

Transposition allylique observée au cours de la synthèse
d'(imino-2 alkyl-3 thiazoliny-4) acétates d'éthyle et
de (dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3) acétates d'éthyle

Jean-François Robert* et Jacques J. Panouse

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, U.E.R. des Sciences Médicales et
Pharmaceutiques, 25030 Besançon Cedex, France

Reçu le 13 octobre 1980

Le bromhydrate de (phényl-6 dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3) acétate d'éthyle subit une transposition allylique en milieu alcalin pour donner le (phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolidène-3) acétate d'éthyle. Celui-ci présente une double liaison juxta-nucléaire qui persiste après acidification. Les différents (imino-2 alkyl-3 thiazoliny-4) acétates d'éthyle utilisés comme intermédiaires de synthèse subissent une transposition analogue sous forme de base. Mais après acidification il y a retour à une structure thiazolique. Les données rmn protoniques sont utilisées pour expliquer ces transpositions sous l'influence du pH, qui font également intervenir les contraintes stériques et l'existence de conjugaison π p π .

J. Heterocyclic Chem., **19**, 343 (1982).

La présente étude s'insère dans le cadre de recherches entreprises dans notre laboratoire en vue de synthétiser des composés imidazo[2,1-*b*]thiazoliques apparentés au tétramisole (**1**) susceptibles de présenter des propriétés antiparasitaires et plus particulièrement anthelminthiques (1). Dans une étude consacrée aux relations entre la structure et l'activité des différents composés appartenant à une structure imidazothiazolique, l'un d'entre nous (2) a montré que la présence d'un groupement phényle en 6 est indispensable pour que soit observée une activité anthelminthique. Ainsi, le (phényl-6 imidazo 2,1-*b*]thiazolyl-3) acétate d'éthyle (**2**), préparé dans notre laboratoire, s'est révélé actif *in vivo* contre les strongles mais avec une assez faible efficacité (3). Nous avons émis l'hypothèse que l'insaturation du noyau imidazole peut expliquer cette faible activité. Aussi, nous sommes nous proposés de préparer des composés qui, comme dans le tétramisole, sont saturés en 5,6 et en particulier des (aryl-6 dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3) acétates d'éthyle (**3**). Or, ces derniers ne sont que des dérivés de substitution en 6 du (dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3) acétate d'éthyle dont nous avons indiqué la préparation du bromhydrate **4** dans un précédent mémoire (4) et à propos duquel nous avons mis en évidence une transposition d'un type inconnu jusque là dans cette série. En effet, lorsque l'on traite le brom-

hydrate de (dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3) acétate d'éthyle (**4**) par une base, le (tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolidène-3) acétate d'éthyle (**5**) prend naissance. Cette transposition résulte d'une migration de la double liaison endocyclique en 2,3 à la position juxta-nucléaire. Sous l'action des hydracides halogénés sur **5**, on observe une simple réaction de salification (**5**→**6**).

La préparation de composés de type **3** apparaît intéressante non seulement sur le plan thérapeutique, mais aussi sur le plan chimique. On peut en effet se demander si les différents intermédiaires de synthèse, dérivés de l'acide (amino-2 thiazolyl-4) acétique (**8** par exemple), donc sans noyau imidazole, subissent la même transposition. L'obtention de **3** relève d'un schéma réactionnel différent de celui de **4** puisque l'on part, dans ce dernier cas, de la mercapto-2 imidazoline et que le cycle thiazolidine est édifié au cours de la condensation avec l'acétylacétate d'éthyle- α bromé (**4**).

Le recours à la rmn du carbone 13 s'était révélé indispensable pour la détermination de la structure des composés **4**, **5** et **6** (4). L'utilisation de la rmn protonique est suffisante pour l'identification des composés qui prennent naissance au cours des transpositions observées dans le présent travail. En effet, nos travaux antérieurs ont montré que **4** est caractérisé, en solution dans le DMSO- d_6 , par

