

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>

DERIVES THIOPHOSPHORYLES DE LA BIS(2-CHLOROETHYL)AMINE PREPARATION D'ALKOXY-2 OXO-2 CHLOROETHYL-3 THIAZAPHOSPHOLIDINE-1,3,2

Marie-Paule Teulade^a; Philippe Savignac^a

^a Equipe CNRS-SNPE, Thiais, France

To cite this Article Teulade, Marie-Paule and Savignac, Philippe(1984) 'DERIVES THIOPHOSPHORYLES DE LA BIS(2-CHLOROETHYL)AMINE PREPARATION D'ALKOXY-2 OXO-2 CHLOROETHYL-3 THIAZAPHOSPHOLIDINE-1,3,2', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 21: 1, 23 – 29

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648408073123

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648408073123>

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.

DERIVES THIOPHOSPHORYLES DE LA BIS(2-CHLOROETHYL)AMINE PREPARATION D'ALKOXY-2 OXO-2 CHLOROETHYL-3 THIAZAPHOSPHOLIDINE-1,3,2

MARIE-PAULE TEULADE et PHILIPPE SAVIGNAC

Equipe CNRS-SNPE, 2-8 rue Henry Dunant, 94320 Thiais (France)

(Received May 10, 1984)

The reaction of bis(chloroethyl)amine with dimethylthiochlorophosphate in anhydrous methylene chloride proceeds by an initial quantitative P—N bond formation rapidly followed by a spontaneous exothermic intramolecular cyclisation to a thiazaphospholidine ring. Using higher alkyl thiochlorophosphates as starting materials the thiophosphoramidates were first obtained; cyclisation is done either by pyrolysis or by heating in CH_3CN . All the thiazaphospholidine rings undergo cleavage of the P—N bond in aqueous acetone. Direct ^{31}P NMR monitoring of the formation of thiazaphospholidines reveals unambiguously the intervention of a phosphonium P(IV)^+ intermediate which suggests that the reaction mechanism is of the Michaelis–Arbuzov type.

La condensation de la bis(2-chloroéthyl)amine sur le *O,O*-diméthylthiochlorophosphate conduit à la formation quantitative de thiophosphoramide qui simultanément se réarrange exothermiquement en thiazaphospholidine. L'emploi de thiochlorophosphates homologues fournit des thiophosphoramides de moindre réactivité dont la cyclisation n'est réalisable que par pyrolyse à haute température. L'examen en RMN de ^{31}P du déroulement de chacune des réactions a révélé l'existence d'une intermédiaire phosphonium P(IV)^+ postulé dans les réactions de type Michaelis–Arbuzov.

INTRODUCTION

La cyclisation thermique des thiophosphoramides β -halogénés¹ constitue le mode d'accès le plus général aux thiazaphospholidines-1,3,2 (Schéma 1).

Ces hétérocycles phosphorés en raison de leur fragilité n'ont suscité que peu d'études.² Seuls ont été préparés les composés issus d'amines monofonctionnelles β -chlorées ou β -bromées. Nous nous sommes intéressés aux dérivés de la bis(2-chloroéthyl)amine qui à notre connaissance n'ont pas fait l'objet d'études malgré l'abondance des travaux consacrés à cette amine.³ En conformité avec les critères traditionnels d'une réaction de type Michaelis–Arbuzov le déroulement d'un réarrangement thermique engageant cette amine dépend des nucléophilies propres du thiophosphoryle et de l'halogénure;⁴ plus spécifiquement il dépend ici du voisinage respectif et de l'accessibilité des centres réactifs. Ainsi les substituants du phosphore suivant leur volume tendront à masquer ou à démasquer le thiophosphoryle, cette influence s'exerçant identiquement vis à vis des étapes de condensation (a) et de cyclisation (b). En revanche, la présence dans le squelette de l'amine de deux atomes de chlore volumineux crée deux centres répulsifs défavorables à l'attaque de l'amine sur le thiophosphoryle (étape a) mais favorable au rapprochement des centres nucléophiles ($\text{P}=\text{S}$) et électrophile (étape b). Nous

