

TETRAHYDRO-1,2,3,4 PYRIMIDINES ET OCTAHYDRO-1,2,3,4,5,6,7,8 QUINAZOLINES DITHIONES-2,4 ET DIONES-2,4 SYNTHESE ET ETUDE DU MECANISME

A. M. LAMAZOUERE et J. SOTIROPOULOS*

Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Université Paul Sabatier, 118 Route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex, France

(Received in France 3 October 1980)

Résumé—Une synthèse des tétrahydropyrimidines dithiones et octahydroquinazolines dithiones est réalisée par action directe, en milieu basique, des isothiocyanates d'alcoyle ou d'aryle sur les cétones possédant, au moins, un atome d'hydrogène en α du groupement carbonyle. L'approfondissement et la clarification du mécanisme complexe de cette réaction ont été tentés. L'accès aux diones correspondantes est possible par désulfuration des dithiones.

Abstract—A synthesis of tetrahydropyrimidine-dithiones and octahydroquinazoline-dithiones has been realized by direct action, in basic media, of alkyl or aryl isothiocyanates on ketones possessing at least a hydrogen atom in an α -position. The clarification of the complex mechanism of this reaction has been attempted. It is possible to reach corresponding diones by desulphurization of the dithiones.

Nous avons signalé¹ la formation de l'isopropano-5,8 triméthyl-1,3,8 (octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8 quinazoline) dithione-2,4 par condensation d'une molécule de camphre sodé avec deux molécules d'isothiocyanate de méthyle (Fig. 1).

La facilité avec laquelle cette réaction avait lieu et son excellent rendement nous ont incités à l'appliquer à quelques cétones ayant des hydrogènes actifs en α du carbonyle et les premiers résultats de cette étude ont été relatés dans une note préliminaire.²

L'intérêt de cette méthode réside dans le fait qu'il est ainsi possible d'accéder directement aux cycles N,N alcoyl pyrimidiniques et quinazoliniques tétra ou octahydrogénés respectivement. Notons à cet égard, qu'aucun auteur, à notre connaissance, n'a jusqu'ici atteint directement ces structures. Seuls ont été synthétisés, en plusieurs étapes, quelques dithioraciles^{3,4} et quinazolines dithiones⁵ hydrogénés mais non alcoylés.

D'autre part, quelques diones N-alcoylées ou N,N-dialcoylées de même structure mais préparées par alcoylation de l'uracile sont rapportées dans la littérature: uraciles substitués N-alcoylés préparés par Reznik et ses collaborateurs,⁶ et composés d'intérêt biologique comportant sur un des atomes d'azote des groupements furanyl, α -butyrolatone ou α -valéro-lactone.^{7,8}

Seuls, Ley *et al.*⁹ ont synthétisé à des fins biologiques quelques diones par action du N-chlorocarbonyl isocyanate et d'une amine sur les imines, oximes ou hydrazones de certaines cétones.

Ainsi se trouve justifié le développement de notre étude selon deux axes: (a) synthèse des dithionesa partir d'autres cétones et d'autres isothiocyanates. Quelques particularités structurales des composés préparés seront

mises en évidence, et (b) passage des ces pyrimidines et quinazolines dithiones aux diones correspondantes.

En outre, la clarification du mécanisme de cette réaction originale a été tentée.

Tetrahydro-1,2,3,4 pyrimidines dithiones-2,4 et octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8 quinazolines dithiones-2,4

La première cétone mise en oeuvre fut le camphre avec lequel seul l'isothiocyanate de méthyle conduit presque quantitativement (rendement environ 90%) à l'hétérocycle. Avec l'isothiocyanate d'éthyle, la réaction est très lente et le rendement médiocre (20%) dans les mêmes conditions. Avec l'isothiocyanate de phényle, la réaction n'a pas lieu pour des raisons probablement stériques. Le groupement méthyle à C-10 de la molécule du camphre défavorise, sans doute, l'approche de l'atome d'azote porteur du noyau aromatique (Fig. 2), tandis que celle-ci est possible dans les composés où le groupement méthyle est absent tels que la β -pinone, la cyclopentanone, la cyclohexanone ou les cétones aliphatiques.

Dans le Tableau 1 nous avons récapitulé les différents composés préparés, leurs spectres IR et les spectres de résonance magnétique du proton.

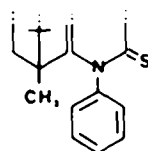


Fig. 2.

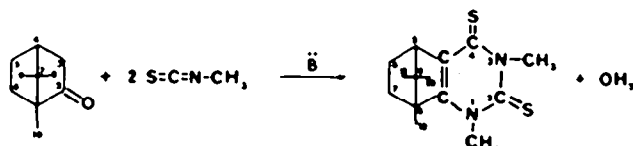
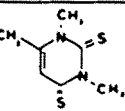
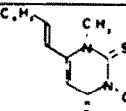
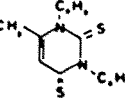
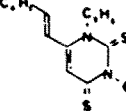
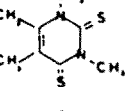
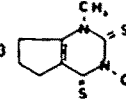
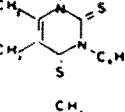
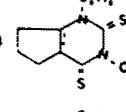
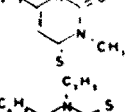
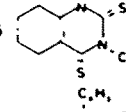
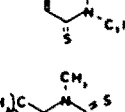
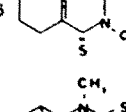
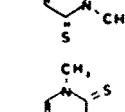
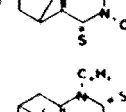
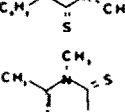
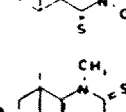
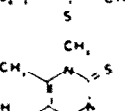
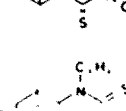
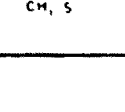
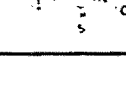


Fig. 1.

