

BIBLIOGRAPHIE

- [1] II^e communication: L. CHARDONNENS & W. HAMMER, *Helv.* 49, 1850 (1966).
 [2] L. CHARDONNENS & G. GAMBA, *Helv.* 49, 997 (1966).
 [3] J. v. BRAUN & G. MANZ, *Liebigs Ann. Chem.* 496, 194 (1932).
 [4] R. TOBLER, TH. HOLBRO, P. SUTTER & W. KERN, *Helv.* 24, 100 E (1941).
 [5] A. ZINKE, L. AMMERER & E. ZESCHKO, *Mh. Chem.* 93, 1117 (1962).
 [6] E. C. KLEIDERER & R. ADAMS, *J. Amer. chem. Soc.* 55, 4225 (1933).

148. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXXV[1] Amines, amino-alcools et aminoalcoyl-monoesters des acides orthophosphorique et sulfurique: thiocarbamylation par l'isothiocyanate d'o-méthoxycarbonyl- phényle sans ou avec cyclisation intramoléculeire

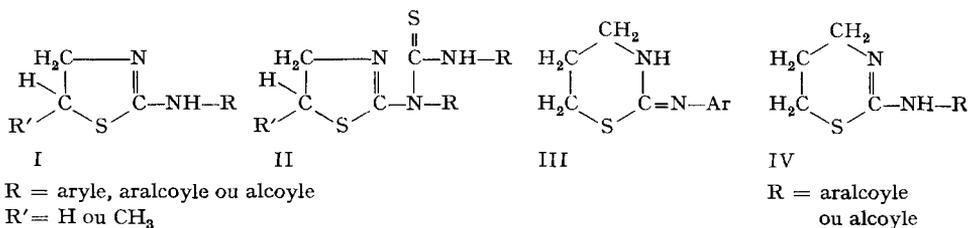
par Emile Cherbuliez, B. Willhalm¹⁾, O. Espejo, S. Jaccard et J. Rabinowitz

(9 III 67)

La réaction entre isothiocyanates d'aryle, d'aralcoyle ou d'alcoyle avec des amino-alcools à fonction amino primaire ou secondaire, ou avec des monoesters des acides du P ou de l'acide sulfurique de ces amino-alcools, conduit aux dérivés N-thiocarbamiques correspondants; ceux-ci peuvent subir une cyclisation intramoléculeire alcoylante, soit directement dans le milieu de la thiocarbamylation même [2] soit en une opération distincte et à un pH approprié, ceci selon la nature du dérivé aminé de départ [3].

Les dérivés N-thiocarbamiques de la colamine et de l'isopropanolamine ainsi que leurs monoesters avec es acides du P, sont cyclisés en milieu acide en des composés thiazoliniques du type I; dans le cas des monoesters sulfuriques, cette cyclisation se fait déjà dans le milieu de thiocarbamylation et conduit aux dérivés des types I et II.

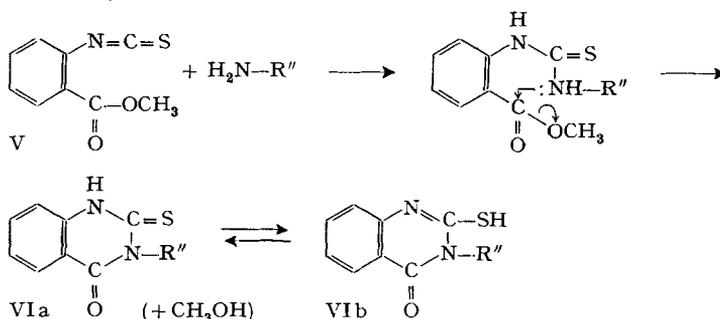
Avec les dérivés N-thiocarbamiques de l'amino-3-propanol-1 et de ses monoesters orthophosphorique et sulfurique, la cyclisation aboutit à des dérivés tétrahydro-*m*-thiaziniques III lorsqu'on part d'isothiocyanates d'aryle, et à des dérivés dihydro-*l*²-*m*-thiaziniques IV lorsqu'on part d'isothiocyanates d'aralcoyle ou d'alcoyle.



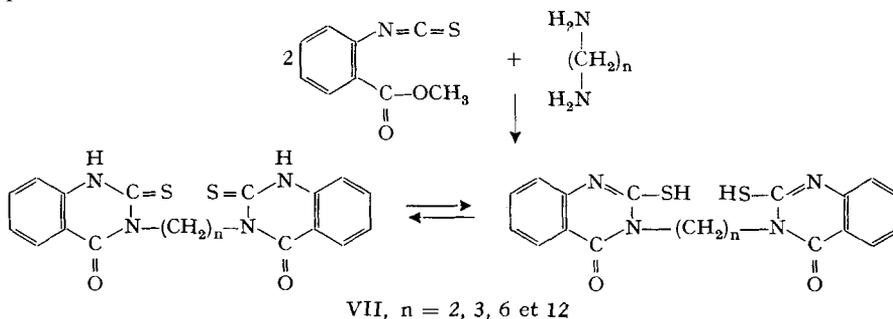
En traitant une amine primaire par l'isothiocyanate d'o-méthoxycarbonyl-phényle (V), on pouvait s'attendre à ce que la thiocarbamylation de la fonction amino fût suivie d'une acylation intramoléculeire de l'azote thiocarbamique par le groupement méthoxycarbonyle (les esters carboxyliques sont des agents d'acylation) avec élimination de méthanol et formation d'un dérivé à hétérocycle hexagonal (condensé sur

¹⁾ Adresse: FIRMENICH & Cie, 1211 Genève 8.

le noyau benzénique), à savoir une mercapto-2-alcoyl(ou aryl ou aralcoyl)-3-dihydro-3,4-quinazolinone-4, selon :

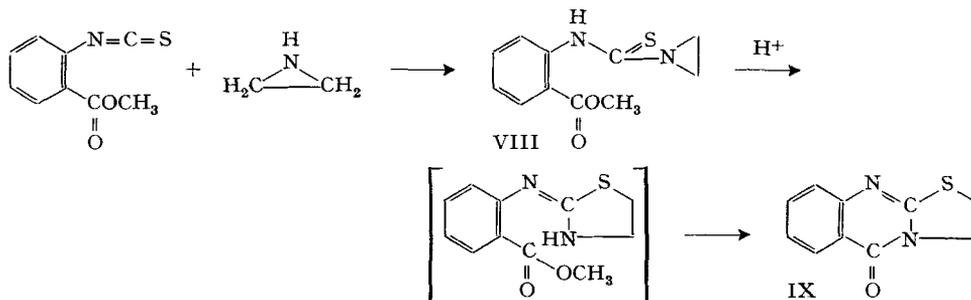


En faisant réagir des diamines diprimaires sym. avec 2 moles-équ. d'isothiocyanate V, nous avons obtenu effectivement les dérivés bis-(dihydro-3,4-quinazoliniques) correspondants VII :



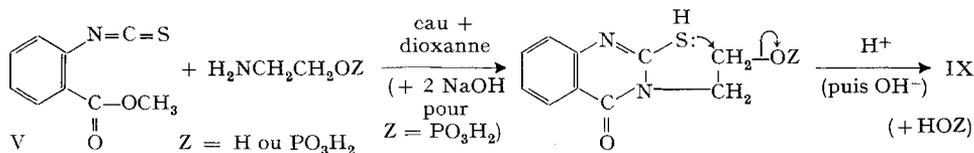
Ces composés sont insolubles ou peu solubles dans les solvants organiques usuels ; grâce à leur groupement thiol, ils sont solubles dans les alcalis.

