

This article was downloaded by:
On: 30 January 2011
Access details: Access Details: Free Access
Publisher Taylor & Francis
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:
<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

REACTIVITE DU BROMO-3 OXO-2 PROPYL PHOSPHONATE DE DIETHYLE DANS LA REACTION DE HANTZSCH

Michel Baboulene^a; Georges Sturtz^a

^a Laboratoire de Chimie Hétéroorganique ERA 612, Brest Cédex

To cite this Article Baboulene, Michel and Sturtz, Georges(1978) 'REACTIVITE DU BROMO-3 OXO-2 PROPYL PHOSPHONATE DE DIETHYLE DANS LA REACTION DE HANTZSCH', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 5: 1, 87 — 94

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086647808069867

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086647808069867>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

REACTIVITE DU BROMO-3 OXO-2 PROPYL PHOSPHONATE DE DIETHYLE DANS LA REACTION DE HANTZSCH

MICHEL BABOULENE et GEORGES STURTZ

Laboratoire de Chimie Hétéroorganique ERA 612. Faculté des Sciences de Brest 29283 Brest
Cédex

(Received March 16, 1978)

Nous avons étudié la réactivité du bromo-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle mis dans les conditions de la réaction de Hantzsch. Divers hétérocycles thiazoliques et imidazothiazoliques ont ainsi été obtenus. Testés dans plusieurs domaines biologiques (radio-protection, système nerveux central, phytosanitaire) ces composés n'ont présenté aucune activité thérapeutique intéressante.

The reactivity of diethyl 3-bromo 2-oxo propene phosphonate is studied in experimental conditions of the Hantzsch reaction. Various thiazolyl and imidazothiazolyl heterocycles have been obtained. In the pharmacology screening (radioprotection, C.N.S. properties, ...) these compounds did not show any potential therapeutic activity.

INTRODUCTION

La fixation sur une molécule organique d'un groupement phosphoré peut modifier, selon le degré de coordination de l'atome de phosphore, la réactivité de cette molécule. C'est dans cet optique que nous avons entrepris l'étude de la réaction de Hantzsch appliquée au bromo-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle **5**. La possibilité de créer directement des structures thiazoliques du type **1**, **2** et **3** nous apparaissait également intéressante aussi bien dans les potentialités synthétiques que dans les éventuelles propriétés biologiques que pouvaient présenter ces nouveaux hétérocycles phosphorés.

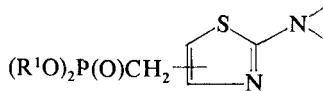
Nous avons mis au point récemment¹ la synthèse de ce bromo-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle **5** selon une réaction d'élimination-addition à partir du dibromo-2,3 propène-2-yl phosphonate de diéthyle **4** suivie d'une hydrolyse acide de l'énamine phosphonate intermédiaire obtenue (réaction I).

Assimilé à une α halogénocétone, ce phosphonate pouvait donc être opposé à divers nucléophiles aminothiocarbonylés selon les conditions de la réaction de Hantzsch.²

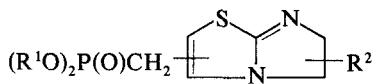
Accès aux thiazolyl et imidazothiazolyl méthylène phosphonates **1** et **2**

Par analogie avec les diverses données relatives à la réaction de Hantzsch, deux types de réactifs ont été initialement étudiés:

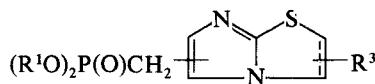
(a) *Réactivité des thioamides* Ils permettent de substituer en position 2 le cycle thiazolique. Les résultats obtenus avec quelques thioamides commerciaux sont répertoriés dans le tableau I (partie supérieure). On note qu'à température ambiante et dans l'acétone, aucune réaction n'a lieu même après 72 h de contact. Au reflux de l'éthanol ou du dioxane, il y a réaction. Cependant, les



