

DERIVES DE L'IMIDAZO(2,1-b)THIAZOLE—III TRANSPPOSITIONS AU COURS DE LA CONDENSATION D'ACÉTYLACÉTATES D'ÉTHYLE α ET ω HALOGENES AVEC L'ÉTHYLÉNETHIOURÉE

J. F. ROBERT* et J. J. PANOUSE

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

and

S. COMBRISON

Laboratoire de Chimie Organique, Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles,
75231 Paris Cedex 05, France

(Received in France 12 July 1974; Received in the UK for publication 16 August 1974)

Abstract—Rearrangement accompanies condensation of α and ω halogenated acetylacetic ethyl esters with 2-mercaptoimidazoline, giving 5,6-dihydroimidazo(2,1-b)thiazoles with lateral chains substituted in position 2 or 3. ^{13}C NMR was used to prove structures of rearranged products.

L'obtention d'imidazo(2,1-b)thiazoles à chaînes latérales comportant des groupements carboxylés ou dérivés résulte de l'action sur l'éthylénethiourée d'esters halogénés de l'acide acétylacétique. Ces derniers, synthétisés par Gault et Klees,¹ et Wohl et Jaschinowski² à partir de l'acétylacétate d'éthyle, sont sujets à des transpositions déjà observées par Kharasch et collaborateurs.³

Nous avons montré⁴ que l'action directe du brome sur l'acétylacétate d'éthyle conduit à l' ω bromoacétylacétate d'éthyle et non à l'isomère α ; ce dernier peut être obtenu par action du N bromosuccinimide en milieu étheré sur l'acétylacétate d'éthyle. La condensation de ces deux esters isomères avec l'éthylénethiourée conduit à des imidazo(2,1-b)thiazoles substitués par une chaîne latérale à fonction ester. Mais, l'interprétation des spectres IR et surtout NMR protonique ne permet pas de conclure à la structure logiquement attendue de ces composés. Ceci nous a conduit à admettre que des réarrangements sont survenus au cours de la cyclisation sans que nous puissions préciser leur nature. Aussi, une étude par spectrographie NMR à l'aide du carbone 13 a été réalisée. Elle a permis de préciser les modifications structurales apportées par les transpositions qui ont lieu au cours des condensations.

Avant de discuter des réactions observées, il nous paraît utile de rappeler les résultats expérimentaux obtenus lorsque l'on oppose à l'éthylénethiourée différents esters halogénés de l'acide acétylacétique.

Action de l' α chloroacétylacétate d'éthyle 2a

L' α chloroacétylacétate d'éthyle 2a se condense avec l'éthylénethiourée ou mercapto-2 imidazoline 1, à froid dans l'acétone ou à chaud dans l'éthanol, pour conduire au chlorhydrate d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6

imidazo(2,1-b) thiazole (6, HCl) sous forme d'hémihydrate qu'ont également obtenu⁵ dans des conditions opératoires fort voisines, mais sans preuve spectrale NMR de structure. Nous avons libéré 6 encore inconnu par action de l'ammoniaque jusqu'à neutralité sur 6, HCl.

Par ailleurs, nous avons directement obtenu l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo(2,1-b)thiazole 6 en condensant l' α chloroacétylacétate d'éthyle 2a avec l'éthylénethiourée 1 en présence de carbonate de sodium, à froid dans l'acétone. D'après l'analyse centésimale et l'interprétation du spectre IR, le composé obtenu 6 cristallise avec une molécule d'eau; toutefois, l'analyse spectrale NMR des protons ne présente pas de signal correspondant à une molécule d'eau.

Action de l' α bromoacétylacétate d'éthyle 2b

On opère selon un mode opératoire très voisin de celui utilisé pour l' α chloroacétylacétate (condensation à froid dans l'acétone). L'action de l' α bromoacétylacétate d'éthyle 2b sur l'éthylénethiourée 1 devrait donc, a priori, conduire au bromhydrate d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo(2,1-b)thiazole 6, HBr. Or, l'analyse du dérivé obtenu 7, HBr (principalement par NMR protonique) permet de conclure qu'il ne s'agit pas du composé attendu mais d'un isomère. De plus, par action de l'ammoniaque sur 7, HBr on isole une base également différente de l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo(2,1-b)thiazole 6 et à laquelle nous avons ultérieurement été amenés à attribuer la formule 10.