Tableau 1. Spectres IR, solvant: CHCl_3 (en cm^{-1}) et RMN, solvant: CDCl_3 (déplacements chimiques en ppm, référence interne: TMS)

N°	COMPOSES	IR $\nu_{\text{C}=\text{S}}$	RMN	N°	COMPOSES	IR $\nu_{\text{C}=\text{S}}$	RMN
1		1622	$(\text{CH}_3)_1 = 3.83$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.15$ $(\text{CH}_3)_6 = 2.39$ $\text{H}_5 = 6.77$	11		1592	$(\text{CH}_3)_1 = 3.9$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.26$ $\text{H}_5 = 7.03$
2		1623	$\text{H}_5 = 6.77$ $(\text{CH}_3)_6 = 1.88$	12		1592	$(\text{CH}_3)_2 = 4.53$ $(\text{CH}_3)_3 = 5.16$ $\text{H}_5 = 7.08$
3		1602	$(\text{CH}_3)_1 = 3.95$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.36$ $(\text{CH}_3)_5 = 2.6$ $(\text{CH}_3)_6 = 2.44$	13		1613	$(\text{CH}_3)_1 = 3.76$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.26$
4		1587	$\text{Ph}_1-\text{Ph}_3 = 7.1-7.6$ $(\text{CH}_3)_5 = 2.34$ $(\text{CH}_3)_6 = 1.95$	14		1613	$\text{Ph}_1-\text{Ph}_3 = 7.1-7.6$
5		1613	$(\text{CH}_3)_1 = 3.57$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.2$ $\text{H}_5 = 5.57$ $\text{Ph}_1 = 7.44$	15		1595	$(\text{CH}_3)_1 = 3.88$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.36$
6		1615	$(\text{CH}_3)_1 = 4.33$ $(\text{CH}_3)_3 = 5.2$ $\text{H}_5 = 6.72$ $\text{Ph}_6 = 7.2-7.4$	16		1600	$\text{Ph}_1-\text{Ph}_3 = 7.1-7.6$
7		1595	$(\text{CH}_3)_1 = 3.94$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.26$ $\text{H}_5 = 7.05$ $(\text{CH}_3)_5-\text{C} = 2.47$	17		1587	$(\text{CH}_3)_1 = 3.85$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.23$
8		1620	$(\text{CH}_3)_1 = 3.6$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.33$ $\text{Ph}_5 = 7.33$ $\text{H}_6 = 7.2$	18		1580	$\text{Ph}_1-\text{Ph}_3 = 7.1-7.6$
9		1587	$(\text{CH}_3)_1 = 3.90$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.35$ $\text{Ph}_5 = 7.5$ $(\text{CH}_3)_6 = 2.06$	19		1585	$(\text{CH}_3)_1 = 3.97$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.26$
10		1625	$(\text{CH}_3)_1 = 3.63$ $(\text{CH}_3)_3 = 4.15$ $(\text{CH}_3)_5 = 2.1$	20		1575	$(\text{CH}_3)_1 = 4.65$ $(\text{CH}_3)_3 = 5.25$

Les spectres RMN confirment la structure envisagée pour ces hétérocycles. Trois remarques peuvent être faites: (a) le signal CH_3 , situé vers les champs les plus faibles est attribué au groupement méthyle fixé sur l'atome d'azote 3 (entre les deux groupements $\text{C}=\text{S}$), alors que le signal du CH_3 fixé sur N_1 apparait généralement vers 3,90 ppm, sauf pour le composé 5 où les protons du groupement méthyle se trouvent dans le cône de déblindage du noyau phényle; en effet, pour des raisons stériques, ce dernier ne peut être dans le plan de la double liaison $\text{C}_5 = \text{C}_6$ (Fig. 3); (b) les spectres RMN nous ont permis d'établir la structure des produits 3 et 4 obtenus à partir de la butanone. En effet l'absence, dans les spectres, d'un éventuel signal d'un proton H_5 montre

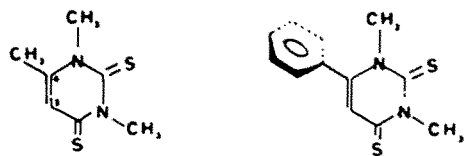


Fig. 3.

que le carbanion initialement formé a la structure $\text{CH}_2-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{CO}-\text{CH}_3$, (et non $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\dot{\text{C}}\text{H}_2$) (c) enfin, dans le cas des composés 11 et 12, la constante de couplage (16 Hz) entre les deux protons éthyléniques indique que ces deux protons sont en position trans.

En Infra-rouge, quelques remarques peuvent être faites en ce qui concerne la valeur de la fréquence de vibration de la double liaison C=C. En effet, dans le cas des composés à structure pyrimidinique et à moindres contraintes stériques, on observe une fréquence $\nu_{C=C}$ de l'ordre de 1620 cm^{-1} (ex: 1,2,5,6,8), tandis que la plupart des autres composés montrent un abaissement de cette fréquence.