1

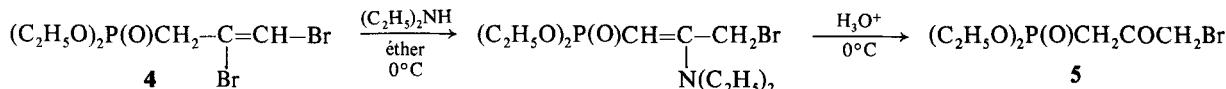


2



3

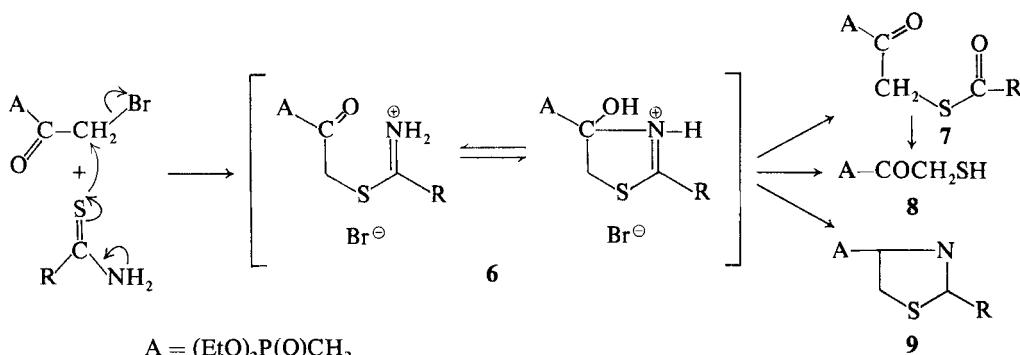
R¹ = alkyl; R² = H, alkyl, aryl, O; R³ = H, alkyl, aryl.



Réaction I

TABLEAU I
Synthèses, rendements et pointe de fusion des thiazolyl-méthylène phosphonates de diethyl et des [imidazo-(2,1,b)thiazolyl]méthylène phosphonates de diéthyle

Essai	R-C(S)-R'		Solvants	t°	t/h	(EtO) ₂ P(O)CH ₂ -R ²		F° C	Rdt %
	R	R'				R ² (A = (EtO) ₂ P(O)CH ₂ -)			
1	CH ₃	NH ₂	EtOH	78	3	A	S-C ₆ H ₅	Produit no isolé à l'état pur	
2	C ₆ H ₅	NH ₂	EtOH	78	4	A	S-C ₆ H ₅	Produit no isolé à l'état pur	
3	-N(=O)C ₆ H ₅	NH ₂	EtOH	78	3	A	S-C ₆ H ₅	Produit no isolé à l'état pur	
4	NH ₂	NH ₂	Acétone	20	24	A	S-C ₆ H ₅	63	25
5	CH ₃ CONH	NH ₂	EtOH	78	2	A	S-NHCOCH ₃	120	80
6	CH ₃ NH	CH ₃ NH	Acétone	20	6	A	S-N-CH ₃	132	30
7	p.CH ₃ ⁻ C ₆ H ₄ NH	p.CH ₃ ⁻ C ₆ H ₄ NH	EtOH/ ZnCl ₂	78	3	A	S-N-C ₆ H ₄ -CH ₃ , HBr	158	55
8	-NHCH ₂ CH ₂ NH-		EtOH	78	2,30	A	S-N-C ₆ H ₄ -CH ₃ , HBr	118	65
9	-NH-CO-CH ₂ -NH-		Acétone	20	24	A	S-N-C ₆ H ₄ -CH ₃ , HBr	156	85
						A	S-N-C ₆ H ₄ -CH ₃ , HBr	180	75



Réaction II

rendements en produits purs, isolables restent médiocres: de 10 à 25%. L'addition de carbonate de magnésium, neutralisant l'acidité du milieu réactionnel, technique préconisée par J. Metzger et coll.,^{3,4,5} n'a pas apporté d'améliorations importantes.

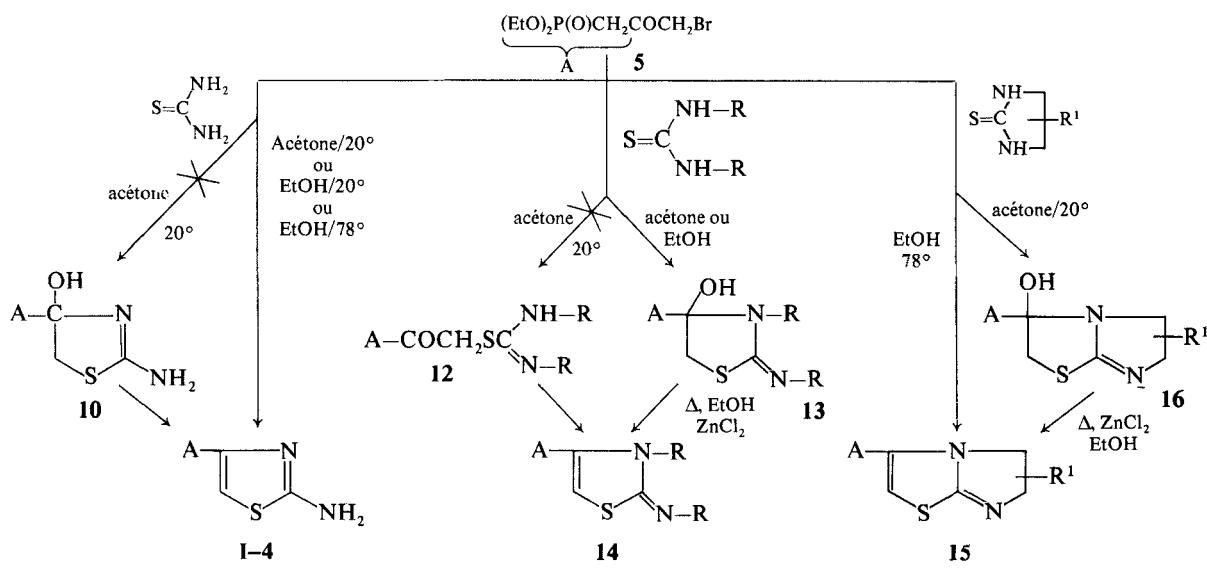
Tous les produits formés n'ont pu être isolés. Cependant, les différentes méthodes spectroscopiques d'I.R. et de R.M.N. ont permis d'identifier des molécules du type thioester **7** et mercaptocétone **8** dont la formation est facilement expliquée à partir de l'intermédiaire immonium **6** du premier stade de la réaction de Hantzsch (réaction II).