Action de l' ω bromoacétylacétate d'éthyle 4

Dans l'éthanol à chaud, l' ω bromoacétylacétate d'éthyle 4 se condense sur l'éthylénethiourée 1 et conduit au bromhydrate de [dihydro-5,6 imidazo(2,1-b)thiazolyl-3]

acétate d'éthyle **8**, HBr. Toutefois, si l'on opère dans l'acétone à froid, on peut isoler, après quelques instants de contact, le produit de simple condensation au niveau de l'atome de soufre sans que la cyclisation se soit réalisée **9**, HBr. Le bromhydrate de (dihydro-4,5 imidazolyl-2 thio)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle **9**, HBr peut alors être cyclisé en bromhydrate de [dihydro-5,6 imidazo (2,1-b)thiazolyl-3]acétate d'éthyle **8**, HBr par chauffage dans l'éthanol à reflux.

Par action de l'ammoniaque, le bromhydrate de (dihydro-4,5 imidazolyl-2 thio)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle **9**, HBr libère la base **10**. Celle-ci est identique à celle obtenue en condensant l'ester α bromé sur l'éthylèneéthiourée. De même, l'action de l'ammoniaque sur le bromhydrate de [dihydro-5,6 imidazo(2,1-b)thiazolyl-3] acétate d'éthyle **8**, HBr conduit à la même base **10**. Celle-ci est également obtenue en condensant directement l' ω bromoacétylacétate d'éthyle **4** avec l'éthylèneéthiourée en présence de carbonate de sodium.

Ces résultats sont en contradiction avec les travaux de Blackshire et Sharpe⁵ qui attribuent la structure de **8** à la base obtenue depuis **8**, HBr.

L'action sur l'éthylèneéthiourée **1** d'un acétylacétate bromé, soit en α **2b**, soit en ω **4**, conduit finalement à la même base **10**. En traitant cette dernière par l'acide bromhydrique naissant, en solution chloroformique, il se forme le bromhydrate de **10** identique au produit obtenu en faisant agir l'ester α bromé **2b** sur l'éthylèneéthiourée **1**: **7**, HBr est donc identique à **10**, HBr.

Ces constatations d'ordre expérimental nous ont prouvé que des transpositions surviennent au cours de ces réactions. Mais il était évidemment nécessaire de déterminer la structure exacte des composés synthétisés, en particulier **7**, HBr et **10**, avant d'envisager les mécanismes qui régissent l'ensemble des phénomènes observés.

Etude NMR

L'analyse spectrale IR et NMR du proton n'est pas suffisante pour attribuer une structure définitive à chacun des deux composés **7**, HBr et **10** contrairement à **6** et **8**, HBr. Dans le spectre NMR du composé **10** on note la présence d'un singulet à 4.85 ppm correspondant à trois protons. Un tel déplacement chimique peut difficilement

être attribué à un méthyle. Ce singulet résulte donc, sans doute, de la coïncidence fortuite dans CDCl_3 et CD_3COCD_3 des signaux de trois protons. En ajoutant quelques gouttes de benzène deutérié à la solution le singulet s'élargit et quelques couplages fins apparaissent. Il n'a cependant pas été possible de trouver un solvant dans lequel les trois protons soient distincts.

Dans le spectre de **7**, HBr on trouve dans la région de 5 à 6 ppm un doublet (5.10 ppm, $J = 2$ Hz) comptant deux protons et un triplet (5.50 ppm, $J = 2$ Hz) comptant pour un proton.

La NMR du proton n'ayant pas permis de déterminer la structure des composés **7**, HBr et **10**, nous avons enregistré leurs spectres NMR du carbone ¹³ ainsi que celui du composé **8**, HBr à titre comparatif. Les déplacements chimiques et les attributions sont donnés dans la Fig 1.

Dans le cas des composés **7**, HBr et **10**, la présence d'un CH_2 supplémentaire dans la région située de 40 à 60 ppm et l'absence d'un CH_2 exocyclique **3'** suggèrent une structure du type A. En effet, le méthylène **2**, du fait de l'électronégativité de l'atome de soufre voisin, est relativement déblindé et possède un déplacement chimique proche de celui des méthylènes du cycle imidazoline. Le carbone éthylénique protoné $\text{C } 3'$ est particulièrement blindé et son déplacement chimique de 86.7 ppm ne suffit pas à prouver la nature sp^2 de ce carbone. Nous avons donc mesuré son couplage direct $^1\text{J } ^{13}\text{C}-\text{H}$ qui est de 159 Hz. Cette valeur correspond bien à celle attendue pour un tel carbone.

Par contre, le carbone éthylénique quaternaire C_3 est fortement déblindé du fait de la substitution par l'atome d'azote et de sa disposition en β d'un carbonyle.

La distinction entre les carbones C_5 , C_6 et C_2 est réalisée grâce au couplage fin $^3\text{J } ^{13}\text{C}-\text{C}-\text{H}$ existant entre C_2 et H_3' . C_5 et différencié de C_6 en remarquant que dans la base **10** ce carbone doit être davantage déblindé que dans le bromhydrate correspondant **7**, HBr.