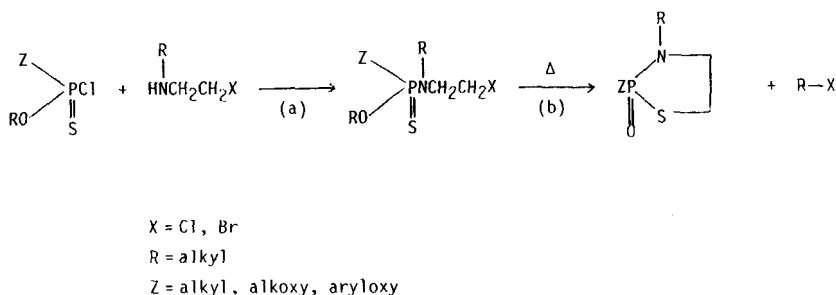


SCHÉMA 1

analysons ces aspects avec chaque chlorure d'acide thiophosphorylé pris individuellement.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Cas de $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{S})\text{Cl}$

Nous avons travaillé avec deux solvants, le chloroforme et le chlorure de méthylène; le premier a l'avantage d'offrir un milieu homogène. Comme nous l'avons précédemment préconisé on libère la bis(2-chloroéthyl)amine de son chlorhydrate en présence du diméthylthiochlorophosphate (1) par addition de triéthylamine. Dès le début de l'addition on enregistre une élévation de température inhabituelle ($\sim 15^\circ\text{C}$). L'examen d'une prise d'essai en RMN de ^{31}P montre la présence simultanée en solution de quatre entités phosphorées respectivement à $+76.1$ (ppm) (10%); $+69.6$ (16%); $+60.0$ (47%) et $+46.6$ (27%). Nous attribuons le premier pic à champ faible au thiophosphoramide (2), le second à (1) et le quatrième au méthoxy-2 oxo-2 chloroéthyl-3 thiazaphospholidine-1,3,2 (4); le troisième signal le plus intense à $+60.0$ (ppm) correspond très certainement au sel de quasiphosphonium P(IV)⁺ intermédiaire (3) que nous n'avions auparavant jamais mis en évidence dans aucune des réactions de ce type (Schéma 2). L'addition de triéthylamine achevée, la

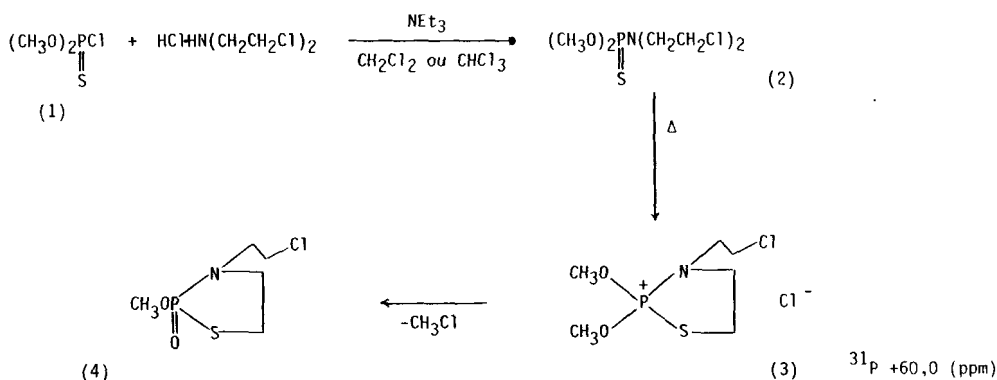
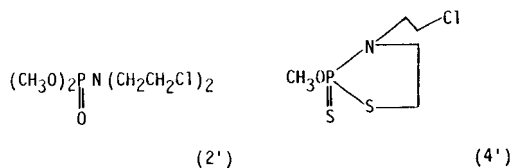


SCHÉMA 2

température revient lentement à l'ambiante; les signaux correspondant à (1) et (3) ont pratiquement disparu. Six heures après le début de la réaction la composition finale du mélange s'établit à (94%) de (4) et (6%) de (2); le traitement à l'eau de la solution chloroformique modifie peu ces proportions.

Nous n'observons pas de composés de structure (2') ou (4') résultant d'un échange oxygène-soufre



ce qui n'est pas anormal attendu que l'élévation de température a été très brève.

Dans le chlorure de méthylène nous enregistrons le même effet thermique ($\sim 15^\circ\text{C}$), les mêmes entités phosphorées ainsi qu'un mélange final de composition identique au précédent.

