

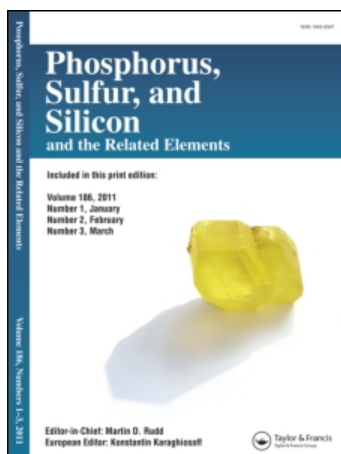
This article was downloaded by:

On: 27 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

### Reactivite Des $\alpha$ -Phosphonylketones Dans la Reaction de Gewald: Synthese de Nouveaux Derives de L'aminophosphonothiophene

Noureddine Said<sup>a</sup>; Soufiane Touil<sup>a</sup>; Azaiez Ben Akacha<sup>a</sup>; Mohamed Lotfi Efrit<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, El Manar, Tunisie

**To cite this Article** Said, Noureddine , Touil, Soufiane , Akacha, Azaiez Ben and Efrit, Mohamed Lotfi(2008) 'Reactivite Des  $\alpha$  -Phosphonylketones Dans la Reaction de Gewald: Synthese de Nouveaux Derives de L'aminophosphonothiophene', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 183: 11, 2726 — 2733

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/10426500801969357

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/10426500801969357>

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.

## Reactivité Des $\alpha$ -Phosphonylketones Dans la Reaction de Gewald: Synthèse de Nouveaux Derivés de L'aminophosphonothiophène

Noureddine Said, Soufiane Touil, Azaiez Ben Akacha, et  
Mohamed Lotfi Efrit

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

*The reaction of  $\alpha$ -phosphonylketones **1** with active methylenenitriles **2** leads to phosphonoalkylidenes **3**. The reaction of compounds **3** with sulfur under basic conditions leads to the new 2-amino-4-phosphonothiophenes **4**. The structure of all obtained products was confirmed by NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) and IR spectroscopy, and in some cases by mass spectrometry.*

**Keywords**  $\alpha$ -Phosphonylketones; 2-amino-4-phosphonothiophenes; active methylenenitriles; Gewald reaction

### INTRODUCTION

La synthèse des dérivés du thiophène via la réaction de Gewald<sup>1–2</sup> fait depuis quelques années l'objet d'intenses travaux de recherche.<sup>3–13</sup> L'intérêt suscité par ces composés provient notamment de leur utilité comme intermédiaires clés dans la synthèse de molécules biologiquement actives.<sup>4,7,8,14–18</sup>

Dans le cadre de cette orientation, nous nous sommes intéressés, depuis quelques années, à la synthèse de nouvelles familles d'aminophosphonothiophènes par application de la réaction de Gewald à des cétones  $\beta$  ou  $\gamma$ -phosphonaté<sup>19–21</sup> et à des  $\gamma,\gamma'$ -diphosphonylcétones.<sup>22</sup>