Colthup¹⁰ a montré expérimentalement sur un modèle moléculaire "vibrant" que la fréquence de vibration d'une liaison C=C endocyclique était directement liée à la valeur des angles du cycle plus ou moins tendu.

Nous pensons pouvoir transposer cette idée ici pour expliquer l'abaissement de fréquence de la liaison C=C de nos produits, car en raison des contraintes stériques (et non plus de la tension du cycle) les angles sont modifiés aussi impérativement qu'ils le sont dans un cycle tendu. Ainsi, dans le composé 7 la présence d'un groupement t-butyle en position 6, à proximité d'un groupement N-CH₃, ou bien dans les composés 3,4,9 ou 10, la présence de deux groupements en positions 5 et 6 provoquent, sans doute, des contraintes stériques telles qu'elles se traduisent très certainement par la diminution des angles α ou des angles α et β (Fig. 4).



Fig. 4

Un argument en faveur de cette hypothèse est approuvé par les résultats d'une étude diffractométrique¹¹ effectuée sur un composé du camphre à double liaison endocyclique pour lequel la fréquence $\nu_{C=C}$ ¹² est inférieure à 1600 cm^{-1} ; en effet, cette étude a montré que les angles, dans le noyau terpénique, sont inférieurs à 120° (Fig. 5).

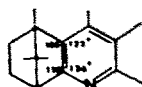


Fig. 5.

Tetrahydro-1,2,3,4 pyrimidines diones-2,4 et octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8 quinazolines diones-2,4

Les pyrimidines et quinazolines dithiones A ont été transformées en pyrimidines et quinazolines diones C par action d'acétate de mercure en présence d'acétone et d'acide acétique. Si la durée de la réaction est suffisante (24 hr environ), les deux atomes de soufre sont échangés. Pour des temps de réaction plus courts, on obtient des mélanges one-thione, B ou B' (Fig. 6).

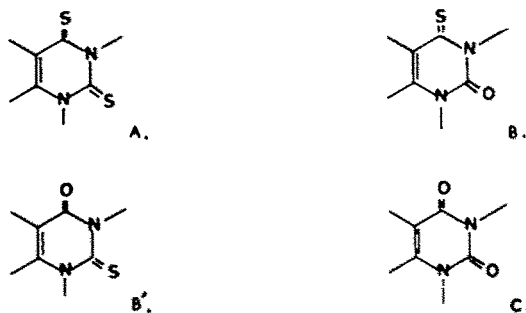


Fig. 6.

Dans ce travail on étudie plus particulièrement les diones car l'obtention des one-thiones pose de difficiles problèmes de séparation qui n'ont été, pour le moment, résolus que dans le cas des dérivés du camphre où nous avons pu isoler C et B ou B'. La comparaison des spectres RMN de l'one-thione isolée avec celui de A et de C nous incite à penser qu'il s'agit de l'isomère B (Tableau 2).

Dans le Tableau 3 on réunit les différentes diones obtenues avec les données des spectres IR et RMN du proton.

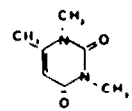
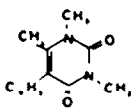
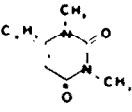
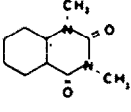
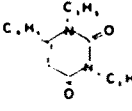
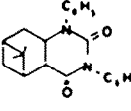
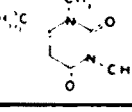
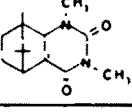
MECANISME DE LA REACTION

Compte tenu de la nature des produits obtenus, le milieu réactionnel contient apparemment et quelles que soient les quantités d'isothiocyanate utilisées, un mélange du composé I (conduisant par neutralisation au monothioamide)¹¹ et du composé II qui se cyclise spon-

Tableau 2. Spectres RMN (solvant: CDCl₃, déplacements chimiques en ppm

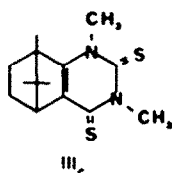
COMPOSES	$\delta(\text{CH}_3)_1$	$\delta(\text{CH}_3)_3$	$\delta(\text{CH}_3)_{10}$	$\delta(\text{CH}_3)_{11}$	$\delta(\text{CH}_3)_{12}$	$\delta(\text{H}_\alpha)$
19	3.97	4.23	0.83	0.94	1.4	3.7
21	3.6	3.8	0.87	0.93	1.65	3.18
22	3.35	3.5	0.87	0.87	1.1	2.95

Tableau 3. Spectres IR, solvant: CHCl₃ (ν en cm⁻¹) et RMN, solvant: CDCl₃ (déplacements chimiques en ppm, référence interne: TMS)

