

SYNTHESE ET CARACTERISATION (IR, RMN ^{13}C , ^1H , ^{31}P) DE DERIVES DE THIAZOLINES ET DE THIAZOLIDINONES PHOSPHONATEES

Imen JALLOUL, Med Lotfi EFRIT, Azaiez BEN AKACHA*

*Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie
Faculté des Sciences de Tunis, Université de Tunis El Manar, 2092-Tunis-Tunisie*

(Reçu le 12 Décembre 2011, accepté le 08 Mars 2012)

RESUME : La synthèse de quelques dérivés de thiazolines phosphonées réalisée par addition de phosphonoacétonitriles sur des isothiocyanates en présence de tert-butylate de potassium mène à la formation d'un thiolate de potassium non-isolable comme intermédiaire; ce dernier réagit *in situ* avec des dérivés bromés pour conduire à des dérivés de thiazolines phosphonées. L'identification des structures de tous les produits synthétisés a été faite par spectroscopies IR, RMN (^1H , ^{13}C , ^{31}P).

Mots clés: Phosphonoacétonitrile, isothiocyanate, cyanothioacétamide phosphonylé, thiazoline, thiazolidinone

ABSTRACT: The condensation of phosphonoacetonitriles with isothiocyanates performed in tetrahydrofuran, in the presence of potassium *tert*-butoxide, leads to a potassium thiolate intermediate. This last one reacts *in situ* with brominated derivatives to give some phosphonylated thiazolines. The identification of all the synthesized products was made by IR and NMR (^1H , ^{13}C , ^{31}P) spectroscopies.

Keywords: Phosphonoacetonitrile, isothiocyanate, cyanothioacetamide phosphonyle, thiazoline, thiazolidinone,

INTRODUCTION

Le cycle thiazolinique est présent dans divers composés marins ou terrestres présentant des activités biologiques importantes [1-7]. En effet, ils se trouvent des nombreuses applications en tant qu'agents anticancéreux [8], antitumoraux [9], anticonvulsantes [10], antiviraux [11], antibactériens [12], antimicrobiens [13] et fongicides [14]. Ils montrent aussi une efficacité importante en tant qu'agents antiallergiques [15], anti-inflammatoires [16], anthelminthiques [17], comme dépresseurs d'appétit [18], intermédiaires pour des colorants [19], protectants d'usine [20], antagonistes de l'histamine H2 [21] et sensibilisateurs photographiques [22]. Ils constituent également des ligands organiques pour la complexation de certains métaux [23]. Dans le présent travail, nous nous intéressons alors à la synthèse de composés hétérocycliques possédant un cycle thiazolinique susceptible de présenter des propriétés biologiques importantes.

RESULTATS ET DISCUSSION

La synthèse des phosphonoacétonitriles **1a_i**, dont nous nous proposons d'étudier la réactivité vis-à-vis des isothiocyanates, repose sur la méthode de Michaelis-Arbuzov [24] (Schéma 1).

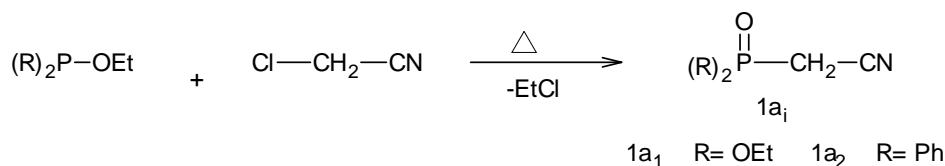


Schéma 1

* Correspondant, e-mail : azaiezbenakacha@yahoo.fr - Tél. : +21671872600, Fax : +2167188342

En présence d'une base forte, telle que le tert-butylate de potassium, les phosphonoacétonitriles **1a_i** réagissent avec les isothiocyanates conduisant aux thioamides phosphonylés **2a_i**. L'analyse des données spectroscopiques IR et RMN montre que les cyanothioacétamides phosphonylés **2a_i** coexistent avec leurs tautomères **2b_i** [25,26] (Schéma 2).