DISCUSSION

On constate, d'une part, une transposition de **8**, HBr en **10** lors du traitement en milieu alcalin (ammoniaque) par migration de la double liaison qui d'intracyclique devient exocyclique et, d'autre part, au cours de la condensation

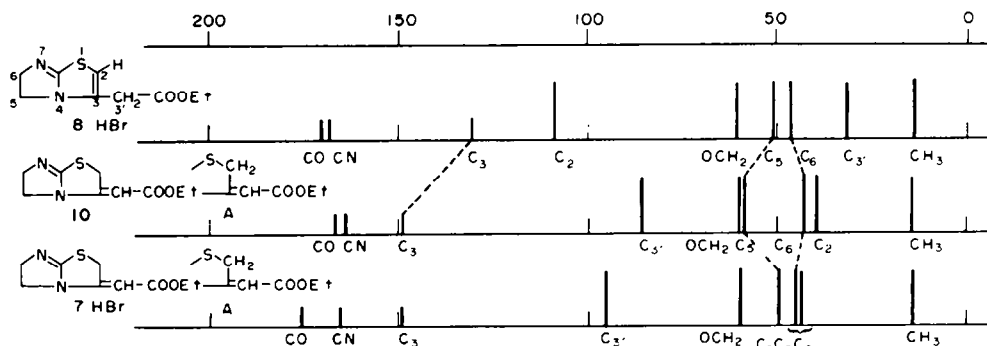


Fig 1. Déplacement chimique des carbones des composés **8**, HBr, **10**, **7**, HBr. Les spectres ont été enregistrés dans le DMSO deutérié avec le TMS comme référence interne.

de l' α bromoacétate d'éthyle sur l'éthylène thiourée, une migration de l'atome d'halogène de la position α en position ω , ce qui conduit à l'obtention de 7, HBr et non de 6, HBr comparable au composé obtenu par Blackshire et Sharpe⁵ avec, comme matière première, l' α chloroacétate d'éthyle 2a.

Il semble, a priori, que ces transpositions ont une cause commune (ou voisine) que l'on peut attribuer à l'acidité du milieu réactionnel.

1-En milieu acide. Nous avons déjà signalé en série acétylacétique la grande facilité avec laquelle migre l'atome de brome de la position α en position ω lorsque le milieu est acide (HBr). Le mécanisme pourrait être celui indiqué dans le Schéma 1.

Le proton (libéré par l'acide bromhydrique formé au cours de la substitution électrophile d'un hydrogène méthylénique par le brome) arrache l'atome de brome en α du carbonyl estérique, créant ainsi un carbocation secondaire 3a qui peut exister sous une forme tautomère 3b avec un carbocation primaire. 3b sous une forme tautomère cétonique 3c peut alors capter à nouveau l'atome de brome et conduire à l'isomère ω bromé de l'ester 4.

La forme la plus réactionnelle de l' α bromoacétate d'éthyle en milieu acide est donc celle qui fait apparaître un carbocation en ω et une forme

tautomère énolique avec une double liaison en α, β de la fonction ester 3b.

Il est également possible d'envisager la forme tautomère énolique de l' ω bromoacétate d'éthyle en milieu acide (voir Schéma 2).

Le proton se fixe sur l'oxygène du carbone cétonique. L'ion oxonium 4a ainsi formé conduit à la forme tautomère énolique 4b. Celle-ci, par perte de l'atome de brome, donne naissance au carbocation 4c isomère de 3b.

Si donc le milieu réactionnel est ou devient acide (tel sera le cas au cours de la condensation de ces esters halogénés avec l'éthylène thiourée par suite de la libération d'acide bromhydrique), il est logique de prévoir la formation des composés suivants: (a) dans le cas de l' ω bromoacétate d'éthyle 4, puisque la forme réactionnelle de cet ester est du type 4c, on doit obtenir le bromhydrate de [dihydro-5,6 imidazo(2,1-b)thiazolyl-3] acétate d'éthyle 8, HBr et ceci est en accord avec les résultats expérimentaux (voir Schéma 3); (b) dans le cas des esters α halogénés 2, l' α bromoacétate d'éthyle se transpose avec formation de 3b. En revanche, cette transposition ne s'observe pas dans le cas de l'ester α chloré 2a et il est alors logique d'admettre que l' α chloroacétate d'éthyle 2a réagit sous sa forme cétonique 2a. Par conséquent nous aurons les deux voies réactionnelles indiquées dans le Schéma 4.

