

## Synthèse régiosélective d'(alcène-2 yl)-2 thiazolidines à partir de thiazolines et de magnésiens allyliques substitués

J. Laduranty, F. Barbot et L. Miginiac\*

*Laboratoire de Synthèse Organique, UA 574 CNRS, Université de Poitiers, 40, avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers (France)*

(Reçu le 29 avril 1987)

### Abstract

The reaction of thiazolines with allylic Grignard reagents provides a very convenient route to 2-(2-alkenyl)thiazolidines. The applicability of this method has been established.

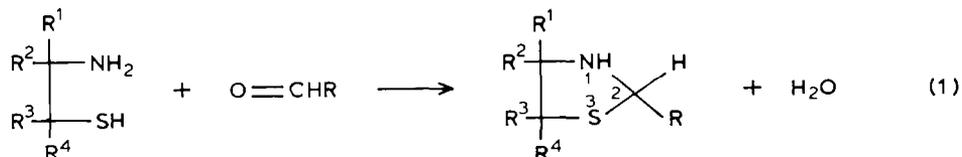
### Résumé

L'action des magnésiens allyliques substitués sur les thiazolines constitue une voie d'accès très commode aux (alcène-2 yl)-2 thiazolidines; les limites d'application de cette méthode ont été mises en évidence.

### Introduction

Les thiazolidines, qui contiennent dans leur cycle la structure potentielle de la cystéamine (l'un des radioprotecteurs les plus connus [1]) constituent une famille de composés importants dans le domaine de la radioprotection chimique [2,3]; de plus, la nature chimique des groupes fixés en position 2 joue un rôle déterminant, les dérivés à groupe insaturé ayant généralement une activité radioprotectrice supérieure à celle de leurs homologues saturés [4].

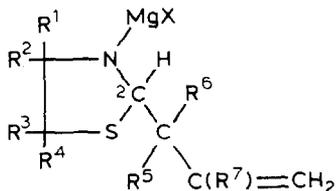
Les alkyl-2 thiazolidines sont généralement préparées selon la réf. 5, par action en milieu hydroalcoolique d'un aldéhyde sur la cystéamine ou sur l'un de ses dérivés C-alkylés (éq. 1). Cette méthode, qui donne de bons résultats dans de nombreux cas





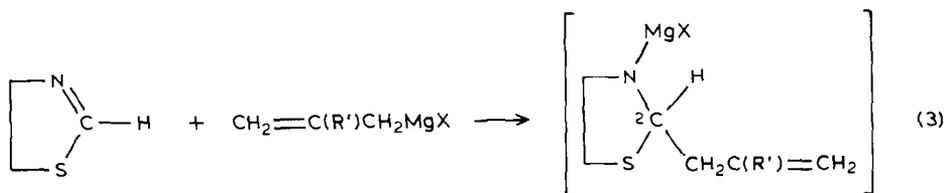
## Discussion des résultats

L'obtention d'une thiazolidine, sans réaction ultérieure de substitution avec ouverture de cycle sur la fonction *gem*-aminothioéther cyclique ainsi créée, est vraisemblablement due à l'encombrement stérique important au niveau de l'atome de carbone C(2) de l'entité métallée ci-dessous:



en effet, la réaction d'addition du magnésien sur la double liaison carbone-azote de la thiazoline a lieu dans tous les cas avec transposition allylique totale. En conséquence, l'attaque d'une seconde molécule de magnésien est rendue très difficile.

Le comportement particulier du bromure d'allylmagnésium et du chlorure de méthallylmagnésium dans cette réaction est en accord avec cette hypothèse: en effet, lors de l'action de ces magnésiens sur les thiazolines (éq. 3), au sein d'un mélange éther/dichlorométhane, il se forme principalement un amino-2 éthanethiol. Celui-ci résulte de l'addition du magnésien sur la double liaison C=N, suivie de l'attaque d'une seconde molécule d'organométallique sur l'atome de carbone C(2), relativement peu encombré (éq. 3).



( 23 : R' = H , Rdt. 38% ;

24 : R' = CH<sub>3</sub> , Rdt. 23% )

## Conclusion

Nous avons ainsi mis au point une méthode de synthèse permettant d'accéder facilement à des (alcène-2 yl)-2 thiazolidines; ce résultat est vraisemblablement dû au fait que les magnésiens allyliques substitués réagissent avec transposition allylique totale dans la plupart des cas. Nous avons également pu déterminer les limites d'application de cette méthode. Outre leur intérêt en biologie, de telles thiazolidines peuvent donner lieu à des applications intéressantes en synthèse organique: en particulier, elles sont susceptibles de fournir par hydrolyse les aldéhydes  $\beta$ -éthyléniques correspondants, comme le montre l'essai de l'équation 4.