Le brut de réaction est divisé en deux fractions. La première dissoute dans l'acétonitrile est chauffée au reflux du solvant. Après 48 h le signal correspondant à (2) (+76.6 ppm) a disparu au profit de (4) (+45.7 ppm) sans qu'à aucun moment n'apparaisse le signal du phosphonium intermédiaire (3). Cette cyclisation thermique en solution s'effectue sans dégradation; elle représente l'unique voie d'accès à l'hétérocycle (4); en effet, la pyrolyse du brut sous vide entraîne sa décomposition totale. Dans le toluène au reflux, le réarrangement devient extrêmement lent et nécessite plusieurs jours (8 jours). L'acétonitrile et le toluène ayant des constantes diélectriques très différentes [$\epsilon = 37.5$ (CH_3CN); $\epsilon = 2.34$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_3$)] l'accélération observée en passant du toluène à l'acétonitrile milite en faveur d'un intermédiaire phosphonium chargé P(IV)^+ de type Michaelis-Arbuzov.⁴

La seconde fraction est dissoute dans l'acétone et progressivement additionné d'eau. L'hétérocycle (4) s'hydrolyse lentement à température ambiante par rupture de la liaison P—N pour conduire avec un bon rendement au sel (10) (Schéma 3).

Après une semaine on recueille un sel analytiquement pur correspondant à 72% de produit d'hydrolyse. L'examen de la solution acétonique montre la présence de (2) inaltéré ainsi que de (4) non hydrolysé.

Cas de $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{S})\text{Cl}$

A l'opposé de l'exemple précédent l'addition de triéthylamine au mélange diéthylthiochlorophosphate (5) chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl)amine n'initie qu'un

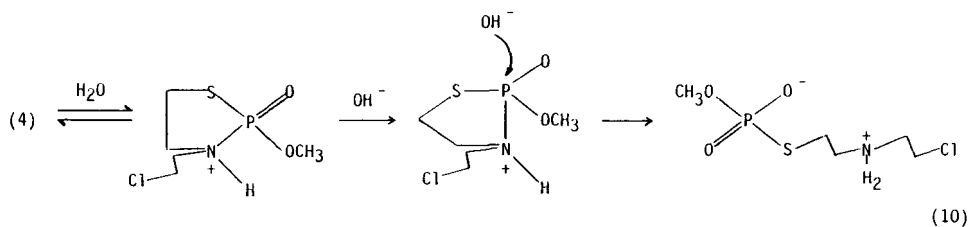


SCHÉMA 3

faible échauffement ($\sim 3^\circ\text{C}$). Le pourcentage de thiophosphoramide (6) après cinq heures n'est que de 30%. Après une semaine la condensation est toujours incomplète et le mélange renferme encore environ 10% de (5). La composition du mélange demeure pratiquement inchangée après traitement à l'eau. L'amine avec ses deux volumineux atomes de chlore est le principal responsable de cette paresse réactionnelle car la dipropylamine opposée au même substrat phosphoré dans des conditions identiques donne une condensation exothermique immédiate et totale.

Sitôt isolé, le brut de réaction est soumis à une pyrolyse rapide ($130^\circ/15$) sans distillation qui élimine le chlorure d'acide résiduel (5) et provoque le réarrangement de (6). L'isolement de l'éthoxy-2 oxo-2 chloroéthyl-3 thiazaphospholidine-1,3,2 (7) du pyrolysate est réalisé par extraction à l'éther; elle fournit sélectivement (7) (Rdt 72%) comme une huile présentant un signal unique en RMN de ^{31}P .

Si l'on répète la condensation de la bis(2-chloroéthyl)amine sur (5) au reflux du chloroforme on constate la disparition quasi totale de (5) en dix heures. Parallèlement il se forme environ 12% de (7) ainsi que 5% de l'analogue oxygéné de (6) ($(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$). Nous avons identifié le phosphoramide oxygéné par comparaison de son temps de rétention et de son spectre ^{31}P avec celui d'un échantillon authentique. Le reflux prolongé du chloroforme est probablement responsable de l'échange oxygène-soufre observé.

Dans le chlorure de méthylène au reflux la condensation est plus lente (~ 15 h) mais plus sélective; parallèlement à (6) il se forme (7) (13%) mais sans trace aucune de dérivé oxygéné (Schéma 4). Ce dernier essai étant exempt de produits secondaires on le soumet à la cyclisation thermique dans l'acétonitrile au reflux (48 h). L'hydrolyse de (7) dans l'acétone aqueuse conduit au sel (11) analytiquement pur.