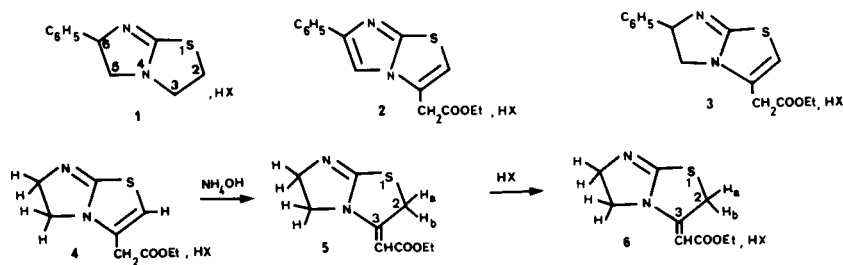


Schéma 1

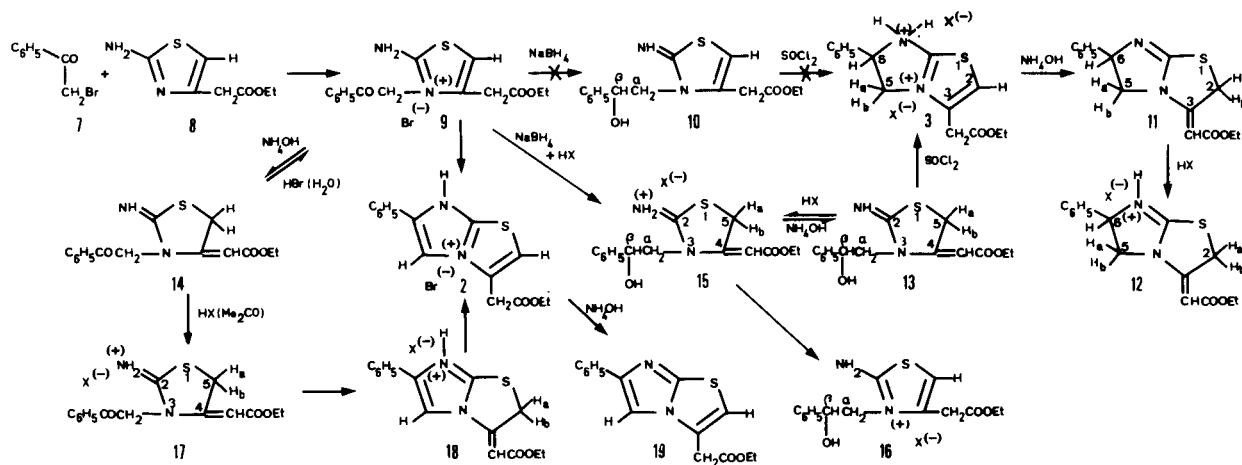


Schéma 2

un singulet à 6,96 ppm attribuable au proton thiazolinique en 2 et par un singulet à 3,95 ppm attribuable aux protons du reste acétate en 3. Le composé **5** présente aux environs de 4,8 ppm selon le solvant utilisé (*cf.* partie expérimentale) un signal sous forme d'un singulet très fin intégrant ces trois mêmes protons. Seul le deutériobenzène permet de lever la dégénérescence et on distingue alors un triplet à 4,57 ppm correspondant aux deux protons thiazolidiniques en 2 et un doublet à 4,48 ppm correspondant au proton de la chaîne acétate en 3 avec une constante de couplage faible ($^4J = -2$ Hz). Le bromhydrate correspondant **6** ($X = \text{Br}$) est caractérisé par la persistance d'un triplet à 5,50 ppm et d'un doublet à 5,10 ppm confirmant ainsi la présence de la double liaison juxta-nucléaire.

Il est donc possible de voir, par comparaison des spectres, si des transpositions se sont produites dans la série que nous étudions: la présence simultanée d'un singulet autour de 7 ppm et d'un autre vers 4 ppm traduira l'existence d'une liaison endocyclique au niveau du reste thiazole, alors que la présence d'un triplet et d'un doublet (ou éventuellement d'un singulet intégrant trois protons dans la région comprise entre 4 et 5 ppm) traduira l'existence d'une liaison juxta-nucléaire.

Résultats.

Le schéma réactionnel pour obtenir le composé **3** utilise un protocole opératoire dont certaines étapes (réduction, cyclisation) sont inspirées des travaux de Janssen Pharmaceutica (5,6). La séquence que nous souhaitons réaliser est la suivante: $7 + 8 \rightarrow 9 \rightarrow 10 \rightarrow 3$ (schéma 2).

Nous verrons ultérieurement que **10** n'est pas obtenu car l'intermédiaire **13** prend naissance à sa place. Néanmoins **3** est préparé par cette voie.

Les protons thiazolique et acétiques du composé **3** (isolé sous forme de dichlorhydrate de (phényl-6 dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3) acétate d'éthyle) se révèlent sous

forme de signaux analogues à ceux observés pour les protons du composé **2**. Par action de l'ammoniaque sur **3**, on isole un composé basique dont le spectre rmn, dans le deutériochloroforme, présente une grande similitude avec celui de **5**. On peut donc en conclure une position juxta-nucléaire de la double liaison et le composé obtenu est le (phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolylidène-3) acétate d'éthyle (**11**).

Après action de l'acide chlorhydrique sur **11**, la double liaison juxta-nucléaire est conservée. En effet, on note la présence d'un doublet et d'un triplet respectivement à 5,13 et 5,56 ppm dans le composé isolé. Il s'agit donc du chlorhydrate de (phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolylidène-3) acétate d'éthyle (**12**).

Nous avons voulu voir si la transposition de la double liaison endo en double liaison exocyclique, observée en milieu alcalin pour **4** et **3**, l'était également pour les intermédiaires **10** et **9** et en particulier si la double liaison de l'intermédiaire **10**, obtenu en milieu alcalin, devait être placée en position exocyclique **13** ou endocyclique **10**. L'intermédiaire, auquel nous avons attribué à l'origine la structure **10** (*cf.* schéma 2), présente un spectre rmn dans le deutériochloroforme avec à 4,58 ppm un doublet attribuable à deux protons thiazolidiniques en 5 et un triplet à 5,17 ppm attribuable au proton de la chaîne acétate, avec $^4J = -2$ Hz. Ce type de spectre correspond à une structure avec double liaison juxta-nucléaire. L'intermédiaire obtenu après action du borohydrure de sodium n'est donc pas **10** mais l'[imino-2 (hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-3 thiazolidinylidène-4] acétate d'éthyle (**13**).

Nous avons également traité par l'ammoniaque le bromhydrate d'(amino-2 phénacyl-3 thiazolyl-3) acétate d'éthyle (**9**). La présence, dans le deutériochloroforme, de signaux à 4,63 et 4,89 ppm, respectivement sous forme de doublet et de triplet, indique l'existence d'une structure transposée par rapport à **9**. Le composé isolé est donc

l'(imino-2 phénacyl-3 thiazolidinylidène-4) acétate d'éthyle (14).

