

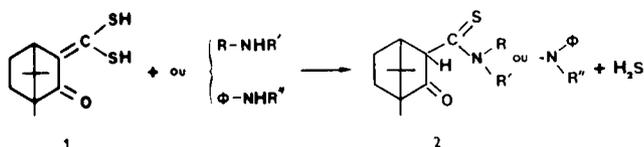
Synthèse d'hétérocycles dérivés du (+)-camphre

Serge Seube, Anne-Marie Lamazouère et Jean Sotiropoulos
 Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Université Paul Sabatier,
 118, Route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex, France
 Reçu le 8 Juillet 1976

Les diamines agissent, suivant les conditions expérimentales, sur le dimercaptométhylène-3 camphre avec formation, soit d'un bis-oxothioamide, soit d'un hétérocycle par l'intermédiaire d'un oxoaminothioamide. De même, les diamines réagissent sur les β -oxothioamides pour conduire, par un mécanisme similaire où une transamination intervient, aux mêmes hétérocycles dans lesquels le groupement carbonyle du camphre est conservé. Par contre, l'hydrazine avec les mêmes dérivés du camphre donne des thioxo, alcoylamino ou arylamino indazoles. Cette hétérocyclisation se fait alors aux dépens du carbonyle du camphre.

J. Heterocyclic Chem., 15, 343 (1978)

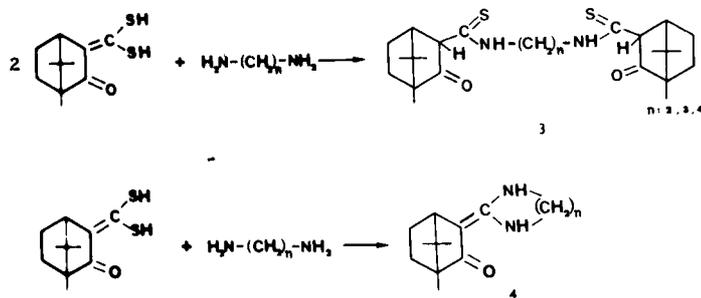
Le dimercaptométhylène-3 camphre (1), obtenu par action du sulfure de carbone sur le camphre sodé, constitue le produit de base pour la préparation de β -oxothioamides (2)



Cette action des amines ainsi que quelques propriétés des β -oxothioamides (alcoylation, transamination) ont fait l'objet de travaux exposés précédemment (1,2,3). Nous examinons ici plus particulièrement l'action de diamines, aminoalcool et hydrazine sur le dimercaptométhylène-3 camphre et les β -oxothioamides.

Action des diamines sur le dimercaptométhylène-3 camphre.

Suivant les conditions expérimentales, on obtient soit uniquement un composé hétérocyclique 4 en opérant à chaud, soit un mélange d'hétérocycle 4 et de bis-oxothioamide 3 si l'on opère à froid; ce dernier isolé mais difficile à purifier a été identifié par spectrographie ir (ν C=O: 1725 cm^{-1} , ν NH: 3300 cm^{-1} , ν N-C=S: $1390\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$) et rmn où la présence de deux noyaux de camphre par groupe $-NH-(CH_2)_n-NH-$ est manifeste. On peut, en



outre, remarquer l'abaissement de la bande cétonique par rapport à celle du camphre (1740 cm^{-1}) qui, par la liaison hydrogène qu'elle suggère, permet d'identifier la configuration de ces produits à celle de plusieurs autres β -oxothioamides déjà étudiés (4,5). Les analyses des

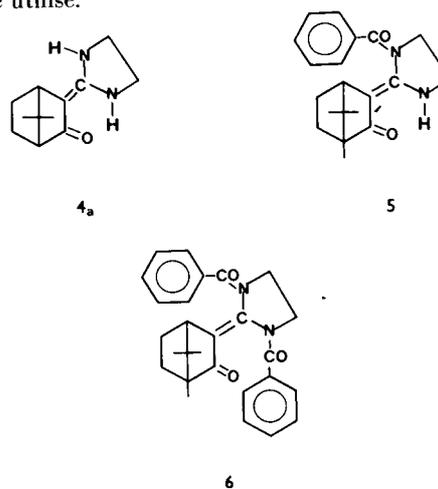
hétérocycles obtenus sont en accord avec la formule proposée (en particulier, absence de soufre). Les spectres rmn montrent les comportements différents (δ ppm: 5,8 et 7,4) des deux protons NH placés dans des environnements différents.