HOWARD & KLEIN [4] qui ont décrit une méthode de préparation de l'isothiocyanate d'*o*-méthoxycarbonyl-phényle (V), ont fait réagir ce dernier avec l'éthylèneimine (aziridine) pour obtenir le dérivé thiocarbamique correspondant qui, chauffé dans HCl conc., donne la thiazolidino [2,3-*b*]dihydro-3,4-quinazolidone-4 (IX) :

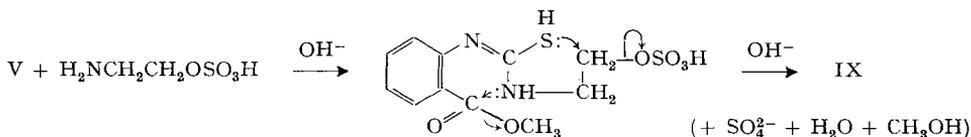


Ils supposent qu'il y a d'abord transposition du dérivé N-thiocarbamique VIII de l'aziridine en dérivé thiazolidinique correspondant (non isolable ici) qui est cyclisé en IX avec élimination de méthanol.

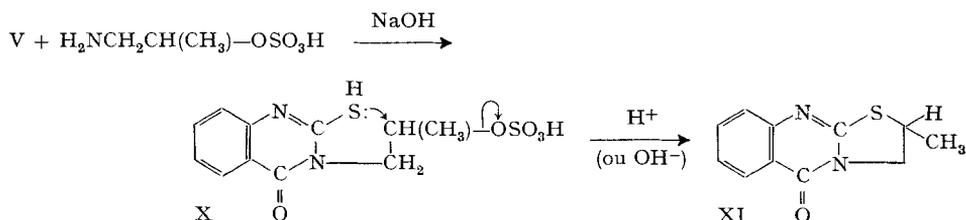
Considérons maintenant les dérivés VIa \rightleftharpoons VIb résultant de la réaction entre amines primaires R''-NH₂ et isothiocyanate d'*o*-méthoxycarbonyl-phényle (V). Dans leur cas on pourrait s'attendre à la formation des composés du type IX si R'' est un reste éthyle (ou isopropyle) comportant en β un substituant favorisant, par son aptitude à partir, une alcoylation intramoléculaire par l'attaque nucléophile du doublet libre du S sur le C porteur de ce groupe, alcoylation aboutissant à la formation d'un cycle pentagonal. Ces substituants sont notamment les suivants: halogène, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -OH. Effectivement, avec R'' = -CH₂CH₂OH ou -CH₂CH₂OPO₃H₂, on isole d'abord les dérivés thiocarbamiques VIa \rightleftharpoons VIb (le monoester phosphorique sous forme de sel disodique); en les chauffant en milieu acide on obtient IX:



Avec R'' = -CH₂CH₂OSO₃H par contre, la cyclisation en IX se fait déjà au cours de la thiocarbamylation:

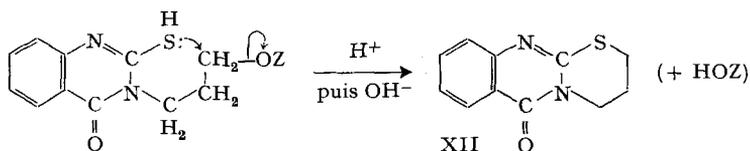
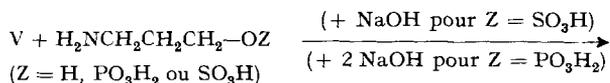


Par conséquent, dans le cas de l'acide colaminesulfurique, la thiocarbamylation du groupement amino par l'isothiocyanate V, puis l'acylation et l'alcoylation intramoléculaires se font dans le même milieu alcalin, et il est nécessaire d'utiliser 2 moles de NaOH par mole d'acide colaminesulfurique (libération de SO₄²⁻). Dans le cas de l'acide amino-1-propyl-2-sulfurique, l'alcoylation intramoléculaire dans le milieu de thiocarbamylation se fait plus lentement et l'on peut isoler le dérivé intermédiaire X (= VI avec R'' = -CH₂-CH(CH₃)-OSO₃Na):



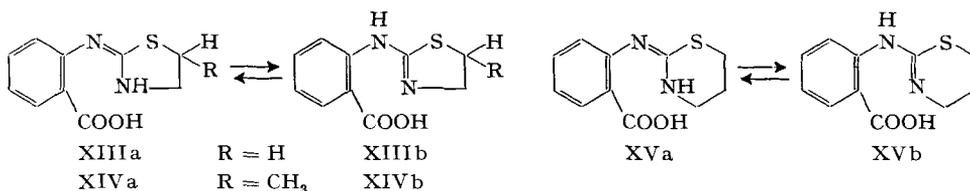
Chauffé en milieu fortement acide, X fournit XI (= méthyl-2-IX). On obtient également ce dernier corps en partant d'isopropanolamine ou d'acide amino-1-propyl-2-phosphorique, et en chauffant en milieu acide les dérivés VI (avec R'' = -CH₂-CH(CH₃)-OH et -CH₂-CH(CH₃)-OPO₃H₂ respectivement) obtenus. En procédant de façon analogue avec l'amino-3-propanol-1 ou ses monoesters phosphorique et sulfurique, on obtient les dérivés VI avec R'' = -(CH₂)₃OH, -(CH₂)₃OPO₃H₂ et

–(CH₂)₃OSO₃Na respectivement qui, chauffés en milieu acide, donnent la tétrahydro-*m*-thiazino [2,3-*b*]dihydro-3,4-quinazolinone-4 (XII).



Cette substance XII a déjà été préparée [5] par réaction du bromo-1-chloro-3-propane sur la mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4.

Lorsqu'on traite les dérivés VI à fonction monoester phosphorique ou sulfurique précédents en milieu HCl 1N en vue d'obtenir les dérivés cycliques IX, XI et XII respectivement (par élimination d'ion dihydrogénophosphate ou d'ion hydrogénéosulfate), il faut prendre soin de ne pas prolonger la chauffe car les dérivés IX, XI et XII formés sont scindés à leur tour dans ce milieu (hydrolyse de la fonction lactame) en donnant les composés XIII (a ou b), XIV (a ou b) et XV (a ou b) suivants:



En effet, on obtient les mêmes composés XIII, XIV et XV (F. du mélange) lorsqu'on chauffe quelques h à 100° dans HCl 1N, les dérivés cycliques authentiques IX, XI et XII respectivement. Les dérivés XIII, XIV et XV (qui constituent des sels internes peu solubles) cristallisent dans le milieu réactionnel même.

Lorsqu'on traite les dérivés VI à fonction monoester sulfurique en milieu NaOH 1N en vue d'obtenir les dérivés cycliques XI et XII respectivement (par élimination d'ion sulfate), on constate que ces dérivés cycliques sont hydrolysés à mesure de leur formation, en sels sodiques de XIV et XV respectivement. Lorsqu'on acidule la solution après réaction, il se forme effectivement les dérivés XIV et XV, identiques (F. du mélange) à ceux décrits plus haut.

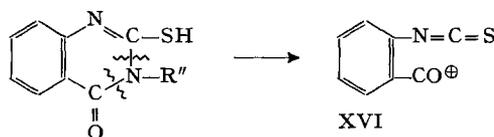
Par ailleurs, lorsqu'on chauffe les composés cycliques IX, XI et XII dans NaOH 1N à reflux, ils se dissolvent (en 0,5 à 2 h) par scission de la fonction lactamique et fournissent par acidulation de la solution réactionnelle, les dérivés XIII, XIV et XV respectivement (F. du mélange).