Il nous a également paru intéressant de connaître le comportement de **13** et **14** en milieu acide. **13** en solution dans l'acétone ou en suspension dans l'eau, soumis à l'action de l'acide chlorhydrique gazeux, donne naissance au chlorhydrate d'[imino-2 (hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-3 thiazolidinylidène-4] acétate d'éthyle (**15**) comme en témoigne la rmn protonique. La liaison est donc comme pour **5** (\rightarrow **6**) et **11** (\rightarrow **12**), maintenue en position juxta-nucléaire. Toutefois le spectre évolue dans le temps et il se forme progressivement le chlorhydrate d'[imino-2 (hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-3 thiazolinyl-4] acétate d'éthyle (**16**).

Quant à l'(imino-2 phénacyl-3 thiazolidinylidène-4) acétate d'éthyle (**14**), soumis à l'action de l'acide bromhydrique, il se transpose spontanément en solution aqueuse et conduit au bromhydrate d'(imino-2 phénacyl-3 thiazolinyl-4) acétate d'éthyle (**9**) régénéré. Mais, si l'on traite **14** par l'acide bromhydrique gazeux en solution acétonique, on observe une simple salification avec persistance de la double liaison juxta-nucléaire. On isole le bromhydrate d'(imino-2 phénacyl-3 thiazolidinylidène-4) acétate d'éthyle (**17**).

Comme dans le cas de **15** on observe en solution dans le DMSO- d_6 une évolution des signaux mais celle-ci traduit un début de cyclisation avec formation du bromhydrate de (phényl-6 dihydro-2,3 imidazo[2,1-b]thiazolylidène-3) acétate d'éthyle (**18**). En effet, la présence d'un triplet à 6,37 ppm et d'un doublet à 5,10 ppm prouve la persistance de la double liaison en position juxta-nucléaire. Ces deux signaux sont fortement déblindés par la présence du cycle imidazole aromatique qui se forme, comme le prouve la présence d'un signal à 8,58 ppm attribuable au proton H_5 . Enfin, après plusieurs heures, la réaction évolue encore car le spectre de rmn protonique ne révèle plus que les signaux correspondants au bromhydrate de (phényl-6 imidazo[2,1-b]thiazolyl-3) acétate d'éthyle (**3**).

Il est possible de suivre la plupart des réactions reportées dans le schéma 2 par rmn protonique en solubilisant les bases dans le DMSO- d_6 additionné de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique.

Discussion.

1. Lorsque l'on passe en milieu alcalin on observe une migration de la double liaison intracyclique (formule I) en

une position juxta-nucléaire (formule II). Cette migration est la conséquence d'une transposition de type allylique rendue possible par la mobilité des hydrogènes du reste acétate et de ceux situés sur le carbone en α du soufre thiazolidinique selon le schéma 3.

2. Pourquoi observe-t-on après acidification, soit le maintien de la forme II, soit le retour à une forme I?

La stabilité des composés présentant la forme II peut s'expliquer par l'existence d'une conjugaison de type π p π elle-même conjuguée au carbonyle appartenant à l'ester. Dans la forme I il est également possible de mettre en évidence une conjugaison π p π mais le carbonyle ne peut pas intervenir pour la stabiliser. L'énergie de résonance dans ce dernier système sera donc plus faible. Il doit donc en résulter que la forme II sera la plus stable. Cette forme se rencontre lorsqu'il existe une fonction imine en 2 du reste thiazole, imposée par la substitution sur l'azote en 3: c'est le cas des composés à l'état de base (**5**, **11**, **13**, **14**).

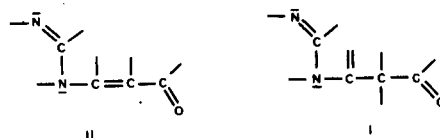


Schéma 4

Après acidification de II, la protonation provoque l'apparition d'une forme chargée qui peut s'écrire sous plusieurs formes dont deux (B et C) ne contiennent plus de système π p π . Dans la forme IIB, il existe une liaison π en 2,3 du reste thiazolique qui peut favoriser le retour à une forme I car, dans celle-ci, le noyau thiazole est alors à caractère aromatique (schéma 5).

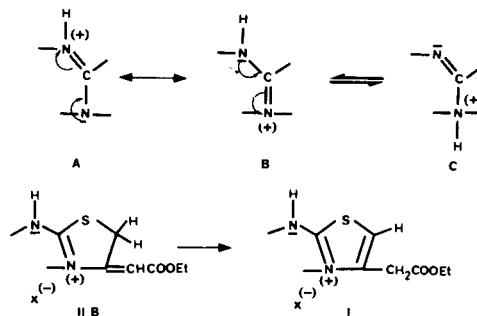


Schéma 5

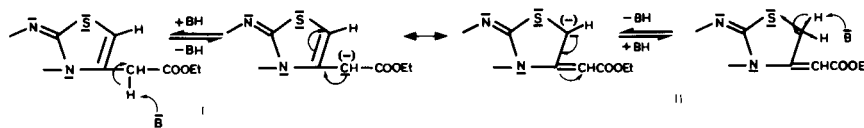


Schéma 3

Ce sera le cas de composés thiazoliques simples (**16**) ou imidazothiazoliques dans lesquels la présence du cycle imidazole préexistant (**2**) ou créé par cyclisation spontanée (**9**→**2**) contribue à l'aromaticité. En revanche, dans le cas où le cycle thiazole est condensé à un cycle non aromatique (dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole dihydrogéné en 5,6) d'importantes contraintes stériques se développent entre les deux cycles originaux et la persistance de la double liaison juxtanucléaire provoque un surcroît de stabilité conformément à la théorie de l'I-Strain de H. C. Brown (7 à 10): c'est le cas pour **6** et **12**.