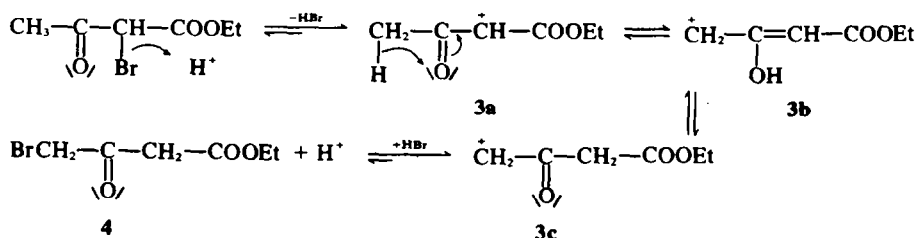


SCHÉMA 1.

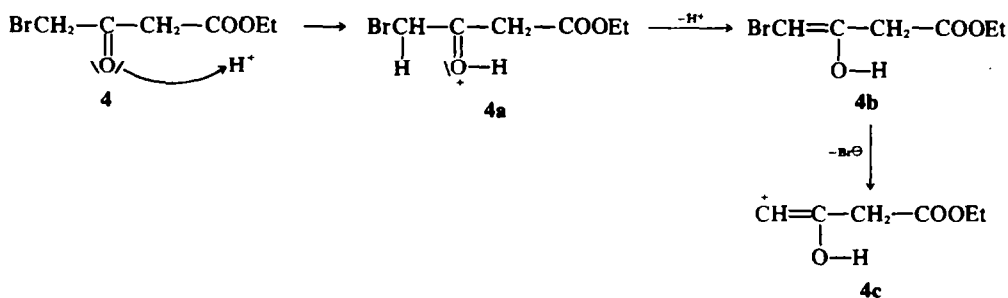


SCHÉMA 2.

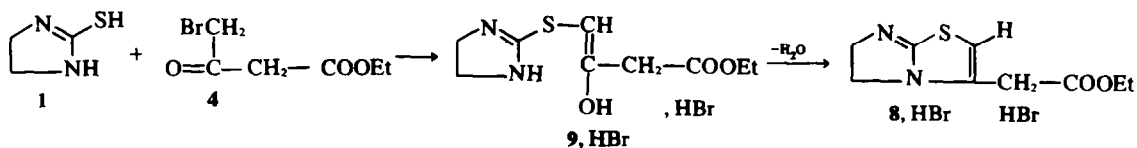


SCHÉMA 3.

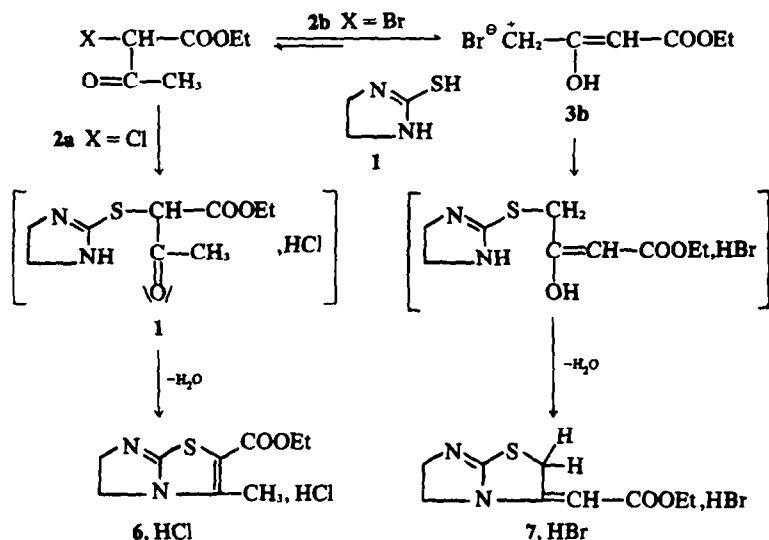


SCHÉMA 4.

L' α chloroacétate d'éthyle 2a, après condensation sur l'éthylénethiourée 1 au niveau du groupement thiol, conduit à un composé non cyclisé (non isolé). Celui-ci doit réagir sous une forme tautomère énolique pour donner naissance, après déshydratation, au chlorhydrate d'éthoxycarbonyl-2 méthyl 3 imidazo(2,1-b)thiazole 6, HCl.

Selon un processus réactionnel comparable, l' α bromoacétate d'éthyle 2b doit conduire au bromhydrate de [tétrahydro-2,3H,5,6 imidazo(2,1-b)thiazolydène-3] acétate d'éthyle 7, HBr.

Expérimentalement nous avons obtenu respectivement 6, HCl et 7, HBr en accord avec les mécanismes que nous proposons en milieu acide, ce qui implique, en conséquence, que l'atome de soufre ne modifie pas l'orientation des énolisations.

