

Laurent Taliani et Jacques Perronnet

Centre de Recherches Roussel-Uclaf 93230 Romainville, France

Reçu le 5 Septembre 1977

Les réactifs électrophiles peuvent se fixer sur l'atome d'oxygène de l'hydroxyle en 3 ou sur l'atome d'azote 2 des hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 (**1**). Les réactifs qu'on peut considérer comme "durs" (chlorures d'acides) conduisent en prépondérance au premier type de dérivés, **2**. Les isocyanates et anhydrides d'acides qui fournissent exclusivement des dérivés du second type, **3**, se comportent comme des réactifs "mous".

J. Heterocyclic Chem., **16**, 961 (1979).

La possibilité de tautométrie chez les hydroxy-3 isothiazoles-1,2 (**1**, avec $\Lambda =$ carbone trigonal) (schéma 1) a déjà fait l'objet d'études (1) qui peuvent être résumées ainsi:

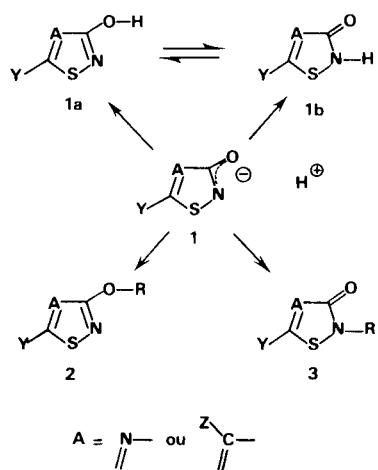
La forme hydroxy-3 isothiazole-1,2 est prépondérante pour les molécules **1** (1,2,3).

L'alkylation par action des halogénures d'alkyles sur les énolates (alcalins) fournit des mélanges de *O*-dérivés, **2**, et de *N*-dérivés, **3**, où les proportions dépendent de la taille du reste alkyle, de la nature du cation et du solvant utilisé (3). L'emploi du réactif de Meerwein- $\text{BF}_4^-\text{Et}_3\text{O}^+$ conduit à un mélange où le dérivé éthoxylé **2** est majoritaire.

L'acylation par les chlorures d'acides, en présence de base tertiaire, donne en prépondérance les produits *O*-acylés, **2**, et leur pourcentage est d'autant plus élevé que la taille du reste acyle est plus importante (3). L'action des chlorures de dialecoxythionophosphoryle semble ne conduire qu'aux dérivés *O*-phosphorylés **2** (4).

Par contre les acylations au moyen du cétène, des anhydrides (en l'absence de base tertiaire) (3) et des isocyanates (5) donnent les dérivés *N*-acylés **3**.

Schéma 1



Dans le cas des hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 (**1**, avec $\Lambda =$ azote trigonal) peu de travaux ont été effectués (6);

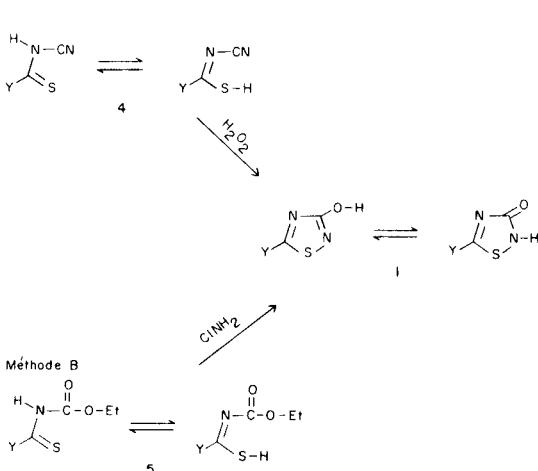
0022-152X/79/050961-11\$02.25

Ils concernent principalement les hétérocycles **1** où $\text{Y} = \text{-C}_6\text{H}_5$ ou -NHR (7,8,9). La forme hydroxy-3 thiadiazole-1,2,4 semble prépondérante pour les molécules **1** (7,8). L'action de quelques chlorures d'acides (benzoyle, p.toluenesulfonyle) aboutit à des composés décrits comme des esters de thiadiazol-1,2,4 yles-3,2, (8,9), sans que cette structure soit nettement établie. À notre connaissance aucune réaction sur l'azote n'a encore été décrite. Mais nous pensons qu'un certain parallélisme de comportement avec les hydroxy-3 isothiazoles-1,2 **1** (avec $\Lambda =$ carbone trigonal) était logique et rendait prévisibles de telles réactions. En effet les acides à caractère "dur" et ceux à caractère "mou" ne devaient logiquement pas réagir sur les mêmes atomes de l'hétérocycle.

Hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4, (**1**, $\Lambda =$ azote trigonal).

Un programme d'étude des propriétés biologiques d'esters d'hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 dérivés du type **2**, et de *N*-alkyl carbamoyl-1,2 dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 ones-3, dérivés du type **3**, nous a amenés à synthétiser une série d'hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 (**1**) différent entre eux par la nature du substituant en position 5 ($\text{Y} = \text{-OR}$, -SR ou -NMe_2) (tableau 2, partie expérimentale). Deux méthodes voisines (A et B), dont le principe était connu (10,11), ont été utilisées dans ce but (schéma 2).

Schéma 2



© HeteroCorporation

Les propriétés des nouveaux hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 ainsi préparés, **1a-k**, sont conformes à celles des produits de ce type déjà connus (7). L'hydrogène du groupe hydroxyle présente un caractère acide; les composés **1** sont analogues à des phénols. Leurs spectres ir confirment que, en solution dans le chloroforme ou en suspension dans le nujol, la forme hydroxy-3 thiadiazole-1,2,4 est prépondérante (absorptions vers 1530-1550 cm⁻¹ et 1670-1675 cm⁻¹) bien que dans certains cas, la présence d'une faible absorption vers 1705-1710 cm⁻¹ traduit la participation de la forme tautomère dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 one-3.

Action des réactifs électrophiles (acylation).