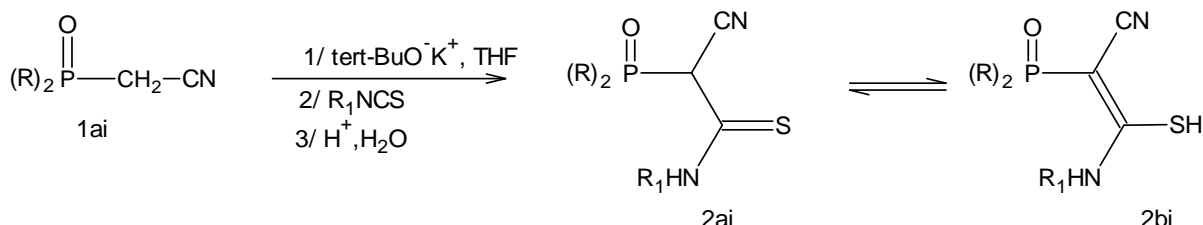


Schéma 2

Tableau I : Synthèse des cyanothioacétamides **2a_i** et des énéthiols **2b_i**

	R	R¹	Rdt (%)	%2a_i	%2b_i
2a₁, 2b₁	OEt	Ph	70	41.5	58.5
2a₂, 2b₂	OEt	p-ClPh	75	57.5	42.5
2a₃, 2b₃	OEt	c-hex	82	89.5	10.5
2a₄, 2b₄	Ph	Ph	63	10	90
2a₅, 2b₅	Ph	p-ClPh	67	5	95

D'autre part, la condensation mole à mole des isothiocyanates sur les phosphonoacétonitriles **1a_i** en présence de tert-butylate de potassium dans le THF fournit un thiolate de potassium comme intermédiaire non-isolable ; celui-ci réagit in situ avec un dérivé bromé tel que le 2-bromoacétophénone, le 2-bromopropionate d'éthyle et le bromoacétate d'éthyle conduisant ainsi à la formation de thiazolines **3a_i**, et des thiazolidinones **4a_i**. (Schéma 3).

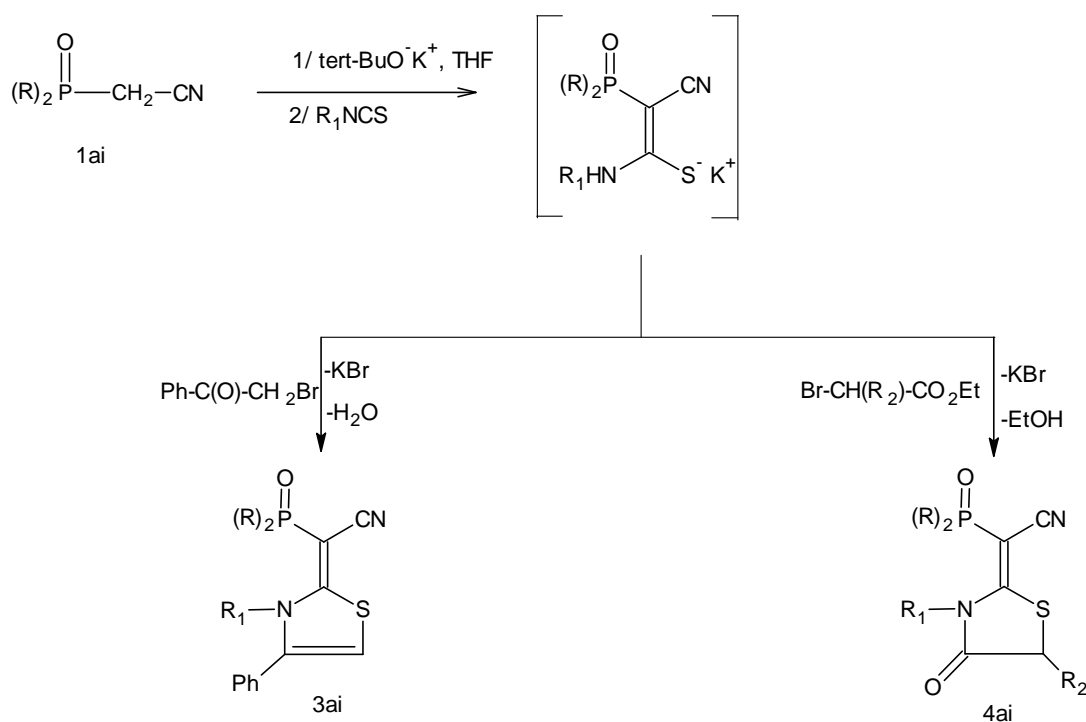
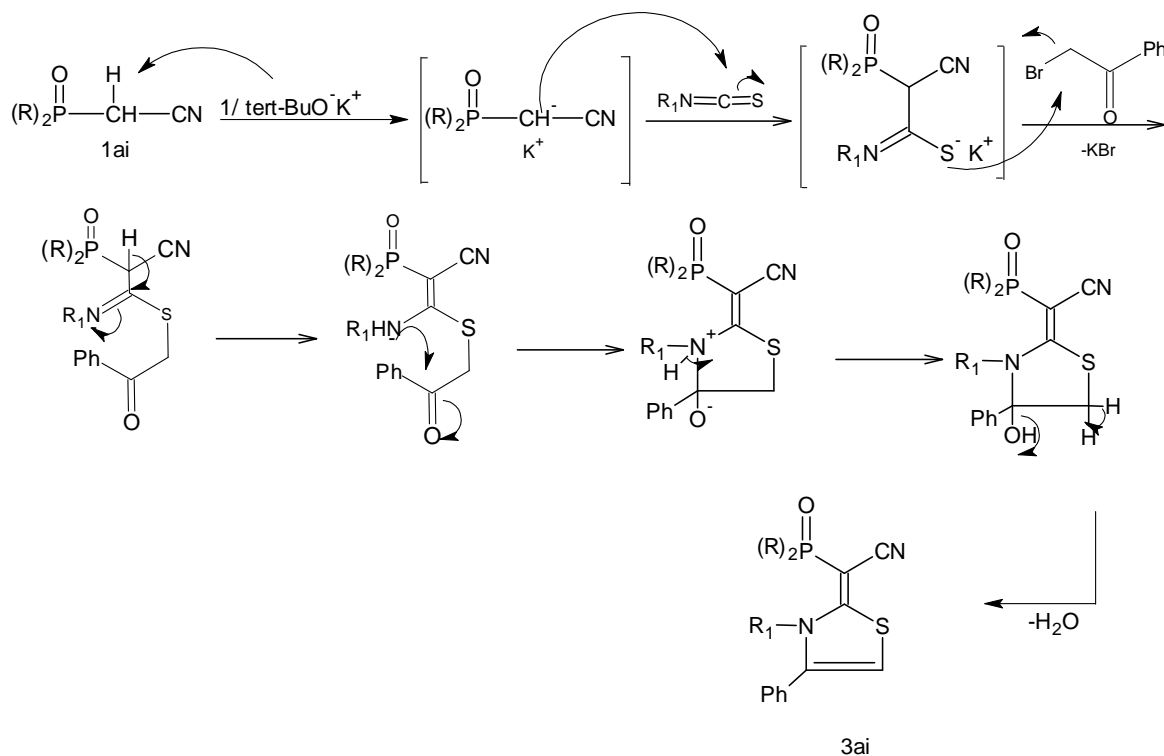


