

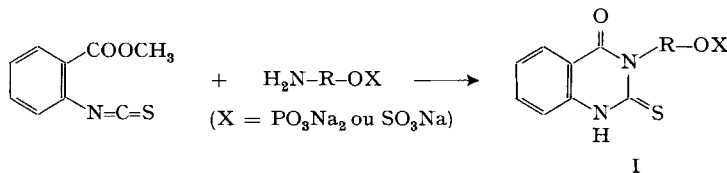
208. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXXVI [1]

Sur la réaction de l'isocyanate d'*o*-méthoxycarbonyl-phényle avec quelques acides amino(ou hydrazino) alcoyl-orthophos- phoriques et -sulfuriques

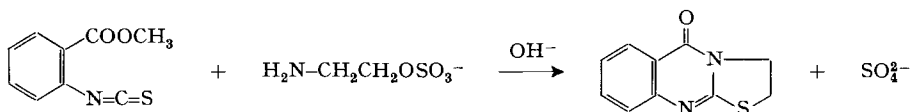
par **Emile Cherbullez, O. Espejo, H. Jindra et J. Rabinowitz**¹⁾

(5 VIII 67)

La réaction entre *isothiocyanate* d'*o*-méthoxycarbonyl-phényle et acides aminoalcoyl-orthophosphoriques et -sulfuriques à fonction amino primaire conduit à des tétrahydro-1,2,3,4-thiono-2-quinazolinones-4 (I)²⁾:



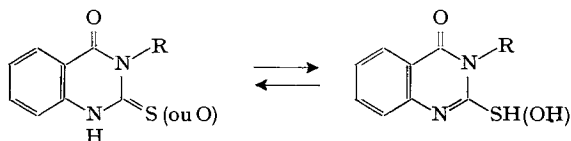
L'acide colaminesulfurique constitue un cas particulier parce qu'ici la thiocarbamylation du groupe NH_2 et son acylation intramoléculaire sont suivies, dans le milieu de thiocarbamylation même, d'une alcoylation intramoléculaire créant un nouveau cycle (qui cette fois est thiazolidinique) avec élimination d'ion sulfate [1]:



Dans la présente note nous examinerons le comportement de l'*isocyanate* correspondant, soit l'isocyanate d'*o*-méthoxycarbonyl-phényle (II), avec trois acides aminoalcoyl-phosphoriques et -sulfurique ainsi qu'avec l'acide hydrazinoéthyl-sulfurique.

¹⁾ Adresse actuelle: Chemical Evolution Branch, Ames Research Center, National Aeronautics and Space Administration, Moffet Field, Calif. 94035.

²⁾ Nous écrirons les formules des dérivés thiono(ou oxo)-2-quinazoliniques systématiquement sous la forme cétonique, sans vouloir par là préjuger l'état d'équilibre entre cette forme et la forme énolique:



En ce qui concerne le cas des dérivés soufrés, v. [1].

Tableau 1. *Tétrahydroquinazolinédiones IV obtenues par réaction entre acides amino(ou hydrazino)-alcoyl-phosphoriques et -sulfuriques III et isocyanate d'o-méthoxycarbonylphényle (II)*

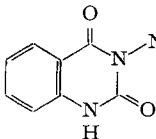
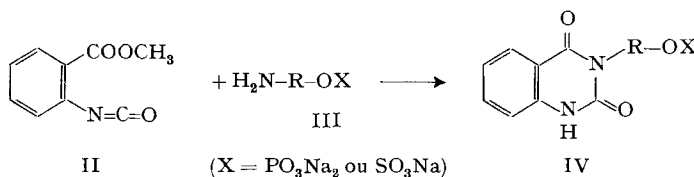
Produits de départ				Produit obtenu				
Monoester III				 R X n g rdt				
Formule	g (mole)	Isocyanate II g (mole)	NaOH 2N ml					
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPO}_3\text{H}_2$	1,41 (0,01)	1,77 (0,01)	10	CH_2CH_2	PO_3Na_2	2	3,0	82
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OPO}_3\text{H}_2, \text{H}_2\text{O}$	6,9 (0,04)	7,08 (0,04)	40	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	PO_3Na_2	2	13,0	86
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$	1,41 (0,01)	1,77 (0,01)	5	CH_2CH_2	SO_3Na	0	2,25	73
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}, 2\text{H}_2\text{O}$	1,92 (0,01)	1,77 (0,01)	5	$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2$	SO_3Na	5	3,35	81

Tableau 2. *Analyses des tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinédione-2,4-alcoyl(ou aminoalcoyl)-phosphates ou -sulfates IV du tableau 1*