Dans les spectres ir, on observe, d'une part, une bande vers 3500 cm^{-1} due au groupement NH non associé et une bande large entre 3400 et 3150 cm^{-1} due au groupement NH associé, d'autre part, deux bandes dues aux vibrations C=O et C=C conjuguées respectivement situées vers 1640 et 1550 cm^{-1} . Notons l'abaissement exceptionnel de la bande ν C=O dû, à la fois à la conjugaison possible dans le

système $O=C-C=C \begin{array}{l} \diagup N \\ \diagdown N \end{array}$ et à la liaison hydrogène intra-

moléculaire avec le NH situé en cis du carbonyle.

Pour faire la part de chacun de ces deux effets, nous avons procédé à une benzoylation. Par action du chlorure de benzoyle sur le composé hétérocyclique 4a, en présence de bicarbonate de sodium, on obtient le dérivé monobenzoylé ou dibenzoylé selon la quantité de chlorure de benzoyle utilisé.



Dans le dérivé dibenzoylé 6, la fréquence ν C=O atteint 1725 cm^{-1} ; la liaison hydrogène ayant disparu, il ne reste plus que l'effet de conjugaison lui-même amoindri;

a) par une délocalisation du doublet libre de l'atome d'azote vers le groupement benzoylé,

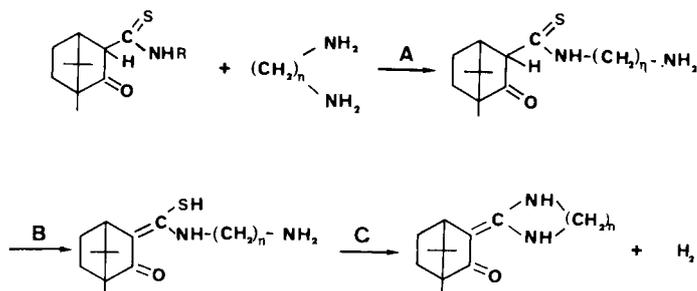
b) par une éventuelle torsion de la double liaison à cause de l'encombrement.

Dans le dérivé monobenzoylé, le groupement benzoylé semble être fixé sur l'atome d'azote en trans par rapport au carbonyle. En effet, la bande ν NH à 3500 cm^{-1} correspondant au vibreur NH libre a disparu et la bande large associée subsiste. On observe toutefois, une remontée de ν C=O de 1640 cm^{-1} (1) à 1710 cm^{-1} (5) qui s'explique aisément si l'on admet que le doublet de l'azote lié au groupement benzoylé cesse ici de participer à la conjugaison. Ceci montre également que l'abaissement exceptionnel de ν C=O dans le composé initial 4 n'est que très partiellement dû à la liaison hydrogène mais plutôt à la délocalisation des doublets libres des deux atomes d'azote vers le système conjugué.

Action des diamines sur les β -oxothioamides (2).

Les mêmes diamines réagissent directement sur les β -oxothioamides (2) pour conduire aux mêmes hétérocycles 4. La formation de ceux-ci implique une transamination intermédiaire comparable à celle déjà signalée dans un précédent mémoire (3). (Schéma 1).

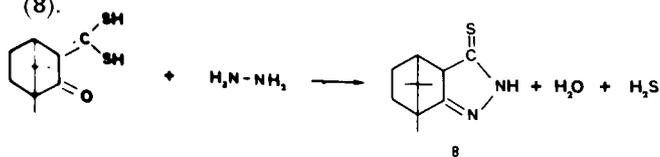
Schéma 1



Un mécanisme similaire peut être proposé pour expliquer la formation de l'hétérocycle 4 lors de l'action d'une diamine sur le dimercaptométhylène-3 camphre. En effet, la préparation de l'hétérocycle que nous avons pu réaliser à partir du bis-oxothioamide (3) et d'un excès de diamine peut être expliquée par la formation intermédiaire de 7 suivie des étapes B et C.