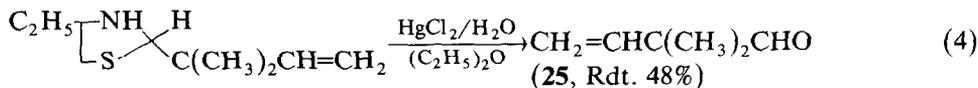


Tableau 1  
Action des magnésiens allyliques sur les thiazolines

Essai no.	Thiazoline			Magnésien			Thiazolidine <sup>a</sup>		
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	no.	Rdt. (%)
1	H	H	H	H	H	H	H	1	<5 <sup>b</sup>
2	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2	12 <sup>c</sup>
3	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	3	10
4	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	4	56
5	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	5	52
6	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	6	47
7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	7	63
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	8	74
9	H	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	9	57
10	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	10	51
11	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	11	68
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	12	66
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	13	67
14	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	14	73
15	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	15	60
16	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	16	69
17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	17	85
18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	18	70
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	19	84
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	20	69

<sup>a</sup> Les rendements indiqués correspondent aux produits isolés. <sup>b</sup> On isole uniquement l'amino-2 éthanethiol (23) résultant d'une double réaction, Rdt. 38%. <sup>c</sup> Il se forme également l'amino-2 éthanethiol 24 résultant d'une double réaction, Rdt. 23%.

## Partie expérimentale

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 (diamètre 0.63 cm), remplissage soit 20% SE 30, soit 20% Carbowax 20M sur Chromosorb W.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur les produits à l'état pur entre lames de chlorure de sodium avec un appareil IR 4240 Beckman. Intensités des bandes: F, forte; m, moyenne; f, faible; tf, très faible.

Les spectres RMN ont été enregistrés en solution dans  $\text{CCl}_4$  à 60 MHz sur un appareil Perkin-Elmer R24A. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central d'analyse du CNRS.

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.

L'éther utilisé a été préalablement desséché et désoxygéné par distillation sur benzophénone/sodium, sous courant d'azote sec; le dichlorométhane est redistillé avant utilisation.

### *Préparation des magnésiens*

Les bromures d'allyl-, crotyl- et pentényl- magnésium sont préparés à partir des bromures correspondants, au sein de l'éther, selon la réf. 12.

Les magnésiens de méthallyle, de méthyl-3 pentène-2 yle et de prényle, sont préparés à partir des chlorures correspondants, au sein de l'éther, selon les réf. 12 à 14.

Le chlorure de benzylmagnésium est préparé à partir du chlorure correspondant, au sein de l'éther, selon la réf. 15.

### *Préparation des thiazolines*

Elles sont préparées selon les réf. 6-9. Les aminoalcools impliqués dans cette réaction sont des produits commerciaux (utilisés après redistillation) ou sont préparés selon des méthodes usuelles [16].

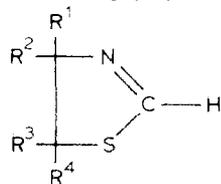
Les constantes physiques des thiazolines figurent dans le Tableau 2.

### *Mode opératoire général pour l'action d'un magnésien allylique sur une thiazoline en milieu éther / dichlorométhane, d'après la réf. 17*

Une solution de magnésien allylique (préparée sous azote, à 0-5°C, à partir de 0.08 mol de dérivé halogéné allylique, 0.2 mol (4.9 g) de Mg broyé et 80 ml d'éther désoxygéné, Rdt. 75-80%), est additionnée goutte à goutte (durée 1 h 30 min environ) à une solution de 0.04 mol de thiazoline dans 300 ml de dichlorométhane, en maintenant la température entre 0 et 3°C. Après retour à température ambiante, le milieu est maintenu sous agitation pendant 2 h. Il est ensuite refroidi à 0°C et hydrolysé par addition lente d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (150 ml). Après extraction par 3 × 50 ml d'éther, lavage par 2 × 30 ml d'une solution de soude à 10%, puis par 60 ml d'eau, la phase organique est séchée

Tableau 2

Constantes physiques des thiazolines



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Eb. (°C/ /Torr)	$n_D^{20}$	Rdt. (%)	Réf. litt.
H	H	H	H	63/57	1,5436	28	6
H	H	CH <sub>3</sub>	H	69/48	1,5150	18	6
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	62/17	1,5072	18	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	62/20	1,5073	30	6
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	61/45	1,4947	20	6

sur MgSO<sub>4</sub> pendant plusieurs heures, et, après élimination des solvants, distillée sous pression réduite la plus faible possible. La pureté du produit isolé est vérifiée par chromatographie en phase gazeuse.