2-En milieu alcalin. Les schémas réactionnels précédents ne sont plus valables en milieu alcalin et il faut envisager de nouvelles possibilités de tautomérie. Si nous appelons B⁻ l'agent nucléophile induit par la présence d'une base (NH₃ ou Na₂CO₃), il doit se produire les réactions décrites dans le Schéma 5.

Dans les deux cas nous avons admis que, classiquement, l'hydrogène porté par le carbone situé entre les

deux groupes carbonyles est le plus acide et donc le plus mobile. La première forme énolique 4e est réactionnelle alors que la seconde 5b ne l'est pratiquement pas, car l'atome d'halogène porté par un carbone en hybridation sp² ne possède pas une grande mobilité (halogène de type vinylique).

Lorsque l'on condense en présence de carbonate de sodium l' ω bromoacétate d'éthyle 4 avec l'éthylénethiourée 1, il est logique que la chaîne réactionnelle indiquée dans le Schéma 6 se produise facilement. L'expérience confirme l'obtention de [tétrahydro-2,3H,5,6 imidazo(2,1-b)thiazolydène-3] acétate d'éthyle 10.

Dans le cas d'esters α halogénés, la nature de l'halogène et les conditions opératoires modifient le comportement vis à vis de l'éthylénethiourée. Ainsi, l' α bromoacétate d'éthyle 2b en présence de carbonate de sodium à chaud ou à froid et l'ester α chloré 2a à chaud existent sous une forme tautomère de type 5b peu réactionnelle. La condensation avec l'éthylénethiourée 1 s'avère impossible dans ces conditions, comme le confirme l'expérience.

En revanche, l' α chloroacétate d'éthyle 2a à froid dans l'acétone et en présence de carbonate de sodium réagit sous sa forme cétonique 2 et conduit, après

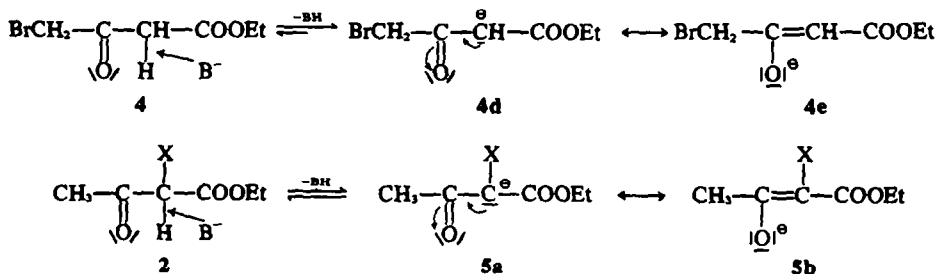
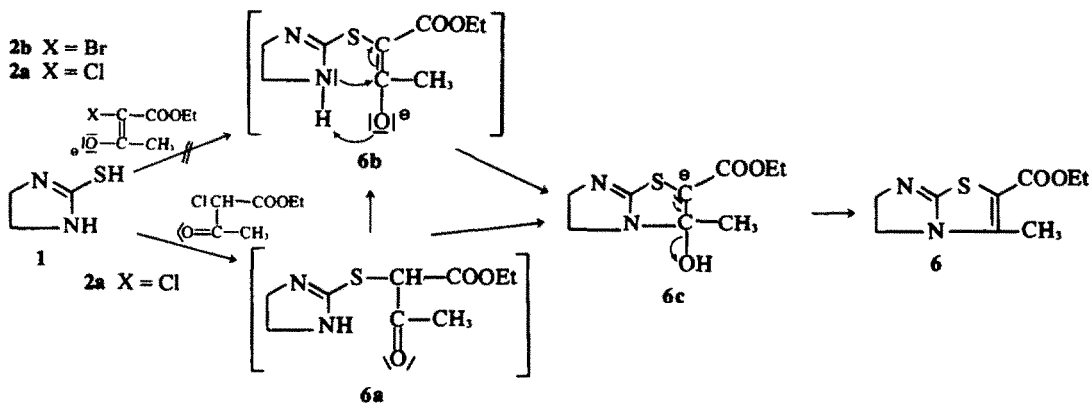
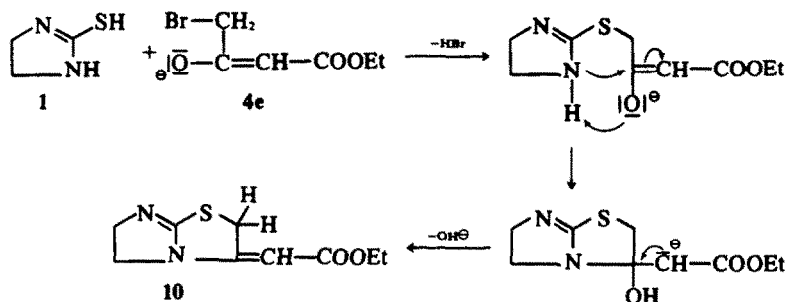


SCHÉMA 5.