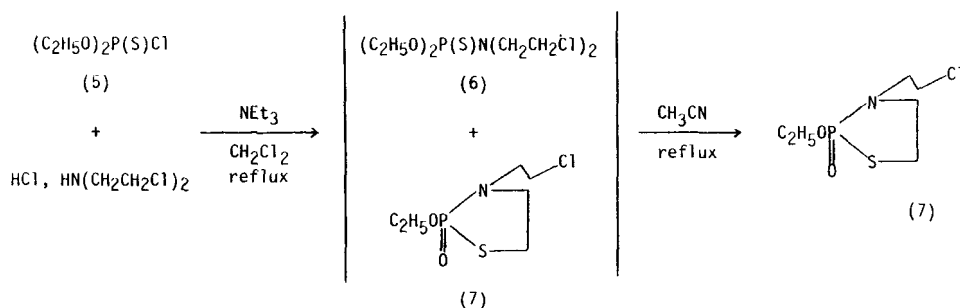


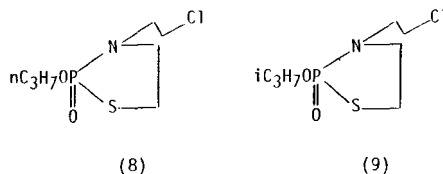
SCHÉMA 4

Cas de $n(\text{C}_3\text{H}_7\text{O})_2\text{P}(\text{S})\text{Cl}$ et $i(\text{C}_3\text{H}_7\text{O})_2\text{P}(\text{S})\text{Cl}$

Ces deux thiochlorophosphates ont un comportement identique à celui de (5). L'encombrement croissant autour du thiophosphoryle rend la condensation de la bis(2-chloroéthyl)amine lente et incomplète à température ambiante. Elle est totalement satisfaite au reflux du chlorure de méthylène en 18 h environ; avec formation d'environ 10% de produit de cyclisation.

Les produits bruts issus de la réaction incomplète sont directement pyrolysés sous vide ($140^\circ/15$) pour fournir après extraction sélective à l'éther du pyrolysate le *n*-propyloxy-2 oxo-2 chloroéthyl-3 thiazaphospholidine-1,3,2 (8) et l'isopropyloxy-2

oxo-2 chloroéthyl-3 thiazaphospholidine-1,3,2 (9) avec de bons rendements: 70% pour (8) et 68% pour (9).



La formation de (8) ou (9) est également réalisable au reflux de l'acétonitrile à partir d'échantillons issus de la condensation totale dans CH_2Cl_2 bouillant. L'hydrolyse à température ambiante dans l'acétone aqueuse de (8) ou (9) fournit les sels (12) et (13) analytiquement purs. Les propriétés de tous les sels internes ont été regroupées dans le Tableau I.

TABLEAU I

Produits	R	Rdt %	F °C	^{31}P (ppm) (D_2O)
10	CH_3	72	138-140	+ 20.8
11	C_2H_5	70	166-169	+ 19.1
12	nC_3H_7	66	176-178	+ 19.3
13	iC_3H_7	64	211-213	+ 17.8

Sur la base des caractérisations spectrales précédentes (RMN ^{31}P) il est très vraisemblable que la cyclisation thermique s'effectue par l'intermédiaire d'un sel de phosphonium P(IV)^+ . L'espèce pentacoordinnée P(V) postulée par plusieurs auteurs dans les réactions de ce type,⁴ à moins que son existence ne soit brève, n'est jamais apparue sur les spectres de RMN ^{31}P , son domaine de résonance étant différent de celui du P(IV)^+ . Le caractère ionique de l'espèce mise en évidence est également cohérent avec sa décomposition d'autant plus accélérée que la polarité du solvant croît. Dans le chloroforme, la proportion de sel de phosphonium est très importante, signe d'une décomposition lente, alors que dans l'acétonitrile il n'apparaît à aucun moment tant son réarrangement est rapide.

Le chlorure de méthylène se révèle le meilleur solvant pour réaliser ces réactions; sa température d'ébullition peu élevée est suffisante pour assurer les condensations paresseuses mais insuffisante pour susciter l'apparition d'échange oxygène-soufre. Notons une fois encore le comportement très spécifique de l'ester méthylique qui grâce à son environnement minimum réalise la situation la plus favorable à l'approche des deux centres réactifs et à la cyclisation spontanée. Dès que l'on accède aux termes supérieurs, les centres réactifs sont tenus à distance et la cyclisation doit être induite thermiquement.

