

JOM 23852

Les magnésiens allyliques comme agents de fonctionnalisation symétrique ou dissymétrique en 2 et 5 du 1,3,4-thiadiazole

Joëlle Laduranty et Léone Miginiac

Laboratoire de Synthèse Organique associé au CNRS (URA 574), 40, Avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers Cedex (France)

(Reçu le 15 decembre 1992, révisé le 11 mai 1993)

Abstract

Allylic Grignard reagents easily react through addition and elimination, with the two methylthio groups of 2,5-bis(methylthio)-1,3,4-thiadiazole, and with the one methylthio group of 5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione, to lead to symmetrical or unsymmetrical disubstituted derivatives of 1,3,4-thiadiazole.

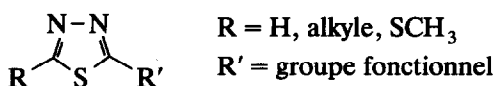
Résumé

Les magnésiens allyliques réagissent facilement, par addition-élimination, avec les deux groupes méthylthio du 2,5-bis(méthylthio)-1,3,4-thiadiazole et avec le seul groupe méthylthio de la 5-méthylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione, permettant de préparer des dérivés disubstitués, symétriques ou dissymétriques, du 1,3,4-thiadiazole.

Key words: Magnesium; Thiadiazole; Addition–elimination reaction

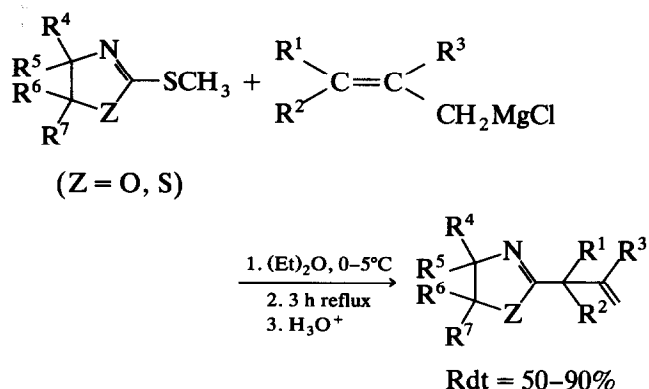
1. Introduction

Quelques dérivés substitués en 2 et/ou 5 du 1,3,4-thiadiazole



présentent des propriétés fongicides et herbicides marquées [1–14] et, à ce titre, cette série présente un grand intérêt en chimie appliquée aux produits phytosanitaires.

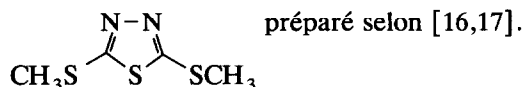
Par ailleurs, nous avons récemment mis en évidence la bonne réactivité des magnésiens allyliques *vis-à-vis* de méthylthiohétérocycles permettant d'atteindre, par addition-élimination, des hétérocycles substitués [15]:



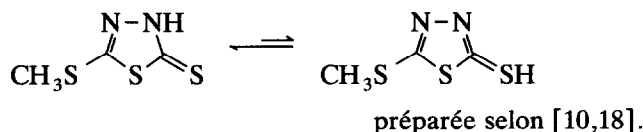
La réaction a toujours lieu avec transposition allylique et de ce fait, lorsque R¹ et R² ≠ H, la structure est trop encombrée en C(2) pour qu'une seconde molécule de magnésien réagisse à nouveau sur la liaison C=N. Il nous a paru intéressant, en vue de fonctionnaliser le cycle 1,3,4-thiadiazole par des groupes insaturés ou fonctionnels, d'étudier le comportement dans ce type de réaction:

Correspondence to: Dr. L. Miginiac.

• d'une part, du 2,5-bis(méthylthio)-1,3,4-thiadiazole **1**:



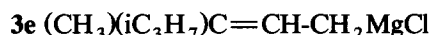
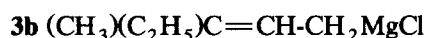
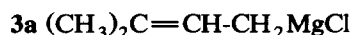
• et d'autre part, de la 5-méthylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione **2**:



2. Resultats et discussion

2.1. Action des magnésiens allyliques sur le 2,5-bis(méthylthio)-1,3,4-thiadiazole **1**

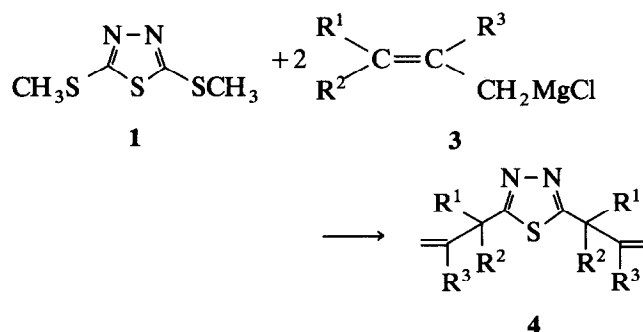
Les magnésiens allyliques utilisés dans cette étude sont les suivants:



Compte tenu de la présence sur **1** de deux groupes méthylthio, nous avons envisagé d'obtenir, soit le produit de bis-réaction, soit le produit de monoréaction.

2.1.1. Bis-réaction

En opérant avec un large excès de magnésien (en pratique, trois équivalents de **3** pour un équivalent de **1**), dans des conditions expérimentales similaires à celles déjà utilisées dans [15], nous obtenons le seul produit de bis-réaction **4**, avec d'excellents rendements (Tableau 1):



Remarque: Un essai réalisé dans les mêmes conditions en utilisant le chlorure de crotylmagnésium a conduit à un mélange inexploitable de plusieurs produits, lesquels présentent cependant les bandes caractéristiques du groupe $-\text{CH}=\text{CH}_2$ en spectrographie infrarouge.