*N.B.*: Dans le cas des réactions utilisant le chlorure de prénylmagnésium et homologue, on opère uniquement dans l'éther, avec une plus grande dilution (1250 ml en tout) et le milieu est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 3 h.

Dans le cas des réactions mettant en oeuvre le chlorure de benzylmagnésium, on opère également au sein de l'éther seul (380 ml en tout).

Dans le cas des réactions avec le bromure d'allylmagnésium et le chlorure de méthallylmagnésium, la phase organique est lavée seulement par l'eau, afin d'éviter la transformation de l'amino-2 éthanethiol en thiolate de sodium par action de la solution de soude.

#### Thiazolidines obtenues

(Méthyl-2 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**2**). Eb. 52°C/0.05 torr; pureté ≥ 95%; Rdt. 12%. IR (cm<sup>-1</sup>): 3295m (NH); 3080m, 1645m, 890F (CH<sub>2</sub>=). RMN (δ, ppm, CCl<sub>4</sub>): 4.7 (s apparent, 2H, CH<sub>2</sub>=); 4.4 (t, 1H, SCHN, *J* 6 Hz); 1.9–3.55 (m, 6H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>C=); 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=); 1.55 (s élargi, 1H, NH).

Méthyl-5 (méthyl-2 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**3**). Eb. 45°C/0.05 torr; pureté ≥ 90%; Rdt. 10%. IR (cm<sup>-1</sup>): 3280m (NH); 3075m, 1640m, 870F (CH<sub>2</sub>=). RMN (δ ppm, CCl<sub>4</sub>): 4.25–4.9 (m, 3H, CH<sub>2</sub>=, SCHN); 1.85–3.7 (m, 6H, SCHCH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>C=, NH); 1.75 (s élargi, 3H, CH<sub>3</sub>C=); 1.0–1.45 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

(Méthyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**4**). Eb. 45°C/0.06 torr;  $n_D^{20}$  = 1.5213; Rdt. 56%. IR (cm<sup>-1</sup>): 3285m (NH); 3075m, 1635m, 995m, 915F (CH<sub>2</sub>=CH). RMN (δ, ppm, CCl<sub>4</sub>): 5.4–6.2 (m, 1H, CH=); 4.7–5.3 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=); 4.1–4.4 (m, 1H, SCHN); 2.1–3.6 (m, 5H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, CHC=); 1.5 (s élargi, 1H, NH); 1.1 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7 Hz). Analyse. Trouvé: C, 58.63; H, 9.17; N, 9.80; S, 22.41. C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>S calc.: C, 58.69; H, 9.15; N, 9.78; S, 22.38%.

Méthyl-5 (méthyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**5**). Eb. 40 °C/0.02 torr;  $n_D^{20}$  1.5080; Rdt. 52%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300m (NH); 3080m, 1640m, 1000m, 915F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.55–6.25 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.7–5.3 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.1–4.65 (m, 1H, SCHN); 2.0–3.7 (m, 4H,  $\text{SCHCH}_2\text{N}$ ,  $\text{CHC}=\text{}$ ); 1.8 (s élargi, 1H, NH); 0.8–1.5 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ). Analyse. Trouvé: C, 61.13; H, 9.59; N, 8.88; S, 20.40.  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NS}$  calc.: C, 61.10; H, 9.61; N, 8.91, S, 20.38%.

Ethyl-5 (méthyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**6**). Eb. 59 °C/0.05 torr;  $n_D^{20}$  = 1.5034; Rdt. 47%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3310m (NH); 3085m, 1640m, 1000m, 915F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.4–6.3 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.65–5.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.1–4.6 (m, 1H, SCHN); 2.0–3.8 (m, 4H,  $\text{SCHCH}_2\text{N}$ ,  $\text{CHC}=\text{}$ ); 0.7–1.95 (m, 9H, NH,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ). Analyse. Trouvé: C, 63.12; H, 9.98; N, 8.21; S, 18.69.  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NS}$  calc.: C, 63.10; H, 10.00; N, 8.18; S, 18.72%.