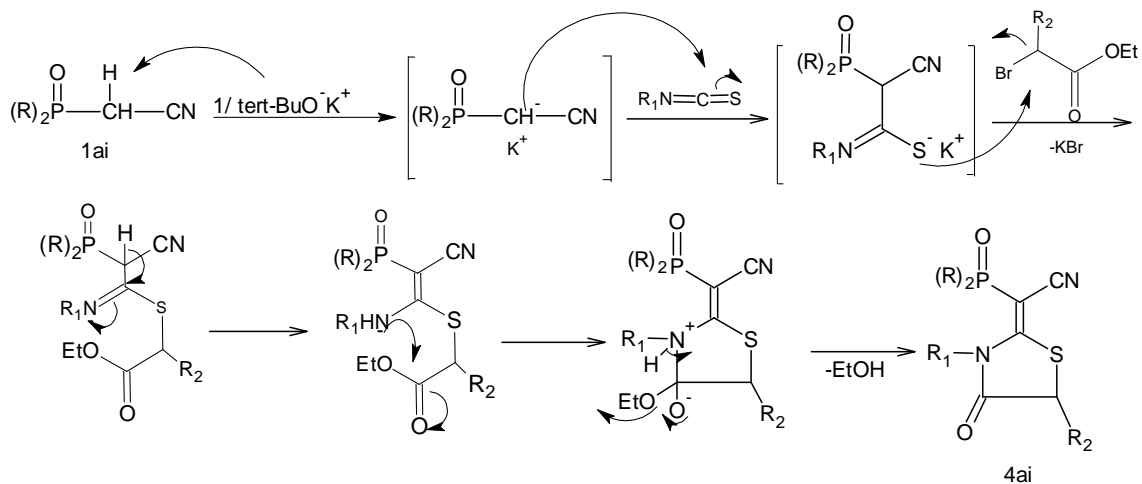
Schéma 3

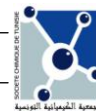
Il est évident que la formation des thiazolines s'explique par un mécanisme faisant intervenir en premier lieu l'action des isothiocyanates sur les phosphonoacétonitriles **1a_i** menant à la formation des thiolates de potassium intermédiaires. Ceux-ci réagissent ensuite avec un dérivé bromé selon deux processus réactionnels possible conduisant après une cyclisation intramoléculaire aux hétérocycles phosphonylés désirés.