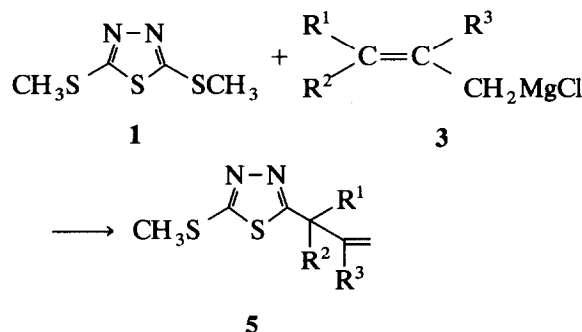
TABLEAU 1. Préparation de 2,5-bis(1,1-dialkyl- (ou 1,1,2-trialkyl)propen-2-yl)-1,3,4-thiadiazoles, **4**

Magnésien 3	Produit obtenu 4	Rdt ^a %
3a		81
3b		85
3c		85
3d		81
3e		85

^a Rendements, non optimisés, en produits isolés par distillation.

2.1.2. Monoréaction

En opérant en addition inverse (addition de la solution magnésienne au dérivé thiadiazolique en solution dans l'éther), avec un seul équivalent de **3** pour un équivalent de **1**, on pouvait espérer obtenir les dérivés de mono-substitution **5**:

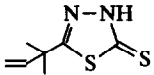
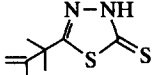
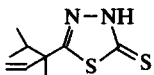


En pratique, les trois essais réalisés avec le magnésien **3a**, respectivement à 0°C, -15°C, et -50°C montrent que l'on obtient toujours un mélange des produits **4a** (bis-réaction) et **5a** (monoréaction) (Rdt global: 50-55%) accompagné d'une certaine quantité de produit de départ **1** (30-35%). Il semble cependant que l'abaissement de température de réaction favorise, dans une certaine mesure, la monoréaction:

Essais n°	Réaction (5 h) t (°C)	5a/4a ^a
1	0	27/73
2	-15	41/59
3	-50	43/57

^a Pourcentage déterminé par CPG.

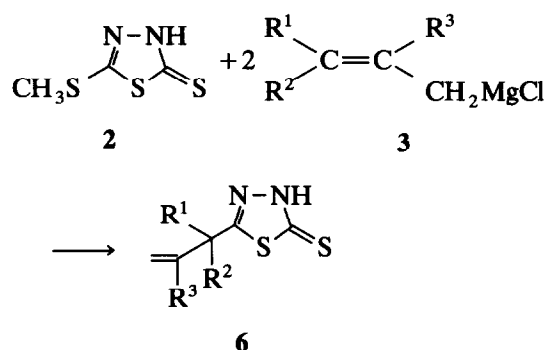
TABLEAU 2. Préparation de 5-(1,1-dialkyl- (ou 1,1,2-trialkyl)propen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thiones, 6

Magnésien 3	Produit obtenu 6	Rdt ^a %
3a	 6a	75
3c	 6c	78
3e	 6e	69

^a Rendements, non optimisés, en produits isolés par distillation ou par cristallisation.

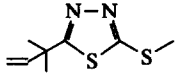
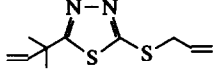
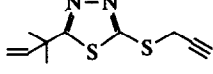
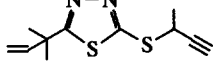
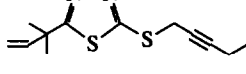
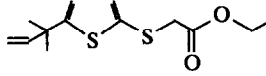
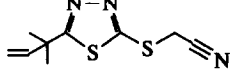
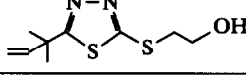
En conséquence, cette voie paraît difficilement utilisable pour préparer, dans de bonnes conditions, les produits de type 5.

2.2. Action des magnésiens allyliques sur la 5-méthylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione 2



L'action d'un magnésien allylique 3 sur le dérivé 2 (en pratique, deux équivalents de 3 pour un équivalent de 2) conduit facilement (Rdt = 69–78%) à des 5-alcényl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thiones 6 (Tableau 2).

TABLEAU 3. Préparation de 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-alkylthio-1,3,4-thiadiazoles fonctionnels, 8

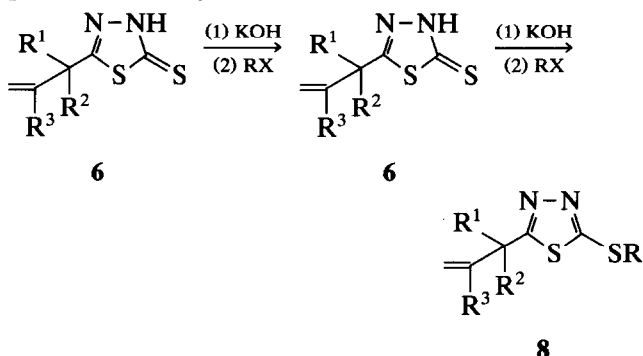
DCérivé halogéné 7	Produit obtenu 8	Rdt ^a %
CH ₃ I 7a	 8aa ^b	86
CH ₂ =CH-CH ₂ Br 7b	 8ab	80
HC≡C-CH ₂ Br 7c	 8ac	61
HC≡C-CHBr-CH ₃ 7d	 8ad	26
C ₂ H ₅ -C≡C-CH ₂ Br 7e	 8ae	75
H ₃ C ₂ OCOCH ₂ Br 7f	 8af	83
N≡C-CH ₂ Cl 7g	 8ag	70
HOCH ₂ CH ₂ Br 7h	 8ah	76

^a Rendements, non optimisés, en produits isolés par distillation.

^b Produit identique à 5a (qui avait été obtenu en mélange avec 4a).

2.3. Alkylation de la 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione **6a**

Les dérivés **6** préparés dans le paragraphe précédent peuvent être alkylés selon le schéma réactionnel:



Nous avons étudié l'alkylation du composé **6a** par des dérivés halogénés **7** de structure variée.

Les résultats du Tableau 3 montrent que cette réaction a lieu, généralement avec de bons rendements, et permet d'atteindre plusieurs dérivés **8** du 1,3,4-thiadiazole dissymétriquement substitués en 2 et 5, susceptibles de présenter d'intéressantes propriétés fongicides et herbicides [1-14].