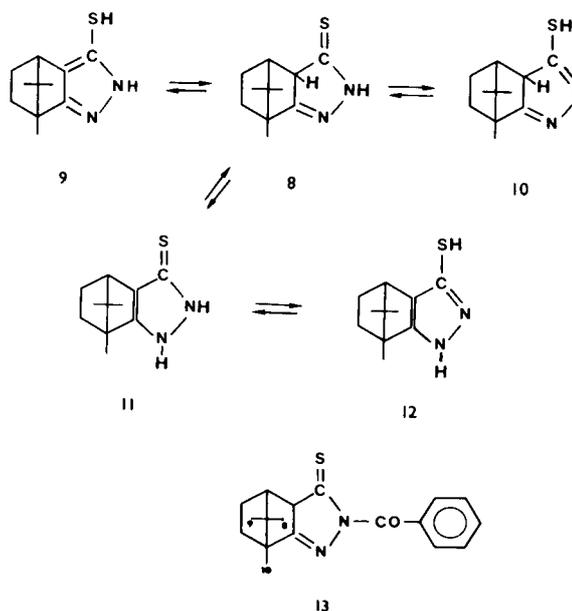
Action de l'hydrazine sur le dimercaptométhylène-3 camphre.

Elle conduit à un dérivé de l'indazole, l'isopropano-4,7 méthyl-7 thioxo-3[hexahydro-3,3a,4,5,6,7 2H indazole] (8).



Plusieurs formes tautomères peuvent être envisagées qui dérivent toutes soit de 8, soit de 11 par énethiolisation (Schéma 2).

Schéma 2



La présence en rmn d'un seul proton NH (δ ppm:10,5) exclut les formes tautomères 10 et 11 tandis que la présence d'une bande ν N-C=S à 1400 cm^{-1} montre l'existence de la forme tautomère 8. On observe, en outre, une bande fine à 3490 cm^{-1} ainsi qu'une bande large entre 3100 et 3400 cm^{-1} , respectivement attribuables au groupement NH libre et NH associé.

De plus, l'absence de la bande ν SH prouve que cette molécule n'a pas normalement tendance à l'énethiolisation.

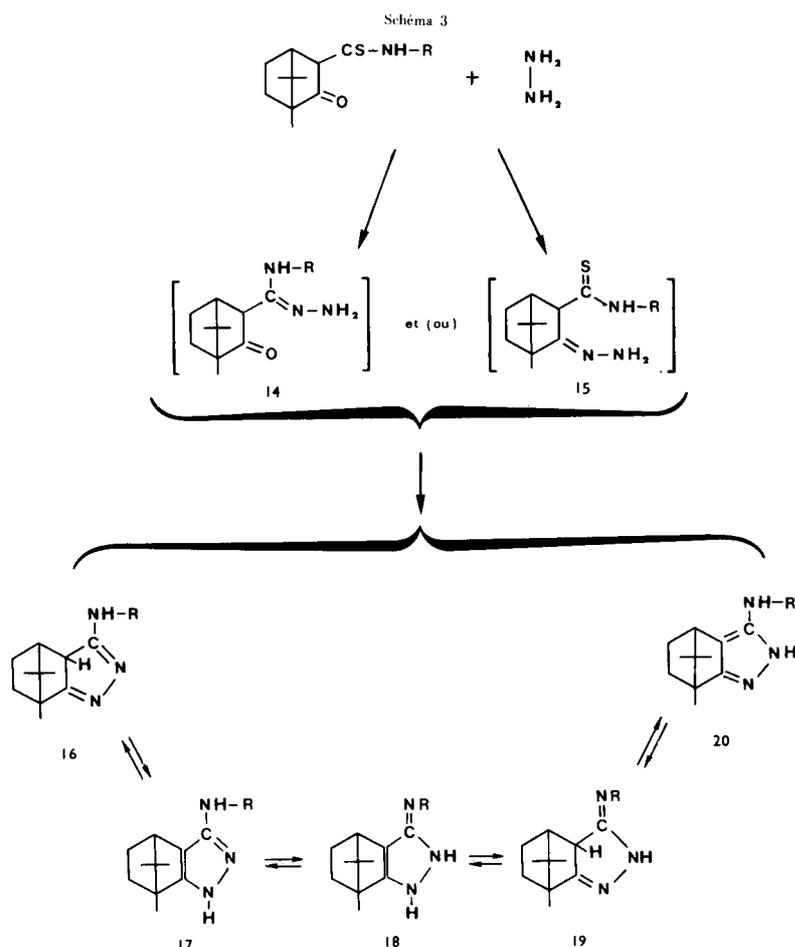
Enfin, la benzoylation du produit 8 conduit à un dérivé monobenzoylé 13. Les spectres rmn de ce produit, à l'état brut ou après recristallisation, sont identiques et montrent par leur simplicité qu'il s'agit d'un produit unique. D'autre part, les déblindages très marqués du proton H_4 par le thiocarbonyle voisin et du $(CH_3)_{10}$ par la double liaison C=N à 1,40 ppm (1,04 ppm dans le camphre) sont en faveur de la structure 13.