3. Dans le cas de composés **3**, **11** et **12** substitués sur le sommet 6 par un reste phényle, l'examen des déplacements chimiques et des constantes de couplage du système ABX, correspondant aux protons H_{5a} , H_{5b} et H_6 , permet de confirmer sans ambiguïté les structures que nous proposons.

Le déplacement chimique de H_6 est identique (5,60 ppm) pour **3** et **11**. Il est beaucoup plus élevé pour **12** (5,93 ppm). Ceci est en accord avec la présence d'un atome d'azote chargé voisin qui exerce un effet déblindage important (11). Les protons H_{5a} et H_{5b} présentent un déplacement vers les champs faibles d'autant plus intense que l'on passe de **11** (absence de forme chargée) à **12** (azote chargé en 7) et à **3** (azote chargé en 4). Cet effet de blindage est en parfait accord avec les structures que nous proposons.

4. Les données rmn permettent de préciser la configuration et d'avoir une approche de la conformation des composés imidazo[2,1-*b*]thiazoliques réduits et substitués en 6 (**3**, **11** et **12**). Des deux protons géminés en 5, celui qui présente le plus faible déplacement chimique (H_{5a}) doit se trouver au voisinage du cône déblindage du phényle en 6, c'est à dire en *cis* de celui-ci, conformément à ce que l'on observe dans des séries voisines (12 à 14). D'après les constantes de couplage, en appliquant la théorie de Karplus, l'angle dièdre entre H_{5a} et H_6 qui sont tous deux en *cis*, doit être voisin de 0°. L'angle dièdre entre H_{5b} et H_6 doit être voisin de 140°.

Néanmoins, on remarque une différence entre les constantes 3J observées pour **11** et **12** d'une part et pour **3** d'autre part. Ainsi la différence entre $^3JH_{5a}H_6$ et $^3JH_{5b}H_6$ est plus faible (1,76 Hz) pour **3** que pour **11** et **12** (2,78 Hz). D'autre part, $^3JH_{5a}H_{5b}$ est plus élevé pour **3** (15 Hz) que pour **11** et **12** (10,66 Hz). Bien que l'existence de formes chargées sur l'azote, provoquant des effets électroniques, puisse entraîner des modifications dans la valeur des constantes de couplage, il n'est pas invraisemblable de supposer que ces variations traduisent une modification conformationnelle de l'hétérocycle imidazolique de **3**, imposée par des contraintes stériques.

5. L'existence d'une double liaison juxtanucléaire provoque une isomérisation Z/E correspondant respectivement à des couplages allyliques J *transoïde* et J *cisoïde* que l'on

peut représenter selon le schéma 6 (le carbonyle conjugué étant indiqué arbitrairement en conformation *transoïde* dans les deux cas).

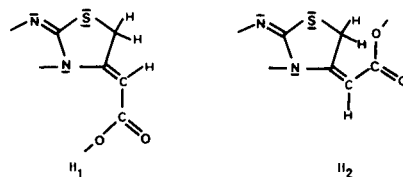


Schéma 6

La valeur du couplage 4J est de -2 Hz. Les travaux réalisés sur ce type de couplage afin d'appréhender la conformation allylique *transoïde* ou *cisoïde* ne permettent pas de trancher entre les deux possibilités. En effet la valeur de -2 Hz peut correspondre à l'une ou l'autre structure d'autant plus que certains auteurs (15,16) observent une constante 4J supérieure dans le cas de dérivés Z, alors que d'autres (17) observent des valeurs inverses ce qui nous conduit à conclure avec Gaudemer (18) que l'on ne peut préciser une configuration par la simple valeur de la constante 4J .

De cette discussion il ressort que l'analyse rmn protonique permet de mettre en évidence les transpositions allyliques observées. Celles-ci sont la conséquence de contraintes stériques et de conjugations π p π stabilisées par la présence d'un carbonyle, variables selon le pH. Malgré le rapprochement structural de certains des composés que nous avons préparés avec le tétramisole, les premiers résultats pharmacologiques ne montrent pas d'amélioration de l'activité anthelminthique par rapport à celle observée chez les composés imidazothiazoliques aromatiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion instantanés sont déterminés au banc de Köfler. Les spectres ir sont réalisés sur un spectrophotomètre Philips Unicam SP 1100 après compression en pastilles de bromure de potassium. Les spectres rmn sont effectués sur un appareil Perkin Elmer R 24 A; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS ($\delta = 0$) utilisé comme étalon interne.

Bromhydrate de (dihydro-5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3) acétate d'éthyle (**4**).

Ce composé a été obtenu selon (4); rmn (DMSO- d_6): 1,20 (triplet $J = 7$ Hz) $CH_3(Et)$, 3,95 (singulet)- $CH_2-COOEt$, 4,20 (quadruplet $J = 7$ Hz) $CH_2(Et)$, 4,40 (singulet) 4H imidazoliques, 6,96 (singulet H_2 thiazolidiniques, 9,95 (singulet) 1NH .

(Tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-*b*]thiazolylidène-3) acétate d'éthyle (**5**).

Ce composé a été obtenu selon (4); rmn (deutériochloroforme): 1,25 (triplet $J = 7$ Hz) $CH_3(Et)$, 3,93 (multiplet d'un système AA'BB') 4H imidazoliques, 4,12 (quadruplet $J = 7$ Hz) $CH_2(Et)$, 4,83 (singulet) H_{2a} et H_{2b} thiazolidiniques et = $CH-COOEt$; rmn (deutéroacétone): 1,21 (triplet $J = 7$ Hz) $CH_3(Et)$, 4,09 (quadruplet $J = 7$ Hz) $CH_2(Et)$, 3,98 (multiplet d'un système AA'BB') 4H imidazoliques, 4,86 (singulet) H_{2a} et H_{2b} thiazolidiniques et = $CHCOOEt$; rmn (DMSO- d_6): 1,15 (triplet $J = 7$ Hz) $CH_3(Et)$, 3,79 (multiplet d'un système AA'BB') 4H imidazoliques, 3,93 (quadruplet) $CH_2(Et)$, 4,77 (singulet) H_{2a} et H_{2b} thiazolidiniques et = $CH-$

COOEt; rmn (deutérométhanol): 1,25 (triplet) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 3,93 (multiplet d'un système AA'BB') 4H imidazoliques, 4,12 (quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 4,83 (singulet) H_{2a} et H_{2b} thiazolidiniques et $=\text{CH-COOEt}$; rmn (deutérobenzène): 1,09 (triplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 2,38 et 3,70 (deux multiplets d'un système AA'BB') 4H imidazoliques, 4,12 (quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 4,48 (doublet $^*J = -2 \text{ Hz}$) H_{2a} et H_{2b} thiazolidiniques, 4,57 (triplet $^*J = -2 \text{ Hz}$) $=\text{CH-COOEt}$.

Bromhydrate de (tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-b]thiazolidène-3) acétate d'éthyle (6).

Ce composé a été obtenu selon (4); rmn (DMSO- d_6): 1,20 (triplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 4,20 (multiplet complexe) $\text{CH}_2(\text{Et})$ et 4H imidazoliques, 5,10 (doublet $^*J = -2 \text{ Hz}$) H_{2a} et H_{2b} thiazolidiniques, 5,50 (triplet $^*J = -2 \text{ Hz}$) $=\text{CH-COOEt}$.

Bromhydrate d'imino-2 phénacyl-3 thiazolyl-4)acétate d'éthyle (9).

Ce composé a été obtenu selon (3); rmn (DMSO- d_6): 1,10 (triplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 4,00 (singulet) $-\text{CH}_2-\text{COOEt}$, 4,10 (quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 5,95 (singulet) $\text{N-CH}_2-\text{CO}$, 7,20 (singulet) H_5 thiazolinique, 7,90 et 8,25 (2 massifs) 3H et 2H phényles, 10,00 (singulet) $^*\text{NH}_2$.

[Imino-2 (hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-3 thiazolidinylidène-4] acétate d'éthyle (13).

Une suspension méthanolique de 5 g de **9** (0,013 mole), maintenue sous agitation mécanique, est additionnée lentement de 1,2 g de borohydrure de sodium finement pulvérisé. Il se produit un dégagement gazeux et un léger échauffement. Si la température s'élève au dessus de 40-45° il est nécessaire de refroidir dans un bain de glace. L'agitation est maintenue 3 à 4 heures à température ambiante. La solution se prend en masse puis est traitée par environ 10 cm^3 d'acide chlorhydrique dilué au demi. Il se produit un dégagement gazeux et l'apparition d'un précipité blanc. après une heure d'agitation, la suspension est additionnée d'ammoniaque au demi jusqu'à légère alcalinité (pH 8-9). Le précipité obtenu est filtré après 2 heures de repos, lavé à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et recristallisé de l'éthanol ou du méthanol avec un rendement de 60%, $F = 155-156^\circ$; ir: cm^{-1} 3460 (O-H), 3390 (N-H), 1700 (C=O), 1580 (C=N); rmn (deutériorchloroforme): 1,27 (triplet $J = 7 \text{ Hz}$), $\text{CH}_3(\text{Et})$, 3,80 et 4,22 (partie AB d'un système ABX, $\text{JH}\alpha 1 \text{ H}\alpha 2 = 14,66 \text{ Hz}$) $\text{H}\alpha 1$ et $\text{H}\alpha 2$ de la chaîne $\text{N-CH}_2-\text{CHOH}-\phi$, 4,14 (quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 4,58 (doublet $^*J = -2 \text{ Hz}$) H_{5a} et H_{5b} thiazolidiniques, 5,04 (partie X du système ABX, $\text{JH}\alpha 2 \text{ H}\beta = 8,63 \text{ Hz}$, $\text{JH}\alpha 1 \text{ H}\beta = 5,98 \text{ Hz}$) $\text{H}\beta$ de la chaîne $\text{N-CH}_2-\text{CHOH}-\phi$, 5,17 (triplet $^*J = -2 \text{ Hz}$) $=\text{CH-COOEt}$, 7,40 (massif) 5H phényles, 3,43 (singulet) OH.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 58,82; H, 5,88; N, 9,15; O, 15,69; S, 10,46. Trouvé: C, 58,88; H, 5,88; N, 9,15; O, 15,89; S, 10,35.