2.4. Action des magnésiens allyliques sur le 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-méthylthio-1,3,4-thiadiazole **8aa**

Les alkylthiohétérocycles **8** préparés dans le paragraphe précédent sont, à leur tour, aptes à réagir par addition-élimination avec un magnésien allylique:

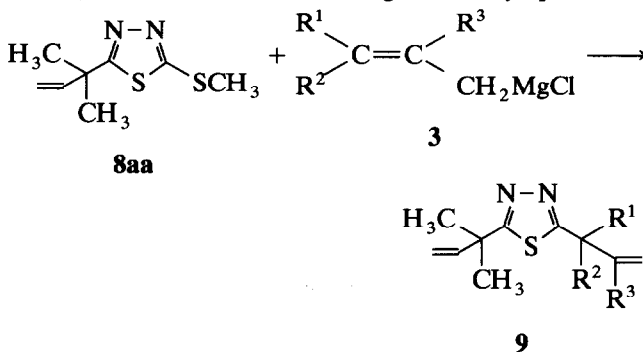
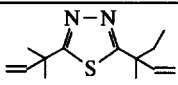
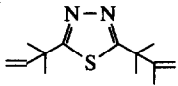
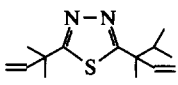


TABLEAU 4. Préparation de 5-(diméthylpropen-2-yl)-2-(1,1-dialkyl- (ou 1,1,2-trialkyl)propen-2-yl)-1,3,4-thiadiazoles, **9**

Magnésien 3	Produit obtenu 9	Rdt % ^a
3b		72
3c		72
3e		70

^a Rendements, non optimisés, en produits isolés distillation.

Nous avons réalisé quelques essais avec le dérivé **8aa** (**5a**) porteur d'un groupe thiométhyle. Comme prévu, la réaction a lieu facilement (Tableau 4) permettant de préparer des 1,3,4-thiadiazoles **9** substitués en 2 et 5 par des groupes alcényle différents.

3. Conclusion

Ce travail a permis de montrer que les magnésiens allyliques sont des réactifs performants pour réaliser la fonctionnalisation, de manière symétrique ou dissymétrique, en positions 2 et 5 du cycle 1,3,4-thiadiazole, permettant ainsi d'atteindre une large variété de structures à activité phytosanitaire potentielle.

4. Partie expérimentale

4.1. Généralités

Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées avec un appareil INTERSMAT IGC 12M (détecteur à conductibilité thermique) équipé de colonnes analytiques de 2 m ou 1,5 m (diamètre: $6,3 \times 10^{-3}$ m), remplissage soit 20% SE30, soit 20% Carbowax 20 M sur Chromosorb W, ou un appareil 90 P3 AEROGRAF (même type de détecteur) équipé d'une colonne préparative de 3 m (diamètre: $9,5 \times 10^{-3}$ m) avec remplissage 20% SE30.

Les spectres Infrarouge (IR) ont été enregistrés pour les produits liquides à l'état pur entre lames de chlorure de sodium et pour les produits cristallisés en dispersion dans le bromure de potassium à l'aide d'un appareil IR 4240 BECKMAN. Les fréquences sont exprimées en cm^{-1} . Intensité des bandes: tF, très forte; F, forte; m, moyenne; f, faible; tf, très faible.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés généralement en solution dans le deutérochloroforme sur un appareil JEOL EX 90, aux fréquences respectives de 89,5 MHz (^1H) et 22,5 MHz (^{13}C). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à la référence interne (^1H : tétraméthylsilane, $\delta = 0,00$; ^{13}C : deutérochloroforme, $\delta = 77,0$). Les déterminations et attributions ont été faites grâce aux techniques DEPT, INEPTNON, SEL. Les spectres RMN des composés **4b**, **4d** et **4e** ont été réalisés sur un appareil BRUKER à 500,13 MHz (^1H) et à 62,90 MHz (^{13}C). Les spectres ^{13}C ainsi obtenus n'ayant apporté aucune précision supplémentaire, seuls les spectres ^1H sont décrits.

Les produits nouveaux ont donné des résultats analytiques correspondant à la formule à $\pm 0,3\%$ près.

L'appareillage classiquement utilisé est constitué par un ballon à trois tubulures de volume convenable, muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à eau, d'un thermomètre, d'une ampoule à pression égalisée

pour l'introduction des réactifs liquides et d'un dispositif permettant de travailler sous atmosphère d'azote. Toutes les manipulations sont réalisées sous une hotte bien ventilée.

L'éther utilisé a été préalablement desséché et désoxygéné par distillation sur benzophénone/sodium, sous courant d'azote sec. Toutes les matières premières commerciales sont, soit recristallisées, soit distillées avant utilisation.

4.2. Préparation des matières premières

4.2.1. Préparation du 2,5-bis(méthylthio)-1,3,4-thiadiazole 1

Il est préparé à partir de 0,1 mol (15,0 g) de 5-mercaptopar-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione, produit commercial, par action de 0,2 mol (11,2 g) de potasse en milieu hydroalcoolique (50 ml H₂O/50 ml C₂H₅OH) puis de 0,2 mol (28,4 g) d'iodure de méthyle dans 25 ml C₂H₅OH, d'après [16,17].

Eb 105°C/0,05 Torr, Litt. [16]: 95°C/0,3 Torr; $n_D^{20} = 1,6548$; Rdt = 82%.

IR: 1428m, 1388F, 1320m, 1135f, 1048tF, 970m, 745m, 710f; en accord avec [17].

¹H RMN: 2,70 (s, 6H, CH₃S); en accord avec [16].

¹³C RMN: 165,0 (C-2 et C-5); 16,0 (CH₃S); en accord avec [16].

4.2.2. Préparation de la 5-méthylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione, 2

Ce produit est préparé à partir de 0,1 mol (15,0 g) de 5-mercaptopar-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione, produit commercial, par action de 0,1 mol (5,6 g) de potasse en milieu alcoolique (50 ml) puis de 0,1 mol (14,2 g) d'iodure de méthyle, d'après [10,18].

F 137°C, Litt. [10] 136–137°C; Rdt = 84%

IR: 3440m, 3060m, 1490F, 1270F, 1115F, 970m, 715F; en accord avec [17].