	IR	RMN		IR	RMN	
23		ν _{C=O} : 1689 ν _{C=N} : 1661 ν _{C=C} : 1634	(CH ₃) ₂ : 3.34 (CH ₃) ₃ : 3.28 (H) ₂ : 5.58 (CH ₃) ₆ : 2.25		ν _{C=O} : 1698 ν _{C=N} : 1645 ν _{C=C} : 1605	(CH ₃) ₂ : 3.43 (CH ₃) ₃ : 3.34 (CH ₃) ₆ : 2.15
24		ν _{C=O} : 1638 ν _{C=N} : 1607 ν _{C=C} : 1615	(CH ₃) ₂ : 3.37 (CH ₃) ₃ : 3.21 (H) ₂ : 5.62		ν _{C=O} : 1685 ν _{C=N} : 1640 ν _{C=C} : 1615	(CH ₃) ₂ : 3.32 (CH ₃) ₃ : 3.3
25		ν _{C=O} : 1690 ν _{C=N} : 1645 ν _{C=C} : 1610	(CH ₃) ₂ : 4.29 (CH ₃) ₃ : 4.31 (H) ₂ : 5.8		ν _{C=O} : 1708 ν _{C=N} : 1650 ν _{C=C} : 1600	(C ₆ H ₅) ₂ : 7.10 - 7.45 (CH ₃) ₂ : 0.97 (CH ₃) ₃ : 1.24
26		ν _{C=O} : 1680 ν _{C=N} : 1645 ν _{C=C} : 1600	(CH ₃) ₂ : 3.50 (CH ₃) ₃ : 3.3 (H) ₂ : 5.62 (CH ₃) ₆ : 2.42		ν _{C=O} : 1689 ν _{C=N} : 1645 ν _{C=C} : 1600	(CH ₃) ₂ : 3.31 (CH ₃) ₃ : 3.1 (CH ₃) ₆ : 1.38 (CH ₃) ₂ : 0.97

tanément, soit déjà dans le milieu réactionnel, soit dès l'addition d'eau. Fig. 7.

Dans le cas du camphre et avec l'isothiocyanate de méthyle, le thioamide est recueilli en très faible quantité et à condition de neutraliser rapidement la couche aqueuse; sinon, cette solution fortement basique laisse déposer spontanément un précipité jaune très abondant constitué par l'hétérocycle III_c.



En outre, si cette solution est abandonnée plusieurs jours, un dégagement de sulfure d'hydrogène se produit et l'on recueille à côté de l'hétérocycle précédent un autre hétérocycle V_c, la (bornanone-2' ylidène-3')-6 N,N-diméthyl-3,5 méthylimino-2 perhydro thiadiazine-1,3,5 thione-4 provenant de l'espèce IV_c (Fig. 8) ce qui suggère la formation de IV_c, soit dans le milieu (avant addition d'eau) par action consécutive de trois molécules d'isothiocyanate sur le carbanion, soit plutôt, par transformation, en solution aqueuse, du composé II_c en un mélange de IV_c et de I_c suivant la réaction rapportée sur la Fig. 9.

En effet, l'analyse du sel de sodium retiré du mélange réactionnel avant addition d'eau (N 8,86; S 20,45%) correspond à celle du dérivé sodé du composé II_c (N 8,75; S 20,0%) et est en faveur de cette dernière hypothèse.

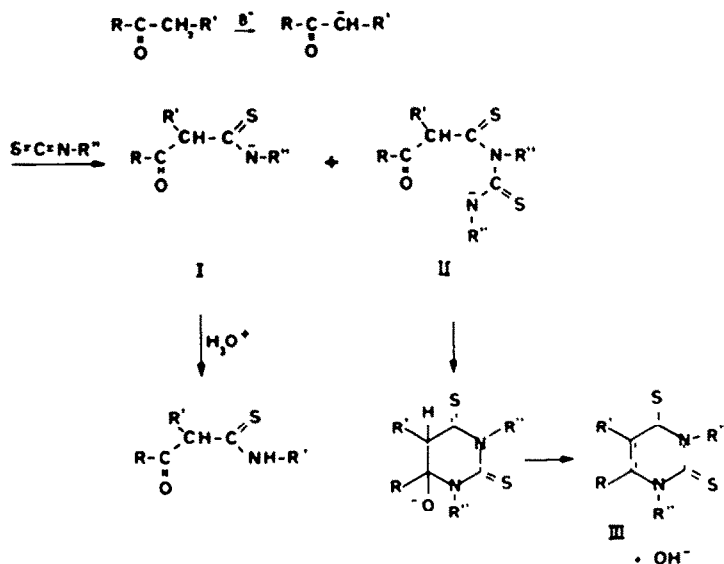


Fig. 7.

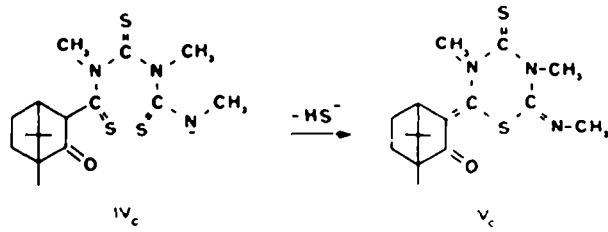


Fig. 8.

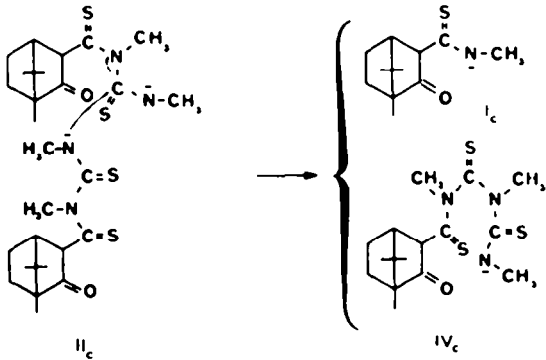


Fig. 9.