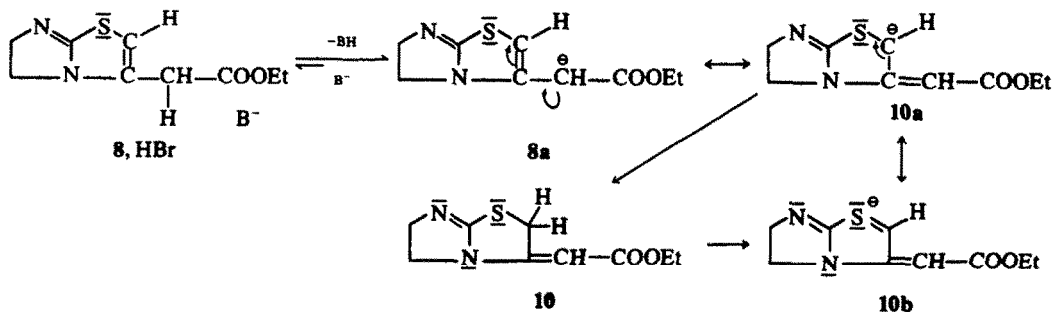
condensation avec l'éthylène-thiourée, à l'éthoxy-2 méthyl-3 imidazo (2,1-b) thiazole 6. Le mécanisme proposé est décrit dans le Schéma 7.

La condensation de l' α chloroacétate d'éthyle 2a à froid dans l'acétone conduirait, en une première étape, à un dérivé de condensation non cyclisé 6a. Ce dernier pourrait alors s'écrire sous une forme tautomère énolique 6b (qui ne peut être obtenue directement par action de 5b sur l'éthylène-thiourée 1). Par cyclisation, résultant d'un transfert circulaire à quatre centres, on obtiendrait un carbanion 6c qui, par élimination d'un ion hydroxyle, conduit à l'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 imidazo(2,1-b)thiazole 6 effectivement isolé.

Enfin, la transposition qui se produit quand on fait agir l'ammoniaque sur le bromhydrate de [dihydro-5,6

imidazo(2,1-b)thiazolyl-3] acétate d'éthyle 8, HBr peut être expliquée selon le Schéma 8.

La présence d'ion B^- favoriserait, par arrachement d'un proton situé sur le méthylène α de la fonction ester et, selon un mécanisme analogue à celui que nous avons décrit pour expliquer la tautomérisation en milieu alcalin des esters acétylacétiques halogénés, la formation d'un carbanion 8a. Ce dernier pourrait exister sous des formes mésomères 10a, 10b faisant apparaître la charge négative sur le carbone 2 du cycle thiazole ou sur l'atome de soufre lui-même. Cet élément pourrait prendre alors une structure avec déset. Il en résulterait une attirance des électrons vers le carbone en 2 du cycle thiazole compensant l'attraction de l'oxygène du groupe ester. La forme tautomère 10a, plus réactionnelle, conduirait alors à



la formation de [tétrahydro-2,3H,5,6 imidazo(2,1-b)thiazolyldène-3] acétate d'éthyle **10** après fixation d'un proton.

La formation de dérivés où la double liaison est exocyclique est donc expliquée mécanisme. Il semble d'ailleurs que les composés de ce type soient plus stables que ceux à noyau thiazole aromatique. En effet, l'action d'acide bromhydrique naissant sur **10** conduit au sel correspondant **10**, HBr = 7, HB₂ sans qu'il se produise de modification structurale. Il faut donc admettre que la forme **10** est la plus stable en milieu acide comme en milieu alcalin. Or, ceci est logique si l'on tient compte du fait que, dans un noyau pentagonal, les formes à doubles liaisons extracycliques sont thermodynamiquement favorisées par rapport aux formes à doubles liaisons intracycliques et ceci pour des raisons de contraintes stériques (I-strain de Brown.⁶⁻⁹)