¹H RMN (CDCl₃/CD₃SOCD₃): 14,20 (s élargi, 1H, NH); 2,63 (s, 3H, CH₃S); en accord avec [16].

¹³C RMN (CDCl₃/CD₃SOCD₃): 186,8 (C = S); 157,6 (CSCH₃); 14,3 (CH₃S); en accord avec [16].

4.2.3. Préparation des chlorures de 3,3-dialkyl- (ou 2,3,3-trialkyl)propen-2-ylmagnésium 3

Ils sont préparés selon [19,20] au sein de l'éther désoxygéné (250 ml) à partir de 0,41 mol de magnésium broyé (10 g) et du mélange de chlorures allyliques (R¹(R²)C=C(R³)-CH₂Cl et H₂C=C(R³)-C(R¹)(R²)Cl (0,1 mol), lui-même obtenu à partir de l'alcool allylique H₂C=C(R³)-C(R¹)(R²)OH selon [21]. Le rendement, évalué par pesée du magnésium restant, est, en général, supérieur à 80%.

4.2.4. Dérivés alkylants 7

Les halogénures utilisés pour réaliser l'alkylation sont, soit des produits commerciaux: iodométhane, bromo-3-propène, α -bromoacétate d'éthyle, α -chloroacétonitrile et bromo-2-propanol, soit des produits préparés selon des méthodes classiques à partir des alcools correspondants: bromo-3-propyne [22a], bromo-1-pentyne-2 [22b,22c] et bromo-3-butyne [22d].

4.3. Préparation de 2,5-bis(1,1-dialkyl)- (ou 1,1,2-trialkyl)propen-2-yl)-1,3,4-thiadiazoles 4

4.3.1. Mode opératoire

Au magnésien préalablement préparé à partir de 0,1 mol de chlorure allylique, on additionne lentement, à $t = 0-5^\circ\text{C}$, une solution de 2,5-bis(méthylthio)-1,3,4-thiadiazole (4,5 g, 0,025 mol) dans 30 ml d'éther désoxygéné. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est chauffé au reflux durant 4 h, puis est refroidi ($0-5^\circ\text{C}$) et hydrolysé *in situ* par addition de 150 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite par 4×50 ml d'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées, et l'huile résiduelle est distillée sous pression réduite.

4.3.2. Produits obtenus

4.3.2.1. 2,5-bis(1,1-diméthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole, 4a

Eb 88°C/0,05 Torr; $n_D^{20} = 1,5098$.

IR: 3090f, 1635m, 1440m, 1410m, 995m, 915F (H₂C=CH); 2980F, 1375m, 1360m ((CH₃)₂C); 1460m, 1065F, 755m, 690m (cycle 1,3,4-thiadiazole, voir [17]).

¹H RMN: 6,13 (dd, 2H, $J_{cis} = 10,3$ Hz, $J_{trans} = 17,4$ Hz, HC=); 4,95–5,30 (m, 4H, H₂C=); 1,56 (s, 12H, (CH₃)₂C).

¹³C RMN: 176,8 (C-2 et C-5); 144,3 (HC=); 112,1 (H₂C=); 40,8 ((CH₃)₂C); 27,4 ((CH₃)₂C).

4.3.2.2. 2,5-bis(1-éthyl-1-méthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole, 4b

Eb 107°C/0,05 Torr.

IR: 3090f, 1635m, 1440 (épaulement), 1410m, 1000F, 915F (H₂C=CH); 2975F, 1375m (CH₃); 1460F, 1070F, 1050m, 1030F, 760m, 675m.

¹H RMN (500 MHz): 6,09 (dd, 2H, $J_{cis} = 10,68$ Hz, $J_{trans} = 17,39$ Hz, HC=); 5,05–5,16 (m, 4H, H₂C=); 1,94 et 1,89 (système ABX₃, 4H, $J_{AB} = 14,04$ Hz, $J_{AX} = 7,41$ Hz et $J_{BX} = 7,38$ Hz, CH₂CH₃); 1,51 (s, 6H, CH₃C); 0,85 (t app., 6H, $J = 7,40$ Hz, CH₃CH₂). La présence des deux diastéréoisomères éventuels n'a pas pu être mise en évidence sur ce spectre.

^{13}C RMN: 176,9 (C-2 et C-5); 143,7 (HC=); 113,6 ($\text{H}_2\text{C=}$); 45,0 (CH_3C); 34,3 (CH_2CH_3); 23,7 (CH_3C); 8,5 (CH_3CH_2).

4.3.2.3. 2,5-bis(1,1,2-triméthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole, 4c

Eb 104°C/0,05 Torr; F < 50°C.

IR: 3095m, 1640F, 1405m, 895tF ($\text{H}_2\text{C=}$); 2980F, 1380tF, 1365m (CH_3); 1450F, 1060F, 755m, 715m.

^1H RMN: 4,85–5,05 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C=}$); 1,68 (s app., 6H, $\text{CH}_3\text{C=}$); 1,60 (s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

^{13}C RMN: 178,0 (C-2 et C-5); 149,9 ($\text{CH}_3\text{C=}$); 110,7 ($\text{H}_2\text{C=}$); 43,9 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 27,6 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 19,5 ($\text{CH}_3\text{C=}$).

4.3.2.4. 2,5-bis(1-isobutyl-1-méthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole, 4d

Eb 134°C/0,05 Torr; 2 diastéréoisomères 50/50, non séparables par CPG.

IR: 3090f, 1635m, 1440 (épaulement), 1410m, 1000m, 915F ($\text{H}_2\text{C=CH}$); 2960F, 1385m, 1370m (CH_3), 1460F, 1035m, 760m, 700m.

^1H RMN (500 MHz): 6,157 et 6,150 (2dd, 2H, $J_{\text{cis}} = 10,69$ Hz, $J_{\text{trans}} = 17,36$ Hz, HC=); 5,127 et 5,112 (2d, 4H, $J_{\text{cis}} = 10,69$ Hz, $J_{\text{trans}} = 17,36$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$); 1,785–1,890 (m complexe, 4H, CH_2CH); 1,650–1,750 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,573 et 1,571 (2s, 6H, CH_3C); 0,864 et 0,812 (2d, 12H, $J = 6,63$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, diastéréotopie).