D'autre part, la formation de V_c est accélérée par addition d'eau oxygénée dans la couche aqueuse suggérant ainsi un mécanisme d'oxydation (fig. 10).

Mais, lors de cette oxydation par H_2O_2 , on obtient aussi, à côté du composé V_c , un nouveau produit VIII_c le (bornanone-2' ylidène-3')-5 méthylimino-3 N-méthyl-4 perhydro dithiazole-1,2,4 dérivé de II_c , mésomère et tautomère de II_c (Figure 11).

Signalons enfin qu'un produit IX_c , isomère de VIII_c est obtenu lorsqu'on oxyde par H_2O_2 la solution préalablement neutralisée par un courant de gaz carbonique et contenant probablement l'espèce X_c , Fig. 12.

En ce qui concerne la structure des composés V_c , VIII_c et IX_c , les analyses (voir partie expérimentale) et les spectres RMN (Tableau 4) sont en accord avec les formules proposées. Il est intéressant de signaler l'abais-

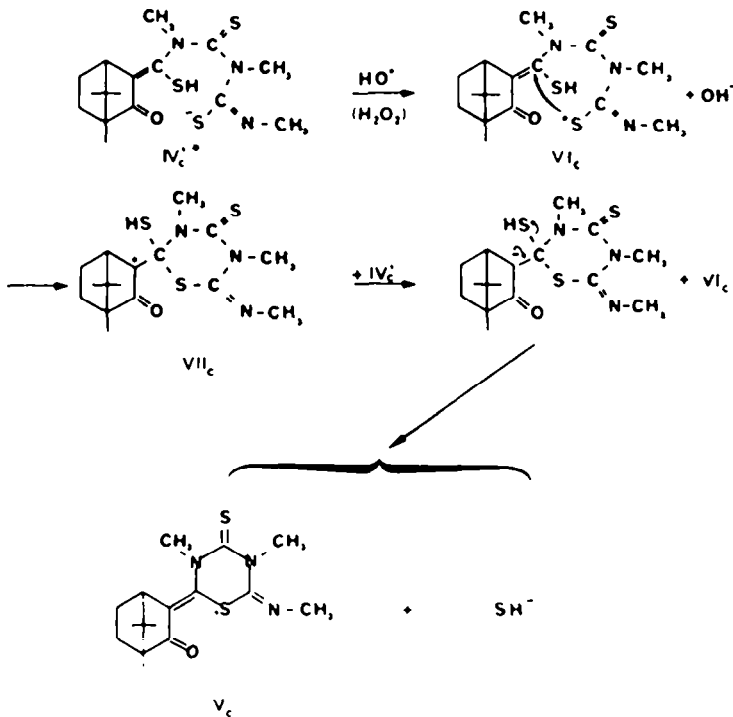


Fig. 10.

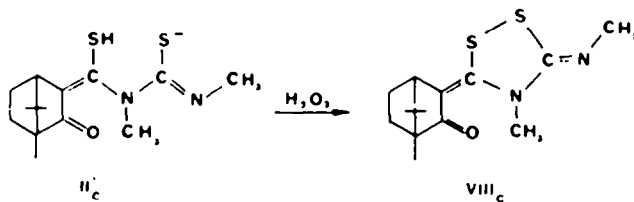


Fig. 11.

Tableau 4.

	IR (cm ⁻¹)		RMN (ppm)					
	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$	$\delta(CH_3)_8$	$\delta(CH_3)_9$	$\delta(CH_3)_{10}$	$\delta(CH_3)_2$	$\delta(CH_3)_4$	$\delta(CH_3-N=)$
V _C	1724	1623	0,83	0,97	1	3,73	3,63	3,60
VIII _C	1656	1524	0,81	1	1,1	3,90		3,47
IX _C	1618	1508	0,82	0,94	1,2	3,15		3,56

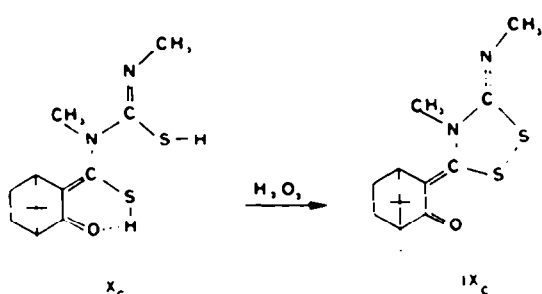


Fig. 12.

sement exceptionnel des fréquences $\bar{\nu}_{C=O}$ et $\bar{\nu}_{C=C}$ des composés VIII_C et IX_C. De tels abaisséments ont été observés pour des structures analogues.^{14,15}

On peut résumer l'action des isothiocyanates sur les cétones, en l'état actuel de nos recherches, à la formation des deux produits essentiels: le β -oxothioamide et le cycle dérivé de la pyrimidine ou de la quinazoline. Cependant, l'étude détaillée de cette réaction dans le cas particulier du camphre et à la faveur d'un excellent rendement nous a permis de mettre en relief la pluralité des mécanismes conduisant aussi, mais avec un moindre rendement, à des dérivés de dithiazole et de thiaziazine. Bien qu'apparemment les autres cétones n'aient pas conduit à des hétérocycles analogues, il ne faut, pour le moment, imputer ce fait qu'au faible rendement de la réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur platine chauffante sous microscope Leitz. Le service de Microanalyse du CNRS a effectué les analyses centésimales des produits. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman IR 8 en solution dans le chloroforme et les spectres RMN du proton ¹H soit à 60 MHz sur appareil Varian T60, soit à 90 MHz sur appareil Bruker WH90.