Ces divers hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 **1a-k** ont été opposés à différents réactifs électrophiles d'acylation: chlorure de diméthyl-carbamoyle, anhydride acétique, isocyanate de méthyle et acide isocyanique, ainsi qu'à quelques autres chlorures d'acides: chlorure de dialcoxyphosphoryle, chlorure de dialcoxy-thionophosphoryle, chlorure de méthane-sulfonyle et chlorure de diméthylsulfamoyle.

Ils ont conduit tantôt à des dérivés du type **2** (tableaux 3 et 4, partie expérimentale), tantôt à des dérivés du type **3** (tableau 5, partie expérimentale), et, dans de rares cas, à un mélange des deux dérivés isomères **2** et **3**. Pour ces derniers exemples, rassemblés dans le tableau 1, la structure des isomères séparés par chromatographie a pu être déterminée. En effet, lorsque le réactif électrophile ne porte pas lui-même de fonction carbonyle (cas du chlorure de diethoxythionophosphoryle), il est facile de distinguer le composé de structure **2**: c'est celui dont le spectre ir. ne comporte pas de bande C=O (**24d**, **24e**). Le spectre ir de l'isomère de structure **3**, par contre, présente une bande due à la fonction one-3 de l'hétérocycle. Dans le cas des dérivés *N*-thionophosphorylés (**34d**, **34e**) celle-ci se situe vers 1720-1725 cm⁻¹; c'est à dire au dessous de la valeur observée en l'absence de substitution sur l'azote

(1705-1710 cm⁻¹). Lorsque le réactif électrophile est un agent d'acylation, il apporte une fonction carbonyle (cas du chlorure de *N,N*-diméthylcarbamoyle). L'isomère dont le spectre ir révèle deux bandes C=O est alors celui de structure **3** (**31k**, 1681 cm⁻¹ et 1716 cm⁻¹). L'isomère de structure **2** ne peut présenter qu'une seule bande C=O et celle-ci, qui correspond à un ester d'énon, se trouve vers 1740-1750 cm⁻¹ (**21k**, 1739 cm⁻¹). Une confirmation des structures est apportée par le fait que tous les dérivés du type **2** montrent, dans leur spectre ir, des bandes qui révèlent l'hétérocycle aromatique (1480-1510 cm⁻¹ et 1510-1545 cm⁻¹) (tableaux 3 et 4, partie expérimentale). Il est à signaler, en outre, que les dérivés de structure **2** sont beaucoup plus mobiles, en chromatographie d'absorption, que leurs isomères de structure **3**. Dans la majorité des cas, et pour les conditions dans lesquelles nous avons opéré, les réactifs électrophiles n'ont conduit qu'à un seul isomère. Il est donc possible de les classer en deux catégories selon qu'ils réagissent sur l'oxygène ou sur l'azote.

Réactifs électrophiles conduisant aux dérivés de structure **2**.

L'analogie avec ce qui était indiqué pour les hydroxy-3 isothiazoles-1,2 (**1**, A = carbone trigonal) (3,4) s'est trouvée vérifiée. Tous les chlorures d'acides (chlorures de dialcoxyphosphoryles et thionophosphoryles, chlorure de méthanesulfonyle, chlorure de *N,N*-dimethylsulfamoyle, chlorure de *N,N*-dimethylcarbamoyle), que nous avons opposés aux hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 (**1**, A = azote trigonal) en présence de carbonate de potassium ou de base tertiaire (triéthylamine; diazabicyclooctane; pyridine) ont réagi sur l'oxygène. Les dérivés de structure **2** obtenus (tableaux 3 et 4, partie expérimentale) ont été purifiés par chromatographie et, à l'exception des cas des trois composés du tableau 1, la présence du dérivé isomère **3** n'a pu être détectée.

Lorsqu'ils sont cristallisés, les dérivés de structure **2** possèdent des points de fusion peu élevés. En chromato-

TABLEAU 1

Y	R	solvant	N°	Rdt. %	Ir (chloroforme, cm ⁻¹)		N°	Rdt. %	Ir (chloroforme, cm ⁻¹)	
					ν Het.	ν C=O			ν Het.	ν C=O
i-PrO-	 -P(OEt) ₂	MeCN	24d	47	1490 1530		34d	20	1545	1718
n-HexO-		<i>ii</i>	24e	45	1498 1538		34e	20	1560	1725
Me ₂ N-	 -CNMe ₂	MeCOMe	21k	72	1500 1592	1739	31k	03	1490 1598	1681 1716

graphie d'absorption, leur mobilité est grande. Les spectres ir de ces composés **2** renferment les bandes dues à l'hétérocycle aromatique, ($1480\text{-}1510\text{ cm}^{-1}$; $1510\text{-}1545\text{ cm}^{-1}$: cette bande est déplacée à $1590\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ lorsque $Y = NMe_2$ (**21k**, **24k**) (tableaux 3 et 4, partie expérimentale). Ceux des *N,N*-diméthylcarbamoyloxy-3 thiadiazoles-1,2,4 **21** (tableau 3, partie expérimentale)

présentent une bande d'ester d'énon située vers $1745\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$. Il faut noter que le chlorure de triméthylsilyle, en fournissant le dérivé de structure **2** **27e** avec un rendement de 50% (tableau 4, partie expérimentale), se comporte de la même manière que les chlorures d'acides.

Réactifs électrophiles conduisant aux dérivés de structure **3**.