En effet, celui-ci peut, soit évoluer vers la formation du cycle thiazolique **9** par déshydratation cyclisante, soit subir une hydrolyse de sa fonction thioimide avec rupture des liaisons C—N et C—S conduisant aux produits secondaires **7** et **8**. A. Babadjanian⁵ signale l'existence de produits

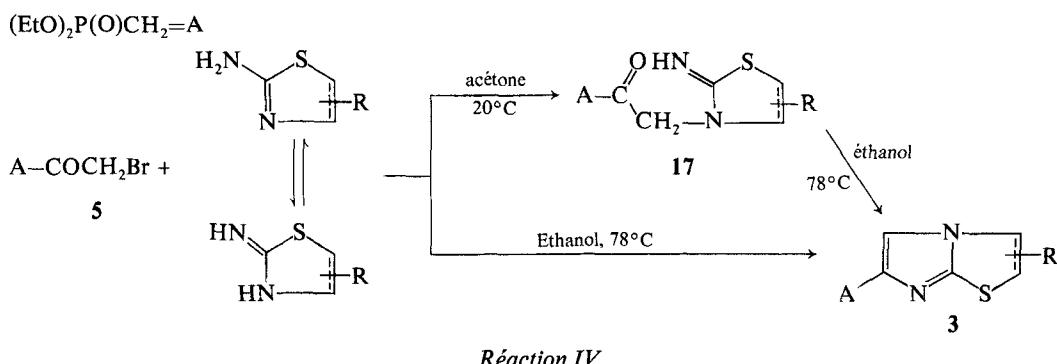
analogues dans la réaction de thiourées sur des α -bromocétones.

(b) Réactivité des thiourées: réaction de Popp et Traumann⁶ Appliquée à des thiourées, la réaction de Hantzsch conduit, en général, à de meilleurs rendements, étant donné la plus grande stabilité des thiourées en milieu fortement acide.⁶ Les phosphonates hétérocycliques ainsi obtenus sont regroupés dans le tableau I (partie inférieure). En fonction des substituants portés par les atomes d'azote de la thiourée, on observe de grandes différences structurales dans les produits formés (réaction III).

Ainsi, la thiourée conduit directement à l'amino-2-méthylène phosphonate de diéthyle-4-thiazole **I-4**. L'intermédiaire hydroxy-4 Δ 2 thiazoline **10** n'est pas isolable. Par contre, l'emploi de thiourées substituées amène à une meilleure stabilité des intermédiaires



Réaction III



aires tout en offrant des différences dans la nature des composés formés. Si l'on admet que la première attaque, dans la réaction de Hantzsch, consiste en une réaction SN_2 de l'atome de soufre sur le carbone porteur de l'halogène, on s'attend à obtenir une isothiourée cétonique du type **12**. Ainsi, W. Heffe et coll.⁷ isolent bien des benzoylisothiourées leur permettant d'accéder ultérieurement, par extrusion du soufre, aux cétoamidines correspondantes. Cependant, dans les mêmes conditions, nous n'avons jamais mis en évidence le cétophosphonate **12**. Par contre, on accède à l'intermédiaire imino-2 hydroxy-4 thiiazolidine **13**. Les valeurs spectroscopiques du composé obtenu confirment cette structure: absence de $C=O$ en IR, δOH à 6,88 ppm, $\delta S-CH_2-CHOH$ à 3,98 ppm. Par ailleurs, la cyclisation par reflux dans l'éthanol en présence de $ZnCl_2$ aboutit, plus ou moins facilement, à l'imino-2 méthylène phosphonate de diéthyle-4 Δ^4 thiiazoline **14**. Il est à noter qu'avec une thiourée, dont les

substituants sur l'azote sont volumineux (cas R = $pCH_3-C_6H_4$), on observe souvent, à côté de la forme hydroxylée **13**, la présence du produit de cyclodéshydratation **14**. Enfin, il faut noter que dans les conditions de la réaction de Hantzsch, le bromo-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle **5**, opposé à diverses α halocétone, se comporte bien comme une α halocétone (réaction III).