Quant à la structure des composés XIII, XIV et XV – double liaison C=N endocyclique ou exocyclique – leurs spectres de RMN. rendent plausibles les formules XIIIb, XIVb et XVb (C=N endocyclique). En effet, si on compare la position des signaux de H₂C–N de XIII, XIV et XV entre eux dans un même solvant (dutério-diméthylsulfoxyde), on ne trouve que des différences minimales (v. tabl. 3); la double liaison C=N semble donc occuper dans ces trois corps la même place. Quand

aux spectres IR., ils impliquent une diminution de la conjugaison de cette même double liaison lorsqu'on passe des dérivés tricycliques IX, XI et XII aux produits de scission du cycle lactamique (v. tabl. 3, dernière colonne), ce qui correspondrait à une double liaison C=N endocyclique selon les formules XIIIb, XIVb et XVb. Les spectres UV. (dans l'éthanol finalement) avec λ_{max} à 310 nm pour XIII, XIV et XV sont compatibles avec C=N endocyclique (effet combiné de COOH et de NH sur le cycle aromatique).

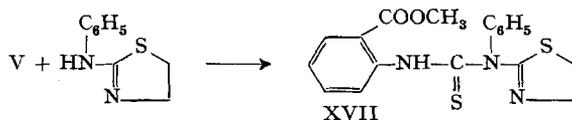
En ce qui concerne le dérivé III avec Ar = C₆H₅ (C=N exocyclique) ou IV avec R = C₆H₅ (C=N endocyclique), NAJER *et al.* [6] se basant sur les spectres UV. dans l'alcool et dans HCl 0,1N, arrivent à la conclusion que dans l'alcool c'est la forme dihydro-*m*-thiazinique IV qui est prépondérante alors que dans l'acide c'est la forme tétrahydro-*m*-thiazinique III qui l'est. Le spectre de RMN. de ce composé dans CDCl₃, comme nous l'avons déjà vu [3], s'interprète plus facilement avec une formule du type III (C=N exocyclique), alors que le spectre dans l'acide trifluoroacétique, contrairement à ce que nous avons affirmé antérieurement²⁾ [3], laisse apparaître 2H (et non 1 seul) fixés sur le (ou les) N, le deuxième H avec $\delta = 8,80$ ppm (528 cps) et il y a donc *différence non pas quant au nombre* des H fixés sur le (ou les) N dans les composés III et/ou IV, mais *uniquement quant à la position des H* (différence de basicité). Nous espérons pouvoir approfondir cette question de structure des composés III et/ou IV dans un prochain mémoire.

En ce qui concerne les spectres de masse, on trouve dans les trois cas étudiés (VII avec n = 2, IX et XII) le pic de masse 162, correspondant à l'ion XVI, résultant d'une scission régénérant l'isothiocyanate de départ sous forme d'un fragment de ce dernier



moins le groupe OCH₃ éliminé lors de la cyclisation. Nous avons déjà fait des observations analogues dans le cas d'autres dérivés N(ou S)-thiocarbamiques obtenus par réaction entre isothiocyanate et amine primaire (ou thioalcool) [7].

Nous avons également fait réagir l'isothiocyanate d'*o*-méthoxycarbonyl-phényle avec une amine secondaire, la phénylamino-2- Δ^2 -thiazoline, ce qui fournit le dérivé thiocarbamique XVII:



Chauffé avec l'acide chlorhydrique, XVII est scindé avec régénération de la phénylamino-2- Δ^2 -thiazoline de départ.

La structure des dérivés des types VI, VII et IX à XVI, a été vérifiée par l'analyse centésimale, les spectres IR. et de RMN., et dans quelques cas (dérivés des types VII, IX et XII) également par les spectres de masse.

²⁾ Par suite d'une erreur de la manipulatrice (le spectre portait l'indication que la région de 500 à 1000 cps avait été explorée, ce qui n'était pas le cas).

Partie expérimentale

Généralités. - Produits de départ: Les acides aminoalcoylphosphoriques et aminoalcoylsulfuriques mis en œuvre ont été déjà décrits [8]; il en est de même de la phénylamino-2- Δ^2 -thiazoline [2].

L'isothiocyanate d'*o*-méthoxycarbonyl-phényle (V) a été préparé selon HOWARD & KLEIN [4], mais avec un rendement qui a pu être porté à 75% environ, à partir d'une suspension de chlorhydrate d'antranilate de méthyle dans H₂O, d'une suspension de CaCO₃ dans du chlorure de méthylène + H₂O, et de thiophosgène.

Spectres de masse: Nous indiquons les pics de masse principaux ainsi que leur intensité relative (%) rapportée au pic de l'ion le plus abondant.

1. *V et diamines* → VII (*n* = 2, 3, 6 ou 12). Dans un ballon tricol avec réfrigérant à reflux, agitateur et ampoule à robinet, on dissout 3,86 g (0,02 mole) de V dans 30 à 50 ml de dioxanne ou d'éther anhydres. On plonge le ballon dans un bain de glace et introduit petit à petit, sous bonne agitation, une solution de 0,01 mole de diamine H₂N-(CH₂)_n-NH₂ dans 30 à 40 ml de dioxanne ou d'éther anhydres. L'adjonction de diamine terminée (3 à 4 h), on continue l'agitation 8 à 16 h à température ambiante. Le dérivé du type VII, peu soluble dans les solvants organiques usuels, précipite à mesure de sa formation; il est filtré, lavé avec un peu d'éther anhydre et recristallisé le cas échéant dans un solvant approprié; rendement 77 à 99%.

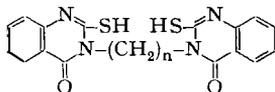
Les diamines ainsi traitées et les rendements en VII figurent dans le tableau 1. Les résultats analytiques sont consignés dans le tableau 2.

Tableau 1. *Di-(mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-yl-3)-1,ω-n-alcane (VII), obtenus par réaction entre isothiocyanate d'*o*-méthoxycarbonyl-phényle (V) et diamine H₂N-(CH₂)_n-NH₂ dans le dioxanne (pour n = 12, dans l'éther) à 20°*

| H ₂ N-(CH ₂) _n -NH ₂ | | | Isothiocyanate V | | Durée de la réaction h | Produit obtenu VII | | | |
|---|------|--------|------------------|--------|---------------------------|--------------------|------|----------|---|
| n | g | (mole) | g | (mole) | | F. °C | g | rdt % | Solvant de cristallisation |
| 2 | 0,60 | (0,01) | 3,86 | (0,02) | 20 | >300 | 3,65 | 96 | On dissout 1,3 g dans 100 ml de diméthylformamide et précipité par addition d'eau |
| 3 | 0,74 | (0,01) | 3,86 | (0,02) | 20 | >360 | 3,0 | 76 | |
| 6 | 1,16 | (0,01) | 3,86 | (0,02) | 20 | >330 | 4,35 | 99 | |
| 2 | 1,98 | (0,01) | 3,86 | (0,02) | 10 | 198-202 | 4,0 | 77 | acétate d'éthyle |

Tableau 2. *Analyses des composés VII du tableau 1*

| n | Formule brute | (p. mol) | Analyses | | | | | | | |
|----|--|----------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| | | | C _{calc.} % | C _{tr.} % | H _{calc.} % | H _{tr.} % | N _{calc.} % | N _{tr.} % | S _{calc.} % | S _{tr.} % |
| 2 | C ₁₈ H ₁₄ O ₂ N ₄ S ₂ | (382) | 56,5 | 56,6 | 3,70 | 4,09 | 14,7 | 14,8 | 16,8 | 16,4 |
| 3 | C ₁₉ H ₁₆ O ₂ N ₄ S ₂ | (396) | 57,6 | 57,5 | 4,04 | 4,27 | 14,1 | 14,5 | 16,2 | 16,8 |
| 6 | C ₂₂ H ₂₂ O ₂ N ₄ S ₂ | (438) | 60,2 | 60,1 | 5,02 | 5,19 | 12,8 | 13,1 | 14,6 | 14,4 |
| 12 | C ₂₈ H ₃₄ O ₂ N ₄ S ₂ | (522) | 64,4 | 64,3 | 6,52 | 6,53 | 10,7 | 10,6 | 12,3 | 12,4 |