L'isocyanate de méthyle, utilisé en solvant polaire aprotique (tétrahydrofurane ou éther isopropylique) en présence de triéthylamine, et l'acide isocyanique, préparé in situ en milieu aqueux ou acétique, ont réagi exclusivement sur l'azote. A coté des composés de structure **3** obtenus (tableau 6) aucune trace d'isomère de structure **2** n'a pu être détectée. Ici aussi, l'analogie avec ce qui a été signalé dans le cas des hydroxy-3 isothiazoles-1,2 (5) est confirmée. L'acylation des hydroxy-3 isothiazoles-1,2, **1** ($\Lambda = \text{carbone trigonal}$) par les anhydrides en l'absence de base tertiaire a été décrite comme conduisant aux dérivés *N*-acylés (3). Mais le produit résultant de l'action de l'anhydride acétique (en l'absence de base tertiaire) sur l'hydroxy-3 phénol-5 thiadiazole-1,2,4 **1** ($\Lambda = \text{azote trigonal}$; $Y = C_6H_5$) serait le dérivé *O*-acétyle d'après (9). En acétylant l'hydroxy-3 *n*-propyloxy-5 thiadiazole-1,2,4 (**1c**) par ce même réactif, en l'absence de base tertiaire, nous avons obtenu le dérivé *N*-acétyle (acetyl-2 *n*-propyloxy-5 dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 one-3, partie expérimentale paragraphe 6) dont le spectre ir présente deux bandes $C=O$ à 1696 cm^{-1} et 1735 cm^{-1} .

Pour nous assurer que la nature du substituant Y en position 5 ne peut modifier l'orientation de la réaction, nous avons répété celle-ci avec l'hydroxy-3 phénol-5 thiadiazole-1,2,4 (**1**, $Y = -C_6H_5$) selon le mode opératoire donné (9). D'après l'absorption ir la structure du produit obtenu, contrairement à ce qui avait été indiqué, n'est pas celle de l'acétoxy-3 phénol-5 thiadiazole-1,2,4, mais celle du dérivé acétyle à l'azote (acetyl-2 phénol-5 dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 one-3 - partie expérimentale paragraphe 6). De plus nous avons préparé le véritable acétoxy-3 phénol-5 thiadiazole-1,2,4 en utilisant des conditions (chlorure d'acétyle, diazabicyclooctane) qui correspondent à une entité réactionnelle plus "dure". La réaction conduit alors à un mélange des deux dérivés: le produit précédent substitué à l'azote et le produit de réaction à l'oxygène (acétoxy-3 phénol-5 thiadiazole-1,2,4) qui a été isolé par chromatographie et dont le spectre ir confirme la structure. Les composés *N*-carbamoylés, **31k** (tableau 5), l'ensemble

des produits du tableau 6 et les composés *N*-acétylés (partie expérimentale, paragraphe 6) sont toujours cristallisés. Les points de fusion des premiers s'étagent entre 95° et 175° , ceux des seconds se situent vers 75° . Les spectres ir de ces composés **3** sont caractérisés par la présence de deux bandes $C=O$, l'une vers $1680\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ l'autre vers $1720\text{-}1735\text{ cm}^{-1}$.

Conclusion.

Les résultats expérimentaux mettent en évidence les points suivants:

1. Une analogie de comportement existe entre les hydroxy-3 isothiazoles-1,2 (**1**, $\Lambda = \text{carbone trigonal}$) et les hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 (**1**, $\Lambda = \text{azote trigonal}$).

2. Suivant la façon dont ils réagissent avec ces composés, les réactifs électrophiles peuvent être classés en deux catégories. La première groupe les chlorures d'acides: tous ceux qui ont été utilisés conduisent principalement aux *O*-dérivés. Le chlorure de triméthylsilyle se range dans cette classe. La seconde comprend les isocyanates et les anhydrides qui ne fournissent que des *N*-dérivés. Nous n'avons pas étudié l'influence des solvants, ni celle de la nature des bases, comme cela a été fait dans le cas de l'alkylation des anions ambivalents mous des hydroxy-2 pyrimidines ou de l'hydroxy-2 pyridine (12), mais nous ne pensons pas que ces facteurs pourraient modifier fondamentalement l'orientation des réactions. Le présent travail montre que la nature des substituants Y est sans influence.

3. Pour les nucléophiles ambivalents, tels que les hydroxy-3 isothiazoles-1,2 et les hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 (**1**), on pouvait s'attendre, d'après (13), à ce que l'oxygène soit la base "dure", point d'attaque des acides "durs", et l'azote du cycle la base "molle". Les ions acyles $R-C=O^+$ et sulfonyles $R-SO_2^+$, provenant des chlorures d'acides en présence de base tertiaire, sont réputés être des acides "durs" (14). Le fait qu'ils réagissent à l'oxygène est donc conforme à la théorie des acides et bases durs et mous. Dans cette optique, le chlorure de triméthylsilyle, les chlorures de dialcoxyphosphoryles et thionophosphoryles sont à considérer eux aussi comme des générateurs d'acides "durs". Il faut noter au passage que les chlorures de dialcoxythionophosphoryles - les seuls qui aient parfois fourni comme produit secondaire un peu de dérivé *N*-phosphorylé (tableau 1) - se comportent comme des réactifs moins "durs" que les chlorures de dialcoxyphosphoryle correspondants, réputés durs (15), avec lesquels nous n'avons jamais observé de formation de *N*-dérivés. D'un autre coté, les isocyanates et les anhydrides, d'après leur comportement, seraient à classer parmi les acides mous.

PARTIE EXPERIMENTALE

Avec la collaboration de Monsieur Michel Klich. Les points de fusion ont été pris au Bloc Köfler. Les spectres ir. ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 257 et sur un appareil Crubb Parson 105.

1. Hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 **1** (tableau 2).

1.1. Méthode générale A.

Les thiadiazoles **1a** à **1f** ($Y = R-O-$) ont été obtenus à partir de *N*-cyanoimidothiocarbonates d'*O*-alkyle et de métal alcalin (**4**, $Y = R-O-$) préparés selon des méthodes classiques (16) et dont un exemple suit:

N-cyanoimidothiocarbonate d'*O,p*-chlorobenzyle et de potassium (**4**, $Y = p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-O}$).