Accès aux imidazothiazolyl méthylène phosphonates **3**

Afin de poursuivre notre étude sur une éventuelle analogie entre le bromo-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle **5** et une α halocétone, nous avons étendu l'application de la réaction de Hantzsch à des amino-2 thiiazoles (réaction IV).

Les imidazothiazolyl méthylène phosphonates **3** ainsi isolés sont regroupés dans le tableau II. Il est à remarquer qu'à froid dans l'acétone, nous avons

TABLEAU II
Synthèses, points de fusion et rendements des [imidazo(2,1-b)thiazolyl]methyleneephosphonates de diethyle

Essai	R^1-NH_2 R^1	$(C_2H_5O)_2P(O)CH_2-R^2$ R^2	F°C	Rdt %	F°C Picrate
1			140	60	154
2			150	62	—
3			—	40	221
4			183	45	200
5			180	20	240

rencontré un manque de réactivité du dérivé phosphoré **5** se traduisant par une difficulté à obtenir la forme oxo-2 (imino-2 thiazolinyl)-3 propyl phosphonate de diéthyle **17**. La moins grande polarisabilité de la liaison N-H par rapport à celle de la liaison S-H, intervenant dans la réaction de Hantzsch, empêche également, dans ces conditions opératoires, l'attaque sur le phosphonate bromé **5**. Certains imidazothiazolyl méthylène phosphonates **3** ont présenté de gros problèmes de cristallisation. Pour purifier ces produits, le passage à l'état de picrate s'est avéré alors la meilleure solution.

Cas particulier du méthylène phosphonate de diéthyle-4 amino-2 thiazole **I-4**

Ce composé **I-4** constitue, en effet, un nouveau type de dérivé amino-2 thiazolique. Du fait de sa facilité de synthèse, il semblait intéressant d'étudier sa réactivité par comparaison avec ses analogues non phosphorés. Malheureusement et quelles que soient les conditions opératoires utilisées, ce produit phosphoré **I-4** reste inerte vis-à-vis de α halo-cétones et de dihalo éthanes. Une explication peut être proposée sur la vue du mécanisme de la réaction mise en jeu (voir réaction IV). Les amino-2 thiazoles ne réagissent, en effet, que sous leur forme imino-2 thiazoline, l'attaque nucléophile s'effectuant par l'intermédiaire de l'azote intracyclique. On peut donc penser que le groupement phosphonate stabilise la forme amino-2 thiazolique au détriment de la structure réactive imino-2 thiazolinique. Une interaction du phosphoryle ($P=O$) soit avec la fonction aminée, bien qu'à priori défavorisée, soit avec le cycle thiazolique par analogie avec les données de la littérature relatives à la stabilisation de la forme amino-2 thiazolique lorsqu'en position 4 on

trouve un phényle ou une fonction ester,⁸ doit être à l'origine du manque de réactivité de ce composé **I-4**. Nous avons, d'ailleurs, rencontré déjà ce phénomène de stabilisation puisque la condensation du phényl-4 amino-2 thiazole sur le bromo-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle n'a pu être réalisée.

Cette constatation reste cependant intéressante. Nous l'avons mise à profit pour parvenir à divers méthylène phosphonates de diéthyle-4 amido-2 thiazoles **18** qui ne semblaient pas accessibles directement par la réaction de Hantzsch. En effet, nos essais de réaction à partir de N-acétyl thiourée conduisent préférentiellement à l'amino-2 thiazole, l'acidité du milieu réactionnel provocant certainement la coupure de la liaison amidique (réaction V).

Intérêt biologique

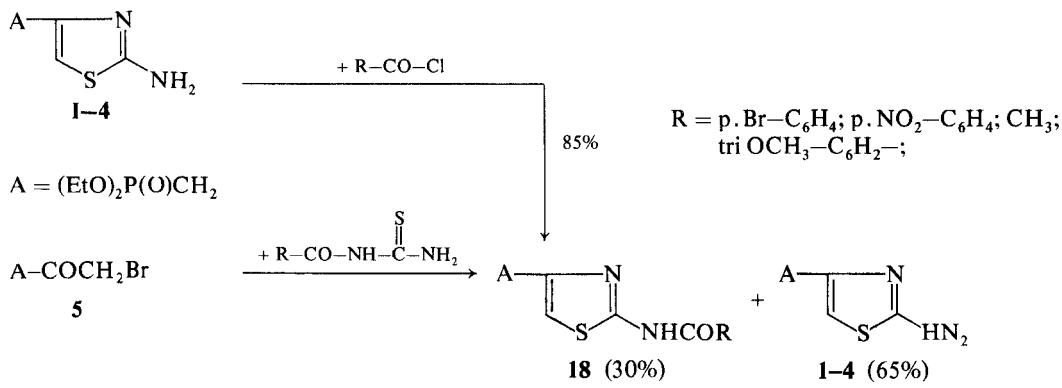
Ces composés ont été soumis à un screening pharmacologique dans trois axes différents.