***Cas des thiazolines 3a_i**



***Cas des thiazolidinones 4a_i**



Tableau II : Synthèse des thiazolines **3a_i** et des thiazolidinones **4a_i**

	R	R¹	R²	Rdt (%)
3a₁	OEt	Ph	-	65
3a₂	OEt	p-ClPh	-	54
3a₃	OEt	c-hex	-	75
3a₄	Ph	Ph	-	43
3a₅	Ph	p-ClPh	-	69
4a₁	OEt	Ph	H	76
4a₂	OEt	p-ClPh	H	78
4a₃	OEt	c-hex	H	66
4a₄	Ph	Ph	H	56
4a₅	OEt	Ph	Me	78
4a₆	OEt	p-ClPh	Me	61
4a₇	OEt	c-hex	Me	64
4a₈	Ph	Ph	Me	73

CARACTERISATION SPECTROSCOPIQUE

L'analyse des données spectroscopiques nous a permis de confirmer les structures proposées pour toutes les thiazolines synthétisées. Sur les spectres infrarouges des composés **3a_i** par exemple, enregistré en solution dans le chloroforme on observe les bandes d'absorptions 1260 et 2189 cm^{-1} relatives respectivement aux motifs P(O) et CN. Pour les composés **4a_i** la formation des thiazolidinone se traduit en spectroscopie IR par l'apparition de bandes caractéristiques du groupe carboxamide vers 1742 cm^{-1} .

Nos études spectroscopiques (RMN 1D : ^1H , ^{13}C) consolidées par nos recherches bibliographiques nous ont permis de confirmer la formation des thiazolines.

- L'examen des spectres de RMN ^1H des produits **3a_i** montre l'absence du groupe méthylène du composé bromé et l'apparition d'un nouveau signal, sous forme d'un singulet attribuable aux protons éthyléniques vers 6,45 ppm. la formation des composés **4a_i** est confirmée par la disparition du groupe éthanoate du composé bromé.

- Les données des spectres de RMN du ^{13}C confirment les structures proposées. On note en particulier l'apparition des signaux vers 106,35 ppm et 171,92 ppm attribuables respectivement au carbone éthylénique des composés type **3a_i** et au carbone du groupe carboxamide pour les composés type **4a_i**. Ces valeurs sont en parfait accord avec les données de la littérature [27-30].

Remerciements

Nous remercions vivement le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique de Tunisie pour son aide financière.

PARTIE EXPERIMENTALE

1- Appareillage

IR : les spectres IR ont été enregistrés en solution dans le chloroforme à l'aide d'un appareil Shimadzu FTIR 8400S.

RMN : les spectres de RMN ^1H , RMN ^{13}C et RMN ^{31}P ont été enregistrés en solution dans le chloroforme deutéré sur un spectromètre Brüker AC 300. Le TMS est utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un appareil à capillaires Büchi-510

2-Modes opératoires

2-1- Synthèse des cyanothioacétamides phosphonylés **2a_i** et des énéthiols phosphonylés **2b_i**

Dans un ballon bicol sous atmosphère d'azote, on introduit 1mmol de tert-BuOK et 13 mL de THF. On ajoute goutte à goutte 1 mmol de phosphonoacétonitrile dans 5 mL de THF. Une fois l'addition terminée, on laisse le mélange sous agitation pendant une heure. On ajoute ensuite 1mmol d'isothiocyanate dans 5 mL de THF et on laisse sous agitation pendant 3h à la température ambiante. On hydrolyse ensuite le mélange réactionnel en ajoutant 10 mL d'une solution composée de 9 ml d'eau et 1 ml HCl concentré. On extrait 2 fois avec 20 mL de chloroforme ; la phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentré sous vide. Le résidu obtenu est traité par l'éther de pétrole. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

2a₁, 2b₁ : Rdt=70% ; Solide jaune; F = 154 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 1,20 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 4,20 (qd, -CH₂-P(O)); 4,70 (d, -HC-P(O)); 7,20-7,78 (m, H_{arom}); 10,80 (s, NH). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm} : 16,11-16,35 (CH₃); 49,42 (CH); 60,07 (-C=); 62,72-66,70 (CH₂); 112,73-119,56 (CN); 122,94-138,42 (C_{arom}); 170,17 (N-C-SH); 183,06 (N-C=S). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 10,49; 17,46. IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): NH=3438, -SH=2542, -CN=2234, -P (O)=1260.