Ethyl-4 (méthyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**7**). Eb. 57 °C/0.08 torr;  $n_D^{20}$  1.5021; Rdt. 63%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3270m (NH); 3070m, 1635m, 995m, 910F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.4–6.2 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.7–5.3 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.1–4.5 (m, 1H, SCHN); 2.1–3.5 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CHN}$ ,  $\text{CHC}=\text{}$ ); 0.75–1.9 (m, 9H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ , NH). Analyse. Trouvé: C, 63.13; H, 10.02; N, 8.16; S, 18.69.  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NS}$  calc.: C, 63.10; H, 10.00; N, 8.18; S, 18.72%.

Diméthyl-4,4 (méthyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**8**). Eb. 43 °C/0.05 torr;  $n_D^{20}$  = 1.4980; Rdt. 74%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3295m (NH); 3085m, 1640m, 1000m, 920F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.4–6.2 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.7–5.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.1–4.6 (m, 1H, SCHN); 2.1–2.85 (m, 3H,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{CHC}=\text{}$ ); 0.9–1.6 (m, 10H,  $\text{CH}_3$ , NH). Analyse. Trouvé: C, 63.08; H, 9.97; N, 8.22; S, 18.74.  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NS}$  calc.: C, 63.10; H, 10.00; N, 8.18; S, 18.72%.

(Ethyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**9**). Eb. 53 °C/0.08 torr;  $n_D^{20}$  = 1.5156; Rdt. 57%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300m (NH); 3080m, 1640m, 1000m, 920F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.3–6.05 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.7–5.3 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.1–4.5 (m, 1H, SCHN); 1.9–3.7 (m, 5H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CHC}=\text{}$ ); 1.1–1.9 (m, 3H,  $\text{CCH}_2\text{C}$ , NH); 0.85 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7 Hz). Analyse. Trouvé: C, 61.08; H, 9.63; N, 8.88; S, 20.40.  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NS}$  calc.: C, 61.10; H, 9.61; N, 8.91; S, 20.38%.

(Ethyl-1 propène-2 yl)-2 méthyl-5 thiazolidine (**10**). Eb. 53 °C/0.05 torr;  $n_D^{20}$  = 1.5041; Rdt. 51%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300m (NH); 3075m, 1640m, 995, 915F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.3–6.1 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.7–5.3 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.15–4.65 (m, 1H, SCHN); 2.7–3.7 (m, 3H,  $\text{SCHCH}_2\text{N}$ ); 2.0–2.65 (m, 1H,  $\text{CHC}=\text{}$ ); 0.65–2.0 (m, 9H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ , NH). Analyse. Trouvé: C, 63.14; H, 10.01; N, 8.16; S, 18.69.  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NS}$  calc.: C, 63.10; H, 10.00; N, 8.18; S, 18.72%.

Ethyl-5 (éthyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**11**). Eb. 68 °C/0.05 torr;  $n_D^{20}$  = 1.5006; Rdt. 68%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300m (NH); 3080m, 1640m, 1000m, 915F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.3–6.1 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.65–5.3 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.1–4.65 (m, 1H, SCHN); 1.9–3.7 (m, 4H,  $\text{SCHCH}_2\text{N}$ ,  $\text{CHC}=\text{}$ ); 1.15–1.9 (m, 5H, NH,  $\text{CH}_2$ ); 0.7–1.15 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ). Analyse. Trouvé: C, 64.78; H, 10.31; N, 7.59; S, 17.32.  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NS}$  calc.: C, 64.81; H, 10.33; N, 7.56; S, 17.30%.

Ethyl-4 (éthyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**12**). Eb. 66 °C/0.07 torr;  $n_D^{20}$  = 1.4998; Rdt. 66%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3280m (NH); 3075m, 1635m, 995m, 915F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.3–6.1 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.7–5.3 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.15–4.7 (m, 1H, SCHN); 2.0–3.5 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CHN}$ ,  $\text{CHC}=\text{}$ ); 0.7–2.0 (m, 11H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , NH). Analyse. Trouvé: C, 64.84; H, 10.31; N, 7.58; S, 17.27.  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NS}$  calc.: C, 64.81; H, 10.33; N, 7.56; S, 17.30%.