(a) *Recherche d'activité radioprotectrice*⁹ L'évaluation du pouvoir radioprotecteur a été déterminée par les tests "in vivo" de la mesure du taux de survie.¹⁰

Malheureusement, la protection vis-à-vis des radiations ionisantes est apparue nulle ou insuffisante pour offrir un certain intérêt.

(b) *Recherche d'une activité sur le système nerveux central*¹¹ Seul le méthylène phosphonate de diéthyle-4 (nitro-4 benzamido)-2 thiazole a présenté une légère activité sympathomimétique périphérique et centrale.

(c) *Recherche dans le domaine phytosanitaire*¹² A priori, on pouvait espérer de bons



résultats dans l'association d'un hétérocycle comportant du soufre et de l'azote avec un groupement phosphoré puisque la majorité des produits phytosanitaires proviennent d'organophosphorés soufrés et azotés.¹³

Seul le bromhydrate du méthylène phosphonate de diéthyle-4 (méthyl-4 phényl)-3 (méthyl-4 phényl) imino-2 thiazoline **I-7** possède une légère activité sur le Mildiou de la vigne. Il inhibe à 70% la croissance des spores, à la dose de 500 ppm.

CONCLUSION

Dans les conditions expérimentales décrites pour la réaction de Hantzsch et par rapport à divers nucléophiles aminothiocarbonylés, le bromo-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle **5** montre en général une réactivité analogue à celle des α halocétones. Nous avons pu ainsi synthétiser directement plusieurs nouveaux hétérocycles thiazoliques. Cependant, la mise en évidence d'une inertie chimique, observée pour certaines formes hétérocycliques obtenues, confirme l'influence que peut avoir un groupement du type méthylène phosphonate de diéthyle ($-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$) sur la réactivité d'une molécule organique.

Dans la perspective d'un intérêt biologique, ces nouveaux produits phosphorés ont été soumis à différents tests biologiques dans des domaines aussi variés que ceux de la radioprotection, du système nerveux central et en phytosanitaire. Les résultats obtenus, dans l'ensemble négatifs, peuvent mettre en cause le rôle du groupement phosphoré. Mais, le screening de molécules analogues, phosphorées ou non, reste à effectuer pour apporter une conclusion définitive.

Enfin, les potentialités synthétiques de certains de ces nouveaux hétérocycles phosphorés méritent, à notre avis, d'être étudiées.

EXPERIMENTALE

La structure des différents produits a été confirmée par :

— leurs spectres de RMN enregistrés sur un appareil Jeol C 60 HL, le tétraméthylsilane (TMS) servant de référence interne pour les solvants organiques,

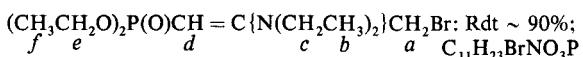
— leurs spectres IR effectués sur un appareil infracord Perkin-Elmer, modèle 257, soit en film mince entre deux lames de NaCl, soit sous forme de pastille de KBr.

Les points de fusion sont pris par projection sur un banc de Kofler. La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCm), réalisée sur plaques recouvertes de gel de silice Merck GF 254. Enfin, les analyses

centésimales, conformes aux normes traditionnellement exigées, ne sont pas publiées dans le présent mémoire.

Synthèse du bromo-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle **5**

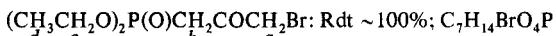
On dispose 0,1 mole de (dibromo-2,3 propène-2) yl phosphonate de diéthyle (obtenu selon¹⁴) dans 200 cm³ d'éther anhydre. On refroidit vers 0° et on additionne goutte à goutte une solution de 0,2 mole de diéthylamine dans 100 cm³ d'éther anhydre. Le bromhydrate d'amine précipite. L'addition terminée, on maintient sous agitation 2 h puis, après retour à température ambiante, on filtre le sel d'amine. On évapore l'éther. Le résidu, repris par de l'eau légèrement basique, est extrait au chloroforme et séché sur sulfate de sodium. Par évaporation sous vide, on récupère une huile jaune pâle, indistillable, correspondant au (bromo-3 diéthylamino-2 propène-1) yl phosphonate de diéthyle.



IR: énamine à 1580 cm⁻¹; P = O à 1230 cm⁻¹; P—O—C à 1040 et 970 cm⁻¹

RMN (CDCl₃): H_a (s) à 4,67 ppm; H_b et H_f (m) à 1,27 ppm; H_c (m) à 3,35 ppm; H_d (d) à 3,75 ppm; H_e (m) à 3,97 ppm.