1.1.1. Dithiocarbonate d'*O,p*-chlorobenzyle et de sodium.

On ajoute sous agitation, en une demi-heure à 142 g (1 mole) d'alcool *p*-chlorobenzyllique et 1,2 l de tétrahydrofurane, 50 g d'hydrure de sodium (dispersion à 50% dans l'huile minérale). On porte le mélange au reflux pendant deux heures. On élimine quelques impuretés insolubles par filtration, on ajoute au filtrat 76 g de sulfure de carbone, on laisse sous agitation à 20° pendant 30 mn. et on concentre les solvants sous vide réduit. On reprend le résidu solide qu'on délite dans l'éther et essore. On obtient 205 g (Rdt: 85%) de dithiocarbonate d'*O,p*-chlorobenzyle et de sodium ($F = 250^\circ$).

1.1.2. Dithiocarbonate d'*O,p*-chlorobenzyle et de méthyle.

On ajoute 500 cm³ de benzène et 500 cm³ d'iodure de méthyle à 205 g (0,85 mole) du produit obtenu précédemment, et on porte au reflux pendant 2 heures 30 minutes. On élimine le précipité de sel alcalin par filtration et on concentre à sec le filtrat. On recueille 196 g (Rdt: 94%) de dithiocarbonate d'*O,p*-chlorobenzyle et de méthyle sous forme d'une huile orangée.

1.1.3. *N*-Cyanoimidothiocarbonate d'*O,p*-chlorobenzyle et de potassium.

On mélange 60 g (0,86 mole) de méthylate de potassium et 700 cm³ d'éthanol, on ajoute 34 g (0,86 mole) de cyanamide et après dissolution, on ajoute 200 g (0,86 mole) du produit obtenu au stade 1.1.2. On maintient 17 heures sous agitation à 20°. Cette réaction libère du méthyl mercaptan gazeux qu'on piège dans la potasse ou dans l'eau oxygénée, à cause de son odeur et de sa toxicité. On essore les cristaux obtenus, les lave à l'éther et obtient 126 g (Rdt: 56%) de *N*-cyanoimidothiocarbonate d'*O,p*-chlorobenzyle et de potassium, $F = 240^\circ$.

1.1.4. *N*-Cyanoimidodithiocarbonates de S-alkyle et de potassium (**4**, $Y = R-S-$).

Ces composés permettent d'accéder aux thiadiazoles **1f** à **1j** ($Y = R-S-$). Ils sont préparés selon l'exemple suivant:

N-Cyanoimidodithiocarbonate de *p*-chlorobenzyle et de potassium (**4**, $Y = p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-S}$).

On porte sous agitation pendant 5 heures à température ambiante le mélange de 80 g (0,4 mole) de *N*-cyanoimidodithiocarbonate bipotassique, 64 g (0,4 mole) de chlorure de *p*-chlorobenzyle dans 500 cm³ de méthanol 50% aqueux. On évapore les solvants et recristallise le résidu dans l'éthanol (10 g dans 100 cm³) en éliminant par filtration à chaud le chlorure de potassium. On obtient ainsi le *N*-cyanoimidodithiocarbonate de *S,p*-chlorobenzyle et de potassium, $F = 250^\circ$ (Rdt: 100%).

1.1.5. Cyclisation des *N*-cyanoimidothio(ou dithio)carbonates **4** par le perhydrol (méthode A).

Dans un triclo de 500 cm³ muni d'une agitation mécanique de 2 ampoules à brome et d'un thermomètre, on place; 0,4 mole de *N*-cyanoimidothiocarbonate d'*O*-alcoyle (**4**), 200 cm³ d'eau et 500 mg de phénolphthaléine.

On porte la solution à 80° et on ajoute goutte à goutte 80 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes, l'addition dure 45 mn., on maintient pendant ce temps le pH à 8,9 par addition d'une solution de soude (15 cm³ soude 10*N*). On traite par 35 cm³ de CH concréte. On extrait l'huile surnageante (ou les cristaux) avec 3 fois 200 cm³ de chlorure de méthylène. On séche sur sulfate de magnésium et on concentre. Le thiadiazole **1** est alors assez pur pour réagir dans l'étape suivante.

1.2. Méthode générale B.

1.2.1. *N*-Carbethoxyimidothiocarbonates d'*O*-alkyle et d'ammonium quaternaire (**5**, $Y = R-O-$).

Ces composés permettent aussi de synthétiser les thiadiazoles **1** ($Y = R-O-$) voici un exemple de leur préparation:

N-Carbéthoxyimidothiocarbonate d'*O,p*-chlorobenzyle (**5**, $Y = p\text{-ClC}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$).

On porte au reflux pendant 24 heures le mélange de 100 g d'alcool *p*-chlorobenzyllique (0,7 mole), 475 cm³ de tétrahydrofurane, 6 cm³ de triéthylamine et 92,1 g (0,7 mole, 85 cm³) d'isothiocyanate d'éthoxycarbonyle. On chasse le tétrahydrofurane sous vide, on délite le solide résiduel dans le propanol-2 et on recueille 112 g (Rdt: 58%) de *N*-carbéthoxyimidothiocarbonate d'*O,p*-chlorobenzyle sous forme de cristaux blancs, $F = 95^\circ$.

1.2.2. *N*-Carbethoxy *N,N'*-dimethyl thiourée (**5**, $Y = \text{Me}_2\text{N}-$).

Ce composé permet de préparer le thiadiazole **1k** ($Y = \text{Me}_2\text{N}-$). A une solution de 40 g d'isothiocyanate d'éthoxycarbonyle dans 200 cm³ de benzène, on ajoute 180 cm³ d'une solution à 10% de diméthylamine dans l'éther. On maintient la température du mélange réactionnel à 20-25° et, après 15 minutes d'agitation, on évapore le solvant et la diméthylamine en excès. On recueille 32 g (Rdt: 100%) d'huile qui cristallise, $F = 66^\circ$.

