considérée comme impliquant une transposition 1,2 à partir d'un terme intermédiaire du type A, genre de transposition que l'on connaît pour un système de 2 carbones avec un état de transition du type B, dit complexe π ou ion ponté.



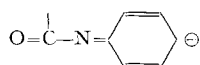
Mais dans notre cas, ce mécanisme est improbable car on doit prévoir que l'insertion est précédée par une réaction de substitution nucléophile bimoléculaire aboutissant à IV, qui doit se terminer nécessairement par la rupture hétérolytique de la liaison S-C du groupe S-C=O, créant un anion thiophényle (V) et le diazanium VI. Ce dernier réagirait alors avec cet anion pour former la nouvelle liaison -S-CH₂-.



Cette transposition ressemble à celle qui a lieu entre le diazométhane et les cétones acycliques [3], dont le mécanisme pourrait être celui que nous venons d'invoquer. Or, dans le cas des cétones, on obtient toujours l'époxyde correspondant. Nous n'avons pas pu isoler un produit semblable dans la réaction que nous décrivons.



Ainsi dans la N-(phénylthio-carbonyl)-aniline (I), le carbone du carbonyle acquiert un caractère positif suffisant pour qu'il puisse être attaqué par la partie anionique du diazométhane $^\ominus\text{CH}_2-\text{N}_2^\oplus$. Nous avons vu que cela n'est pas le cas chez les autres dérivés N-phénylthio-carbonylés que nous avons étudiés [1]. Ce comportement différent peut tenir au fait que dans I l'azote participe à la résonance du noyau aromatique, entraînant un appauvrissement en électrons sur le carbonyle:



La purification du β -lactame III formé par la réaction d'une molécule de phényl-isocyanate avec deux molécules de diazométhane a pu être suffisamment poussée pour que la comparaison de son spectre IR. avec celui d'un produit authentique obtenu par synthèse établisse indubitablement sa présence dans les produits finals de la réaction. D'ailleurs le thio-anisole a également été identifié.

Partie expérimentale. – 1. *Méthodes analytiques.* Pour les analyses centésimales¹⁾ les produits ont été séchés sous 0,05 Torr à 78°. Les F. (corrigés) ont été déterminés sur la platine chauffante du microscope de KOFLER. Les spectres IR. ont été établis avec un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 521.

2. *Transformation de la N-(phénylthio-carbonyl)-aniline (I) en phénylthio-acétanilide (II).* – 2.1. *Dans l'éther.* 2,04 g (8,93 mmoles) de I sont dissous dans 60 ml d'éther contenant 43,6 mmoles (5 éq.) de diazométhane. Après 25 h de repos à température ordinaire, à l'abri de la lumière, on ajoute encore 30 ml d'éther contenant 3 éq. de diazométhane et garde le mélange encore 105 h dans les mêmes conditions. Après évaporation du solvant, on cristallise le résidu dans l'éther de pétrole puis dans le benzène: 0,629 g (29,1%) de phénylthio-acétanilide (II), F. 79–80°.

$C_{14}H_{13}ONS$	Calc.	C 69,13	H 5,34	N 5,76	S 13,16%
(243,3)	Tr.	,, 68,78	,, 5,69	,, 5,90	,, 12,99%

Spectre IR. (nujol) de II (bandes, cm^{-1})

3300 <i>fm</i>	1440 <i>F</i>	1180 <i>f</i>	900, 890 <i>f, f</i>
1660 <i>F</i>	1385 <i>mf</i>	1150 <i>f</i>	780, 755 <i>f, f</i>
1600, 1595 <i>mf, mf</i>	1335, 1315 <i>f, f</i>	1075, 1070 <i>f, f</i>	745 <i>F</i>
1515 <i>F</i>	1300 <i>f</i>	1025 <i>f</i>	735 <i>mf</i>
1418 <i>f</i>	1240 <i>f</i>		685 <i>mf</i>

Le thio-anisole est isolé des liqueurs-mères de cristallisation, par distillation sous pression réduite; Eb. 60–61°/1 Torr, $n_D^{20} = 1,5834$. Le résidu de distillation contient le N-phénylpropio-lactame (III); son spectre IR. correspond à celui du produit authentique synthétisé par réaction du phénylisocyanate avec du diazométhane en excès [2].