Spectres IR. des substances VII avec $n = 2$ (dans KBr): bandes NH à 3215, C=O à 1660 et C=N à 1620 cm^{-1} ; $n = 3$ (dans nujol): bandes NH à 3180, C=O à 1650 et C=N à 1620 cm^{-1} ; $n = 6$ (dans KBr): bandes NH à 3230, C=O à 1648 et C=N à 1618 cm^{-1} ; $n = 12$ (dans nujol): bandes NH à 3250, C=O à 1648 et C=N à 1620 cm^{-1} . – Spectres de RMN. de 2 substances VII (voir tableau 3). – Spectre de masse de VII avec $n = 2$: 206 (5,22), 205 (13,9), 204 (100), 203 (34,8), 202 (5,22), 180 (3,78), 179 (7,74), 178 (71,7), 175 (2,08), 171 (4,77), 162 (17,4), 150 (3,18), 149 (1,99), 146 (4,12), 145 (9,40), 144 (15,4), 134 (3,98), 130 (7,16), 129 (3,68), 121 (2,28), 120 (24,4), 119 (26,6), 118 (3,43), 117 (4,80), 116 (4,77), 104 (2,08), 103 (3,78), 102 (8,35), 92 (14,4), 91 (4,77), 90 (13,4), 89 (4,77), 79 (3,08), 76 (5,67), 75 (3,88), 74 (2,18), 65 (3,08), 64 (8,05), 63 (8,20), 62 (2,83), 60 (2,13), 59 (3,28), 52 (2,18), 51 (2,38), 50 (5,07), 45 (2,33), 39 (4,47), 38 (2,63), 28 (3,88), 27 (2,03).

2. V et aminoalcools \rightarrow VI. – 2.1. *Hydroxyéthyl-3-mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4* (VI, $R'' = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Dans un ballon tricol avec réfrigérant à reflux, agitateur et ampoule à robinet plongé dans un bain de glace, on introduit dans une solution de 20,0 g (0,014 mole) de V dans 300 à 400 ml d'éther anhydre, sous bonne agitation (réaction énergique!), une suspension de 6,5 g (0,106 mole) de colamine. La suspension formée cristallise rapidement. Après 6 à 8 h d'agitation à température ordinaire on filtre le précipité qu'on lave à l'éther et sèche sous vide sur P_2O_5 : 23,0 g (rendement presque quantitatif) de produit suffisamment pur pour la cyclisation en IX. Après recristallisation dans le dioxanne, F. 248–250° (litt. [9]: F. 240°). Spectre IR. (dans KBr): C=O à 1660 et C=N à 1619 cm^{-1} .

| | | | | |
|---|--------------|--------|--------|---------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (222) | Calc. C 54,1 | H 4,50 | N 12,6 | S 14,4% |
| | Tr. „ 54,2 | „ 4,62 | „ 12,4 | „ 15,0% |

2.2. *(Hydroxy-2-propyl-1)-3-mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4* (VI, $R'' = -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$). En procédant comme sous 2.1. mais à partir de 1,93 g (0,01 mole) de V (dans 25 ml d'éther anhydre) et de 0,75 g (0,01 mole) d' amino-1-propanol-2 (dans 25 ml d'éther anhydre), on obtient 1,95 g (83%) d'(hydroxy-2-propyl-1)-3-mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4, F. 196–198°.

| | | | | |
|---|--------------|--------|--------|---------|
| $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (236) | Calc. C 56,0 | H 5,08 | N 11,8 | S 13,6% |
| | Tr. „ 56,0 | „ 5,26 | „ 11,5 | „ 13,2% |

2.3. *(Hydroxy-3-propyl-1)-3-mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4* (VI, $R'' = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). En procédant comme sous 2.1. mais à partir de 3,86 g (0,02 mole) de V (dans 50 ml d'éther anhydre) et de 1,50 g (0,02 mole) d' amino-3-propanol-1 (dans 50 ml d'éther anhydre), on obtient 4,7 g (rendement presque quantitatif) d'(hydroxy-3-propyl-1)-3-mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4 d'émblée pure, F. 172°. Une recristallisation dans l'alcool ne fait pratiquement pas varier le F. (172–173°).

| | | | | |
|---|--------------|--------|--------|---------|
| $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (236) | Calc. C 56,0 | H 5,08 | N 11,8 | S 13,6% |
| | Tr. „ 56,2 | „ 5,19 | „ 11,8 | „ 13,6% |

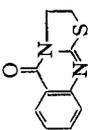
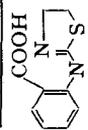
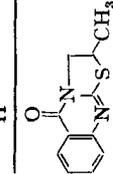
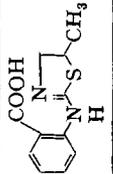
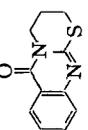
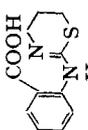
3. Cyclisation des (hydroxyalcoyl)-3-mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinones-4 VI en milieu HCl conc. – 3.1. *Cyclisation de l'hydroxyéthyl-3-mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4* (VI, $R'' = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) en IX. 15,0 g (0,067 mole) de VI, $R'' = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, et 150 ml de HCl conc. sont chauffés 1 h à 100°. Après refroidissement (généralement un produit commence déjà à cristalliser pendant le refroidissement, il s'agit soit de IX soit d'un produit de scission de ce dernier, que nous verrons plus loin et qui est soluble dans NaOH), on alcalinise le tout avec NaOH conc. Il se forme un précipité abondant que l'on filtre, lave à l'eau et sèche sous vide sur P_2O_5 : 12,0 g (87%) de IX, F. 152–154°. Recristallisé dans l'alcool, F. 155–156° (litt. [4]: F. 155–157°). – Spectres de RMN. et IR. voir tableau 3. – Spectre de masse: 206 (5,46), 205 (14,03), 204 (100), 203 (32,8), 202 (5,26), 178 (1,09), 175 (1,65), 171 (3,77), 163 (1,29), 162 (12,4), 149 (1,19), 146 (2,25), 145 (3,37), 144 (10,8), 134 (2,28), 90 (3,72), 89 (1,35), 79 (1,52), 76 (2,08), 75 (1,13), 64 (1,19), 63 (1,49), 50 (1,25).

| | | | | |
|---|--------------|--------|--------|---------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ON}_2\text{S}$ (204) | Calc. C 59,0 | H 3,92 | N 13,7 | S 13,6% |
| | Tr. „ 59,2 | „ 4,00 | „ 13,8 | „ 13,2% |

3.2. *Cyclisation de l'(hydroxy-2-propyl-1)-3-mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4* (VI, $R'' = -\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3$) en XI. 0,236 g (0,001 mole) de VI, $R'' = -\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3$, et 5 ml de HCl conc. sont chauffés 0,5 h à 100°. On refroidit le contenu du ballon (généralement un produit commence à cristalliser, probablement le chlorhydrate de XI et éventuellement un produit de scission de XI, soluble en milieu alcalin – voir plus loin) et alcalinise à froid par NaOH conc. Il se forme un précipité cristallin que l'on filtre, lave avec un peu d'eau glacée et sèche sous vide sur

Tableau 3. Spectres de RMN. et IR. des substances VII, IX, XIIIb, XI, XIVb, XII et XVa