CONCLUSION

A l'aide d'une étude spectrale NMR mettant en jeu la résonance du carbone 13, il nous a été possible de déterminer ou confirmer les structures des composés obtenus par condensation de l'éthylèneéthiourée avec des esters halogénés de l'acide acétylacétique. Le comportement des esters bromés qui nous avait paru quelque peu surprenant peut être expliqué du fait de transpositions qui surviennent en fonction du pH du milieu réactionnel. Ces esters bromés réagissent sous des formes tautomères énoliques favorisées par la mobilité de l'atome de brome consécutive à la plus grande polarisabilité de la liaison C-Br par rapport à la liaison C-Cl. Dans ces conditions les esters chlorés réagissent sous une forme cétonique et, partant, n'entraînent pas de transpositions.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion instantanés sont déterminés au banc de Kofler. Les spectres IR ont été réalisés sur un Microspec Beckman, après compression en pastilles de KBr. Les spectres NMR ont été effectués en solution dans le deutérochloroforme ou dans le DMSO deutérié (cas des chlorhydrates et des bromhydrates) sur un spectrophotomètre Varian T 60 en ce qui concerne les protons et sur un spectrophotomètre Varian X L 100 en ce qui concerne le carbone 13; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS ($\delta = 0$) utilisé comme étalon interne. Les analyses centésimales ont été effectuées au Laboratoire de Microanalyse de l'Institut de Chimie de Montpellier (Dr Winternitz, directeur). Elles sont conformes aux formules indiquées à ± 0.20 près en valeur absolue.

Chlorhydrate d'éthoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo(2,1-b)thiazole 6. HCl. 2.04 g d'éthylèneéthiourée **1** sont chauffés 3 h dans l'éthanol à reflux avec 2.7 cm³ d' α chloroacétylacétate d'éthyle **2a** (0.02 mole). Après concentration de la phase alcoolique, on isole un précipité cristallin que l'on filtre, lave à l'acétone et recristallise de l'éthanol. (Rdt 80%) F 185-186° et spectre IR conforme à⁸. NMR du proton: 1.25 ppm: t.CH₃ Et, J = 7, 5Hz; 2.60 ppm: s.CH₃; 4.20 ppm: q.CH₂ Et, J = 7, 5Hz; 4.50 ppm: m.(4H imidazoliques); 7 ppm: (NH⁺).

Ethoxycarbonyl-2 méthyl-3 dihydro-5,6 imidazo(2,1-b)thiazole 6. HCl, mis en suspension dans l'eau, est additionné d'ammoniaque jusqu'à neutralité. Après filtration et lavage à l'eau, **6** est recristallisé de l'éthanol. F. 72° Analyse: C₉H₁₂N₂O₂S, H₂O. IR: 3400 cm⁻¹: ν O-H; 1720 cm⁻¹: ν C=O; 1640 cm⁻¹: ν C=N; 1150 cm⁻¹: ν C-O. NMR du proton: 1.30 ppm: t.CH₃ Et, J = 7Hz; 2.40

ppm: s.CH₃; 4.00 ppm: m. AA'BB' (4H imidazoliques), 4.20 ppm: q.CH₂ Et, J = 7Hz.

Bromhydrate de [tétrahydro-2,3H,5,6 imidazo(2,1-b)thiazolyldène-3] acétate d'éthyle 7. HBr. 2.9 cm³ (0.02 mole) d' α bromoacétylacétate d'éthyle **2b** et 2.04 g (0.02 mole) d'éthylèneéthiourée **1** sont placés dans 50 cm³ d'acétone et maintenus 24 h sous agitation à température ambiante. Après filtration du précipité obtenu et lavage à l'acétone, on recristallise de l'éthanol. F 199°. Analyse C₉H₁₃N₂O₂SBr. Rdt 85%. IR: 3000 cm⁻¹: ν N-H⁺; 1720 cm⁻¹: ν C=O; 1570 cm⁻¹: ν C=N; 1180 cm⁻¹: ν C-O. NMR du proton: 1.20 ppm: t.CH₃ Et, J = 7Hz; 4.20 ppm: m.CH₂ Et et 4 H imidazoliques; 5.10 ppm: d.(CH₂ thiazolique), J = 2Hz; 5.50 ppm: t.(=CH-COOEt), J = 2Hz. NMR du ¹³C: 175.00 ppm: C=O; 165.70 ppm: C=N; 149.60 ppm: C₃; 95.30 ppm: C₂; 59.60 ppm: OCH₂; 50.20 ppm: C₄; 43.6 ou 44.10 ppm: C₆; 44.10 ou 43.60 ppm: C₅; 14.10 ppm: CH₃.