2a₂, 2b₂ : Rdt=75% ; Solide jaune; F = 128 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 1,25 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 4,20 (qd, -CH₂-P(O)); 4,80 (d, -HC-P(O)); 7,10-7,68 (m, H_{arom}); 10,85 (s, NH). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm} : 16,26 (CH₃); 49,42 (CH); 61,01 (-C=); 63,42-67,07 (CH₂); 112,73-119,56 (CN); 123,80-137,02 (C_{arom}); 183,98 (N-C=S, N-C-SH);. RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 10,10; 14,04. IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): NH=3431, -SH=2532, -CN=2236, -P (O)=1262.

2a₃, 2b₃ : Rdt=82% ; Solide jaune; F = 136 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 1,20 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 1,51-2,00 (m, H_{c-hex}); 4,20 (qd, -CH₂-P(O)); 4,30 (d, -HC-P(O)); 8,42 (s, NH). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm} : 16,27 (CH₃); 24,29-47,86 (C_{c-hex}); 55,33 (-C=); 65,50-66,10 (CH₂); 112,87-112,87 (CN); 183,19 (N-C-SH); 183,26 (N-C=S). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 11, 57; 14, 27. IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): NH=3428, -SH=2545, -CN=2234, -P (O)=1259.

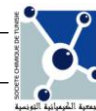
2a₄, 2b₄ : Rdt=63% ; Solide maron; F = 162 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 4, 80 (d, -HC-P(O)); 7, 10-7, 68 (m, H_{arom}); 11, 35 (s, NH). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm} : 55,10 (-C=); 112,81-112,87 (CN); 122,94-138,42 (C_{arom}); 183,19 (N-C-SH); 183,26 (N-C=S). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 32,35; 32,86. IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): NH=3431, -SH=2552, -CN=2234, -P (O)=1265.

2a₅, 2b₅ : Rdt=67% ; Solide jaune; F = 145 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 4,82 (d, -HC-P(O)); 7,10-7,69(m, 14H_{arom}); 11,25 (s, 1H_{NH}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm} : 54,90 (-C=); 112,82-112,85 (CN); 122,94-138,42 (C_{arom}); 183,19 (N-C-SH); 183,26 (N-C=S). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 32, 15 ; 32, 96. IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): NH=3437, -SH=2544, -CN=2234, -P (O)=1264.

2-3- Synthèse des thiazolines **3a_i** et des thiazolidinones **4a_i**

Dans un ballon bicol sous atmosphère d'azote, on introduit 1mmol de tert-BuOK et 10 mL de THF. On ajoute goutte à goutte 1 mmol de phosphonoacétonitrile dans 5 mL de THF. Une fois l'addition terminée, on laisse le mélange sous agitation pendant une heure. On ajoute 1mmol d'isothiocyanate dans 5 mL de THF et on laisse sous agitation pendant 3h à la température ambiante. On introduit ensuite 1mmol de 2-bromoacétophénone (ou de bromoacétate d'éthyle ou d'éthyl-2-bromopropionate) et on laisse sous agitation pendant une nuit. Puis on hydrolyse le mélange réactionnel en ajoutant 10 mL d'une solution composée de 9 mL d'eau et 1 mL HCl concentré. On extrait 2 fois avec 20 mL de chloroforme ; la phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre puis concentré sous vide. Le résidu obtenu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

3a₁: 2-(1'-cyano-1'-diéthylphosphono)-méthylidène-3,4-diphényl-1,3-thiazoline Rdt=65% ; Solide beige; F = 186 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 1,22 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 3,95 (qd, -CH₂-P(O)); 6,45 (s, CH) 7,00-7,48(m, H_{arom}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm} : 16,12-16,21 (CH₃); 62,54-62,71 (CH₂); 67,95 (P-C-CN); 106,35 (CH=C); 115,70-115,77 (CN); 128,23-136,47 (C_{arom}); 143,08 (-C=); 169,95 (N-C-S). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 21,10 . IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2235, -P (O)=1260.