L'énamine ainsi obtenue est, par la suite, hydrolysée, à 0°, par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%. On extrait au chloroforme et on séche sur sulfate de sodium. Par évaporation sous vide des solvants, on récupère une huile. La distillation de cette huile conduit à une décomposition du produit. Cependant, ce composé est suffisamment pur pour être utilisé à l'état brut dans la suite de nos manipulations.



IR: C=O à 1720 cm⁻¹; P=O à 1220 cm⁻¹; P—O—C à 1030 cm⁻¹

RMN (CDCl₃): H_a, H_c (m) entre 3,9 et 4,5 ppm; H_b (d) à 3,45 ppm; H_d (t) à 1,4 ppm.

Synthèse des thiazolyl méthylène phosphonates de diéthyle **1**

D'une façon générale, ils sont obtenus par condensation d'un dérivé aminothiocarbonylé sur le bromo-3 oxo-2 propyl phosphonate de diéthyle **5** en quantité stoechiométrique selon les conditions rapportées dans le tableau I.

Méthylène phosphonate de diéthyle-4 amino-2 thiazole **I-4**[†]

Après évaporation de l'alcool ou de l'acétone, le résidu huileux obtenu est repris par de l'eau et extrait au chloroforme. Cette extraction permet d'éliminer les produits organiques qui n'ont pas réagi.

Les solutions aqueuses sont alors amenées à pH ~9 par de l'ammoniaque. On extrait au chloroforme. On séche sur sulfate de sodium et on évapore les solvants.

Le solide résiduel est alors recristallisé de l'acétone.

Rdt = 80%; F = 120°C; C₈H₁₅N₂PO₃S (C, H, N)

IR: NH₂ à 3310 cm⁻¹ et 3100 cm⁻¹; C=C à 1640 cm⁻¹; C=N à 1545 cm⁻¹; P=O à 1240 cm⁻¹; P—O—C à 1030 cm⁻¹ et 970 cm⁻¹.

[†] On se réfère, pour la numérotation des composés synthétisés, au tableau général et à la place qu'ils occupent dans ce tableau. Numérotation adoptée par la suite.

RMN (CDCl_3): proton thiazolique et NH_2 (m) à 6,12 ppm; $\text{C}-\text{CH}_2\text{OP}(q)$ à 4,08 ppm; $\text{P}-\text{CH}_2$ (d) à 3,12 ppm ($J_{\text{P-H}} = 21$ Hz); $\text{CH}_3-\text{C}-\text{OP}(t)$ à 1,28 ppm.

Méthylène phosphonate de diéthyle-4 acétamido-2 thiazole I-5 Selon le mode opératoire précédent.

On le sépare du méthylène phosphonate de diéthyle-4 amino-2 thiazole I-4 par cristallisation fractionnée (éther isopropylique-acétone):

Rdt = 30%; F = 132°C; $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{PO}_4\text{S}$ (C, H, N)

IR: NH à 3130 cm^{-1} ; CO-NH à 1690 cm^{-1} ; P=O à 1220 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): NH (pic étalé) à 10,85 ppm; proton thiazolique (d) à 6,75 ppm; CH_2-P (d) à 3,44 ppm ($J_{\text{P-H}} = 21$ Hz); CH_3CO (s) à 2,26 ppm.

Bromhydrate du méthylène phosphonate de diéthyle-4 hydroxy-4 méthyl-3 méthylimino-2 thiazolidine I-6a Selon le mode opératoire général, après évaporation du solvant, on recristallise du mélange éther isopropylique-acétone:

Rdt ~55%; F = 158°C (hygroscopique)

Il est possible de libérer la base par lavage en milieu ammoniacal et extraction au chloroforme. On peut dès lors passer au stade de chlorhydrate qui semble plus stable:

F = 100°C (éther); $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{PO}_4\text{S}$ (C, H, N)

IR: OH à 3325 cm^{-1} ; N-C=N à 1620 cm^{-1} ; P=O à 1245 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): S- CH_2-C (s) à 3,96 ppm; $\text{P}-\text{CH}_2$ (d) à 3,73 ppm ($J_{\text{P-H}} = 21$ Hz); N- CH_3 (s) à 3,09 et à 3,18 ppm; $\text{P}-\text{OC}-\text{CH}_3$ (t) à 1,35 ppm.