En ir, le produit présente une bande ν N-C=S, ce qui élimine une structure S-benzoylée envisageable, a priori, bien que cette structure soit peu stable. Les études antérieures sur des thioamides ne signalent, en effet, un produit S-benzoylé que comme intermédiaire de réaction, non isolé, capable soit de se transformer en un dérivé N-benzoylé, soit de se décomposer (7).

Action de l'hydrazine sur les β -oxothioamides (2).

Dans ce cas, on observe une désulfuration et une cyclisation avec formation de dérivés de l'indazole.

Les spectres ir montrent la disparition des bandes d'absorption dues aux vibrations de valence du carbonyle et du thiocarbonyle; l'analyse confirme l'absence d'oxygène et de soufre. Cette cyclisation peut avoir lieu, a priori, par l'intermédiaire de 14 et (ou) de 15 et aboutir aux formes tautomères possibles: 16, 17, 18, 19,



20 (Schéma 3).

A cet égard, on est en droit de croire à la présence de **14** et (ou) de **15** car l'action d'un réactif tel que la *N,N*-diméthyl hydrazine sur un β -oxothioamide ne met pas en évidence l'attaque préférentielle du carbonyle ou du thiocarbonyle; on constate dans le spectre ir du produit de la réaction, la disparition des deux bandes ν C=O et ν C=S.

En ce qui concerne les cinq formes tautomères, notons que dans le spectre ir, il existe une bande de vibration de valence du NH et une double liaison endocyclique suggérée par la forme du massif dû au groupement isopropylidénique (6). Ces données éliminent les formes tautomères **16**, **19** et **20**. Ainsi seules restent possibles pour ces produits, dans l'état actuel des nos recherches, les formes **17** et **18**.

La réaction de cyclisation analysée ci-dessus est à comparer à l'observation antérieure de G. G. Massaroli et coll (8) sur des dérivés analogues de la cyclohexanone. Remarquons, toutefois, que ces auteurs auraient identifié la forme tautomère, correspondant à notre forme **20**, qui donnerait au cours d'une benzoylation un dérivé benzoylé de la forme **17**.

En conclusion, on constate que la facilité d'attaque par

les nucléophiles aminés des groupes thioamide ou dimercaptométhylène en 3 du camphre permet la synthèse, dans des conditions expérimentales très simples, d'hétérocycles doués, dans ce cas, de pouvoir rotatoire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés avec un microscope à platine chauffante, les pouvoirs rotatoires mesurés au spectropolarimètre (type Rudolph) avec des solutions dans le benzène et les microanalyses effectuées au Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S.

Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Beckman IR 8 à partir de solutions, dans le tétrachlorure de carbone ou le chloroforme suivant les cas, et les spectres rmn sur un appareil Varian, modèle T 60, les déplacements chimiques étant exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne.

Action du diamino-1,2 éthane sur le dimercaptométhylène-3 camphre.

Dans une solution benzénique de 0,33 mole de dimercaptométhylène-3 camphre, on verse 0,40 mole de diamino-1,2 éthane et on laisse réagir à froid pendant 4 heures. Le sulfure d'hydrogène qui se dégage pendant la réaction est absorbé par une solution aqueuse de soude. Lorsque le dégagement gazeux cesse, on recueille un précipité blanc qu'on lave abondamment à l'eau.