Chlorhydrate d'[imino-2 (hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-3 thiazolidinylidène-4] acétate d'éthyle (15).

Ce composé a été obtenu comme intermédiaire dans la synthèse de **13**. Après action du borohydrure de sodium sur une suspension méthanolique de **9**, la solution prise en masse est additionnée d'acide chlorhydrique au demi. Il se produit une effervescence avec formation d'un précipité. Après 1 heure de contact sous agitation, le précipité est isolé par filtration, lavé à l'eau et recristallisé de l'éthanol avec un rendement de 80%, $F = 218-221^\circ$.

Ce composé est également obtenu par addition d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution acétonique de **13**. Il se forme instantanément un précipité que l'on isole par filtration, lave à l'acétone et recristallise de l'éthanol avec un rendement de 85%.

Ce composé est aussi obtenu par addition d'une solution d'acide chlorhydrique au demi à une suspension aqueuse de **13** jusqu'à pH voisin de 4-5. Après 2 heures de contact sous agitation, le précipité est isolé, lavé et recristallisé de l'éthanol avec un rendement de 75%; ir: cm^{-1} 3375 (-OH), 1715 (C=O), 1635 (C=N), 1150 (C-O); rmn (DMSO- d_6): 1,23 (triplet) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 4,10 (massif avec un quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2(\text{Et})$ et $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$, 4,63 (doublet $^*J = -2 \text{ Hz}$) H_{5a} et H_{5b} thiazolidiniques, 4,88 (triplet élargi) $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, 5,73 (triplet $^*J = -2 \text{ Hz}$) $=\text{CH-COOEt}$, 7,34 (massif) 5H phényles, 11,00 (singulet très aplati) $^*\text{NH}$; le spectre évo-

lue en quelques heures vers celui de **16**.

Chlorhydrate d'[imino-2 (hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-3 thiazolyl-4] acétate d'éthyle (16).

Ce composé apparaît après 24 heures de conservation de **15** dans le DMSO- d_6 . Seules les données rmn sont consignées ici car ce produit n'est pas isolé; rmn (DMSO- d_6): 1,17 (triplet $J = 7 \text{ Hz}$), $\text{CH}_3(\text{Et})$, 3,43 (massif élargi) $-\text{OH}$, 3,83 (singulet) $-\text{CH}_2-\text{COOEt}$, 4,12 (massif avec un quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2(\text{Et})$ et $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$, 4,93 (massif élargi) $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, 6,88 (singulet) H_5 thiazolinique, 7,32 (massif) 5H phényles, 10,90 (singulet) $^*\text{NH}$.

Dichlorhydrate de (phényl-6 dihydro-5,6 imidazo[2,1-b]thiazolyl-3) acétate d'éthyle (3).

Une solution chloroformique de **13** (3,06 g, 0,01 mole) est additionnée de 1,5 cm^3 (0,02 moles) de chlorure de thionyle. Un précipité blanc prend naissance instantanément. On porte à ébullition à reflux. Le précipité disparaît et la solution initialement jaune vire au brun. Après 3 heures de chauffage à reflux, on concentre sous vide; le résidu obtenu est repris par de l'eau afin de détruire l'excès de chlorure de thionyle. La phase aqueuse est éliminée et après plusieurs lavages jusqu'à neutralité, le résidu, repris par de l'acétone, abandonne un précipité que l'on recristallise de l'éthanol avec un rendement de 55%, $F = 207-211^\circ$; ir: cm^{-1} 1730 (C=O), 1640 (C=N), 1190 (C-O); rmn (DMSO- d_6): 1,19 (triplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 4,60 et 4,86 (partie AB d'un système ABX, $\text{JH}_{5a} \text{ H}_{5b} = 15 \text{ Hz}$) H_{5a} et H_{5b} , 5,62 (partie X d'un système ABX, $\text{JH}_{5a} \text{ H}_6 = 8,38 \text{ Hz}$, $\text{JH}_{5b} \text{ H}_6 = 6,62 \text{ Hz}$) H_6 imidazolique, 6,99 (singulet) H_2 thiazolinique, 7,50 et 7,67 (2 massifs aromatiques) 3H et 2H phényles.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{HCl}$: C, 49,86; H, 4,98; N, 7,75; O, 8,86; S, 8,86; Cl, 19,66. Trouvé: C, 49,76; H, 5,01; N, 7,85; O, 9,05; S, 8,95; Cl, 19,66.

(Phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-b]thiazolylidène-3) acétate d'éthyle (11).