Préparation des tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidines et octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8 quinazolines dithionées-2,4: Composé 1 à composé 17 inclus

Le mélange de cétone (0,1 mole), d'isothiocyanate de méthyle (d'éthyle ou de phényle) (0,2 mole) et de 50 ml de benzène sec est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte et sous agitation dans 0,2 mole de t-amylate de sodium maintenu à 0° et préparé à partir de 0,2 mole d'alcool tertioamylique, 0,2 mole de sodium et 125 ml de benzène (le t-amylate utilisé est toujours en excès).

On maintient l'agitation pendant 3 hr et laisse le mélange au repos pendant 12 hr. Après addition d'eau, la couche benzénique est séparée, lavée à l'eau et séchée; le solvant est éliminé par distillation et le résidu solide constitué par l'hétérocycle est recristallisé dans l'acétone. La couche aqueuse alcaline contient le dérivé sodé du β -oxothioamide.¹¹

Préparation des composés 19 et 20

Le dérivé sodé du (+) camphre (0,1 mole) est préparé par action de l'amidure de sodium (0,1 mole) en milieu toluénique (100 ml); le mélange est chauffé pendant 4 hr sous atmosphère inerte et sous agitation. Il est ensuite refroidi dans un bain de glace et additionné de 0,2 mole d'isothiocyanate de méthyle ou d'éthyle dissoute dans 50 ml de toluène sec. L'agitation est maintenue pendant 2 hr et le mélange abandonné pendant 12 hr. On reprend par l'eau et sépare les deux couches. La couche aqueuse laisse déposer presque immédiatement dans le cas de l'isothiocyanate de méthyle, un abondant précipité jaune. Le précipité filtré est recristallisé dans l'acétone l'hétérocycle III_C cristallise en premier lieu et est séparé par filtration. Les solutions mères concentrées laissent déposer un mélange d'hétérocycle III_C et d'hétérocycle V_C blanc. La séparation peut se faire par lavage avec le benzène qui dissout préférentiellement III_C ou par chromatographie sur colonne d'alumine neutre de 25 cm. Les deux hétérocycles sont élués par un mélange: éther 50% - éther de pétrole 50%. L'hétérocycle V_C passe en dernier.

Dans le cas de l'isothiocyanate d'éthyle, la couche aqueuse laisse précipiter l'homologue de l'hétérocycle III_C au bout de quelques semaines. On filtre et recristallise dans l'alcool (cristaux jaunes). Ici, l'hétérocycle, type V_C, ne se forme pas.

Préparation du composé 18

Le dérivé sodé de la (+) β -pinone a été préparé dans les mêmes conditions que celui du camphre. Après réaction avec l'isothiocyanate de phényle et addition d'eau, la couche toluénique séparée et concentrée laisse déposer l'hétérocycle sous forme de cristaux jaunes recristallisés dans l'acétone.

Composé 1. Préparé à partir de la propanone de du méthyl isothiocyanate. Rdt: 32%, cristaux jaunes, F: 127°. Calc. pour C₇H₁₀N₂S₂: N, 15,05; S, 34,41. Tr.: N, 15,01 S, 34,35%.

Composé 2. Préparé à partir de l'acétone et du phényl isothiocyanate, Rdt: 7%, cristaux jaunes, F: 225°. Calc. pour C₁₇H₁₄N₂S₂: N, 9,03; S, 20,64. Tr.: n, 8,97; S, 20,14%.

Composé 3. Préparé à partir de la butanone et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 30%, cristaux jaunes, F: 199°. Calc. pour C₉H₁₂N₂S₂: N, 14,00; S, 32,00. Tr.: N, 13,96 S, 31,52%.

Composé 4. Préparé à partir de la butanone et du phényl isothiocyanate, Rdt: 5%, cristaux jaunes, F: 260°. Anal.: Calc. pour C₁₈H₁₆N₂S₂: N, 8,64; S, 19,75. Tr.: N, 8,32 S, 19,45%.

Composé 5. Préparé à partir de l'acétophénone et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 9%, cristaux jaunes, F: 146°. Anal.: Calc. pour C₁₂H₁₂N₂S₂: N, 11,29; S, 25,80. Tr.: N 11,26; S, 25,68%.

Composé 6. Préparé à partir de l'acétophénone et de l'éthyl isothiocyanate, Rdt: 4%, cristaux jaunes, F: 80°. Anal.: Calc. pour C₁₄H₁₆N₂S₂: N, 10,26; S, 23,20. Tr.: N, 10,13 S, 23,19%.

Composé 7. Préparé à partir de la diméthyl-3,3 butanone et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 10%, cristaux jaunes, F: 140°. Anal.: Calc. pour C₁₀H₁₄N₂S₂: N, 12,28; 28,07. Tr.: N, 12,21 S, 28,10%.

Composé 8. Préparé à partir du phényl éthanal et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 8%, cristaux jaunes, F: 181°. Anal.: Calc. pour C₁₂H₁₂N₂S₂: N, 11,28; S, 25,43. Tr.: N, 11,30; S, 24,22%.