Il est constitué par le mélange de bis-oxothioamide (3), et de composé hétérocyclique 4. Celui-ci, insoluble dans le tétrachlorure de carbone peut être séparé du bis-oxothioamide plus soluble. La même réaction réalisée à 80° pendant 3 heures conduit uniquement au composé hétérocyclique, produit blanc, recristallisé dans l'éthanol.

(Imidazolidinylidène-2')-3 camphre 4a (n = 2).

Pour ce composé on a: F (éthanol) 220°; $[\alpha]_{\text{D}}$, +224°; Rdt, 85%; ir (tétrachlorure de carbone) ν C=O; 1650 cm^{-1} ; ν C=C; 1562 cm^{-1} ; ν NH; 3500 cm^{-1} et 3200-3400 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 70,91; H, 9,09; N, 12,73; O, 7,27. Trouvé: C, 70,97; H, 8,08; N, 12,86; O, 7,72.

(Perhydropyrimidinylidène-2')-3 camphre 4b (n = 3).

Préparé à partir de 0,33 mole de dimercaptométhylène-3 camphre et de 0,40 mole de diamino-1,3 propane, selon la méthode ci-dessus. On trouve: F (éthanol) 280°; $[\alpha]_{\text{D}}$, +393°; Rdt, 80%; ir (chloroforme): ν C=O, 1640 cm^{-1} ; ν C=C 1540 cm^{-1} ; ν NH, 3500 cm^{-1} et 3150-3400 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C, 71,79; H, 9,40; N, 11,97; O, 6,84. Trouvé: C, 71,73; H, 9,40; N, 12,20; O, 6,82.

(Hydroxy-5' perhydropyrimidinylidène-2')-3 camphre 4c.

Même mode opératoire que précédemment en additionnant à froid 0,40 mole de diamino-1,3 propanol-2 à 0,30 mole de dimercaptométhylène-3 camphre. Ce composé est caractérisé par: F (éthanol) 264°; $[\alpha]_{\text{D}}$, +50°; Rdt, 90%; ir (pastille bromure de potassium): ν C=O, 1625 cm^{-1} ; ν C=C, 1565 cm^{-1} ; ν NH et ν OH: 3000-3600 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 67,2; H, 8,8; N, 11,2; O, 12,8. Trouvé: C, 66,93; H, 8,6; N, 11,19; O, 13,07.

Action du diamino-1,2 éthane sur le N-phényl camphre carbothioamide-3.

On chauffe dans 0,05 mole de diamine, 0,01 mole de β -oxothioamide, pendant une demi-heure, à la température d'ébullition de la diamine. Un abondant dégagement de sulfure d'hydrogène se produit. Après distillation, sous vide, de la diamine en excès, le résidu est repris par du benzène, lavé à l'eau et à l'acide chlorhydrique dilué. On obtient le composé 4a déjà cité, sous forme de poudre, après élimination du benzène. Le rendement en produit brut est quantitatif par rapport au β -oxothioamide.

Dérivé monobenzoylé de 4a, 5.

On obtient pour ce composé: F (ether de pétrole + ether) 125°; $[\alpha]_{\text{D}}$, +120°; ir (tétrachlorure de carbone): ν C=O (camphre), 1710 cm^{-1} ; ν C=O (benzoylé), 1670 cm^{-1} ; ν C=C, 1587 cm^{-1} ; ν NH, 3200-3400 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74,5; H, 7,41; N, 8,65; O, 9,88. Trouvé: C, 73,73; H, 7,45; N, 8,88; O, 10,17.

Dérivé dibenzoylé de 4a, 6.

Ses caractéristiques sont: F (ether), 198°; $[\alpha]_{\text{D}}$, +208°; ir (chloroforme): ν C=O (camphre), 1725 cm^{-1} ; ν C=O (benzoylé), 1630 et 1680 cm^{-1} ; ν C=C, 1630 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 75,7; H, 6,54; N, 6,54; O, 11,2. Trouvé: C, 74,81; H, 6,37; N, 7,38; O, 11,26.