Spectres de RMN. avec le tétraméthylsilane comme référence interne, δ en ppm, J en cps, s = singlet, d = doublet, t = triplet, qui = quintuplet, m = multiplet

| Substance | RMN. | | | | | | IR. | |
|--|---|---|---|--------------------|------------------------------|--|------------------|---------------------------|
| | Solvant | H ₂ C-4 | H ₂ C-5 ou HC-5 | H ₂ C-6 | H aroma- tiques nbr | Autres H | C=O | C=N |
| | δ | J | δ | J | δ | J | cm ⁻¹ | |
|  | n=2 (CD ₃) ₂ SO (VII) | | | | 8 | 7,20 à 7,98 m CH ₂ CH ₂ : 4,94 s ^a ; 2 × NH: 12,55 s ^a | | voir sous 1. (p. 1445) |
|  | (IX) | 4,50 t 7,5 3,45 t 7,5 | 4,43 t 7,5 3,52 t 7,5 | | 4 | 7,25 à 8,20 m | KBr | 1670 1608 |
|  | (XIIIb) | 4,05 t 7,5 2,60 t 7,5 | | | 4 | 7,0 à 8,0 m -COOH: 11,31 s ^a | nujol | 1720 1635 |
|  | (XI) | 4,40 m ^b 4,02 m ^c | 4,40 m ^b 4,01 m ^c | | 4 | 7,25 à 8,25 m CH ₂ : 1,60 d, J = 7,0 | CCl ₄ | 1678 1605 |
|  | (XIVb) | 4,03 d 7,0 3,45 m ^d | | | 4 | 7,0 à 8,0 m -COOH: 11,30 s ^a ; CH ₂ : 1,28 d, J = 7,0 | KBr | 1720 1630 |
|  | (XII) | 4,08 t 5,5 2,25 qui 6,0 3,15 t 6,0 | 4,09 t 5,5 2,27 qui 6,0 3,23 t 6,0 | | 4 | 7,15 à 8,10 m | KBr | 1670 1602 |
|  | (XVb) | 4,23 t 6,5 2,04 qui 6,5 2,65 t 6,5 | 4,01 t 6,5 1,92 qui 6,5 2,47 t 7,0 | | 4 | 7,20 à 8,20 m -COOH: 10,87 s ^a | KBr | 1720 1635 |

a) Singlet élargi. b) m centré à 4,40 (4,17 à 4,63; 1 H de 4,63 à 4,40 et 1 H de 4,40 à 4,17). c) m centré à 4,02 (4,14 à 3,90, six signaux?)
d) m centré à 3,45 (3,30 à 3,60).

P_2O_5 . On obtient 0,213 g (98%) de XI, F. 108–110°. Recristallisé dans l'alcool, F. 108–109°. Spectres de RMN. et IR. voir tableau 3.

| | | | | |
|---------------------|--------------|---------|---------|----------|
| $C_{11}H_{10}ON_2S$ | Calc. C 60,5 | H 4,58 | N 12,8 | S 14,6% |
| (218) | Tr. ,, 60,6 | ,, 4,69 | ,, 13,0 | ,, 14,7% |

3.3. *Cyclisation de l'(hydroxy-3-propyl-1)-3-mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4 (VI, R'' = -CH₂CH₂CH₂OH) en XII.* 3,8 g (0,016 mole) de VI, R'' = -CH₂CH₂CH₂OH, et 60 ml de HCl conc. sont chauffés graduellement à 100° (dissolution), puis maintenus encore à cette température 4 à 5 h. Après refroidissement, on alcalinise avec NaOH conc. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide sur P_2O_5 : 3,05 g (87%) de XII, F. 116°. Recristallisé dans l'alcool, F. 121,5–122° (litt. [5]: F. 112–114°). – Spectres de RMN. et IR. voir tableau 3. – Spectre de masse: 220 (5,52), 219 (13,7), 278 (100), 217 (5,10), 205 (1,49), 204 (4,58), 203 (22,2), 201 (1,42), 163 (1,87), 162 (15,3), 160 (2,32), 147 (1,04), 146 (3,63), 145 (2,22), 144 (3,33), 135 (2,36), 134 (3,95), 130 (2,22), 129 (1,52), 120 (1,14), 119 (2,50), 118 (1,31), 117 (1,70), 116 (1,84), 109 (3,33), 103 (1,07), 102 (1,77), 90 (3,95), 89 (1,04), 77 (1,00), 76 (1,73), 75 (1,04), 73 (1,35), 63 (1,28), 50 (1,00), 45 (1,35), 41 (1,59), 39 (1,36).

| | | | | |
|---------------------|--------------|---------|---------|----------|
| $C_{11}H_{10}ON_2S$ | Calc. C 60,5 | H 4,58 | N 12,8 | S 14,6% |
| (218) | Tr. ,, 60,8 | ,, 4,58 | ,, 13,0 | ,, 14,5% |

4. *Hydrolyse de IX, XI et XII.* – 4.1. *o-Carboxyphénylamino-2-Δ²-thiazoline (XIIIb) par hydrolyse de IX.* – 4.1.1. *Hydrolyse acide.* 5,0 g (0,0246 mole) de IX et 100 ml de HCl 1 N sont chauffés 24 h à reflux. Par refroidissement (une partie du produit précipite déjà à chaud), il se dépose 4,8 g de XIII b qu'on filtre, lave avec un peu d'eau froide et sèche sous vide; F. 194–195°. En chauffant le filtrat 48 h à reflux, il se dépose encore 0,3 g de XIII b, soit au total 5,1 g (94%) de produit. Spectres de RMN. et IR. voir tableau 3. Spectre UV. (alcool): λ_{max} 220,0 et 310,0 nm.

| | | | | |
|-----------------------|--------------|---------|---------|----------|
| $C_{10}H_{10}O_2N_2S$ | Calc. C 54,1 | H 4,50 | N 12,6 | S 14,4% |
| (222) | Tr. ,, 54,2 | ,, 4,55 | ,, 12,8 | ,, 14,4% |

4.1.2. *Hydrolyse alcaline.* 0,100 g (0,00049 mole) de IX et 10 ml de NaOH 1 N sont chauffés 2 h à reflux. On acidule par HCl 2 N, ce qui laisse déposer 0,0915 g (86%) de XIII b, F. 193–194°, identique (F. du mélange 193–195°) au dérivé obtenu par hydrolyse acide.

4.2. *o-Carboxyphénylamino-2-méthyl-5-Δ²-thiazoline (XIVb) par hydrolyse de XI.* – 4.2.1. *Hydrolyse acide.* 0,10 g (0,00045 mole) de XI et 10 ml de HCl 1 N sont chauffés 24 h à reflux. Il se dépose 0,085 g (92%) de XIV b, F. 206–209°. Recristallisé dans l'acétone, F. 207–209°. Spectres de RMN. et IR. voir tableau 3. Spectre UV. (alcool): λ_{max} 220,0 et 310,0 nm.

| | | | | |
|-----------------------|--------------|---------|---------|----------|
| $C_{11}H_{12}O_2N_2S$ | Calc. C 56,0 | H 5,08 | N 11,9 | S 13,6% |
| (236) | Tr. ,, 56,1 | ,, 5,22 | ,, 11,9 | ,, 13,9% |

4.2.2. *Hydrolyse alcaline.* 0,218 g (0,001 mole) de IX et 15 ml de NaOH 1 N sont chauffés 3 h à reflux. On acidule par HCl conc. et filtre le précipité de 0,190 g (80%) de XIV b, F. 206–208°, identique (F. du mélange) au dérivé obtenu par hydrolyse acide.