Composé 9. Préparé à partir de la phényl acétone et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 20%, cristaux jaunes, F: 207°. Anal.: Calc. pour C₁₃H₁₄N₂S₂: N, 10,68; S, 24,00. Tr.: N, 10,69; S, 24,43%.

Composé 10. Préparé à partir de la N,N-éthyl, phényl amino propanone et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 13%, cristaux

jaunes, F: 195°, Anal.: Calc. pour $C_{14}H_{17}N_3S_2$: N, 13,94; S, 21,28. Tr.: N, 14,24; S, 22,91%.

Composé 11. Préparé à partir de la phényl-4 butène-3 one-2 et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 74%, cristaux orangés, F: 186°, Anal.: Calc. pour $C_{14}H_{14}N_2S_2$: N, 10,20; S, 23,36. Tr.: N, 10,22 S, 23,30%.

Composé 12. Préparé à partir de la phényl-4 butène-3 one-2 et de l'éthyl isothiocyanate, Rdt: 60%, cristaux orangés, F: 155°, Anal.: Calc. pour $C_{16}H_{18}N_2S_2$: N, 9,12; S, 21,11. Tr.: N, 9,27; S, 21,21%.

Composé 13. Préparé à partir de la cyclopentanone et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 50%, cristaux jaunes, F: 160°, Anal.: Calc. pour $C_9H_{11}N_2S_2$: N, 13,20; S, 30,21. Tr.: N, 13,18; S, 29,51%.

Composé 14. Préparé à partir de la cyclopentanone de du phényl isothiocyanate, Rdt: 10%, cristaux jaunes, F: 229°, Anal.: Calc. pour $C_{19}H_{16}N_2S_2$: N, 8,33; S, 19,06. Tr.: N, 8,09; S, 18,50%. 18,50%.

Composé 15. Préparé à partir de la cyclohexanone et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 50%, cristaux jaunes, F: 185°, Anal.: Calc. pour $C_{10}H_{14}N_2S_2$: N, 12,39; S, 28,32. Tr.: N, 12,30; S, 28,49%.

Composé 16. Préparé à partir de la cyclohexanone et du phényl isothiocyanate, Rdt: 19%, cristaux jaunes, F: 277°, Anal.: Calc. pour $C_{20}H_{18}N_2S_2$: N, 7,99; S, 18,30. Tr.: N, 8,00; S, 17,93%.

Composé 17. Préparé à partir du norcamphre et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 5%, cristaux jaunes, F: 158°, Anal.: Calc. pour $C_{11}H_{14}N_2S_2$: N, 11,76; S, 26,89. Tr.: N, 11,73; S, 25,20%.

Composé 18. Préparé à partir de la (+) β -pinone et du phényl isothiocyanate, Rdt: 20%, cristaux jaunes, F: 246°, Anal.: Calc. pour $C_{21}H_{22}N_2S_2$: N, 7,17; S, 16,41. Tr.: N, 7,11 S, 16,51%.

Composé 19. Préparé à partir du (+) - camphre et du méthyl isothiocyanate, Rdt: 90%, cristaux jaunes, F: 220°, Anal.: Calc. pour $C_{14}H_{20}N_2S_2$: N, 10,00; S, 22,85. Tr.: N, 10,04; S, 23,11%.

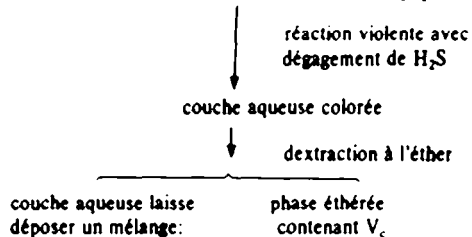
Composé 20. Préparé à partir du (+) - camphre et de l'éthyl isothiocyanate, Rdt: 20%, cristaux jaunes, F: 73°, Anal.: Calc. pour $C_{14}H_{24}N_2S_2$: N, 9,08; S, 20,79. Tr.: N, 9,04; S, 20,92%.

Composé V_c. Cristaux blancs, F: 175°, Anal. Calc. pour $C_{16}H_{21}ON_2S_2$: C, 56,97; H, 6,82; N, 12,46; S, 18,99. Tr.: C, 56,50; H, 6,38; N, 12,47; S, 19,12%.

Préparation des composés VIII_c et IX_c

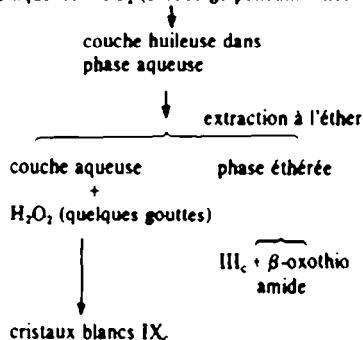
La couche aqueuse séparée lors de la préparation du composé 19 est soumise immédiatement à deux traitements différents:

(1) couche aqueuse + quelques gouttes d' H_2O_2 (110 volumes)



VIII_c (jaune) + (V_c(blanc)

(2) couche aqueuse + CO₂ (barbotage pendant 4 heures)



Le mélange des deux produits V_c et VIII_c est recristallisé en utilisant un solvant contenant 50% d'éther et 50% d'éther de pétrole. Le produit V_c se sépare le premier. Le composé VIII_c est isolé par recristallisation du résidu dans l'éthanol.