La rupture de la liaison $\text{P}-\text{N}$ s'effectue plus lentement que dans les exemples précédemment étudiés; le milieu étant relativement riche en protons donc favorable à la rupture, l'encombrement de l'azote retarde vraisemblablement la protonation préalable à toute rupture.

Du point de vue synthétique, cette réaction donne accès à des composés substitués à l'azote par un reste chloroéthyl comme dans quelques agents antitumoraux connus tels que trofosmamide ou ifosphamide.³

PARTIE EXPÉRIMENTALE

La structure des produits décrits a été confirmée par:

—leurs spectres de RMN du proton enregistrés sur appareil Bruker WP 80 en solution dans CDCl_3 ou D_2O (pour les sels) le tétraméthylsilane (TMS) servant de référence interne pour les solvants organiques.

—leurs spectres de RMN du phosphore enregistrés sur appareil Bruker WP 80 (H_3PO_4 en référence externe).

Les points de fusion sont pris par projection sur un banc de Kofler. Les analyses centésimales conformes aux normes exigées ont été réalisées sur les sels répertoriés 10, 11, 12, 13 dans le texte.

Le déroulement de chacune des réactions est suivi par RMN ^{31}P

Préparation du *O*-méthyl-2-oxo-2-chloroéthyl-3-thiazaphospholidine-1,3,2 (4). Dans un tétacol de 500 ccm préalablement purgé à l'argon, on place 9.4 g (0.0525 mole) de chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl)amine et 8 g (0.05 mole) de *O,O*-diméthylthiochlorophosphate dans 150 ccm de chlorure de méthylène sec. On additionne goutte à goutte une solution de 11.2 g (0.11 mole) de triéthylamine dans 50 ccm de chlorure de méthylène. On laisse la température s'élever ($\sim 15^\circ\text{C}$). L'addition de triéthylamine achevée le milieu est maintenu sous agitation pendant 6 heures, puis on lave la solution à l'eau (3×50 ccm) sèche sur sulfate de magnésium et chasse le solvant. On récupère une huile 8.3 g contenant 94% de (4) ($\delta^{31}\text{P}$ CH_2Cl_2 + 45.9 ppm) et 6% de (2) ($\delta^{31}\text{P}$ CH_2Cl_2 + 76.2 ppm). L'huile est mise en solution dans l'acétone (30 ccm) et additionnée progressivement d'eau. On abandonne plusieurs jours à température ambiante. Après 8 jours, on filtre un solide cristallisé (10), lave à l'acétone et sèche (Rdt = 75%). Composé (10): RMN (^1H) (D_2O): 3.1 (dt, 2 H, $\text{CH}_2\text{—S}$); 3.5 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—N—CH}_2$); 3.65 (d, 3 H); 3.9 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{—Cl}$). RMN (^{31}P) (D_2O): +20.8 ppm. Analyse (10): Calc.: C (25.71%); H (5.56%); N (5.99%); Cl (15.18%). Tr.: C (25.88%); H (5.75%); N (5.98%); Cl (15.22%).

Préparation du *O,O*-diéthyl-*N*-bis(2-chloroéthyl)thiophosphoramide (6)

(a) **Dans le chloroforme à température ambiante.** Dans un appareillage identique au précédent on place 9.4 g (0.0525 mole) de chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl)amine et 9.4 g (0.05 mole) de *O,O*-diéthylthiochlorophosphate dans 150 ccm de chloroforme sec. On additionne goutte à goutte une solution de 11.2 g (0.11 mole) de triéthylamine dans 50 ccm de chloroforme; on note un léger échauffement ($\sim 3^\circ\text{C}$). Après 8 jours à température ambiante on lave la solution à l'eau (3×50 ccm), sèche (MgSO_4) et concentre. On isole une huile, 13.5 g (92%), contenant 93% de (6) ($\delta^{31}\text{P}$ CHCl_3 + 71.9 ppm) et 7% de (5) ($\delta^{31}\text{P}$ CHCl_3 + 66.0 ppm). Composé (6): RMN (^1H) (CDCl_3): 1.27 (t, 6 H); 3.46 (m, 8 H); 3.93 (dq, 4 H). RMN (^{31}P) (CDCl_3): +71.9 ppm.