4.3. *o-Carboxyphénylamino-2-dihydro-Δ²-m-thiazine (XVb) par hydrolyse de XII.* – 4.3.1. *Hydrolyse acide.* 0,20 g (0,0009 mole) de XII et 10 ml de HCl 1 N sont chauffés 24 h à reflux. Il se dépose 0,170 g (92%) de XV, F. 162–164°. Recristallisé dans acétone-eau, F. 163–164°. Spectres de RMN. et IR. voir tableau 3. Spectre UV. (alcool): λ_{max} 220,0 et 310,0 nm.

| | | | | |
|-----------------------|--------------|---------|---------|----------|
| $C_{11}H_{12}O_2N_2S$ | Calc. C 56,0 | H 5,08 | N 11,9 | S 13,6% |
| (236) | Tr. ,, 56,1 | ,, 5,20 | ,, 11,5 | ,, 13,5% |

4.3.2. *Hydrolyse alcaline.* 0,100 g (0,8046 mole) de XII et 10 ml de NaOH 1 N sont chauffés 20 min. à reflux. Il se forme une huile. On acidule le tout par HCl 3 N; il se forme un précipité de XV que l'on filtre, lave avec un peu d'eau et sèche sous vide sur P_2O_5 : 0,059 g (55%), F. 160–162° (F. du mélange avec le produit obtenu par hydrolyse acide: 159–161°).

5. *V et acides aminoalcoylphosphoriques* → VI. – 5.1. *Acide mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-éthylphosphorique-3 (VI, R'' = -CH₂CH₂OPO₃H₂).* Dans un ballon tricol (avec agitateur, réfrigérant à reflux et ampoule à robinet) on dissout 11,2 g (0,08 mole) d'acide colaminéphosphorique dans 500 ml d'eau + 500 ml de dioxanne. On porte le pH à 9 env. par NaOH 2 N et ajoute petit à petit, sous bonne agitation, une solution de 15,2 g (0,08 mole) de V dans le dioxanne, tout en maintenant le pH au voisinage de 9 par addition simultanée de NaOH 2 N. Après adjonction de la totalité de l'isothiocyanate V et de NaOH 2 N (80 ml y compris la quantité initialement

introduite), on agite encore 1 nuit à température ambiante; à la fin de la réaction le pH est de 8 environ. On évapore le tout à sec sous vide, reprend le résidu dans 1 l d'eau, décolore au charbon actif, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Repris par du méthanol anhydre, le résidu laisse déposer 17,9 g (61%) du sel disodique du monoester mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-éthylphosphorique-3.

| | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------|--------|---------------------|
| $C_{10}H_9O_5N_2SPNa_2, H_2O$ | Calc. N 7,7 | S 8,8 | P 8,5% | P.M. 364 |
| | Tr. „ 7,3 | „ 8,9 | „ 8,6% | „ 374 ³⁾ |

Séchée 8 h sous 0,1 Torr. à 60° (ou à 100° sous 15 Torr.), cette substance perd son eau de cristallisation.

| | | | | | | |
|-------------------------|--------------|--------|-------|-------|--------|---------------------|
| $C_{10}H_9O_5N_2SPNa_2$ | Calc. C 34,7 | H 2,62 | N 8,2 | S 9,3 | P 9,0% | P.M. 346 |
| | Tr. „ 34,7 | „ 2,82 | „ 7,8 | „ 9,5 | „ 8,7% | „ 335 ³⁾ |

Nous avons également préparé l'acide libre, en dissolvant 0,86 g (0,0025 mole) du sel disodique dans le minimum d'eau et en acidulant, à froid, par HCl 3N. L'acide cristallise; on filtre rapidement (pour éviter un début d'hydrolyse de cet acide) et lave avec très peu d'eau froide. On sèche le précipité à 40–50° sous vide: 0,40 g (53%), F. 113° (liquide opaque, qui devient transparent et jaune à 180°); il est exempt de P minéral (mixture magnésienne). Spectre IR. (dans KBr): C=O à 1675 et C=N à 1618 cm^{-1} .

| | | | | |
|------------------------|-------------|--------|---------|---------------------|
| $C_{10}H_{11}O_5N_2SP$ | Calc. N 9,3 | S 10,3 | P 10,6% | P.M. 302 |
| | Tr. „ 9,3 | „ 10,7 | „ 10,1% | „ 306 ³⁾ |

5.2. *Acide mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propyl-2-phosphorique)-3* (VI, $R'' = -CH_2-CH(CH_3)-OPO_3H_2$). On procède selon 4.1., à partir de 1,55 g (0,01 mole) d'acide amino-1-propyl-2-phosphorique, de 1,93 g (0,01 mole) de V et de 20 ml de NaOH 1N dans 25 ml d'eau + 25 ml de dioxanne. La réaction terminée (pas de formation de précipité), on évapore le tout à sec sous vide, traite le résidu par de l'éther anhydre et filtre le précipité. On reprend le précipité par du méthanol anhydre, filtre au besoin, évapore le filtrat à sec sous vide et sèche le résidu sous vide sur P_2O_5 : 3,53 g (93%) de mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propyl-2-phosphate disodique)-3.

| | | | | | | |
|--|-------------|-------|--------|-----------|-------|--------|
| $C_{11}H_{11}O_5N_2SPNa_2, H_2O$ (378) | Calc. N 7,4 | S 8,5 | P 8,2% | Tr. N 7,1 | S 8,2 | P 8,2% |
|--|-------------|-------|--------|-----------|-------|--------|

Pour préparer l'acide libre, on procède selon 4.1., à partir de 1,0 g (0,0042 mole) du sel disodique, et recristallise le précipité obtenu dans beaucoup d'acétone. On obtient 0,57 g (68%) de VI, $R'' = -CH_2-CH(CH_3)-OPO_3H_2$, après séchage à 60° sous vide, F. 130–131°.

| | | | | |
|------------------------|-------------|--------|---------|---------------------|
| $C_{11}H_{13}O_5N_2SP$ | Calc. N 8,9 | S 10,1 | P 9,8% | P.M. 316 |
| | Tr. „ 9,5 | „ 10,1 | „ 10,1% | „ 321 ³⁾ |

Lorsqu'on désire obtenir l'acide libre, il n'est pas nécessaire d'isoler d'abord le sel sodique. On reprend le résidu de l'évaporation du mélange réactionnel par le minimum d'eau, filtre et acidule le filtrat par HCl. L'acide libre précipite et on le recristallise comme indiqué plus haut.

5.3. *Acide mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propyl-3-phosphorique)-3* (VI, $R'' = -CH_2CH_2CH_2OPO_3H_2$). On procède selon 5.1., à partir de 1,73 g (0,01 mole) d'acide amino-3-propyl-1-phosphorique $H_2N(CH_2)_3OPO_3H_2, H_2O$, de 1,93 g (0,01 mole) de V et de 10 ml de NaOH 2N dans 40 ml d'eau + 50 ml de dioxanne. Après 5 h d'agitation à température ambiante, on chauffe 0,5 h à 50°. Après refroidissement, on filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu, traité par 50 ml de méthanol anhydre, laisse déposer un précipité de 3,5 g (93%) de mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propyl-3-phosphate disodique)-3 que l'on filtre et sèche à 50°.

| | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|--------|----------|-----------|--------|------------------------|
| $C_{11}H_{11}O_5N_2SPNa_2, H_2O$ | Calc. N 7,4 | P 8,2% | P.M. 378 | Tr. N 7,2 | P 8,2% | P.M. 380 ³⁾ |
|----------------------------------|-------------|--------|----------|-----------|--------|------------------------|

L'acide libre est préparé à partir de son sel disodique comme sous 5.1. et on le recristallise dans l'acétone, F. 149–151°, rdt: 50–60%. Spectre IR. (dans KBr): C=O à 1680 et C=N à 1615 cm^{-1} .

| | | | | |
|------------------------|-------------|--------|--------|---------------------|
| $C_{11}H_{13}O_5N_2SP$ | Calc. N 8,9 | S 10,1 | P 9,8% | P.M. 316 |
| | Tr. „ 8,9 | „ 9,8 | „ 9,6% | „ 313 ³⁾ |

6. *Cyclisation des acides mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-alcoylphosphoriques-3. – 6.1. Cyclisation de l'acide mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-éthylphosphorique-3* (VI, $R'' =$

³⁾ Déterminé par titrage acidimétrique.