^{13}C RMN: 177,5 (C-2 et C-5); 144,6 (HC=); 113,2 ($\text{H}_2\text{C=}$); 50,7 (CH_2); 45,1 (CH_3C); 24,79 (CH); 24,61 (CH_3C); 24,55 et 24,46 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, diastéréotopie).

4.3.2.5. 2,5-bis(1-isopropyl-1-méthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole, 4e

Eb 124°C/0,05 Torr; 2 diastéréoisomères 50/50, non séparables par CPG.

IR: 3090f, 1635m, 1410m, 995m, 915F ($\text{H}_2\text{C=CH}$); 2970F, 1390m, 1370m (CH_3), 1460m, 1035m, 760m, 700m.

^1H RMN (500 MHz): 6,183 et 6,175 (2dd, 2H, $J_{\text{cis}} = 10,75$ Hz, $J_{\text{trans}} = 17,39$ Hz, HC=); 5,205 (dd, 2H, $J_{\text{cis}} = 10,75$ Hz, $J_{\text{gem}} = 0,8$ Hz, $-\text{HC=CHH cis}$); 5,136 et 5,134 (2dd, 2H, $J_{\text{trans}} = 17,39$ Hz, $J_{\text{gem}} = 0,8$ Hz, $-\text{HC=CHH trans}$); 2,273 et 2,270 (2 hept., 2H, $J = 6,85$ Hz, $J = 6,87$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,489 et 1,487 (2s, 6H, CH_3C); 0,894 et 0,841 (2d, 12H, $J = 6,85$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, diastéréotopie).

^{13}C RMN: 176,7 (C-2 et C-5); 142,5 (HC=); 114,3 ($\text{H}_2\text{C=}$); 48,2 (CH_3C); 37,6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,5 (CH_3C); 17,5 et 17,4 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, diastéréotopie).

4.4. Préparation de 5-(1,1-dialkyl- (ou 1,1,2-trialkyl)propen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thiones 6

4.4.1. Mode opératoire

A une solution refroidie (0–5°C) de 5-méthylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione (3,3 g, 0,02 mol) dans 120 ml d'éther désoxygéné, on additionne lentement (durée 1 h environ) une solution étherée de magnésien 0,40 M (110 ml soit 0,044mol, voir remarque). Après maintien sous agitation pendant 4 h à 0–5°C, le milieu réactionnel est hydrolysé *in situ* à cette température, par addition de 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après extraction par 4 × 50 ml d'éther, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu solide obtenu (cas de 6a et 6c) est lavé avec 2 × 15 ml de pentane anhydre et séché en dessiccateur sous pression réduite. Dans le cas de 6e, l'huile résiduelle est distillée sous pression réduite.

Remarque: après décantation du magnésium restant, les sels de magnésium précipitent rapidement, ce qui rend l'addition inverse très délicate. On opère donc de la façon suivante: le magnésien est décanté dans une fiole graduée, hermétiquement bouchée sous atmosphère d'azote et conservée à $t = 0-5^\circ\text{C}$. On prélève, pour la réalisation des réactions, le volume adéquat de la solution surnageante à l'aide d'une seringue.

4.4.2. Produits obtenus

4.4.2.1. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione, 6a

F 64°C

IR: 3090m, 1640m, 1440 (épaulement), 1410m, 995m, 915F ($\text{H}_2\text{C=CH}$); 2970F, 1380m, 1365m ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 3430m, 3050m, 1535m, 1475m, 1460m, 1285F, 1125m, 1075F, 735F (1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione, voir [17]).

^1H RMN: 12,04 (s élargi, 1H, NH); 6,00 (dd, 1H, $J_{\text{cis}} = 10,2$ Hz, $J_{\text{trans}} = 17,6$ Hz, HC=); 5,06–5,26 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C=}$); 1,46 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

^{13}C RMN: 189,5 (C=S) (en accord avec [23]); 171,9 (C-5); 143,0 (HC=); 114,5 ($\text{H}_2\text{C=}$); 42,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 27,1 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

4.4.2.2. 5-(1,1,2-triméthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione, 6c

F 95°C.

IR: 3090m, 1640m, 1440 (épaulement), 1410m, 915F ($=\text{CH}_2$); 2980F, 1380F, 1360m (CH_3); 3440m, 3050m, 1530m, 1450F (épaulements), 1270F, 1105F, 1055F, 720F.

^1H RMN: 12,30 (s élargi, 1H, NH); 4,90–5,10 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C=}$); 1,72 (d app., 3H, $J = 0,7$ Hz, $\text{CH}_3\text{C=}$); 1,49 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

^{13}C RMN: 189,6 (C=S); 172,2 (C-5); 148,1 (C=); 112,6 ($\text{H}_2\text{C=}$); 44,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 26,6 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 19,5 ($\text{CH}_3\text{C=}$).

4.4.2.3. 5-(1-isopropyl-1-méthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione, **6e**

Eb 165°C/0,05 Torr; $n_D^{20} = 1,6020$.

IR: 3090m, 1635F, 1440 (épaulement), 1410m, 995m, 920F ($H_2C=CH$); 2970F, 1390m, 1370m (CH_3); 3400–3000F large, 1530m, 1450F, 1270F, 1105F, 1060tF, 725tF.

1H RMN: 12,46 (s élargi, 1H, NH); 6,00 (dd, 1H, $J_{cis} = 10,8$ Hz, $J_{trans} = 17,1$ Hz, HC=); 5,05–5,35 (m, 2H, $H_2C=$); 2,08 (hept., 1H, $J = 6,8$ Hz, CH); 1,38 (s, 3H, CH_3C); 0,89 et 0,92 (2d, 6H, $J = 6,8$ Hz, $(CH_3)_2CH$, diastéréotopie).

^{13}C RMN: 188,7 (C=S); 171,2 (C-5); 140,6 (HC=); 116,1 ($H_2C=$); 49,0 (CH_3C); 36,9 (CH); 18,8 (CH_3C); 17,3 et 17,4 ($(CH_3)_2CH$, diastéréotopie).