Tétrahydroquinazolinédione IV			Formule brute	P.M.	$C_{\text{calc.}}$	$C_{\text{tr.}}$	$H_{\text{calc.}}$	$H_{\text{tr.}}$	$N_{\text{calc.}}$	$N_{\text{tr.}}$	$P_{\text{calc.}}$	$P_{\text{tr.}}$	$S_{\text{calc.}}$	$S_{\text{tr.}}$
R	X	n			%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
CH_2CH_2	PO_3Na_2	2	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_6\text{N}_2\text{PNa}_2, 2\text{H}_2\text{O}$	366	32,8	33,4	3,57	3,73	7,7	7,6	8,5	8,8		
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	PO_3Na_2	2	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}_2\text{PNa}_2, 2\text{H}_2\text{O}$	380					7,4	7,3	8,2	8,3		
CH_2CH_2	SO_3Na	0	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_6\text{N}_2\text{SNa}$	308	39,0	38,8	3,25	3,13	9,1	9,0			10,4	10,6
$\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2$	SO_3Na	5	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_3\text{SNa}, 5\text{H}_2\text{O}$	413					10,2	10,0			7,7	7,6

La réaction entre cet isocyanate II et les quatre monoesters III étudiés conduit à des tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinédiones-2,4 (IV)²:



et ceci également dans le cas de l'acide colamine-sulfurique (III, $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{X} = \text{SO}_3\text{H}$) car l'oxygène étant moins nucléophile que le soufre, l'attaque du doublet libre du O sur le C porteur de la liaison ester sulfurique ne se produit pas dans le milieu de la carbamylation, et on isole la tétrahydroquinazolinédione correspondante IV (avec $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$ et $\text{X} = \text{SO}_3\text{Na}$). En partant de l'acide hydrazinoéthyl-sulfurique, on obtient l'acide tétrahydro-1,2,3,4-quinazolinédione-2,4-(aminoéthyl-sulfurique)-3 (IV, $\text{R} = -\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{X} = \text{SO}_3\text{H}$).

Quant aux *produits de départ*, l'isocyanate d'o-méthoxycarbonyl-phényle a été soit obtenu auprès de la CIBA SOCIETE ANONYME soit préparé par nous selon le procédé classique à partir d'antranilate de méthyle et de phosgène.

Les acides aminoalcoyl-orthophosphoriques (deux) et -sulfurique (un seul) mis en œuvre ont déjà été décrits [2]. Il s'agit des acides colaminephosphorique, β -amino-propylphosphorique et colaminesulfurique.

L'acide hydrazinoéthyl-sulfurique a déjà été décrit dans un brevet (HORVITZ [3]) comme produit intermédiaire pour la synthèse de l'amino-1-aziridine. HORVITZ le fabrique en deux étapes, sans le purifier: préparation d'hydrogénosulfate d'hydrazino-éthanol, qu'on recristallise et qu'on chauffe ensuite à 110° sous vide (ce produit sert brut à la fabrication de l'amino-aziridine). Nous obtenons l'acide hydrazinoéthyl-sulfurique d'emblée très pur, sans isolement ni purification d'un produit intermédiaire, en procédant comme pour la préparation des acides aminoalcoyl-sulfuriques: on mélange des quantités équimoléculaires d'hydrazinoéthanol et d'acide sulfurique à 96% et chauffe la masse sous vide.

Partie expérimentale³⁾

1. *Acide hydrazinoéthyl-sulfurique* $H_2N-NHCH_2CH_2OSO_3H$. Dans un ballon contenant 44,0 g (0,55 mole) d'hydrazinoéthanol à 95% (produit commercial) et plongeant dans un bain froid (glace + sel), on ajoute goutte à goutte et sous bonne agitation 56,0 g (0,55 mole) d'acide sulfurique à 96%. L'addition terminée, on plonge le ballon dans un bain dont on élève graduellement la température à 70°. On y fait progressivement le vide (trompe à eau) et augmente la température à 90–95°. Après 3 h, on abaisse le vide à 2–4 Torr (pompe à huile) et maintient ce vide toujours à la même température pendant une nuit. Après refroidissement, on dissout la masse dans 100 ml d'eau bouillante, ajoute du charbon actif et filtre à chaud. On ajoute au filtrat de l'acétone; il se sépare une huile jaune. On décante la solution aquo-acétonique et traite le dépôt huileux plusieurs fois à l'acétone en décantant chaque fois. On ajoute enfin à l'huile de l'acétone et 50 ml d'éthanol; il se forme alors un précipité qu'on filtre, lave à l'acétone et sèche sous vide sur P_2O_5 : 58,3 g de monoester, F. 146–148°; après recristallisation dans le méthanol, F. 152–153°. Le filtrat est évaporé à sec sous vide, et le résidu, recristallisé dans du méthanol, ce qui donne encore 16,8 g de produit, soit au total 75,1 g (72% de la théorie). Une prise, cristallisée plusieurs fois dans le méthanol, voit son F. monter à 161–162°. Ce produit ne donne pratiquement pas de précipité avec le chlorure de baryum (pratiquement pas d'ion sulfate); il cristallise avec 2 mol. d'eau.