3a₂: 2-(1'-cyano-1'-diéthylphosphono)-méthylidène-3-p-chlorophényl-4-phényl-1,3-thiazoline Rdt=54%; Solide maron; F = 130 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 1,22 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 3,95 (qd, -CH₂-P(O)); 6,45 (s, CH); 7,00-7,68(m, ,H_{arom}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm}: 16,11-16,20 (CH₃); 62,68-62,76 (CH₂); 67,93 (P-C-CN); 106,55 (CH); 115,78-115,86 (CN); 127,32-136,65 (C_{arom}); 142,86 (-C=); 169,94 (N-C-S). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 20,54 . IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2245, -P (O)=1261.

3a₃: 2-(1'-cyano-1'-diéthylphosphono)-méthylidène-3-cyclohexyl-4-phényl-1,3-thiazoline Rdt=75%; Solide jaune; F = 163 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 1,20 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 1,51-2,00 (m, H_{c-hex}); 4,20 (qd, -CH₂-P(O)); 6,40 (s, CH); 7,00-7,68(m, ,5H_{arom}) . RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm}: 16,11-16,20 (CH₃); 24,29-47,86 (C_{c-hex}); 62,68-62,76 (CH₂); 67,93 (P-C-CN); 106,50 (CH); 115,78-115,86 (CN); 127,32-136,65 (C_{arom}); 142,86 (-C=); 169,94 (N-C-S). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 18,54 .IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2235, -P (O)=1263.

3a₄: 2-(1'-cyano-1'-diphénylphosphono)-méthylidène-3,4-diphényl-1,3-thiazoline Rdt=43%; Solide maron; F = 162 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 6,42 (s, CH) 7,00-7,48(m, ,H_{arom}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm}: 66,85 (P-C-CN); 106,45 (CH); 114,60-114,77 (CN); 128,23-136,47 (C_{arom}); 143,08 (-C=); 168,95 (N-C-S). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 32,10 . IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2255, -P (O)=1265.

3a₅: 2-(1'-cyano-1'-diphénylphosphono)-méthylidène-3-p-chlorophényl-4-phényl-1,3-thiazoline Rdt=69%; Solide maron; F = 152 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 6,39 (s, CH) 7,00-7,48(m, , H_{arom}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm}: 66,88 (P-C-CN); 106,45 (CH); 114,60-114,87 (CN); 128,23-136,47 (C_{arom}); 143,08 (-C=); 168,95 (N-C-S). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 32,10 . IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2225, -P (O)=1267.

4a₁: 2-(1'-cyano-1'-diéthylphosphono)-méthylidène-3-phényl-1,3-thiazolidin-4-one Rdt=76%; Solide jaune; F = 128 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 1,22 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 3,90 (s, CH₂); 4,10 (qd, -CH₂-P(O)); 7,10-7,48(m, H_{arom}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm}: 16,06-16,33 (CH₃); 32,06 (CH₂); 63,56-63,97 (CH₂); 67,97 (P-C-CN); 112,51 (CN); 128,23-136,47 (C_{arom}); 143,08 (-C=); 169,24 (N-C-S); 171,92 (O=C-N). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 14,29 . IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2235, -CO=1742, -P (O)=1260.

4a₂: 2-(1'-cyano-1'-diéthylphosphono)-méthylidène-3-p-chlorophényl-1,3-thiazolidin-4-one Rdt=78%; Solide jaune; F = 140 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 1,21 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 3,80 (s, CH₂); 4,10 (qd, -CH₂-P(O)); 7,10-7,58(m, 4H_{arom}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm}: 16,06-16,37 (CH₃); 32,02 (CH₂); 63,56-63,97 (CH₂); 67,97 (P-C-CN); 112,51 (CN); 128,23-136,47 (C_{arom}); 143,08 (-C=); 169,24 (N-C-S); 172,02 (O=C-N). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 14,45. IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2238, -CO=1732, -P (O)=1262 .