(b) **Dans le chlorure de méthylène au reflux.** On dispose des mêmes quantités que précédemment. On porte le chlorure de méthylène à $40\text{--}41^\circ\text{C}$ pendant 13 h puis après refroidissement lave la solution à l'eau (3×50 ccm) sèche et concentre. L'huile isolée contient 87% de (6) ($\delta^{31}\text{P}$ CH_2Cl_2 + 71.9 ppm) et 13% de (7) ($\delta^{31}\text{P}$ CH_2Cl_2 + 43.9 ppm).

Préparation du *O*-éthyl-2-oxo-2-chloroéthyl-3-thiazaphospholidine-1,3,2 (7)

(a) **Par pyrolyse.** L'huile issue de la préparation dans le chloroforme est placée sous vide (~ 16 mm) dans un appareil de distillation traditionnel. On chauffe progressivement directement à la flamme; l'excès de (5) s'élimine. Vers $120\text{--}130^\circ\text{C}$ le milieu noircit brusquement; on maintient la température quelques minutes à 130°C puis refroidit et reprend le pyrolysate à l'éther (3×20 ccm); l'huile récupérée présente un pic unique en RMN de ^{31}P ($\delta^{31}\text{P}$ ether + 44.8 ppm) (Rdt = 72%). Composé (7): RMN (^1H) (CDCl_3): 1.3 (t, 3 H); 2.9–3.8 (m, 8 H); 4.0 (dq, 2 H). RMN (^{31}P) (CDCl_3): +44.2 ppm.

(b) **Au reflux de l'acétonitrile.** L'huile issue de la préparation dans le chlorure de méthylène est mise en solution dans l'acétonitrile (30 ccm) et portée au reflux du solvant pendant 48 h. Après 48 h on n'observe plus qu'un pic unique ($\delta^{31}\text{P}$ CH_3CN + 43.5 ppm). On chasse l'acétonitrile sous vide, reprend l'huile à l'acétone (30 ccm) et additionne progressivement l'eau. La précipitation du sel (11) est lente (~ 8 jours). Composé (11): RMN (^1H) (D_2O): 1.29 (t, 3 H); 3.0 (dt, 2 H, $\text{CH}_2\text{—S}$); 3.5 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—N—CH}_2$); 3.92 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{—Cl}$); 4.0 (dq, 2 H). RMN (^{31}P) (D_2O): +19.7 ppm. Analyse (11): Calc.: C (29.11%); H (6.05%); N (5.69%); Cl (14.32%). Tr.: C (29.25%); H (6.04%); N (5.60%); Cl (14.03%).

Préparation du O,O-diisopropyl N-bis(2-chloroethyl)thiophosphoramide

(a) *Dans le chloroforme à température ambiante.* On travaille sur des quantités identiques aux précédentes (0.05 mole). Après 8 jours de réaction on isole après traitement une huile, 15 g (93%), contenant 95% de *O,O*-diisopropyl *N*-bis(2-chloroethyl)thiophosphoramide ($\delta^{31}\text{P}$ CHCl_3 + 69.2 ppm) et 5% de *O,O*-diisopropylthiochlorophosphate ($\delta^{31}\text{P}$ CHCl_3 + 63.0 ppm). RMN (^1H) (CDCl_3): 1.29 (d, 9 H); 2.9–3.6 m, 8 H); 4.2–4.8 (d sept, 2 H). RMN (^{31}P) (CDCl_3): + 69.2 ppm.

(b) *Dans le chloroforme au reflux.* Sur des quantités identiques aux précédentes (0.05 mole). On isole après 16 h de reflux une huile (92%) contenant 80% de *O,O*-diisopropyl *N*-bis(2-chloroethyl)thiophosphoramide ($\delta^{31}\text{P}$ CHCl_3 + 69.2 ppm) et 20% de (9) ($\delta^{31}\text{P}$ CHCl_3 + 43.5 ppm).

Préparation du O-isopropyl-2-oxo-2-chloroethyl-3-thiazaphospholidine-1,3,2 (9)

(a) *Par pyrolyse.* L'huile provenant de la réaction à température ambiante est placée sous vide (~ 16 mm) et progressivement chauffée à 135°C pendant quelques minutes. Après refroidissement et extraction du pyrolysât à l'éther (3 × 20 ccm) on récupère une huile visqueuse (75%) présentant un pic unique en RMN de ^{31}P ($\delta^{31}\text{P}$ CHCl_3 + 43.5 ppm).