Diméthyl-4,4 (éthyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**13**). Eb.  $50^{\circ}\text{C}/0.05$  torr;  $n_{\text{D}}^{20} = 1.4942$ ; Rdt. 67%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3290m (NH); 3080m, 1635m, 1000m, 920F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.25–6.1 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.7–5.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.15–4.7 (m, 1H, SCHN); 1.9–2.9 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{CHC}=\text{}$ ); 0.7–1.9 (m, 12H, NH,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ). Analyse. Trouvé: C, 64.79; H, 10.30; N, 7.60; S, 17.31.  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NS}$  calc.: C, 64.81; H, 10.33; N, 7.56; S, 17.30%.

(Diméthyl-1,1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**14**). Eb.  $43^{\circ}\text{C}/0.05$  torr;  $n_{\text{D}}^{20} = 1.5185$ ; Rdt. 73%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300m (NH); 3090m, 1640m, 1005m, 920F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.65–6.25 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.75–5.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.25 (s apparent, 1H, SCHN); 2.3–3.7 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 1.4 (s élargi, 1H, NH); 1.08 et 1.1 (2s, 6H,  $\text{CII}_3$ ). Analyse. Trouvé: C, 61.06; H, 9.63; N, 8.90; S, 20.41.  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NS}$  calc.: C, 61.10; H, 9.61; N, 8.91; S, 20.38%.

(Diméthyl-1,1 propène-2 yl)-2 méthyl-5 thiazolidine (**15**). Eb.  $51^{\circ}\text{C}/0.07$  torr;  $n_{\text{D}}^{20} = 1.5052$ ; Rdt. 60%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300m (NH); 3080m, 1640m, 1010m, 910F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.70–6.25 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.75–5.2 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.2–4.5 (d apparent, 1H, SCHN); 2.0–3.6 (m, 3H,  $\text{SCHCH}_2\text{N}$ ); 1.75 (s élargi, 1H, NH); 1.0–1.45 (m, 9H,  $\text{CH}_3$ ). Analyse. Trouvé: C, 63.09; H, 8.98; N, 8.20; S, 18.74.  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NS}$  calc.: C, 63.10; H, 10.00; N, 8.18; S, 18.72%.

(Diméthyl-1,1 propène-2 yl)-2 éthyl-5 thiazolidine (**16**). Eb.  $57^{\circ}\text{C}/0.06$  torr;  $n_{\text{D}}^{20} = 1.5025$ ; Rdt. 69%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300m (NH); 3090m, 1640m, 1005m, 915F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.6–6.2 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.75–5.2 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.15–4.45 (d apparent, 1H, SCHN); 2.05–3.55 (m, 3H,  $\text{SCHCH}_2\text{N}$ ); 1.25–1.9 (m, 3H, NH,  $\text{CH}_2$ ); 0.8–1.25 (m, 9H,  $\text{CH}_3$ ). Analyse. Trouvé: C, 64.83; H, 10.31; N, 7.54; S, 17.33.  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NS}$  calc.: C, 64.81; H, 10.33; N, 7.56; S, 17.30%.

(Diméthyl-1,1 propène-2 yl)-2 éthyl-4 thiazolidine (**17**). Eb.  $46^{\circ}\text{C}/0.03$  torr;  $n_{\text{D}}^{20} = 1.5003$ ; Rdt. 85%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3280m (NH); 3080m, 1635m, 1000m, 915F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.7–6.25 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.75–5.2 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.15–4.45 (m, 1H, SCHN); 2.25–3.55 (m, 3H,  $\text{SCH}_2\text{CHN}$ ); 0.75–1.8 (m, 12H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , NH). Analyse. Trouvé: C, 64.79; H, 10.34; N, 7.59; S, 17.28.  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NS}$  calc.: C, 64.81; H, 10.33; N, 7.56; S, 17.30%.

Diméthyl-4,4 (diméthyl-1,1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**18**). Eb.  $46^{\circ}\text{C}/0.06$  torr;  $n_{\text{D}}^{20} = 1.4954$ ; Rdt. 70%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3285m (NH); 3080m, 1640m, 1010m, 920F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.7–6.3 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.75–5.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.3 (s élargi, 1H, SCHN); 2.65 (d, 1H de  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J_{\text{AB}}$  10 Hz); 2.25 (d, 1H de  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J_{\text{AB}}$  10 Hz); 0.95–1.6 (m, 13H, NH,  $\text{CH}_3$ ). Analyse. Trouvé: C, 64.80; H, 10.30; N, 7.59; S, 17.31.  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NS}$ : C, 64.81; H, 10.33; N, 7.56; S, 17.30%.