2.2. *Dans le tétrahydrofuranne.* Une solution de 1,99 g (8,7 mmoles) de I dans 60 ml de tétrahydrofuranne contenant 26 mmoles (3 éq.) de diazométhane est gardée 64 h à la température ordinaire, à l'abri de la lumière. Après ce temps, l'examen IR. du résidu d'évaporation de la solution indique la disparition du thiocarbamate. Les 2 produits de réaction sont isolés et purifiés comme en 2.1.

3. *Synthèses.* Les évaporations des solvants ont été faites sous pression réduite dans un évaporateur rotatif.

3.1. *N-(Phénylthio-carbonyl)-aniline (I).* Préparée selon [4].

3.2. *Phénylthio-acétanilide (II).* A une solution de 16,8 g (0,1 mole) d'acide phénylthio-acétique dans 200 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute 9,10 ml (9,23 g; 0,1 mole) d'aniline et 20,2 g (0,1 mole) de dicyclohexyl-carbodiimide. La solution est refroidie à 4°. Après 21½ h de réaction, la dicyclohexylurée est filtrée (19,84 g; 88%). Le résidu d'évaporation du filtrat est repris par 200 ml d'acétate d'éthyle. Cette solution est extraite successivement par son vol. respectivement de CO_3HNa 1M, d'eau, de HCl 1N et d'eau, puis séchée sur SO_4Na_2 anhydre. Le résidu d'évaporation de cette dernière solution est repris par de l'éther à partir duquel l'anilide cristallise à 4°: 12,5 g (51%).

¹⁾ Exécutées au Lab. de microanalyse, Ecole de Chimie, Université de Genève, par le Dr K. EDER que nous remercions.

Le produit est recristallisé dans l'éther. F. 79-80°. Le spectre IR. (nujol) est identique à celui de la substance II obtenue selon 2.1.

C ₁₄ H ₁₃ ONS	Calc.	C 69,13	H 5,34	N 5,76	S 13,16%
(243,3)	Tr.	„ 69,17	„ 5,50	„ 5,89	„ 13,20%

4. *Hydrolyse de II obtenu selon 2.1.* 236 mg (0,97 mmole) de II sont hydrolysés par chauffe à reflux de 4 h dans un mélange de 2 ml d'ac. acétique glacial et 2 ml de HCl 2N. Après élimination des solvants, on reprend le résidu par l'eau et évapore à nouveau sous pression réduite. Le résidu sec est repris par du cyclohexane à partir duquel 130 mg (81%) d'acide phénylthio-acétique cristallisent; F. 62° (lit. [4]: F. 64,5-65,5°); spectre IR. (nujol) identique à celui d'un échantillon préparé par synthèse: 1697 F, 1560 f, 1400 F, 1190, 1175 F, 1088-1070 mf, 1015 f, 895 F, 810 f, 720 F cm⁻¹. La partie insoluble dans le cyclohexane est du chlorhydrate d'aniline; 83,8 mg (93%), F. 198°; spectre IR. (nujol): bande d'absorption très caractéristique à 2000 cm⁻¹.

Nous exprimons ici encore 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

The reaction of diazomethane with N-(phenylthio-carbonyl)-aniline gives on the one hand phenylthio-acetanilide and on the other N-phenylpropiolactame. This β -lactame arises by the (known) addition of two molecules of diazomethane to phenyl isocyanate, the latter resulting by an elimination (*E2*) of the thiophenyl residue in the form of thio-anisole, originating from the direct action of diazomethane on the N-(phenylthio-carbonyl) group. The acetanilide is produced by the insertion of a methylene group (furnished by diazomethane) with fissure of the sulphur-carbon linkage in the grouping -S-C- . It is probable that the mechanism of the transforma-



tion involves, as a first step, a bimolecular nucleophilic substitution on the carbonyl of the carbamate function, yielding a diazonium cation and a thiophenyl anion; in a second step the diazonium ion $\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{-CH}_2\text{CONHC}_6\text{H}_5$ reacts with the anion $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^{\ominus}$, establishing the linkage $\text{-S-CH}_2\text{-}$ with elimination of nitrogen.

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. BAUDET, M. CALIN & E. CHERBULIEZ, *Hclv.* 48, 2005 (1965).
- [2] J. C. SHEEHAN & P. T. IZZO, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 1985.
- [3] F. ARNDT, *Angew. Chem.* 40, 1099 (1927); B. EISTERT, *ibid.* 54, 99 (1941); P. PÖHLS, *Inaug. Diss.*, Université de Marburg, Marburg 1934.
- [4] L. FIELD & G. CARLILE, *J. org. Chemistry* 26, 3176 (1961).