4.5. Préparation de 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(alkylthio)-1,3,4-thiadiazoles fonctionnels, **8**

4.5.1. Mode opératoire

A une solution refroidie à $t = 5-10^\circ C$ de 3,7 g (0,02 mol) de 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione **6a** dans 30 ml d'alcool absolu on ajoute, par petites portions, la potasse en poudre, de pureté 85% (1,4 g, 0,02 mol). A cette même température, l'halogénure (0,02 mol) est additionné goutte à goutte, puis le milieu est chauffé à reflux pendant 4 h; il se forme un précipité. Après filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est dilué par 25 ml de chloroforme, la phase organique est lavée par 2×50 ml d'eau, par 2×25 ml de soude 1,2 M et, à nouveau, par 2×50 ml d'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration de la phase chloroformique, l'huile résiduelle est distillée sous pression réduite.

Dans le cas de la réaction avec le bromo-2-éthanol, l'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur colonne de silice, éluant: dichlorométhane/heptane/acétate d'éthyle: 4,5/2,5/3.

4.5.2. Produits obtenus

4.5.2.1. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(méthylthio)-1,3,4-thiadiazole **8aa** (**5a**)

Eb 95°C/0,05 Torr; $n_D^{20} = 1,5608$.

IR: 3090f, 1640m, 1430m, 1410m, 995m, 920F ($H_2C=CH$); 2980F, 1380tF, 1365m ($(CH_3)_2C$); 1475m, 1460m, 1315m, 1060tF, 970m, 755m, 690m (cycle 1,3,4-thiadiazole).

1H RMN: 6,11 (dd, 1H, $J_{cis} = 10,3$ Hz, $J_{trans} = 17,4$ Hz, HC=); 5,01–5,25 (m, 2H, $H_2C=$); 2,75 (s, 3H, CH_3S); 1,56 (s, 6H, $(CH_3)_2C$).

^{13}C RMN: 177,5 (C-5); 166,2 (C-2) (en accord avec [23]); 144,4 (HC=); 113,0 ($H_2C=$); 41,5 ($C(CH_3)_2$); 27,8 ($(CH_3)_2C$); 16,0 (CH_3S).

4.5.2.2. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(propen-2-ylthio)-1,3,4-thiadiazole, **8ab**

Eb 109°C/0,05 Torr; $n_D^{20} = 1,5592$.

IR: 3090m, 1640m, 1420m, 1410m, 990m, 920F ($H_2C=CH$); 2980F, 1380tF, 1365m ($(CH_3)_2C$); 1475m, 1460m, 1055tF, 755m, 725m, 690m.

1H RMN: 6,10 (dd, 1H, $J_{cis} = 10,3$ Hz, $J_{trans} = 17,4$ Hz, $=CHC(CH_3)_2$); 5,75–6,25 (m, 1H, $=CHCH_2$); 5,00–5,50 (m, 4H, $H_2C=$); 3,90 (dt apparent, 2H, $J = 6,9$ Hz, $J = 1,0$ Hz, CH_2S); 1,45 (s, 6H, $(CH_3)_2C$).

^{13}C RMN: 177,7 (C-5); 164,4 (C-2); 144,5 ($=CHC(CH_3)_2$); 132,0 ($=CHCH_2$); 119,1 ($CH_2CH=CH_2$); 113,0 ($CCH=CH_2$); 41,6 ($C(CH_3)_2$); 36,4 ($SCH_2C=$); 27,8 ($(CH_3)_2C$).

4.5.2.3. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(propyn-2-ylthio)-1,3,4-thiadiazole, **8ac**

Eb 112°C/0,05 Torr; $n_D^{20} = 1,5674$.

IR: 3295F large, 2120f, 640F ($HC\equiv C$); 3090f, 1635m, 1410m, 995m, 925F ($H_2C=CH$); 2970F, 1380tF, 1365m ($(CH_3)_2C$); 1475m, 1460m, 1055tF, 755m, 730m, 695m.

1H RMN: 6,12 (dd, 1H, $J_{cis} = 10,3$ Hz, $J_{trans} = 17,4$ Hz, HC=); 5,05–5,25 (m, 2H, $H_2C=$); 4,05 (d, 2H, $J = 2,7$ Hz, SCH_2); 2,34 (t, 1H, $J = 2,7$ Hz, HC=); 1,57 (s, 6H, $(CH_3)_2C$).

^{13}C RMN: 178, 3 (C-5); 163,0 (C-2); 144,3 (HC=); 113,1 ($H_2C=$); 77,7 ($C\equiv CH$); 72,5 ($C\equiv CH$); 41,5 ($C(CH_3)_2$); 27,8 ($(CH_3)_2C$); 21,9 (SCH_2).

4.5.2.4. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(1-méthyl-propyn-2-ylthio)-1,3,4-thiadiazole, **8ad**

Eb 108°C/0,05 Torr; $n_D^{20} = 1,5549$.

IR: 3310F large, 2120f, 645F ($HC\equiv C$); 3100f, 1640m, 1415m, 995F, 925F ($H_2C=CH$); 2995F, 1385tF, 1370m (CH_3); 1475m, 1450m, 1055tF, 760m, 735m, 690m.

1H RMN: 6,13 (dd, 1H, $J_{cis} = 10,3$ Hz, $J_{trans} = 17,4$ Hz, HC=); 5,00–5,30 (m, 2H, $H_2C=$); 4,58 (qd, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,4$ Hz, CHS); 2,43 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, HC=); 1,71 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3CH); 1,58 (s, 6H, $(CH_3)_2C$).

^{13}C RMN: 178,7 (C-5); 162,5 (C-2); 144,4 (HC=); 113,2 ($H_2C=$); 82,6 ($C\equiv CH$); 72,5 ($C\equiv CH$); 41,6 ($C(CH_3)_2$); 33,3 (SCH); 27,9 ($(CH_3)_2C$); 21,9 (CH_3CH).

4.5.2.5. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(3-éthyl-propyn-2-ylthio)-1,3,4-thiadiazole, **8ae**

Eb 141°C/0,05 Torr; $n_D^{20} = 1,5595$.