Ethyl-4 (éthyl-1 méthyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**19**). Eb.  $75^{\circ}\text{C}/0.08$  torr;  $n_{\text{D}}^{20} = 1.5038$ ; Rdt. 84%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3280m (NH); 3080m, 1640m, 1010m, 915F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.5–6.2 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.7–5.3 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.1–4.6 (m, 1H, SCHN); 2.0–3.5 (m, 3H,  $\text{NCHCH}_2\text{S}$ ); 0.6–1.95 (m, 14H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , NH). Analyse. Trouvé: C, 66.23; H, 10.64; N, 7.05; S, 16.09%.  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NS}$  calc.: C, 66.27; H, 10.62; N, 7.03; S, 16.08%.

Diméthyl-4,4 (éthyl-1 méthyl-1 propène-2 yl)-2 thiazolidine (**20**). Eb.  $61^{\circ}\text{C}/0.07$  torr;  $n_{\text{D}}^{20} = 1.4984$ ; Rdt. 69%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3280m (NH); 3080m, 1640m, 1010m, 920F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.5–6.3 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.75–5.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 4.2–4.6 (m, 1H, SCHN); 2.65 (d, 1H de  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J_{\text{AB}}$  10 Hz); 2.25 (d, 1H de  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J_{\text{AB}}$  10 Hz); 0.6–2.0 (m, 15H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , NH). Analyse. Trouvé: C, 66.25; H, 10.60; N, 7.04; S, 16.11.  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NS}$ : C, 66.27; H, 10.62; N, 7.03; S, 16.08%.

Benzyl-2 méthyl-5 thiazolidine (**21**). Eb. 109 °C/0.07 torr;  $n_D^{20} = 1.5712$ ; Rdt. 25%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300m (NH); 3095f, 3075m, 3035m, 1605m, 750F, 700tF ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 6.9–7.4 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.4–4.8 (m, 1H, NCHS); 2.1–3.6 (m, 5H,  $\text{NCH}_2\text{CHS}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 1.8 (s élargi, 1H, NH); 0.9–1.4 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Analyse. Trouvé: C, 68.32; H, 7.81; N, 7.26; S, 16.61.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NS}$  calc.: C, 68.35; H, 7.82; N, 7.25; S, 16.58%.

Benzyl-2 diméthyl-4,4 thiazolidine (**22**). Eb. 100 °C/0.05 torr;  $n_D^{20} = 1.5600$ ; Rdt. 30%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3285m (NH); 3090F, 3060m, 3030m, 1605m, 750F, 695tF ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 6.9–7.4 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.4–4.8 (m, 1H, SCHN); 2.2–3.35 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 1.35 (s élargi, 1H, NH); 1.1 et 1.25 (2s, 6H,  $\text{CH}_3$ ). Analyse. Trouvé: C, 69.55; H, 8.29; N, 6.74; S, 15.42.  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NS}$  calc.: C, 69.52; H, 8.26; N, 6.76; S, 15.46%.

#### *Amino-2 éthanethiols obtenus*

*N*-[(Heptadiène-1,6 yl)-4]amino-2 éthanethiol (**23**). Eb. 50 °C/0.05 torr;  $n_D^{20} = 1.5018$ ; Rdt. 38%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3310tf (NH); 3070m, 1635m, 990m, 910F ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 2550tf (SH). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 5.35–6.15 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.75–5.35 (m, 4H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 2.3–2.95 (m, 5H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ , CH); 1.9–2.3 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$ ); 1.35 (s élargi, 2H, NH, SH). Analyse. Trouvé: C, 63.09; H, 10.02; N, 8.20; S, 18.68.  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NS}$  calc.: C, 63.10; H, 10.00; N, 8.18; S, 18.72%.