Action de l'hydrazine sur le dimercaptométhylène-3 camphre.

On ajoute à une solution benzénique de 0,5 mole de dithiol, 0,55 mole d'hydrate d'hydrazine à 98%. Au bout de 6 heures de chauffage à 80°, on recueille une gelée jaune que l'on redissout dans le benzène, la solution benzénique, après lavage à l'eau,

est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis évaporée sous vide. Le résidu, après recristallisation dans l'éthanol, donne des cristaux jaunes de composé cyclique 8. Le rendement est quantitatif.

On trouve: F 154°; $[\alpha]_{\text{D}}$, -695°; ir (chloroforme): ν N-C=S, 1400 cm^{-1} ; ν NH, 3490 et 3100-3400 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$: C, 63,46; H, 7,69; N, 13,46; S, 15,38. Trouvé: C, 62,63; H, 7,44; N, 13,46; S, 15,61.

Dérivé benzoylé de 8, 13.

Ce composé est défini par: F (ether de pétrole) 136°; ir (tétrachlorure de carbone): ν C=O, 1700 cm^{-1} ; ν N-C=S, 1350 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$: C, 69,23; H, 6,41; N, 8,57; O, 5,13; S, 10,25. Trouvé: C, 69,39; H, 6,39; N, 8,55; O, 5,18; S, 9,85.

Action de l'hydrazine sur les β -oxothioamides (2).

On chauffe à reflux 0,01 mole de thioamide dans 10 ml d'hydrate d'hydrazine à 98%, pendant une demi-heure. Seuls les β -oxothioamides aromatiques donnent des produits cristallisés blancs tandis que les β -oxothioamides aliphatiques donnent des liquides visqueux et colorés. Structures probables 17 et 18.

Pour R = CH_3 ; ir (tétrachlorure de carbone): ν NH, 3100-3400 cm^{-1} ; ν C=C-C=N, 1625 cm^{-1} .

Pour R = C_6H_5 , F, 183°; $[\alpha]_{\text{D}}$, +981°; ir (tétrachlorure de carbone): ν NH, 3400 et 3100-3300 cm^{-1} , ν C=C-C=N, 1625 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$: N, 15,72. Trouvé: N, 15,72.

Pour R = *p*- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$: F, 195°; $[\alpha]_{\text{D}}$, +917°; ir (tétrachlorure de carbone): ν NH, 3400 et 3100-3300 cm^{-1} ; ν C=C-C=N, 1625 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3$: N, 14,95. Trouvé: N, 14,32.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J. Sotiropoulos, A. M. Lamazouère et P. Bédos, *C. R. Acad. Sci.*, série C, 265, 99 (1967).
- (2) A. M. Lamazouère, F. Darré et J. Sotiropoulos, *Bull. Soc. Chim. France*, 2269 (1975).
- (3) A. M. Lamazouère et J. Sotiropoulos, *Bull. Soc. Chim. France*, 1851 (1976).
- (4) A. M. Lamazouère, Thèse, Toulouse, (1972).
- (5) F. Darré, A. M. Lamazouère et J. Sotiropoulos, *Bull. Soc. Chim. France*, 829 (1975).
- (6) J. Sotiropoulos, Thèse, Toulouse (1968).
- (7) J. Goerdeler, H. Horstmann, *Chem. Ber.*, 93, 663 (1960).
- (8) G. G. Massaroli, L. Del Corona, G. Signorelli, *Boll. Chim. Farm.*, 108 (1969).

English Summary.

Diamines react with 3-dimercaptomethylenecamphor giving either a bis-oxothioamide or a heterocyclic compound via an oxoaminothioamide intermediate. In this last reaction, there is cleavage of both C-S bonds. Similarly, diamines react with β -oxothioamides to produce the same heterocyclic derivatives. In these reactions, a transamination is involved and the carbonyl group of camphor is preserved. A distinctly different reaction occurs when the same camphor derivatives are treated with hydrazine; thioxo- alcoylamino- or arylaminoindazoles are then obtained. Ring closure occurs on the carbonyl carbon of the camphor molecule.