[Tétrahydro-2,3H,5,6 imidazo(2,1-b)thiazolyldène-3] acétate d'éthyle 10. (a) **7**, HBr dissous dans l'eau est additionné d'ammoniaque jusqu'à neutralité. Un précipité apparaît que l'on isole et lave à l'eau avant de le recristalliser de l'éthanol. F 128-130°. Analyse: C₉H₁₂N₂O₂S, 0.5 H₂O. Recristallisé de la pipéridine F 131°. Analyse: C₉H₁₂N₂O₂S. IR 1710 cm⁻¹: ν C=O; 1620 cm⁻¹: ν C=N; 1160 cm⁻¹: ν C-O. NMR du proton: 1.25 ppm: t.CH₃ Et, J = 7 Hz; 3.50 ppm (2H) et 4.30 ppm (2H): système AA'BB' dû aux 4 H imidazoliques; 4-10 ppm: q.CH₂ Et, J = 7 Hz; 4.85 ppm: s.(3H) dû aux 2H thiazoliques en **2** et à 1H éthylénique exocyclique **3'**. NMR du ¹³C: 167.00 ppm: C=O; 164.00 ppm: C=N; 149.70 ppm: C₃; 86.70 ppm: C₂; 60.50 ppm: OCH₂; 58.50 ppm: C₅; 43.40 ppm: C₆; 40.40 ppm: C₄; 14.30 ppm: CH₃. (b) **8**, HBr est traité selon un mode opératoire identique à **7**, HBr et conduit à un produit identique à celui obtenu par le procédé (a). (c) 2.04 g d'éthylèneéthiourée **1** (0.02 mole), 2.9 cm³ d' ω bromoacétylacétate d'éthyle **4** et 2.12 g de Na₂CO₃ sont agités pendant 24 h à température ambiante dans 50 cm³ d'acétone. Après filtration afin d'éliminer le sel minéral, la phase acétonique est concentrée sous pression réduite et abandonnée **10** dont les constantes analytiques sont identiques à celles du composé obtenu par le premier procédé.

Bromhydrate de (dihydro-4,5 imidazo(2,1-b)thio)-4 oxo-3 butanoate d'éthyle 9, HBr. 2.9 cm³ (0.02 mole) d' ω bromoacétylacétate d'éthyle **4** et 2.04 g d'éthylèneéthiourée **1** (0.02 mole) sont placés dans 50 cm³ d'acétone à température ambiante. Il apparaît rapidement un précipité que l'on isole par filtration et lave à l'acétone; F (174-177° dec.) Analyse C₉H₁₃N₂O₅SBr. IR: 3100 cm⁻¹: ν N-H⁺; 1710 cm⁻¹: ν C=O ester; 1680 cm⁻¹: ν C=O cétone; 1580 cm⁻¹: ν C=N; 1150 cm⁻¹: ν C-O.

Bromhydrate de [dihydro-5,6 imidazo(2,1-b)thiazolyl-3] acétate d'éthyle 8, HBr. (a) Par chauffage dans l'éthanol à reflux de **9**, HBr on obtient des cristaux de F 210-213°. Analyse: C₉H₁₃N₂O₅SBr. IR: 3200 cm⁻¹: ν N-H⁺; 1720 cm⁻¹: ν C=O; 1570 cm⁻¹: ν C=N; 1180 cm⁻¹: ν C-O. NMR du proton: 1.20 ppm: t.CH₃ Et, J = 7 Hz; 3.95 ppm: s.CH₂-COOEt; 4.20 ppm: q.CH₂ Et, J = 7 Hz; 4.40 ppm: s.(4H imidazoliques); 6.96 ppm: s. 1H thiazolique; 9.95 ppm: NH⁺. NMR du ¹³C: 170.40 ppm: C=O; 168.00 ppm: C=N; 130.70 ppm: C₃; 109.20 ppm: C₂; 61.20 ppm: OCH₂; 50.70 ppm: C₅; 46.30 ppm: C₆; 32.00 ppm: C₄; 13.90 ppm: CH₃. (b) A partir de 0.02 mole d' ω bromoacétylacétate d'éthyle **4** et de 0.02 mole d'éthylèneéthiourée **1** chauffées 2h dans l'éthanol à reflux. Par refroidissement, il apparaît **8**, HBr que l'on isole et lave à l'acétone froid et qui se révèle identique au produit obtenu selon (a).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹H. Gault et L. Klees, *Bull. Soc. chim. Fr.* **39**, 889 (1926)
- ²A. Wohl et K. Jaschinowsky, *Chem. Ber.* **54**, 476 (1921)
- ³M. S. Kharasch, E. Sternfeld et F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 1655 (1937)

¹J. F. Robert et J. J. Panouse, *C.R. Acad. Sc.* **278**, 1289 (1974)

²R. B. Blackshire et C. J. Sharpe, *J. Chem. Soc.* 3602 (1971)

³H. C. Brown, R. S. Fletcher et R. B. Johannesen, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 212 (1951)

⁴K. S. Pitzer, *Science* **101**, 672 (1945)

⁵P. D. Bartlett, *Bull. Soc. chim. Fr.* **18**, 100 (1951)

⁶H. C. Brown, J. Brewster et H. Schechter, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 467 (1954)