4a₃: 2-(1'-cyano-1'-diéthylphosphono)-méthylidène-3-cyclohexyl-1,3-thiazolidin-4-one Rdt=66%; Solide jaune; F = 156 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 1,21 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 1,50-2,00 (m, H_{c-hex}); 3,79 (s, CH₂); 4,10 (qd, -CH₂-P(O)). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm}: 16,06-16,37 (CH₃); 23,39-47,86 (C_{c-hex}); 32,10 (CH₂); 63,56-64,07 (CH₂); 67,97 (P-C-CN); 112,57 (CN); 143,08 (-C=); 169,24 (N-C-S); 171,83 (O=C-N). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 14,20 . IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2240, -CO=1736, -P (O)=1261

4a₄: 2-(1'-cyano-1'-diphénylphosphono)-méthylidène-3-phényl-1,3-thiazolidin-4-one Rdt=56%; Solide jaune; F = 138 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 3,87(s, CH₂); 7,10-7,48(m, H_{arom}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm}: 32,51 (CH₂); 66,97 (P-C-CN); 113,51 (CN); 128,23-136,47 (C_{arom}); 144,08 (-C=); 169,34 (N-C-S); 171,82 (O=C-N). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 32, 81. IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2230, -CO=1736, -P (O)=1260 .

4a₅: 2-(1'-cyano-1'-diéthylphosphono)-méthylidène-3-phényl-5-méthyl-1,3-thiazolidin-4-one Rdt=78%; Solide jaune; F = 156 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm}: 1,21 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 1,45 (d, CH₃); 4,10 (q, CH); 4,20 (qd, -CH₂-P(O)); 7,10-7,83(m, H_{arom}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm}: 15,07-17,62 (CH₃); 21,66 (CH₃); 40,03 (CH); 62,63-64,54 (CH₂); 69,88 (P-C-CN); 111,34 (CN); 127,83-136,36 (C_{arom}); 166,82

(N-C-S); 174,18 (O=C-N). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 12,91 . IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2235,-CO=1729,-P (O)=1265 .

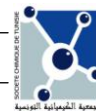
4a₆: **2-(1'-cyano-1'-diéthylphosphono)-méthylidène-3-p-chlorophényl-5-méthyl-1,3-thiazolidin-4-one**
Rdt=61% ; Solide jaune; F = 176 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 1,21 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 1,45 (d, CH₃); 4,10 (q, CH); 4,20 (qd, -CH₂-P(O)); 7,10-7,83(m, 4H_{arom}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm} : 15,07-17,62 (CH₃); 21,66 (CH₃); 40,03 (CH); 62,63-64,54 (CH₂); 69,88 (P-C-CN); 111,34 (CN); 127,83-136,36 (C_{arom}); 166,82 (N-C-S); 174,18 (O=C-N). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 12,81 . IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2245,-CO=1727,-P (O)=1260 .

4a₇: **2-(1'-cyano-1'-diéthylphosphono)-méthylidène-3-cyclohexyl-5-méthyl-1,3-thiazolidin-4-one**
Rdt=64%; Solide beige; F = 136 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 1,21 (td, H₃C-CH₂-P(O)); 1,50-2,00 (m, 11H_{c-hex}); 1,45 (d, CH₃); 3,95 (q, CH); 4,10 (qd, -CH₂-P(O)). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm} : 16,06-16,89 (CH₃); 22,84 (CH₃); 23,18-40,44 (C_{c-hex}); 45,17 (CH); 62,59-64,70 (CH₂); 69,60 (P-C-CN); 114,13 (CN); 169,24 (N-C-S); 175,22 (O=C-N). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 14,25 . IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2235,-CO=1720,-P (O)=1260 .