Bromhydrate du méthylène phosphonate de diéthyle-4 (méthyl-4 phényl)-3 (méthyl-4 phényl)imino-2 thiazoline I-7 Selon le mode opératoire général. On isole dans un premier temps la forme hydroxylée en 4, en mélange avec le composé déshydraté. Par reflux dans l'éthanol en présence de ZnCl_2 , on opère une complète déshydratation. Le produit précipite du milieu après évaporation d'une partie des solvants

Rdt : 65%; F = 118–120°C; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{PO}_3\text{S}$ (C, H, N)

IR: plusieurs bandes entre 1610 et 1450 cm^{-1} ; P=O à 1245 cm^{-1} ; p- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ à 825 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): phényle et proton thiazolique (m) entre 7,43 et 6,78 ppm; $\text{P}-\text{CH}_2-\text{d}$ à 2,78 ppm ($J_{\text{P-H}} = 21$ Hz); CH_3-s à 2,3 et 2,41 ppm; $\text{P}-\text{OC}-\text{CH}_3$ (t) à 1,22 ppm; POCH_2-C (q) à 4,16 ppm.

Synthèse des [imidazo (2,1-b) thiazolyl] méthylène phosphonates de diéthyle 2

Ils sont obtenus selon le mode opératoire général précédemment décrit pour les composés thiazoliques.

Bromhydrate du méthylène phosphonate de diéthyle-3 dihydro-5,6 imidazo (2,1-b) thiazole I-8

Rdt = 85%; F = 156°C (acétone); $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{PO}_3\text{S}$ (C, H, N)

IR: C=C à 1595 cm^{-1} ; N-C=N à 1565 cm^{-1} ; P=O à 1218 cm^{-1} .

RMN (D_2O): proton thiazolique (d) à 6,65 ppm; N-(CH_2)₂N (s) à 4,46 ppm; $\text{P}-\text{CH}_2$ (d) à 3,45 ppm ($J_{\text{P-H}} = 21$ Hz); $\text{P}-\text{OC}-\text{CH}_3$ (t) à 1,29 ppm.

Bromhydrate du méthylène phosphonate de diéthyle-3 oxo-5 (ou-6) imidazo (2,1-b) thiazole I-9 Nous n'avons pas pu déterminer avec certitude la position du carbone.

Rdt = 75%; F = 180°C (acétone); $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{PO}_4\text{S}$ (C, H, N)

IR: C=O à 1780 cm^{-1} ; bande étalée entre 1620 et 1585 cm^{-1} ; P=O à 1200 cm^{-1} .

RMN (D_2O): proton thiazolique (d) à 7,26 ppm; N- CH_2 (s) à 4,08 ppm; $\text{P}-\text{CH}_2$ (d) à 3,61 ppm ($J_{\text{P-H}} = 21$ Hz); $\text{P}-\text{OC}-\text{CH}_3$ (t) à 1,30 ppm.

Synthèse des [imidazo (2,1-b) thiazolyl] méthylène phosphonates de diéthyle 3

Ils sont obtenus par chauffage à reflux dans l'éthanol absolu des deux réactifs en quantité stoechiométrique.

Bromhydrate du méthylène phosphonate de diéthyle-6 imidazo (2,1-b) thiazole II-1 Reflux: 4 h. Obtenu par précipitation de l'éther.

Rdt ~60%; F = 140°C (hygroscopique); $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{PS}$ (C, H, N)

IR: bande étalée entre 1625 et 1495 cm^{-1} ; P=O à 1220 cm^{-1} .

RMN (D_2O): proton thiazolique (m) à 8,02 ppm; proton imidazolique (d) à 7,58 ppm; $\text{P}-\text{CH}_2$ (d) à 3,71 ppm ($J_{\text{P-H}} = 21$ Hz); $\text{P}-\text{OC}-\text{CH}_3$ (t) à 1,33 ppm; $\text{P}-\text{OCH}_2\text{C}$ (q) à 4,22 ppm.

Bromhydrate du méthylène phosphonate de diéthyle-6 dihydro 2,3 imidazo (2,1-b) thiazole II-2 Reflux 2h30—Recristallisé de l'éthanol.

Rdt = 62%; F = 150°C (hygroscopique); $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{PS}$

IR: C=C à 1620 cm^{-1} ; N-C=N à 1500 et 1515 cm^{-1} ; P=O à 1218 cm^{-1} .

RMN (D_2O): proton imidazolique (d) à 7,40 ppm; protons thiazoliques et $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2$ (m) à 4,32 ppm; $\text{P}-\text{CH}_2$ (d) à 3,48 ppm ($J_{\text{P-H}} = 21$ Hz); $\text{P}-\text{OC}-\text{CH}_3$ (t) à 1,38 ppm.

Méthylène phosphonate de diéthyle-6 benzimidazo (2,1-b) thiazole II-3 Reflux 5h. Produit huileux. Cristallisé sous forme de picrate. Rdt = 40%; F (picrate) = 221°C; $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{PS}$ (C, H, N)

RMN (DMSO): protons phényle et imidazolique (m) entre 6,82 et 7,78 ppm; $\text{P}-\text{OCH}_2\text{C}$ (q) à 4,18 ppm; $\text{P}-\text{CH}_2$ (d) à 3,33 ppm ($J_{\text{P-H}} = 21$ Hz); $\text{P}-\text{OC}-\text{CH}_3$ (t) à 1,32 ppm.