$-CH_2CH_2OPO_3H_2$). 1,23 g (0,0034 mole) du sel disodique de VI, $R'' = -CH_2CH_2OPO_3H_2$, et 50 ml de HCl 1 N sont chauffés 4 h à reflux. Après refroidissement, il se forme un précipité cristallin que l'on filtre, lave avec un peu d'eau glacée et recristallise dans l'acétone: 0,200 g (26%) de XIIIb, F. 196°, identique (F. du mélange) au produit obtenu par scission acide ou alcaline de IX (voir sous 4.1.). Le filtrat chlorhydrique est concentré sous vide à 15–20 ml env. et puis alcalinisé par NaOH 3 N env. Le précipité formé est filtré avec un peu d'eau glacée et recristallisé dans l'éthanol: 0,400 g (58%) de IX, F. 155–157°, identique au produit obtenu sous 3.1.

On obtient des résultats analogues lorsqu'on chauffe l'acide libre dans HCl 1 N. Lorsqu'on le chauffe dans l'eau, il se forme également IX qui cristallise par refroidissement.

6.2. *Cyclisation de l'acide mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propyl-2-phosphorique)-3* (VI, $R'' = -CH_2-CH(CH_3)-OPO_3H_2$). 0,316 g (0,001 mole) de VI, $R'' = -CH_2-CH(CH_3)-OPO_3H_2$ et 20 ml de HCl 1 N sont chauffés 2 h. à reflux. Après refroidissement (pas de précipité), on alcalinise par NaOH conc., filtre le précipité formé, le lave avec un peu d'eau glacée et le recristallise dans l'éthanol: 0,130 g (60%) de XI, F. 108–109°, identique (F. du mélange) au produit obtenu sous 3.2. Le filtrat est concentré sous vide et acidulé par HCl 3 N env., laisse déposer 0,018 g (8%) de XIVb, identique (F. du mélange) au dérivé obtenu par scission acide ou alcaline de XI (voir sous 4.2.).

6.3. *Cyclisation de l'acide mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propyl-3-phosphorique)-3* (VI, $R'' = -CH_2CH_2CH_2OPO_3H_2$). 0,632 g (0,02 mole) de VI, $R'' = -CH_2CH_2CH_2OPO_3H_2$ et 20 ml de HCl 1 N sont chauffés 1,25 h à reflux. Il se forme un précipité cristallin, que l'on filtre, lave à l'eau et cristallise dans un mélange acétone-eau: 0,130 g de XVb, F. 163–164°, identique au produit obtenu par scission acide ou alcaline de XII (voir sous 4.3.). Le filtrat chlorhydrique est alcalinisé par NaOH conc. On filtre le précipité formé, le lave avec un peu d'eau et le recristallise dans l'éthanol: 0,230 g (43%) de XII, F. 115–117°, identique (F. du mélange) au produit obtenu sous 3.3.

7. *V et acides aminoalcoylsulfuriques.* – 7.1. *V et acide colaminesulfurique* \rightarrow IX. On dissout 0,705 g (0,005 mole) d'acide colaminesulfurique $H_2N(CH_2)_2OSO_3H$ dans 20 ml d'eau, porte le pH à 9 env. par NaOH 1 N et ajoute 20 ml de dioxanne. Ensuite, on introduit petit à petit et sous bonne agitation, une solution de 0,97 g (0,005 mole) d'isothiocyanate V dans 20 ml de dioxanne. On maintient le pH à 9 par addition simultanée de NaOH 1 N presque à concurrence de 10 ml de NaOH 1 N (y compris la quantité initialement introduite) au total. Après 7 h d'agitation à température ambiante, on évapore le tout à sec sous vide. On reprend le résidu à l'eau, alcalinise, filtre le précipité, le lave avec un peu d'eau et le cristallise dans un mélange éthanol-eau. On obtient 0,700 g (69%) de IX, F. 155–156°, identique (F. du mélange) au produit obtenu sous 3.1.

7.2. *V et acide amino-1-propyl-2-sulfurique* \rightarrow VI, $R'' = -CH_2CH(CH_3)OSO_3H$. On dissout 1,55 g (0,01 mole) d'acide amino-1-propyl-2-sulfurique dans 30–50 ml d'eau, porte le pH à 9 env. par NaOH 1 N et ajoute 20 ml de dioxanne. Ensuite, on introduit petit à petit et sous bonne agitation une solution de 1,93 g (0,01 mole) de V dans 20–30 ml de dioxanne. On maintient le pH à 9 par addition simultanée de NaOH 1 N jusqu'à concurrence de 10 ml au total (y compris la quantité initialement introduite). On continue 1 nuit l'agitation à température ambiante, filtre au besoin et évapore le tout à sec sous vide. On dissout le résidu dans H_2O , décolore la solution au charbon actif, filtre et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu est séché sous vide sur P_2O_5 : 3,0 g (84%) de mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propyl-2-sulfate de Na)-3.

| | | | | |
|---------------------------------|--------------|--------|-------|---------|
| $C_{11}H_{11}O_5N_2S_2Na, H_2O$ | Calc. C 37,0 | H 3,68 | N 7,5 | S 17,9% |
| (356) | Tr. „ 36,7 | „ 3,77 | „ 7,5 | „ 17,7% |

7.3. *V et acide amino-3-propyl-1-sulfurique* \rightarrow VI, $R'' = -CH_2CH_2CH_2OSO_3H$. On procède comme sous 2.1., à partir de 1,55 g (0,01 mole) d'acide amino-3-propyl-1-sulfurique, de 1,93 g (0,01 mole) de V et de 10 ml de NaOH 1 N en milieu aquo-dioxannique (30 ml H_2O + 30 ml dioxanne). Le résidu de l'évaporation du filtrat du mélange réactionnel est repris par du méthanol anhydre, la solution méthanolique est décolorée au charbon actif, filtrée et évaporée à sec sous vide. Le résidu, traité par 50 ml d'acétone bouillant, laisse déposer 2,6 g (77%) de mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propyl-3-sulfate de Na)-3.

| | | | | |
|---------------------------|--------------|--------|-------|---------|
| $C_{11}H_{11}O_5N_2S_2Na$ | Calc. C 39,1 | H 3,26 | N 8,3 | S 18,9% |
| (338) | Tr. „ 39,1 | „ 3,26 | „ 8,6 | „ 18,3% |

8. Cyclisation des acides mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propylsulfuriques)-3.

8.1. Cyclisation de l'acide mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propyl-2-sulfurique)-3 (VI, $R'' = -CH_2-CH(CH_3)-OSO_3H$). – 8.1.1. En milieu acide. 1,0 g (0,003 mole) du sel sodique de VI, $R'' = -CH_2-CH(CH_3)-OSO_3H$, et 50 ml de HCl 1 N sont chauffés 4 h à reflux. Après refroidissement, on filtre le précipité formé, le lave avec un peu d'eau, le recristallise dans l'acétone (ou l'éthanol) et le sèche sous vide sur P_2O_5 : 0,200 g (29%) de XIVb, F. 207–208°, identique (F. du mélange) au produit obtenu par hydrolyse acide ou alcaline de XI (voir sous 4.2.).

Le filtrat chlorhydrique est concentré à 15–20 ml sous vide et alcalinisé par NaOH conc. Il se forme un précipité que l'on filtre, lave à l'eau et cristallise dans l'éthanol: 0,450 g (70%) de XI, F. 108–109°, identique (F. du mélange) au produit obtenu sous 3.2.

8.1.2. En milieu alcalin. 0,338 g (0,001 mole) du sel sodique précédent et 10 ml de NaOH 1 N sont chauffés 2,5 h à reflux. Il se forme une huile qui cristallise par refroidissement, que l'on filtre et lave avec un peu d'eau: 0,034 g (16%) de XI, F. 105–107°, identique au produit obtenu sous 3.2. (F. du mélange).