1.2.3. Cyclisation des dérives du type **5** par la chloramine (méthode B).

On prépare les sels de sodium des *N*-carbéthoxyimidothiocarbonates (16) par réaction du méthylate de sodium dans le méthanol et on concentre. On place 1 mole du sel précédent dans 1,4 l d'ammoniaque 22° Bé et on ajoute, goutte à goutte, sous agitation en maintenant la température à 0°, 900 cm³ d'hypochlorite de sodium à 47-50° Bé, ce qui représente le triple de la quantité stoechiométrique. On acidifie la solution en utilisant de l'acide chlorhydrique dans tous les cas, sauf pour **1k**, produit amphotère qui donne un chlorhydrate soluble et pour lequel on utilise de l'anhydride sulfureux.

2. *N,N*-Diméthylcarbamoyloxy-3 thiadiazoles-1,2,4 **21** (tableau 3).

On place 0,1 mole de **1** dans 100 cm³ de solvant tel que l'acétate d'éthyle ou l'acétone, 0,1 mole de base (voir tableau 3). On ajoute ensuite 0,1 mole de chlorure de diméthylcarbamoyle et on laisse agiter à température ambiante quelques heures. On élimine par essorage le précipité de chlorhydrate d'amine. On

TABLEAU 2

Y	N° (17)	Formule brute	Rdt %	F° C	Ir (c) ν cm ⁻¹	C% calculé trouvé		H% calculé trouvé		N% calculé trouvé		S% calculé trouvé	
						C	N	C	N	C	N	S	
MeO-	1a	C ₃ H ₄ N ₂ O ₂ S	46 (a)	146	N 1552 1675	27,3 27,2		3,1 2,9		21,2 20,8		24,3 24,1	
EtO-	1b	C ₄ H ₆ N ₂ O ₂ S	60 (a) 36 (b)	100	C 1540 1672	32,9 33,0		4,1 4,2		19,2 19,1		21,9 22,1	
n-PrO-	1c	C ₅ H ₈ N ₂ O ₂ S	55 (a)	92	C 1556	37,5 37,5		5,0 5,1		17,5 17,4		20,0 20,0	
i-PrO-	1d	C ₅ H ₈ N ₂ O ₂ S	50 (a)	74	C 1540 1678	37,5 37,5		5,0 5,2		17,5 17,4		20,0 19,6	
n-HexO-	1e	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	55 (a)	61	C 1553 1686	47,5 47,6		7,0 7,2		13,9 14,0		15,9 15,7	
p-ClC ₆ H ₄ -CH ₂ -O-	1f	C ₉ H ₇ ClN ₂ O ₂ S	25 (a) 50 (b)	170	N 1539 1680	44,5 44,7		2,9 2,9		11,6 11,5		13,2 13,0	
MeS-	1g	C ₃ H ₄ N ₂ OS ₂	60 (a)	160	N 1518 1617	24,3 24,1		2,7 2,8		18,9 19,0		43,3 43,2	
EtS-	1h	C ₄ H ₆ N ₂ OS ₂	59 (a)	129	N 1517 1640	29,8 29,6		3,7 3,7		17,4 17,3		39,1 39,5	
Allyl-S-	1i	C ₅ H ₆ N ₂ OS ₂	35 (a)	84	C 1534 1664	34,5 34,4		3,5 3,5		16,1 16,4		36,9 36,9	
p-ClC ₆ H ₄ -CH ₂ -S-	1j	C ₉ H ₇ ClN ₂ OS ₂	75 (a)	138	N 1533 1666	41,8 42,0		2,7 2,6		10,8 10,9		24,8 25,1	
Me ₂ N-	1k	C ₄ H ₇ N ₃ OS	57 (b)	156	C 1575 1661	33,1 32,9		4,9 4,8		28,9 29,0		22,1 22,2	

(a) Méthode A. (b) Méthode B. (c) A côté des bandes indiquées, dues au système hétérocyclique aromatique 1a, on note parfois une absorption vers 1705-1710 cm⁻¹ due au carbonyle de la forme 1b. C = Chloroforme. N = Nujol.

concentre le solvant et on purifie les carbamates par chromatographie sur silice.

3. Préparation des produits du tableau 4.

3.1. Dialcoxyphosphoryloxy-3 et dialcoxythionophosphoryloxy-3 thiadiazoles-1,2,4.

On porte sous agitation à température ambiante, pendant 12 heures, le mélange de 0,1 mole de thiadiazole 1, 0,1 mole de chlorophosphate de diéthyle ou de chlorothionophosphate de méthyle ou de diéthyle, 200 cm³ d'acétonitrile et 0,1 mole de carbonate de potassium. On élimine les sels minéraux par essorage et on concentre l'acétonitrile. On purifie les produits de substitution 22b, 23d, 23g, 24k par chromatographie (voir 4.2 et 4.3).

3.2. Méthanesulfonyloxy-3 n-propoxy-5 thiadiazole-1,2,4 (25c).

Ce composé a été préparé par réaction à froid durant 4 heures du chlorure de methanesulfonyle sur le sel de sodium du n-propoxy-5 hydroxy-3 thiadiazole-1,2,4. On isole l'ester pur 25c par chromatographie sur silice en utilisant le mélange éluant benzène-acétate d'éthyle 9/1 (Rf = 0,5).

3.3. Diméthylsulfamoyloxy-3 n-propoxy-5 thiadiazole-1,2,4 (26c).

Ce composé a été préparé par agitation à froid durant 48 heures du chlorure de diméthylsulfamoyle sur le n-propoxy-5 hydroxy-3 thiadiazole-1,2,4 dans le tétrahydrofurane. On isole le sulfonamide pur 26c par chromatographie sur silice en utilisant le mélange éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (9/1 (Rf = 0,62)).

3.4. Triméthysilyloxy-3 n-hexyloxy-5 thiadiazole-1,2,4 (27e).

Ce composé a été obtenu par réaction de 0,2 mole de n-hexyloxy-3 thiadiazole-1,2,4 (1e) dans 250 cm³ de benzène de 0,2 mole de chlorure de triméthylsilyle et de 0,2 mole de triéthylamine. Après 2 heures de reflux, on élimine le chlorhydrate de triéthylamine. On concentre et on distille 17 g (Eb 0,3 mm = 95-97°), (Rdt = 50%) de 27e.