Bromhydrate de méthylène phosphonate de diéthyle-6 méthyl-2 imidazo (2,1-b) thiadiazole 1,3,4 II-4 Reflux: 4 h. Recristallisé du mélange éthanol-acétone.

Rdt = 45%; F = 183°C; $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{PS}$ (C, H, N)

IR: C=C à 1633 cm^{-1} ; N-C=N à 1585 et 1555 cm^{-1} ; P=O à 1225 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3): proton imidazolique (s) à 5,65 ppm; $\text{P}-\text{OCH}_2\text{C}$ (q) à 4,17 ppm; $\text{P}-\text{CH}_2$ (d) à 3,50 ppm ($J_{\text{P-H}} = 21$ Hz); CH_3 (s) à 2,54 ppm; $\text{P}-\text{OC}-\text{CH}_3$ (t) à 1,35 ppm.

Synthèse des méthylène phosphonates de diéthyle-4 amido-2 thiazoles 18

A 0,05 M du méthylène phosphonate de diéthyle-4 amino-2 thiazole **I-4** dissoute dans 80 cm³ de dioxane, on ajoute 0,05 M de pyridine. En maintenant la température entre 20°C et 25°C, on additionne 0,05 M de chlorure d'acide dans son volume de dioxane. On laisse agiter à température ambiante durant 3h. Puis on jette dans l'eau et on extrait au chloroforme. On séche sur sulfate de sodium et on évapore les solvants.

Le résidu solide obtenu est recristallisé.

Méthylène phosphonate de diéthyle-4 (bromo-4 benzamido)-2 thiazole Rdt = 68%; F = 205°C (acétone); C₁₅H₁₈BrN₂O₄PS (C, H, N)

IR: C=O à 1688 cm⁻¹; C=C à 1615 cm⁻¹; N—C=N à 1585 et 1535 cm⁻¹; P=O à 1215 cm⁻¹

RMN (CDCl₃): phényle (m) entre 7,56 et 8,13 ppm; proton thiazolique (d) à 6,85 ppm; P—OCH₂—C (q) à 4,12 ppm; P—CH₂ (d) à 3,38 ppm (*J*_{P-H} = 21 Hz); P—OC—CH₃ (t) à 1,28 ppm.

Méthylène phosphonate de diéthyle-4 (nitro-4 benzamido)-2 thiazole

Rdt = 70%; F = 213°C (éthanol); C₁₅H₁₈N₂O₆PS (C, H, N)

IR: C=O à 1676 cm⁻¹; C=C à 1612 cm⁻¹; N—C=N à 1580 et 1535 cm⁻¹; P=O à 1205 cm⁻¹.

RMN (CDCl₃): phényle (s) à 8,35 ppm; proton thiazolique (d) à 6,80 ppm; P—OCH₂—C (q) à 4,10 ppm; P—CH₂ (d) à 3,62 ppm (*J*_{P-H} = 21 Hz); P—OC—CH₃ (t) à 1,28 ppm.

BIBLIOGRAPHIE

1. M. Baboulene, A. Belbeoch and G. Sturtz, *Synthesis*, 240 (1977).
2. A. Hantzsch, *Liebigs Ann. Chem.* **249**, 31 (1888).
3. M. Poite and J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2078 (1962).
4. J. P. Aune, Thèse de Doctorat d'état, Marseille, (1969).
5. A. Babadjamian, Thèse de Doctorat d'état, Marseille, (1972).
6. V. Traumann, *Liebigs Ann. Chem.* **249**, 35 (1888).
7. W. Heffe, R. W. Balsiger and K. Thoma, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 1242 (1974).
8. J. F. Robert, A. Xicluna and J. Panouse, *Eur. J. med. Chem.* **1**, 59 (1975).
9. Ces recherches ont été effectuées grâce au concours de la Direction des Recherches et Moyens d'Essais à laquelle nous exprimons nos vifs remerciements.
10. R. Perles, Protocole de tri primaire. Rapport de la Division d'Hygiène atomique du C.R.S.S.A., octobre 1969.
11. Ces études ont été réalisées par le Centre d'Etudes et de Recherches Mauvernay que nous tenons à remercier en la personne de son directeur scientifique, Monsieur N. Busch.
12. Les tests ont été effectués dans les laboratoires de la société Philagro (Rhône-Poulenc) que nous tenons à remercier en la personne de Monsieur Pillon.
13. M. Eto, *Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry* (C.R.C. Press Inc., 1974).
14. G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim.* **1345** (1967).