Une suspension de **3** (3,25 g, 0,01 mole) est additionnée d'ammoniaque diluée au demi jusqu'à légère alcalinité (pH 8-9). La solution se trouble; après une heure de contact, on la reprend par du chloroforme. La phase organique est décantée puis lavée par de l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre la solution chloroformique est concentrée sous pression réduite. Le résidu repris par de l'éthanol bouillant abandonne un précipité cristallin de **11** que l'on recristallise de l'éthanol avec un rendement de 50%, $F = 110-112^\circ$; ir: cm^{-1} 1710 (C=O), 1600 (C=N), 1155 (C-O); rmn (deutériorchloroforme): 1,24 (triplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 3,34 et 3,86 (partie AB d'un système ABX, $\text{JH}_{5a} \text{ H}_{5b} = 10,66 \text{ Hz}$) H_{5a} et H_{5b} , 4,10 (quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 3,82 (singulet) H_{2a} et H_{2b} thiazolidiniques et $=\text{CH-COOEt}$, 5,59 (partie X du système ABX, $\text{JH}_{5a} \text{ H}_6 = 9,42 \text{ Hz}$, $\text{JH}_{5b} \text{ H}_6 = 6,92 \text{ Hz}$) H_6 imidazolique, 7,26 (singulet) 5H phényles; rmn (DMSO- d_6): 1,21 (triplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 3,35 et 4,02 (partie AB d'un système ABX, $\text{JH}_{5a} \text{ H}_{5b} = 10,66 \text{ Hz}$) H_{5a} et H_{5b} , 4,03 (quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 4,91 (singulet) H_{2a} H_{2b} thiazoliniques et $=\text{CH-COOEt}$, 5,60 (partie X du système ABX, $\text{JH}_{5a} \text{ H}_6 = 9,89 \text{ Hz}$, $\text{JH}_{5b} \text{ H}_6 = 7,11 \text{ Hz}$) H_6 imidazolique, 7,33 (singulet large) 5H phényles; rmn (deutérobenzène): 1,09 (triplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 2,59 et 3,91 (partie AB d'un système ABX, $\text{JH}_{5a} \text{ H}_{5b} = 10 \text{ Hz}$) H_{5a} et H_{5b} , 4,10 (quadruplet $J = 7 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 4,47 (doublet $J = -2 \text{ Hz}$) H_{2a} H_{2b} thiazoliniques, 4,57 (doublet $= -2 \text{ Hz}$) $=\text{CH-COOEt}$, 5,52 (partie X du système ABX, $\text{JH}_{5a} \text{ H}_6 = 10 \text{ Hz}$, $\text{JH}_{5b} \text{ H}_6 = 7 \text{ Hz}$) H_6 imidazolique, 7,08 (singulet) 5H phényles.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 62,50; H, 5,56; N, 9,72; O, 11,11; S, 11,11. Trouvé: C, 62,28; H, 5,42; N, 9,66; O, 10,85; S, 11,00.

Chlorhydrate de (phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6 imidazo[2,1-b]thiazolylidène-3)acétate d'éthyle (12).

Une solution acétonique de **11** (2,88 g, 0,01 mole) est traitée par de l'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à légère acidité. Il se forme instantanément un précipité alcalin que l'on isole par filtration, lave à l'acétone froide et recristallise de l'éthanol avec un rendement de 85%, $F = 190-192^\circ$; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1710 (C=O), 1625 (C=N), 1180 (C-O); rmn

(DMSO- d_6): 1,26 (triplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 3,91 et 4,49 (partie AB d'un système ABX, JH_{5a} $\text{H}_{5b} = 10,66$ Hz), H_{5b} et H_{5a} 4,15 (quadruplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 5,13 (doublet $^*J = -2$ Hz) H_{2a} et H_{2b} thiazolidiniques, 5,56 (triplet $^*J = -2$ Hz) $=\text{CH}-\text{COOEt}$, 5,93 (partie X du système ABX, JH_{5a} $\text{H}_6 = 10,14$ Hz, JH_{5b} $\text{H}_6 = 7,36$ Hz) H_6 imidazolinique, 7,51 (singulet large) 5H phényliques.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$: C, 55,47; H, 5,24; N, 8,63; O, 9,86; S, 9,86; Cl, 10,94. Trouvé: C, 55,20; H, 5,31; N, 8,79; O, 10,11; S, 9,78; Cl, 10,79.

(Imino-2 phénylacyl-3 thiazolidinylidène-4) acétate d'éthyle (**14**).

Une suspension de **9** (7,70 g, 0,02 moles) est additionnée d'ammoniaque diluée jusqu'à légère alcalinité (pH 8-9). La suspension se prend en masse. Après contact sous agitation pendant 2 à 3 heures, on ajoute du chloroforme. La phase organique est décantée puis lavée à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, la phase chloroformique est concentrée sous pression réduite. Le résidu repris par du méthanol bouillant abandonne un précipité cristallin avec un rendement de 55%, $F = 168-169^\circ$; ir: cm^{-1} 3300 (=N-H), 1700 (C=O), 1610 (C=N), 1215 (C-O); rmn (deutériorchloroforme): 1,21 (triplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 4,08 (quadruplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 4,63 (doublet $^*J = -2$ Hz) H_{5a} et H_{5b} thiazolidiniques, 4,89 (triplet $^*J = -2$ Hz) $=\text{CH}-\text{COOEt}$, 5,18 (singulet) $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}$ -, 7,42 et 8,00 (2 massifs) 3H et 2H phényliques.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 59,21; H, 5,26; N, 9,21; O, 15,79; S, 10,53. Trouvé: C, 59,39; H, 5,40; N, 9,29; O, 15,53; S, 10,53.

Bromhydrate d'(imino-2 phénylacyl-3 thiazolidinylidène-4) acétate d'éthyle (**17**).