4. Préparation des produits du tableau 5.

4.1. (N,N-Diméthylcarbamoyloxy)-3 N,N-diméthylamino-5 thiadiazole-1,2,4 (21k) et (N,N-diméthylcarbamoyl)-2 N,N-diméthylamino-5 dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 one-3 (33k) (Séparation des deux isomères 21k et 33k).

TABLEAU 3
Composés type 2

Y	N° (17)	Formule brute	Solvant	Rdt %	Base (a)	F ^o n _D ²⁰	C v Het	Ir(cm ⁻¹ , chloroforme) v C=O	C% calcule trouve	H% calcule trouve	N% calcule trouve
<i>MeO-</i>											
	21a	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃ S	THF	40	DABCO	80	1,509 1,544	1,745	35,5 35,5	4,5 4,4	20,7 20,6
<i>EtO-</i>											
	21b	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	Acetone	70	DABCO	1,506	1,507 1,538	1,747	38,7 38,7	5,1 5,1	19,3 19,1
<i>n-Pro-</i>											
	21c	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	Py	34	Py	1,503	1,506 1,538	1,748	41,5 41,9	5,7 5,8	18,2 18,1
<i>n-HexO-</i>											
	21e	C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	Acetone	84	DABCO	1,492	1,502 1,534	1,745	48,3 48,4	7,0 6,9	15,4 15,1
<i>p-ClC₆H₄-CH₂-O</i>											
	21f	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S	Acetone	42	DABCO	70	1,533	1,747	45,9 45,7	3,9 3,9	13,4 13,3
<i>EtS-</i>											
	21h	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	THF	NaH	30	1,557	1,480	1,747	36,1 36,3	4,8 4,8	18,0 17,8
<i>Allyl-S-</i>											
	21i	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	Acetone	DABCO	69	1,568	1,487	1,751	39,2 39,4	4,5 4,6	17,1 17,2
<i>p-ClC₆H₄-CH₂-S-</i>											
	21j	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S ₂	Py	72	Py	102	1,481	1,751	43,7 43,7	3,7 3,6	12,7 12,8

(a) DABCO = Diazabicyclo[2.2.2]octane; Py = Pyridine.



TABLEAU 4
Composés type 2

Y	R	N° (17)	Formule brute	Solvant	Base	Rdt %	F ^o _C n _D ²⁰	Ir (cm ⁻¹ , chloroforme) ν Het.	C% calculé trouvé	H% calculé trouvé	N% calculé trouvé	S% calculé trouvé	
$\text{R} = \text{O}-\text{P}(\text{OEt})_2$													
EtO-	22b	C ₈ H ₁₅ N ₂ O ₅ PS	Acetonitrile	carbonate de potassium	62	1,472	1498 1538	34,0 34,1	5,4 5,5	9,9 9,6	11,4 11,7		
i-PrO-	23d	C ₇ H ₁₃ N ₂ O ₄ PS ₂	Acetone	carbonate de potassium	40	1,507	1490 1525	29,6 29,6	4,6 4,8	9,9 9,6	22,5 22,3		
MeS-	23g	C ₅ H ₉ N ₂ O ₃ PS ₃	Acetone	carbonate de potassium	37	45	1481	22,1 22,3	3,3 3,4	10,3 10,3	35,2 35,6		
Me ₂ N-	24k	C ₈ H ₁₆ N ₃ O ₃ PS ₂	Acetonitrile	carbonate de potassium	33	48	1493 1587	32,4 32,4	5,4 5,4	14,1 13,9	21,6 21,8		
n-PrO-	-SO ₂ Me	25c	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₄ S ₂	Méthanol	methylate de potassium	25	1,499	1492 1532	30,2 30,0	4,2 4,2	11,8 11,3	26,9 26,6	
n-PrO-	-SO ₂ NMe ₂	26c	C ₇ H ₁₃ N ₃ O ₄ S ₂	THF	DABCO	70	1,596	1490 1532	31,4 31,7	4,9 5,0	15,7 15,6	23,9 23,8	
n-HexO-	-SMe ₃	27e	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ SSi	Benzene	TEA	50	Huile	1500 1533	48,1 47,9	8,1 8,0	10,2 10,3	11,7 11,9	

TABLEAU 5

Y	R	Formule brute	N°	Solvant	Rdt %	
			(17)			
S	^H -P(OEt) ₂	24d	Acetonitrile	47	1,497	Ir (cm ⁻¹) chloroforme ν Het.
<i>i</i> -Pr-O-		34d	Acetonitrile	20	1,522	1,490 1,530
						ν C=O
						C% calculé trouvé
						H% calculé trouvé
						N% calculé trouvé
						S% calculé trouvé

TABLEAU 6
Composés type 3



Y	N° (17)	Formule brute	Solvant	Base	Rdt %	F° C	Ir (cm ⁻¹ , chloroforme) ν C=O	C% calculé trouvée	H% calculé trouvée	N% calculé trouvée	S% calculé trouvée
EtO-	38b	C ₅ H ₇ N ₃ O ₃ S	eau		50	153	1700-1730	3492	31,7 32,0	3,7 3,9	22,2 22,4
EtO-	39b	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃ S	THF	triethylamine	80	152	1688-1725	3330	35,5 35,7	4,5 4,6	20,7 20,8
n-PrO-	38c	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃ S	eau ou acide acétique		78	118	1700-1730	3495	35,5 35,3	4,5 4,7	20,7 20,6
n-PrO-	39c	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	THF	triethylamine	55	112	1693-1730	3330	38,7 38,9	5,1 5,4	19,3 19,4
i-PrO-	39d	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	ether isopropylique	triethylamine	84	95	1686-1725	3325	38,7 38,7	5,1 5,1	19,3 19,3
n-HexO-	39e	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	ether isopropylique	triethylamine	98	98	1685-1718	3324	46,3 46,5	6,6 6,7	16,2 16,3
p-ClC ₆ H ₄ -CH ₂ -O-	39f	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S	THF	triethylamine	49	145	1694-1730	3331	44,1 44,1	3,4 3,4	14,0 14,1
MeS-	39g	C ₅ H ₇ N ₃ O ₂ S ₂	THF	triethylamine	50	144	1683-1727	3322	29,3 29,3	3,4 3,4	20,5 20,4
EtS-	39h	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	THF	triethylamine	66	131	1683-1727	3322	32,9 33,2	4,1 4,0	19,2 19,2
Allyl-S-	39i	C ₇ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	THF	triethylamine	86	11,0	1684-1728	3324	36,4 36,4	3,9 4,1	18,2 17,9
p-ClC ₆ H ₄ -CH ₂ -S-	39j	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S ₂	THF	triethylamine	94	140	1682-1728	3327	41,8 41,8	3,2 3,1	13,3 13,7
Me ₂ N-	39k	C ₆ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	chloroforme	triethylamine	74	164	1688-1718	3313	35,6 35,6	5,0 5,0	27,7 27,9