Le filtrat est acidulé par HCl 3 N env., on filtre le précipité, le lave avec un peu d'eau et le sèche sous vide sur P_2O_5 : 0,130 g (56%) de XIVb, F. 203–205°, identique (F. du mélange) au produit obtenu par hydrolyse acide ou alcaline de XI (voir sous 4.2.).

8.2. Cyclisation de l'acide mercapto-2-dihydro-3,4-quinazolinone-4-(propyl-3-sulfurique)-3 (VI, $R'' = -CH_2CH_2CH_2OSO_3H$). – 8.2.1. En milieu acide. 0,338 g (0,001 mole) du sel sodique de VI, $R'' = -CH_2CH_2CH_2OSO_3H$, et 20 ml de HCl 1 N sont chauffés 3,5 h à reflux. Après refroidissement, on filtre le précipité, le lave avec un peu d'eau et le sèche sous vide sur P_2O_5 : 0,160 g (68%) de XVb, F. 162–164°, identique (F. du mélange) au produit obtenu par scission acide ou alcaline de XII (voir sous 4.3.). Le filtrat est alcalinisé par NaOH conc. On filtre le précipité formé, le lave avec un peu d'eau et le sèche sous vide sur P_2O_5 : 0,050 g (23%) de XII, F. 113–116°, identique (F. du mélange) au produit obtenu sous 3.3.

8.2.2. En milieu alcalin. 0,100 g (0,0003 mole) du sel sodique précédent et 10 ml de NaOH 1 N sont chauffés 2 h à reflux. Après refroidissement, on acidule par HCl 3 à 4 N, filtre le précipité formé, le lave avec un peu d'eau et le sèche sous vide sur P_2O_5 : 0,033 g (47%) de XVb, F. 160°, identique (F. du mélange) au produit obtenu par hydrolyse acide ou alcaline de XII (voir sous 4.3.).

9. *N*-(*o*-méthoxycarbonylphényl)-*N'*-phényl-*N'*-(Δ^2 -thiazolinylo-2)-thio-urée (XVII). 1,93 g (0,01 mole) d'isothiocyanate V, 1,78 g (0,01 mole) de phénylamino-2- Δ^2 -thiazoline sont chauffés 5 h à reflux dans 50 ml de dioxanne. Après refroidissement, on évapore la solution dioxannique à sec sous vide et reprend le résidu par de l'éther anhydre. Il se forme un précipité de 2,9 g (78%) de XVII, F. 109°. Recristallisé dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole, F. 110–111°. Spectre IR. (dans KBr): CO à 1720 et C=N à 1630 cm^{-1} .

| | | | | |
|-------------------------|--------------|--------|--------|---------|
| $C_{18}H_{17}O_2N_3S_2$ | Calc. C 58,2 | H 4,62 | N 11,3 | S 17,2% |
| (371) | Tr. „ 58,5 | „ 4,74 | „ 11,2 | „ 17,6% |

Scission acide: 0,20 g de XVII et 10 ml de HCl conc. sont chauffés 1 nuit à reflux. Après refroidissement, on alcalinise par NaOH conc., filtre le précipité et le cristallise dans l'éthanol. On obtient 0,090 g de phénylamino-2- Δ^2 -thiazoline, F. 155–157°, identique (F. du mélange) au produit de départ.

Les auteurs remercient sincèrement la CIBA SOCIETE ANONYME à Bâle, de l'aide accordée pour ce travail. Ils sont redevables à la Maison FIRMENICH & CIE, Genève, des spectres de RMN. et à Monsieur le Dr. A. BUCHS, Centre de Spectroscopie de masse de l'Université de Genève, des spectres de masse.

SUMMARY

o-Methoxycarbonyl-phenylisothiocyanate V and primary alkylamines ($R''-NH_2$) reacted in the appropriate medium yield the corresponding 2-mercapto-3-alkyl-3,4-dihydro-quinazolinone-4 derivatives VI (the $-NH_2$ group is thiocarbamoylated by the $-N=C=S$ group and then acylated in an intramolecular reaction by the $-COOCH_3$ group with elimination of CH_3OH).

When $R'' = -CH_2CH_2OH$ or $-OPO_3H_2$, the corresponding derivatives VI undergo ring closure respectively in strong or dilute ($\sim 1N$) acid medium with elimination of

H₂O or H₃PO₄, yielding on alkalization the thiazolidino derivative IX. When R'' = -CH₂CH₂OSO₃H, ring closure occurs already during thiocarbamylation in slightly alkaline medium, therefore the thiazolidino derivative IX is obtained in one step from equimolecular quantities of V and aminoethyl-sulfuric monoester, and 2 NaOH (in water-dioxane). When R'' = -CH₂-CH(CH₃)-OH, -CH₂-CH(CH₃)-OPO₃H₂ or -CH₂CH(CH₃)-OSO₃Na, the corresponding derivatives VI undergo ring closure in respectively concentrated or dilute (~ 1 N) acid medium, yielding on alkalization the 5-methylthiazolidino derivative XI.

When R'' = -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OPO₃H₂ or -CH₂CH₂CH₂OSO₃Na, the corresponding VI derivatives also undergo ring closure in concentrated (-OH) or dilute (~ 1 N) acid medium, yielding on alkalization the tetrahydrothiazino derivative XII.

The lactam function of IX, XI and XII is easily hydrolyzed in alkaline or acid medium, yielding respectively: 2-(*o*-carboxyphenylamino)-Δ²-thiazoline (XIIIb), 2-(*o*-carboxyphenylamino)-5-methyl-Δ²-thiazoline (XIVb) and 2-(*o*-carboxyphenylamino)-dihydro-Δ²-*m*-thiazine (XVb).

The diamines H₂N-(CH₂)_n-NH₂, reacted with 2 molecules of the isothiocyanate V, yield the corresponding di(3,4-dihydroquinazolinic) derivatives VII.

V and 2-phenylamino-Δ²-thiazoline give the corresponding thiocarbamylation derivative XVII, which heated with conc. HCl regenerates the starting 2-phenylamino-Δ²-thiazoline.

The structure of the above compounds has been established by NMR., IR., and occasionally mass spectroscopy.

Laboratoires de Chimie Organique
de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LXXIV^e Communication; *Helv.* 50, 1154 (1967).
- [2] E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, S. JACCARD, H. JINDRA, G. WEBER, G. WYSS & J. RABINOWITZ, *Helv.* 49, 807 (1966).
- [3] E. CHERBULIEZ, H. JINDRA & J. RABINOWITZ, *Helv.* 49, 1951 (1966); E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, O. ESPEJO, S. JACCARD, H. JINDRA & J. RABINOWITZ, *Helv.* 49, 2408 (1966); E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, O. ESPEJO, H. JINDRA, B. WILLHALM & J. RABINOWITZ, *Helv.* 50, 331 (1967).
- [4] J. C. HOWARD G. KLEIN, *J. org. Chemistry* 27, 3701 (1962).
- [5] S. L. MUKERJEE, S. SOMASEKHARA & P. R. MANKRAD, *Indian J. Chemistry* 1, 446 (1963).
- [6] H. NAJER, R. GIUDICELLI & J. MENIN, *Bull. Soc. chim. France* 7, 2120 (1965).
- [7] E. CHERBULIEZ, A. BUCHS, J. MARSZALEK & J. RABINOWITZ, *Helv.* 48, 1414 (1965).
- [8] E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 41, 1168 (1958); E. CHERBULIEZ, C. CHAPALAY, S. L. COLAK-ANTIĆ, J. MARSZALEK, L. VALLET & J. RABINOWITZ, *Helv.* 47, 2106 (1964).
- [9] H. SINGH & K. S. NARANG, *J. Indian chem. Soc.* 40, 545 (1963).