4a₈: **2-(1'-cyano-1'-diphénylphosphono)-méthylidène-3-phényl-5-méthyl-1,3-thiazolidin-4-one**
Rdt=73% ; Solide jaune; F = 124 °C. RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 1,45 (d, CH₃); 4,10 (q, CH); 7,10-7,83(m, 15H_{arom}). RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ_{ppm} : 21,66 (CH₃); 40,03 (CH); 69,88 (P-C-CN); 111,34 (CN); 127,83-136,36 (C_{arom}); 166,82 (N-C-S); 174,18 (O=C-N). RMN³¹P (CDCl₃, 300 MHz) δ_{ppm} : 32,91 . IR (CHCl₃, ν cm⁻¹): CN=2230,-CO=1727, -P (O)=1266.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] S.P. Singh, S.S. Parmar, K. Raman, V.I. Stenberg, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 175.
- [2] A.C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1371.
- [3] G.P. Gunawardana, S. Kohmoto, S.P. Gunesakara, O.J. McConnel, F.E. Koehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4856.
- [4] G.P. Gunawardana, S. Kohmoto, N.S. Burres, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4359.
- [5] G.P. Gunawardana, F.E. Koehn, A.Y. Lee, J. Clardy, H.Y. He, J.D. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1523.
- [6] A.R. Carroll, P.J. Scheuer, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4426.
- [7] G. Turan-Zitouni, S. Demirayak, A. Özdemir, Z.A. Kaplancikli, M.T. Yildiz, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 39, 267.
- [8] S.-T. Huang, I.-J. Hsei, C. Chen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 6106.
- [9] C.J. Lion, C.S. Matthews, G. Wells, T.D. Bradshaw, M.F.G. Stevens, A. D. Westwell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5005.
- [10] N. Siddiqui, S.N. Pandeya, S.A. Khau, J. Stables, A. Rana, M. Alam, F. MdArshad, M.A. Bhat, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 17, 255.
- [11] S. Akihama, M. Okude, A. Mizno, Meiji Yakka Daigaku Kenkyu Kiyu, **1966**, 3, 16; *Chem. Abstr.*, **1968**, 68, 10369v.
- [12] F. Russo, G. Romeo, N.A. Santagati, A. Caruso, V. Cutuli, D. Amore, *Eur. J. Med. Chem.*, **1994**, 29, 569.
- [13] K.M. Ghoneim, S. El-Basil, A.N. Osaman, M.M. Said, S.A. Megahed, *Rev. Roum. Chim.*, **1991**, 36, 1355. *Chem. Abstr.* **1992**, 117, 131111u.
- [14] S.P. Singh, S. Segal, *Indian J. Chem.*, **1988**, 27B, 941.
- [15] J.H. Musser, R.E. Brown, B. Love, K. Baily, H. Jones, R. Kahen, F. Haung, A. Khandwala, M. Leibowitz, *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 121.
- [16] S.N. Sawhney, O.P. Bansal, *Indian J. Chem.*, **1977**, 15B, 121.
- [17] H.D. Brown, US Pat. **1966**, 3, 278, 547, *Chem. Abstr.* **1966**, 65, 18593.
- [18] Takeda Chemical Industries, Ltd., Jpn., *Kokai Tokkyo Koho Jpn.* **1984**, 59, 36, 670, *Chem. Abstr.* **1984**, 101, 30683q.
- [19] A.C. Razus, L. Birzan, N.M. Surugiu, A.C. Corbu, F. Chiraleu, *Dyes Pigm.* **2007**, 7426.
- [20] T. Papenfuh, Ger. Pat. **1987**, 3, 528, 230, *Chem. Abstr.* **1987**, 106, 213936.
- [21] H. Takasugi, Y. Katsura, Y. Inoue, S. Nishino, T. Takaya, Eur. Pat. Appl. EP. **1990**, 356, 234, *Chem. Abstr.*, **1990**, 113, 191333y.
- [22] J.D. Kendall, R.H.J. Waddington, G.F. Duffin, Brit. Pat. **1961**, 867, 592, *Chem. Abstr.* **1961**, 55, 21927.
- [23] I. Abrunhosa, L. Delain Bioton, A-C. Gaumont, M. Gulea, S. Masson, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9263.



- [24] a- B.A. Arbusov, V. S. Vinogradova, N. A. Polezhaeva; *Izest. Akad. Nauk S. S. S.R., Otdel. Khim. Nauk.* **1959**, 41, *Chem. Abstr.*, **1959**, 53, 15035.
b- M. Regitz, W. Anschutz, *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 2216
- [25] A. Ben Akacha, M.T. Tchicama, H.Zantour, B. Baccar, Journée Chimique de Tunisie (JCT) Hammamet-Tunisie, Abstr, p 21, **1996**.
- [26] S. Manai, M. Boukraa, M^{ed} L. Efrit, A. Ben Akacha, *J. Soc. Chim. de Tunisie*, **2010**, 12, 123.
- [27] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon: Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compound, ¹³C NRM, IR, MS UV/VIS. *Springer-verlag*, Berlin (Germany), **1976**
- [28] S. Jarmila, K. Rudolf, L. Jan, Z. Lubomir, I. Dusan, B. Alexander, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, 60, 999.
- [29] S. Bondock, W. Fadaly, Med A. Metwally, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 45, 3692.
- [30] A. Ben Akacha, S. Barkallah, H. Zantour, *Magn. Reson. Chem.*, **1999**, 37, 916.