Après avoir fait réagir le *N,N*-diméthylamino-5 hydroxy-3 thiadiazole-1,2,4 (**1k**) et le chlorure de *N,N*-diméthylcarbamoyle suivant le mode opératoire général 2, la réaction étant faite sur une unité opératoire de 0,127 mole, on obtient, après élimination du chlorhydrate de DABCO, 26 g de cristaux blancs. On chromatographie sur 30 parties de silice (780 g) en utilisant le mélange éluant cyclohexane 1 - acétone 1 - chloroforme 1. On recueille 20 g (Rdt: 72%) de **21k** ($R_f = 0,6$), $F = 106^\circ$ et 1 g de **33k** ($R_f = 0,3$), $F = 174^\circ$.

4.2. Diéthoxy thionophosphoryloxy-3 (*n*-hexyloxy)-5 thiadiazole-1,2,4 (**24e**) et Diéthoxy thionophosphoryl-2 (*n*-hexyloxy)-5 dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 one-3 (**34e**) (Séparation des deux isomères **24e** et **34e**).

Après avoir fait réagir le (*n*-hexyloxy)-5 hydroxy-3 thiadiazole-1,2,4 et le chlorothionophosphate de diéthyle suivant le mode opératoire général 3.1, la réaction étant faite sur une unité opératoire de 0,05 mole, on obtient après élimination des sels minéraux 20 g d'une huile claire qu'on chromatographie sur 30 parties de silice (600 g) en utilisant comme éluant du benzène pur.

On recueille 8 g (Rdt: 45%) de **24e** sous forme d'une huile incolore, $R_f = 0,4$ $n_D^{20} = 1,4955$.

On continue la chromatographie en éluant au mélange cyclohexane 7 - acétate d'éthyle 3 et on recueille 3,6 g (Rdt: 20%) de **34e** sous forme d'une huile incolore, $R_f = 0,4$ $n_D^{20} = 1,512$.

4.3. Diéthoxy thionophosphoryloxy-3 isopropoxy-5 thiadiazole-1,2,4 (**24d**) et Diéthoxy thionophosphoryl-2 isopropoxy-5 dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 one-3 (**34d**) (séparation des deux isomères **24d** et **34d**).

Après avoir fait réagir l'isopropoxy-5 hydroxy-3 thiadiazole-1,2,4 et le chlorothionophosphate de diéthyle suivant le mode opératoire général 3.1, la réaction étant faite sur une unité opératoire de 0,0312 mole, on obtient, après élimination des sels minéraux, 9,3 g d'une huile qu'on chromatographie sur 40 parties de silice (400 g), en utilisant le mélange éluant cyclohexane 7, acétate d'éthyle 3. On recueille 2 g (Rdt: 20%) de **34d** $n_D^{20} = 1,522$ sous forme d'une huile claire, $R_f = 0,35$. On chromatographie à nouveau les produits ayant passé en tête dans le mélange éluant cyclohexane 9 - acétate d'éthyle 1. On recueille 4,6 g (Rdt: 47%) de **24d** $n_D^{20} = 1,497$ sous forme d'une huile claire.

5. Préparation des produits du tableau 6 **38, 39**.

5.1. *N*-Méthylcarbamoyl-2 dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 ones-3 **39**

On utilise 100 cm³ de solvant tel que l'éther isopropylique, le tétrahydrofurane ou le chloroforme, (Voir tableau 6) et 0,5 cm³ de triéthylamine pour 0,1 mole de thiadiazole. On ajoute 0,2 à 0,3 mole d'isocyanate de méthyle. On enregistre à ce moment une élévation de température de 10° environ et on laisse agiter pendant 1 heure à température ambiante. Dans l'éther isopropylique, les urées **3** précipitent. Dans les autres cas, on élimine le solvant par distillation sous vide et on purifie les produits par les méthodes habituelles de lavage, cristallisation ou chromatographie.

5.2. Carbamoyl-2 éthoxy-5 (ou *n*-propoxy-5) dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 ones-3 **38b, 38c**.

On porte sous agitation pendant 15 heures le mélange de 0,1 mole de thiadiazole **1**, 150 cm³ d'eau et 0,2 à 0,3 mole de cyanate de sodium ou de potassium. Un léger chauffage favorise la réaction (température comprise entre 35° et 50°). Les urées **38b** et **38c** précipitent, on les essore et on les recristallise.

6. Acétylation.

6.1. Acétyl-2 *n*-propoxy-5 dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 one-3.

On porte sous agitation pendant 3 jours le mélange de 16 g (0,1 mole) de *n*-propoxy-5 hydroxy-3 thiadiazole-1,2,4, 200 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 15,2 g (0,15 mole) d'anhydride acétique.

On distille le tétrahydrofurane sous pression réduite et on reprend par 100 cm³ d'eau l'huile résiduelle qui se solidifie. On extrait avec 3 fois 50 cm³ de chlorure de méthylène, on séche sur sulfate de magnésium et on filtre sur noir animal. On recueille 14,5 g (Rdt: 71%) d'acétyl-2 *n*-propoxy-5 dihydro-2,3 thiadiazol-1,2,4 one-3 sous forme de cristaux blancs, $F = 72^\circ$, ir (cm⁻¹, chloroforme): ν C=O 1696 - 1735.