Une solution acétonique de **14** (3,04 g, 0,01 mole) est traitée par de l'acide bromhydrique naissant jusqu'à légère acidité (pH 4-5). Il se forme très rapidement un précipité cristallin blanc que l'on isole par filtration et lave à l'acétone froide avec un rendement de 80%, $F = 210-215^\circ$; ir: cm^{-1} 1710 (C=O) ester, 1700 (C=O) cétone, 1580 (C=N), 1155 (C-O); rmn (DMSO- d_6): 1,16 (triplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 4,05 (quadruplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 4,82 (doublet $^*J = -2$ Hz) H_{5a} et H_{5b} thiazolidiniques, 5,75 (triplet $^*J = -2$ Hz) $=\text{CH}-\text{COOEt}$, 5,93 (singulet) $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}$ -, 7,93 (massif) 5H phényliques, 5,42 (singulet large) $^*\text{NH}_2$; le spectre évolue vers celui de **18**.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HBr}$: C, 46,75; H, 4,41; N, 7,27; O, 12,46; S, 8,31; Br, 20,78. Trouvé: C, 46,40; H, 4,31; N, 7,50; O, 12,10; S, 8,75; Br, 20,80.

Bromhydrate de (phényl-6 dihydro-2,3 imidazo[2,1-*b*]thiazolyliidène-3) acétate d'éthyle (**18**).

Ce composé apparaît comme un intermédiaire de cyclisation de **17** en **2**. Il n'a pas été isolé: seules sont reportées les données rmn dans le DMSO- d_6 : 1,26 (triplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 4,17 (quadruplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 5,10 (doublet $^*J = -2$ Hz) H_{2a} et H_{2b} thiazolidiniques, 6,37 (triplet $^*J = -2$ Hz) $=\text{CH}-\text{COOEt}$, 7,63 (massif) 5H phényliques, 8,58 (singulet) H_5 imidazolique. Le spectre évolue rapidement vers celui de **2**.

Chlorhydrate de (phényl-6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3) acétate d'éthyle (**2**).

Ce composé a été obtenu selon (3); rmn (DMSO- d_6): 1,23 (triplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 4,17 (quadruplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 4,23 (singulet

$-\text{CH}_2\text{COOEt}$, 7,53 et 7,93 (2 massifs) 3H et 2H phényliques, 7,57 (singulet) H_2 thiazolique, 8,78 (singulet) H_5 imidazolinique.

(Phényl-6 imidazo[2,1-*b*]thiazolyl-3) acétate d'éthyle (**19**).

Ce composé a été obtenu selon (3); rmn (deutériorchloroforme): 1,25 (triplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_3(\text{Et})$, 3,70 (singulet) $-\text{CH}_2-\text{COOEt}$, 4,19 (quadruplet $J = 7$ Hz) $\text{CH}_2(\text{Et})$, 6,63 (singulet) H_2 thiazolique, 7,63 (singulet) H_5 imidazolinique, 7,37 et 7,87 (2 massifs) 3H et 2H phényliques.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) A. H. M. Raeymaekers, L. F. C. Roevens et P. A. J. Janssen, *Tetrahedron Letters*, **16**, 1467 (1967).
- (2) J. F. Robert, *Ann. Méd. Univ. Besançon*, **4**, 5 (1978).
- (3) J. F. Robert, A. Xicluna et J. J. Panouse, *Eur. J. Med. Chem.*, **10**, 59 (1975).
- (4) J. F. Robert, J. J. Panouse et S. Combrisson, *Tetrahedron*, **31**, 725 (1975).
- (5) Janssen Pharmaceutica, Brevet hollandais 6505806, 12 novembre 1965; *Chem. Abstr.*, **64**, 11213f (1966).
- (6) A. H. M. Raeymaekers, F. N. T. Allewijn, J. Vandenberck, P. J. A. Demoen, T. T. Van Offenwert et P. A. J. Janssen, *J. Med. Chem.*, **9**, 545 (1966).
- (7) H. C. Brown, R. S. Fletcher et R. B. Johannesen, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 212 (1951).
- (8) K. S. Pitzer, *Science*, **101**, 672 (1945).
- (9) P. D. Bartlett, *Bull. Soc. Chim. France*, 100 (1951).
- (10) H. C. Brown, J. Brewster et H. Schlechter, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 467 (1954).
- (11) F. A. Bovey, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Academic Press, New York, London 1969, p 61.
- (12) B. Laude et Le Quoc Khanh, *Spectrochim. Acta*, **31A**, 1121 (1974).
- (13) J. F. Robert, J. Koch et J. J. Panouse, *ibid.*, **35A**, 131 (1979).
- (14) A. Xicluna, J. E. Ombetta, J. Navarro, J. F. Robert et J. J. Panouse, *Eur. J. Med. Chem.*, **14**, 523 (1979).
- (15) N. Müller et P. J. Schultz, *J. Phys. Chem.*, **68**, 2026 (1964).
- (16) A. A. Bothner-By, C. Naar-Colin et H. Gunther, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2748 (1962).
- (17) M. L. Martin, G. J. Martin et P. Caubère, *Bull. Soc. Chim. France*, 3066 (1964).
- (18) A. Gaudemer, "Determination of Configuration by Spectroscopic Methods", J. B. Kagan, ed., Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1977, p 47.

English Summary.

Ethyl (6-phenyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol-3-yl) acetate hydrobromide shows an allylic transposition in alkaline medium and gives ethyl (6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazol-3-ylidene)acetate. This compound possesses an exocyclic double bond which is stable upon acidification. The intermediate ethyl (2-imino-3-alkylthiazolin-4-yl) acetates undergo an analogous transposition upon treatment with base, which is reversible upon acidification. These transpositions were observed in the pmr data. The steric constraint and π π conjugation are discussed in this work.