IR: 2240m ($C\equiv C$); 3085m, 1640m, 1435 (épaulement), 1410m, 995m, 925F ($H_2C=CH$); 2975F, 1380tF, 1365m (CH_3); 1470m, 1460m, 1055tF, 755m, 725m, 690m.

1H RMN: 6,12 (dd, 1H, $J_{cis} = 10,3$ Hz, $J_{trans} = 17,4$ Hz, HC=); 5,04–5,25 (m, 2H, $H_2C=$); 4,02 (t, 2H, $J = 2,3$ Hz, CH_2S); 2,19 (qt, 2H, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,3$ Hz,

CH_2CH_3); 1,57 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1,11 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3CH_2).

^{13}C RMN: 178,3 (C-5); 163,9 (C-2); 144,5 (HC=); 113,1 ($\text{H}_2\text{C=}$); 86,7 ($\text{CH}_2\text{C=}$); 72,9 ($\text{SCH}_2\text{C=}$); 41,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 27,9 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 23,1 (SCH_2); 13,5 (CH_3CH_2); 12,4 (CH_2CH_3).

4.5.2.6. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(carbéthoxyméthylthio)-1,3,4-thiadiazole, **8af**

Eb 135°C/0,01 Torr; $n_D^{20} = 1,5381$.

IR: 1740tF (C=O); 1160F (C-O-C); 3090f, 1640m, 1445 (épaulement), 1415m, 995m, 925F ($\text{H}_2\text{C=CH}$); 2980F, 1380tF, 1365m (CH_3); 1475m, 1460m, 1060tF, 755m, 730f, 695m.

^1H RMN: 6,11 (dd, 1H, $J_{cis} = 10,3$ Hz, $J_{trans} = 17,4$ Hz, HC=); 5,00–5,25 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C=}$); 4,35 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O); 4,11 (s, 2H, SCH_2CO); 1,56 (s, 6H, CH_3); 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3CH_2).

^{13}C RMN: 178,1 (C-5); 167,5 (C=O); 163,2 (C-2); 144,2 (HC=); 113,0 ($\text{H}_2\text{C=}$); 61,6 (CH_2O); 41,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 35,0 ($\text{SCH}_2\text{C=O}$); 27,7 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 13,7 (CH_3CH_2).

4.5.2.7. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(cyanométhylthio)-1,3,4-thiadiazole, **8ag**

Eb 140°C/0,05 Torr; $n_D^{20} = 1,5640$.

IR: 2255m (C≡N); 3095f, 1640m, 1415m, 995m, 925F ($\text{H}_2\text{C=CH}$); 2980F, 1385tF, 1365m ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1475m, 1460m, 1060tF, 755m, 715 (épaulement), 690m.

^1H RMN: 6,13 (dd, 1H, $J_{cis} = 10,3$ Hz, $J_{trans} = 17,4$ Hz, HC=); 5,00–5,29 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C=}$); 4,21 (s, 2H, SCH_2); 1,59 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

^{13}C RMN: 179,3 (C-5); 160,6 (C-2); 143,9 (HC=); 115,2 (C≡N); 113,4 ($\text{H}_2\text{C=}$); 41,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 27,6 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 18,2 (SCH_2).

4.5.2.8. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(2-hydroxyéthylthio)-1,3,4-thiadiazole, **8ah**

Produit huileux; $n_D^{20} = 1,5670$.

IR: 3390F large (OH); 3095f, 1640m, 1415m, 1000F, 920F ($\text{H}_2\text{C=CH}$); 2980F, 1385tF, 1370m ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1475m, 1465m, 1065tF, 760m, 695m.

^1H RMN: 6,10 (dd, 1H, $J_{cis} = 10,3$ Hz, $J_{trans} = 17,4$ Hz, HC=); 5,04–5,25 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C=}$); 4,61 (s élargi, 1H, OH); 3,99 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz, CH_2O); 3,48 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz, CH_2S); 1,55 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

^{13}C RMN: 177,6 (C-5); 165,6 (C-2); 143,9 (HC=); 113,0 ($\text{H}_2\text{C=}$); 60,5 (OCH_2); 41,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 36,1 (SCH_2); 27,5 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

4.6. Préparation de 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(1,1-dialkyl- (ou 1,1,2-trialkyl)propen-2-yl)-1,3,4-thiadiazoles, **9**

4.6.1. Mode opératoire

Au magnésien allylique (préparé à partir de 0,1 mol de chlorure allylique) refroidi à 0–5°C, on additionne lentement une solution de 0,03 mol (6,0 g) de 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(méthylthio)-1,3,4-thiadiazole dans 30 ml d'éther désoxygéné. Après retour à température ambiante, le mélange est chauffé à reflux pendant 4 h, puis refroidi à $t = 0-5^\circ\text{C}$ et hydrolysé *in situ* par 150 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après extraction par 3 × 50 ml d'éther, séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le résidu huileux est distillé sous pression réduite.

4.6.2. Produits obtenus

4.6.2.1. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(1-éthyl-1-méthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole, **9ab**

Eb 102°C/0,06 Torr; $n_D^{20} = 1,5074$.

IR: 3095m, 1640m, 1445 (épaulement), 1415m ($\text{H}_2\text{C=CH}$); 2980F, 1385F, 1370m (CH_3); 1465F, 1075F, 765m, 695m (cycle 1,3,4-thiadiazole).

^1H RMN: 5,90–6,30 (m, 2H, HC=); 5,00–5,25 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C=}$); 1,80–2,00 (m, 2H, CH_2CH_3); 1,57 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1,53 (s, 3H, CH_3CCH_2); 0,88 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_3CH_2).

^{13}C RMN: 177,5 et 177,3 (C-2 et C-5); 145,0 et 143,8 (HC=); 112,6 et 113,7 ($\text{H}_2\text{C=}$); 45,1 et 41,4 ($\text{CH}_3\text{-C-C}_2\text{H}_5$ et $\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$); 34,3 (CH_2CH_3); 28,0 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 23,7 (CH_3C); 8,6 (CH_3CH_2).