Anal. Calculé pour C₇H₁₀N₂O₃S: C, 41,6; H, 5,0; N, 13,9; S, 15,9. Trouvé: C, 41,6; H, 4,9; N, 13,9; S, 15,8.

6.2. Acétyl-2 phényl-5 dihydro-2,3 thiadiazole-1,2,4 one-3.

En utilisant le mode opératoire de Kurzer (9), on porte à l'ébullition dans 4 cm³ d'anhydride acétique, pendant 20 mn, 300 mg (1,68 mmoles) de phényl-5 hydroxy-3 thiadiazole-1,2,4. On reprend à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, on séche sur sulfate de magnésium, on concentre. On a 350 mg (94%) d'acétyl-2 phényl-5 dihydro-2,3 thiadiazole-1,2,4 one-3 qu'on peut recristalliser dans l'éthanol, $F = 144^\circ$; F. Litt. (9) = 141-142°.

Ce produit est unique en C.C.M. (Rf. = 0,1) dans le mélange cyclohexane-8 acétate d'éthyle-2; ir (cm⁻¹ chloroforme) ν CO = 1724-1750.

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₂O₂S: C, 54,5; H, 3,7; N, 12,7; S, 14,6. Trouvé: C, 54,5; H, 3,8; N, 12,6; S, 14,6.

6.3. Acétoxy-3 phényl-5 thiadiazole-1,2,4.

On porte à 80° pendant cinq minutes le mélange de 500 mg (2,8 mmoles) de phényl-5 hydroxy-3 thiadiazole-1,2,4, et 312 mg (2,8 mmoles) de DABCO dans 6 cm³ d'acétate d'éthyle.

Le sel formé est entièrement insoluble. On ajoute à cette température (80°) 220 mg (2,8 mmoles) 0,2 cm³ de chlorure d'acétyle, on laisse l'ensemble sous agitation pendant deux heures en revenant à température ambiante. On lave à l'eau, on concentre l'acétate d'éthyle, on obtient 0,600 g d'huile partiellement cristallisée qui se révèle être en C.C.M. le mélange d'acétyl-2 phényl-5 thiadiazol-1,2,4 one-3 (Rf. = 0,1) et d'acétoxy-3 phényl-5 thiadiazol-1,2,4 (Rf. = 0,3). On isole par chromatographie sur 60 g de silice en utilisant le mélange cyclohexane-8 acétate d'éthyle-2, 210 mg (Rdt = 34%), du deuxième isomère - $F = 50^\circ$; ir (cm⁻¹ chloroforme): ν CO = 1792.

Anal. Calculé pour C₁₀H₈N₂O₂S: C, 54,5; H, 3,7; N, 12,7; S, 14,6. Trouve: C, 54,6; H, 3,9; N, 12,4; S, 14,3.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky et P. Linda, Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement 1, "The Tautomerism of Heterocycles", Academic Press, New York, N. Y., 1976, p. 312.

(2) J. Goerdler et W. Mittler, *Chem. Ber.*, **96**, 944 (1963).

(3) A. W. K. Chan et W. D. Crow, *Aust. J. Chem.*, **21**, 2967 (1968). A. W. K. Chan, W. D. Crow et I. Gosney, *Tetrahedron*, **26**, 2497 (1970).

(4) German Patent 1814249 (12.12.1968); *Derwent Agdoc.*, 27118 TC; 75006 UC.

(5) S. N. Lewis, G. A. Miller, M. Hausman et E. C. Samborski, *J. Heterocyclic Chem.*, **8**, 587 (1971).

- (6) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky et P. Linda, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Supplement 1, "The Tautomerism of Heterocycles", Academic Press, New York, N. Y., 1976, p. 377.
- (7) F. Kurzer, "1,2,4-Thiadiazoles", dans *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 5, p. 162; A. R. Katritzky, Ed., Academic Press, New York, N. Y., 1965.
- (8) F. Kurzer et S. A. Taylor, *J. Chem. Soc.*, 379 (1958).
- (9) F. Kurzer et S. A. Taylor, *ibid.*, 3234 (1960).
- (10) W. R. Hatchard, *J. Org. Chem.*, 28, 2164 (1963).
- (11) K. Hartke et L. Peshkar, *Arch. Pharm.*, 301, 619 (1968).
- (12) G. C. Hopkins, J. P. Jonak, H. Tieckelmann et H. J. Minnemeyer, *J. Org. Chem.*, 31, 3969 (1966); *ibid.*, 32, 4040 (1967).
- (13) Tse-Lok Ho, "Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry", Academic Press, New York, N. Y., 1977, p. 40.
- (14) *Ibid.*, p. 5.
- (15) R. G. Pearson, "Hard and Soft Acids and Bases", Dowden,

Hutchinson and Ross, 1973, paper 37, p. 89.

(16) Beilstein, "Handbuch der Organischen Chemie", 3, 208 I.83, II.151.

(17) La numérotation des composés est établie sur le principe suivant: **1** est utilisé pour les hydroxy-3 thiadiazoles-1,2,4 de départ, il est suivi d'une petite lettre qui caractérise le substituant en 5. Les autres dérivés ont un numéro à deux chiffres: le premier identifie la structure **2** ou **3**; le second dépend du réactif mis en jeu. Ce numéro est suivi de la petite lettre correspondant au substituant en 5.

English Summary.

Electrophilic reagents may react either with the hydroxyl group in position 3, or with the 2-nitrogen atom of 3-hydroxy-1,2,4-thiadiazoles (**1**). Those reagents which can be considered as "hard" (acid chlorides) result mainly in the first type of derivative **2**. Isocyanates and acid anhydrides, however, which furnish specifically derivatives of the second type, **3**, behave like "soft" reagents.