*N*-[(Diméthyl-2,6 heptadiène-1,6 yl)-4]amino-2 éthanethiol (**24**). Eb. 68 °C/0.1 torr;  $n_D^{20} = 1.4949$ ; Rdt. 23%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3320f (NH); 3080m, 1650m, 890F ( $\text{CH}_2=\text{}$ ); 2570tf (SH). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 4.5–4.85 (m, 4H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 2.3–2.95 (m, 5H,  $\text{CHNCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ); 1.95 (d, 4H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$ ,  $J$  6 Hz); 1.7 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$ ); 1.3 (s élargi, 2H, NH, SH). Analyse. Trouvé: C, 66.23; H, 10.63; N, 7.05; S, 16.09.  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NS}$  calc.: C, 66.27; H, 10.62; N, 7.03; S, 16.08%.

#### *Mode opératoire pour l'hydrolyse d'une (alcène-2 yl)-2 thiazolidine, d'après la réf. 18*

Le chlorure mercurique (0.12 mol, soit 34.2 g) en suspension dans 125 ml d'eau est placé dans un tricol de 500 ml (montage classique sous azote). Le composé thiazolidinique (0.08 mol) dissous dans 100 ml d'éther est additionné goutte à goutte rapidement (la température du milieu réactionnel s'élève de 7–8 °C et un précipité abondant se forme). L'agitation est poursuivie pendant 24 h à température ambiante. Après filtration sur Büchner, la phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite par 2 × 50 ml d'éther; les solutions étherées sont alors rassemblées puis séchées sur carbonate de potassium. Après concentration sous vide partiel, l'huile résiduelle est distillée sous pression réduite à l'aide d'un réducteur de pression.

Diméthyl-2,2 butène-3 al (**25**). Eb. 45–46 °C/100 torr;  $n_D^{20} = 1.4125$ ; Rdt. 48%. Litt. [19,20]: Eb. 98–102 °C/760 torr. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3095m, 1640m, 995m, 920F ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ); 2810m, 2720m, 1720tF (CHO). RMN ( $\delta$ , ppm,  $\text{CCl}_4$ ): 9.2 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ); 5.45–6.05 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 4.8–5.3 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ); 1.1 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

#### **Remerciements**

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'une collaboration avec la Direction des Recherches, Etudes et Techniques (DRET), Division Chimie-Pharmacologie, que nous remercions vivement pour son aide matérielle.

**Bibliographie**

- 1 M. Bacq, Chemical protection against ionizing irradiation, C.C. Thomas, Springfield, Illinois, 1965, p. 328 et réf. incluscs.
- 2 M. Fatome, P. Poutrain, R. Granger, H. Orzalesi, Y. Robbé et M. Randon, *Chim. Theor.*, 5 (1970) 312.
- 3 A. Térol, J.P. Fernandez, Y. Robbé, J.P. Chapat, R. Granger et M. Fatome, *Eur. J. Med. Chem.*, 13 (1978) 149.
- 4 D. Mesnard, L. Miginiac, M. Fatome, J.D. Laval, H. Sentenac-Roumanou et C. Lion, *Eur. J. Med. Chem.*, 15 (1980) 247.
- 5 I.R. Schmolka et P.E. Spoerri, *J. Am. Chem. Soc.*, 79 (1957) 4716.
- 6 J. Roggero, Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, Université d'Aix-Marseille, 1964.
- 7 J.L. Larice, J. Roggero et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. France*, (1967) 3637.
- 8 H. Wenker, *J. Am. Chem. Soc.*, 57 (1935) 1079.
- 9 G.R. Handrick, E.R. Atkinson, F.E. Granchelli et R.J. Bruni, *J. Med. Chem.*, 8 (1965) 762.
- 10 B.L. Emling, R.J. Horvath, A.J. Saraceno, E.F. Ellermeyer, L. Haile et L.D. Hudac, *J. Org. Chem.*, 24 (1959) 657.
- 11 L. Miginiac et B. Mauzé, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 3832.
- 12 R.H. de Wolfe et W.G. Young, *Chem. Rev.*, 56 (1956) 753 et réf. incluses.
- 13 G. Courtois et L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.*, 69 (1974) 1 et réf. incluses.
- 14 F. Barbot et Ph. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. France*, (1977) 113.
- 15 R.A. Benkeser et W. De Talvo, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 2141.
- 16 S.P. Mc Mannus, C.A. Larson et R.A. Hearn, *Synth. Comm.*, 3 (1973) 177.
- 17 F. Babudri, S. Florio et G. Inguscio, *Synthesis*, (1985) 522.
- 18 A.I. Meyers, R. Munavu et J.L. Durandetta, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 3929.
- 19 M. Adkins et K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, 53 (1931) 1420.
- 20 M. Julia et M. Baillarge, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1966) 734.