Composé VIII_c. F: 213°, cristaux jaunes, Anal.: calc. pour $C_{14}H_{20}N_2S_2$: C, 56,76; H, 6,76; N, 9,46; S, 21,62. Tr.: C, 56,57; H, 6,77; N, 9,48; S, 21,65%.

Composé IX_c. F: 126°, cristaux blancs, Anal.: Calc. pour $C_{14}H_{20}N_2S_2$: C, 56,76; H, 6,76; N, 9,46; S, 21,62. Tr.: C, 55,96; H, 6,81; N, 9,52; S, 21,47%.

Préparation des tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidines et octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8 quinazolines diones-2,4: Composés 22 à 29

1 g de pyrimidine ou de quinazoline dithione est solubilisé dans 50 g d'acétone et chauffé à reflux avec 2 g d'acétate mercurique et 5 g d'acide acétique pendant 48 hr. Après filtration du sulfure de mercure et élimination de l'acétone, on reprend par l'éther et neutralise par le carbonate de sodium. La couche étherée séchée est distillée. On récupère un résidu solide qui l'on recristallise dans l'éthanol. Les rendements sont presque quantitatifs lorsqu'on opère en présence d'un excès d'acétate mercurique.

Composé 22. Cristaux blancs, F: 135°, Anal.: Calc. pour $C_{14}H_{20}O_2N_2$: O, 12,90; N, 11,79. Tr.: O, 12,99; N, 11,99%.

Composé 23. Liquide incolore, Anal.: Calc. pour $C_7H_{10}O_2N_2$: O, 20,78; N, 18,18. Tr.: O, 20,57; N, 18,30%.

Composé 24. Cristaux blancs, F: 100°, Anal.: Calc. pour $C_{12}H_{12}O_2N_2$: O, 14,81; N, 12,96. Tr.: O, 14,22; N, 12,85%.

Composé 25. Cristaux blancs, F: 120°, Anal.: Calc. pour $C_{14}H_{16}O_2N_2$: O, 13,11; N, 11,47. Tr.: O, 13,59; N, 11,35%.

Composé 26. Cristaux blancs, F: 144°, Anal.: Calc. pour $C_{10}H_{16}O_2N_2$: O, 16,32; 14,28. Tr.: O, 16,15; N, 14,03%.

Composé 27. Cristaux blancs, F: 88°, Anal.: Calc. pour $C_{13}H_{14}O_2N_2$: O, 13,91; N, 12,17. Tr.: O, 13,79; N, 11,99%.

Composé 28. Cristaux blancs, F: 75°, Anal.: Calc. pour $C_{10}H_{14}O_2N_2$: O, 16,49; N, 14,43. Tr.: O, 16,09; N, 14,02%.

Composé 29. Cristaux blancs, F: 234°, Anal.: Calc. pour $C_{23}H_{27}O_2N_2$: O, 8,92; N, 7,81. Tr.: O, 9,17; N, 7,64%.

Composé 21. Cristaux blancs, F: 180°, Anal.: Calc. pour $C_{14}H_{20}N_2S_2$: C, 63,63; H, 7,57; O, 6,06; N, 10,64; S, 12,12. Tr.: C, 63,63; H, 7,70; O, 6,51; N, 10,79; S, 11,61%.

REFERENCES

- Sotiropoulos, A. M. Lamazouère et P. Bédos, *C. R. Acad. Sci., SERIE C* **265**, 99 (1967).
- Sotiropoulos et A. M. Lamazouère, *Ibid.* **271** 1592 (1970).
- H. L. Wheeler et H. F. Mezziam, *J. Am. Chem. Soc.* **30**, 1152 (1903).
- H. L. Wheeler et L. M. Liddle, *Ibid.* **40**, 547 (1908).
- A. Aviram et S. Vroner, *Chem & Ind.* **34** 1452 (1967).
- V. S. Reznik, I. Sh. Salikhov, Yu. S. Shvetsov, A. N. Shirshov, V. S. Bakulin et B. E. Ivanov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim., Chem. Abstr.* **87**, 68281u (1977).
- S. Hillers, A. Lazdins, A. Veinbergs et A. B. Sidorov, *Belg.* **830**, 215 (15 Déc 1975); *Chem. Abstr.* **85**, 192757b (1976).
- T. Sowa, N. Suzuki, Y. Ono, T. Ishida et K. Akashi, *Japan Kokai* **7**, 608, 282, (23 Janv 1976); *Chem. Abstr.* **85**, 180278n (1976).
- K. Ley, G. Aichinger, H. Hagemann, E. Niemers et F. Hoffmeister, *Ger. Offen.* **2**, 142, 317, (1 Mars 1973) *Chem. Abstr.* **79**, 387041 (1973).
- N. B. Colthup, *J. Chem. Ed.* **38**, 394 (1961).
- R. Roques, J. Sotiropoulos, J. Declercq et G. Germain, *Acta Cryst.* **B35**, 2948 (1979).
- J. Sotiropoulos, Communication privée.
- F. Darré, A. M. Lamazouère et J. Sotiropoulos, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **829** (1975).
- G. Caillaud et Y. Mollier, *Ibid.* **1202** (1970).
- A. M. Lamazouère, F. Darré et J. Sotiropoulos, *Ibid.* **2268** (1975).