(b) *Au reflux de l'acétonitrile.* L'huile provenant de la réaction dans le chloroforme au reflux est dissoute dans l'acétonitrile (30 ccm) et portée au reflux 48 h. Après 48 h on n'observe plus qu'un pic unique ($\delta^{31}\text{P}$ CH_3CN + 42.6 ppm). On chasse l'acétonitrile sous vide, reprend l'huile à l'acétone (30 ccm) et additionne progressivement l'eau. La précipitation de (12) est lente. Composé (12): RMN (^1H) (D_2O): 1.30 (d, 6 H); 3.1 (dt, 2 H, $\text{CH}_3\text{—S}$); 3.50 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—N—CH}_2$); 3.94 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{—Cl}$); 4.47 (d sept, 1 H). RMN (^{31}P) (D_2O): + 17.8 ppm.

Préparation du O,O-dipropyl N-bis(2-chloroethyl)thiophosphoramide

(a) *Dans le chloroforme à température ambiante.* Après 8 jours à température ambiante on isole après traitement une huile (92%) contenant 95% de *O,O*-dipropyl *N*-bis(2-chloroethyl)thiophosphoramide ($\delta^{31}\text{P}$ CHCl_3 + 72.3 ppm) et 5% de *O,O*-dipropylthiochlorophosphate ($\delta^{31}\text{P}$ CHCl_3 + 66.2 ppm). RMN (^1H) (CDCl_3): 1.0 (t, 6 H); 1.7 (qt, 4 H); 3.4 (m, 8 H); 3.8 (dt, 4 H). RMN (^{31}P) (CDCl_3): + 72.3 ppm.

Préparation du O-propyl-2-oxo-2-chloroethyl-3-thiazaphospholidine-1,3,2 (8). L'huile provenant de la condensation précédente est placée sous vide (~ 16 mm) et progressivement chauffée à 130°C. Après quelques minutes à cette température, on refroidit et extrait à l'éther (3 × 20 ccm). Le composé recueilli (78%) présente un pic unique en RMN de ^{31}P ($\delta^{31}\text{P}$ CHCl_3 + 45.1 ppm). L'huile est dissoute dans l'acétone et progressivement additionnée d'eau. Le sel cristallisé (13) précipite lentement. Composé (13): RMN (^1H) (D_2O): 0.96 (t, 3 H); 1.65 (qt, 2 H); 3.1 (dt, 2 H, $\text{CH}_2\text{—S}$); 3.52 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—N—CH}_2$); 3.95 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—O}$, $\text{CH}_2\text{—Cl}$). RMN (^{31}P) (D_2O): + 19.30 ppm.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. Savignac, N. T. Thuong et P. Chabrier, *C. R. Acad. Sci. Ser. C.*, **266**, 1791 (1968); P. Chabrier et P. Savignac, *C. R. Acad. Sci. Ser. C.*, **267**, 1166 (1968); P. Savignac, J. Chenault et P. Chabrier, *C. R. Acad. Sci. Ser. C.*, **270**, 2086 (1970); A. Breque et P. Savignac, *Phosphorus and Sulfur*, **8**, 89 (1980).
2. Y. L. Kruglyak, S. I. Malekin et I. V. Martynov, *Zh. Obsch. Khim.*, **39**, 440 (1969); L. I. Mizrahi, L. Y. Polonskave, B. I. Bryantsev et T. M. Ivanova *Zh. Obsch. Khim.*, **46**, 1688 (1976); T. Koizumi, Y. Watanabe, Y. Yoshida, K. Takeda et E. Yoshii, *Tetrahedron Letters*, 1913 (1977); C. R. Hall et N. E. Williams, *Tetrahedron Letters*, 4959 (1980); C. R. Hall et N. E. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2746 (1981).
3. W. J. Stec, *Organophosphorus Chemistry*, Vol. 13, p. 145, The Royal Society of Chemistry, London 1982.
4. R. G. Harvey et E. R. de Sombre, *Topics in Phosphorus Chemistry*, Vol. 1, John Wiley and Sons, New York, 1964; A. K. Bhattacharya et G. Thyagarajan, *Chem. Rev.*, 1981, 81, 415.