$C_2H_8O_4N_2S, 2H_2O$	Calc.	C 12,6	H 6,24	N 14,6	S 16,7%
(192)	Tr.	„ 12,8	„ 6,26	„ 14,5	„ 16,9%

2. *Réaction de l'isocyanate d'o-méthoxycarbonyl-phényle (II) avec les acides amino(hydrazino)-alcoyl-phosphoriques et -sulfuriques*. Dans un ballon tricol avec agitateur mécanique, ampoule à robinet et réfrigérant à reflux, on introduit 0,01 à 0,04 mole de monoester phosphorique ou sulfurique dissous dans 20 à 60 ml d'eau et 20 à 60 ml de dioxanne. On plonge le ballon dans de l'eau glacée et ajoute NaOH 2N jusqu'à pH 9–9,5 environ. On introduit alors goutte à goutte et sous bonne agitation 0,01 à 0,04 mole de l'isocyanate II (F. 48–49°, Eb. 121–122°/10 Torr) dans 20 à 40 ml de dioxanne, tout en maintenant le pH à 9–9,5 par addition simultanée de NaOH 2N jusqu'à concurrence au total de 10 à 40 ml pour les monoesters phosphoriques (15 à 60 ml dans le cas de l'acide aminopropylphosphorique) et de 5 à 20 ml pour les monoesters sulfuriques. Après addition de la totalité de l'isocyanate et du NaOH 2N, on continue l'agitation encore 3 à 4 h (au bout de ce laps de temps, la fonction amino ou hydrazino est totalement carbamylée). A la fin de la réaction, la solution a un pH de 8 environ dans le cas des monoesters phosphoriques et de 7 environ dans celui des monoesters sulfuriques. On filtre au besoin et évapore le filtrat à sec sous vide. Le résidu est dissous dans du méthanol (on filtre au besoin) et évapore la solution méthanolique à sec sous vide.

³⁾ Les microdosages de C et de H ont été effectués par M. le Dr K. EDER, laboratoire de micro-analyse, Ecole de Chimie, Université de Genève. – Les F. (non corrigés) ont été déterminés en tube capillaire.

On répète cette opération jusqu'à ce que le résidu soit devenu pulvérulent; on le traite alors à l'éther anhydre pour éliminer l'isocyanate qui n'aurait pas réagi. On obtient ainsi les sels sodiques resp. des acides tétrahydro-1, 2, 3, 4-quinazoline-dione-2, 4-alcoylphosphoriques (ou sulfurique)-3 et de l'acide tétrahydro-1, 2, 3, 4-quinazoline-dione-2, 4-aminoéthylsulfurique-3, avec des rendements de 73 à 86%.

Les monoesters mis en œuvre, les produits obtenus et les rendements figurent dans le tableau 1; les résultats analytiques sont consignés dans le tableau 2.

Dans le cas du *tétrahydro-1, 2, 3, 4-quinazoline-dione-2, 4-éthylphosphate-3 disodique*, nous avons pu isoler également l'*acide libre*: on dissout 0,75 g de sel disodique dans le minimum d'eau et ajoute goutte à goutte un peu plus de 2 équ. de HCl 2N. L'acide précipite; on filtre, lave à l'eau froide et sèche sous vide: 0,35 g de produit pur, F. 180-182°.

$C_{10}H_{11}O_6N_2P$	Calc. C 41,9	H 3,87	N 9,8	P 10,8%	p. mol. 286
	Tr. „ 42,0	„ 4,00	„ 9,9	„ 11,0%	„ 280 (titrage)

Les auteurs remercient sincèrement la CIBA SOCIETE ANONYME à Bâle, de l'aide accordée pour ce travail.

SUMMARY

o-Methoxycarbonyl-phenyl isocyanate reacts with mono-aminoalkyl orthophosphoric and sulfuric acids to yield the corresponding 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazoline-2, 4-dione-3-ethyl phosphoric (or sulfuric) monoesters which are isolated as sodium salts. 1, 2, 3, 4-Tetrahydroquinazoline-2, 4-dione-3-ethyl phosphoric acid has been isolated by adding hydrochloric acid to an aqueous solution of its sodium salt.

The preparation of hydrazinoethyl sulfuric acid from equimolecular amounts of hydrazinoethanol and sulfuric acid is described. Reacted with the above isocyanate, this monoester yields 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazoline-2, 4-dione-3-aminoethyl sulfuric acid which is equally isolated as sodium salt.

Laboratoire de chimie organique
de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LXXV^e communication: E. CHERBULIEZ, B. WILLHALM, O. ESPEJO, S. JACCARD & J. RABINOWITZ, *Helv.* 50, 1440 (1967).
 [2] E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, *Helv.* 47, 1168 (1958); E. CHERBULIEZ, C. CHAPALAY, S. ČOLAK-ANTIĆ, J. MARZALEK, L. VALLET & J. RABINOWITZ, *Helv.* 47, 2106 (1964).
 [3] D. HORVITZ, US Patent 3 210 396 du 5 octobre 1965.