4.6.2.2. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(1,1,2-triméthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole, **9ac**

Eb 89°C/0,01 Torr; $n_D^{20} = 1,5102$.

IR: 3095m, 1640F, 1415m, 1000m, 920F, 895F ($\text{H}_2\text{C=CH}$, $\text{H}_2\text{C=}$); 2980F, 1385tF, 1365m (CH_3); 1480m, 1455m, 1070tF, 765m, 700m.

^1H RMN: 6,14 (dd, 1H, $J_{cis} = 10,3$ Hz, $J_{trans} = 17,4$ Hz, HC=); 4,85–5,30 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C=}$); 1,69 (d apparent, 3H, $J = 0,7$ Hz, $\text{CH}_3\text{C=}$); 1,60 et 1,57 (2s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

^{13}C RMN: 178,0 et 177,9 (C-2 et C-5); 150,0 (C=); 144,8 (HC=); 112,5 ($\text{H}_2\text{C=CH}$); 110,8 ($\text{H}_2\text{C=C}$); 44,0 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-C}(\text{CH}_3)=$); 41,4 ($(\text{CH}_3)_2\text{C-CH=}$); 27,9 et 27,7 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 19,6 ($\text{CH}_3\text{C=}$).

4.6.2.3. 5-(1,1-diméthylpropen-2-yl)-2-(1-isopropyl-1-méthylpropen-2-yl)-1,3,4-thiadiazole, **9ae**

Eb 108°C/0,05 Torr; $n_D^{20} = 1,5111$.

IR: 3090m, 1640F, 1445 (épaulement), 1415F, 1000F, 920tF ($\text{H}_2\text{C=CH}$); 2975F, 1390F, 1375m (CH_3); 1470F, 1060F, 765m, 690m.

^1H RMN: 6,18 et 6,14 (2dd, 2H, $J_{cis} = 10,3$ Hz et 10,8 Hz, $J_{trans} = 17,1$ Hz et 17,4 Hz, HC=); 5,00–5,30

(m, 4H, $H_2C=$); 2,30 (hept., 1H, $J = 6,8$ Hz, $CH(CH_3)_2$); 1,57 (s, 6H, $(CH_3)_2C$); 1,49 (s, 3H, CH_3C); 0,90 et 0,86 (2d, 6H, $J = 6,8$ Hz, $(CH_3)_2CH$, diastéréotopie).

^{13}C RMN: 177,7 et 177,0 (C-2 et C-5); 145,0 et 142,6 ($HC=$); 114,4 et 112,6 ($H_2C=$); 48,3 et 41,4 ($(CH_3)_2C$ et CH_3C); 37,6 (CH); 28,0 ($(CH_3)_2C$); 19,6 (CH_3C); 17,7 et 17,5 ($(CH_3)_2CH$, diastéréotopie).

Remerciements

Nous remercions vivement Mme le Professeur N. Platzer pour la réalisation et l'interprétation des spectres RMN à 500 MHz.

Bibliographie

- 1 K.H. Buchel, *Chemistry of Pesticides*, Wiley-Interscience, New York, 1983, p. 321 et p. 356.
- 2 O. Wakae, K. Yakushiji et Y. Okada, DOS 1923939 (1968), Takeda Chemical Industries; *Chem. Abstr.*, 72 (1970) 121546c.
- 3 Index Phytosanitaire, *Acta* 1991, p. 223.
- 4 J. Krenzer, DOS 2430467 (1975), Velsicol Chemical Corp.; *Chem. Abstr.*, 82 (1975) 156322k.
- 5 C. Metzger, L. Eue et H. Hack, DOS 1816568 (1968), Bayer AG; *Chem. Abstr.*, 74 (1971) 13162g.
- 6 T. Cebalo et J.F. Alderman, DOS 2100057 (1971), Air Products and Chemical Inc.; *Chem. Abstr.*, 75 (1971) 76799m.
- 7 W.C. Doyle Jr., DOS 2118520 (1971); Gulf Research and Development Co.; *Chem. Abstr.*, 76 (1972) 95742z.
- 8 D. Rucker, C. Metzger, L. Eue et H. Hack, DOS 1770467 (1968), Bayer AG; *Chem. Abstr.*, 72 (1970) 100711n.
- 9 K. Hoegerle, P. Rathgeb, H.J. Cellarius et J. Rumpf, DOS 1816696 (1968), Agripat S.A.; *Chem. Abstr.*, 72 (1970) 12734s.
- 10 K. Rufenacht, *Helv. Chim. Acta*, 55 (1972) 1178.
- 11 C. Metzger, L. Eue et R.R. Schmidt, *Ger. Offen.* 2411288 (1975), Bayer AG; *Chem. Abstr.*, 84 (1976) 17367g.
- 12 J. Krenzer, U.S. 4052193 (1977), Velsicol Chemical Corp.; *Chem. Abstr.*, 88 (1978) 22929d.
- 13 L. Nuesslein, E.A. Pieroh et K. Roeder, U.S. 4061645 (1977), Schering AG; *Chem. Abstr.*, 88 (1978) 62397k.
- 14 D. Huebl, E. Pieroh et H. Joppien, *Eur. Pat. Appl. EP* 410551 (1991), Schering AG; *Chem. Abstr.*, 115 (1991) 49699s.
- 15 J. Laduranty, F. Barbot et L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.*, 406 (1991) 57, et références citées.
- 16 S. Pappalardo, F. Bottino et C. Tringali, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 405.
- 17 G.D. Thorn, *Can. J. Chem.*, 38 (1960) 1439.
- 18 G.D. Thorn et R.A. Ludwig, *Can. J. Chem.*, 36 (1958) 389.
- 19 J. Laduranty, F. Barbot et L. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1989) 850, et références citées.
- 20 F. Barbot et Ph. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1977) 113.
- 21 I.D. Webb et W.G. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951) 777.
- 22 L. Brandsma, dans *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2nd edn., Elsevier, Amsterdam, 1988: (a) p. 247; (b) p. 49; (c) p. 248; (d) p. 251.
- 23 A.R. Katritzky, Z. Wang et R.J. Offerman, *J. Heterocyclic Chem.*, 27 (1990) 139.