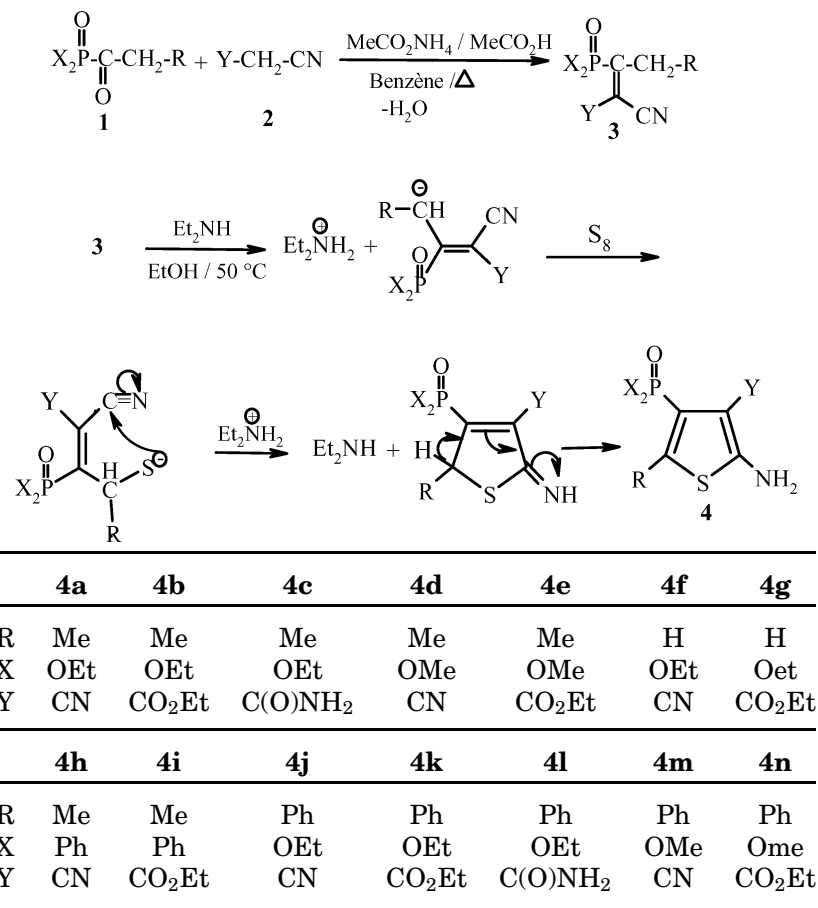
Le présent travail vise à compléter et à développer ces recherches. L'objectif que nous nous sommes assigné est la synthèse des nouveaux 2-amino-4-phosphono-thiophènes **4**, dont l'étape clé est une cyclocondensation de type Gewald entre une cétone  $\alpha$ -phosphonylée et un méthylènenitrile activé en présence de soufre.

Received 3 February 2008; accepted 7 February 2008.

Address correspondence to Dr. Soufiane Touil, Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, 2092 El Manar, Tunisie. E-mail: soufiane.touil@fsb.rnu.tn

## RESULTATS ET DISCUSSION

La condensation mole à mole d'une  $\alpha$ -phosphonylcétone **1** avec un méthylènenitrile activé **2**, réalisée sous reflux de benzène, en présence de quantités catalytiques d'acétate d'ammonium et d'acide acétique a permis d'isoler, dans une première étape, l'alkylidène  $\alpha$ -phosphonylé **3**. L'action du soufre sur les composés **3**, conduite dans l'éthanol à 50°C, en présence de diéthylamine comme catalyseur, fournit les 2-amino-4-phosphonothiophènes **4** avec des rendements variant de 40 à 80% (Schéma 1).



SCHEMA 1

Notons que le rendement de la réaction est tributaire de la nature du substituant R. En effet, nous avons constaté que le taux de conversion

de l'alkylidène en aminophosphonothiophène **4** diminue quand on passe de R=Ph à R=H en suivant la séquence: Ph, Me, H. Ces résultats peuvent être expliqués en tenant compte du fait que la réaction se déroule sous contrôle thermodynamique<sup>19,20</sup> favorisant ainsi la formation des thiophènes les plus conjugués (R=Ph) et les plus substitués (R=Me) qui sont les plus stables.

## Etude Spectrographique

Les données de la spectroscopie IR et de RMN du  $^1\text{H}$ , du  $^{31}\text{P}$  et du  $^{13}\text{C}$  confirment la structure des composés obtenus et sont en accord avec les données de la littérature.<sup>19–22</sup>

En RMN  $^1\text{H}$  la formation des aminophosphonothiophènes **4** est facilement vérifiée. On remarque, en effet, l'apparition d'un singulet large vers 6 ppm, correspondant aux protons du motif  $\text{NH}_2$  directement lié au cycle thiophénique. On note aussi la présence de nouveaux signaux correspondants aux protons introduits par les méthylènenitriles activés.

D'autres preuves de structure des aminophosphonothiophènes **4** sont fournies par la RMN  $^{13}\text{C}$  (Tableau I). Nous retrouvons en effet les signaux des divers types de carbones et en particulier ceux correspondant au cycle thiophénique. Nous relevons aussi les signaux relatifs aux carbones introduits par les dérivés maloniques.

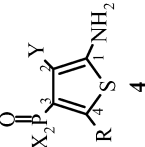
## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du  $^1\text{H}$  (300,130 MHz), du  $^{31}\text{P}$  (121,490 MHz) et du  $^{13}\text{C}$  (75,470 MHz) ont été enregistrés en solution dans  $\text{CDCl}_3$  ou ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ) sur un spectrographe Bruker 300. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm, sont comptés positivement à champ faible par rapport au TMS pris comme référence interne pour le  $^1\text{H}$  et le  $^{13}\text{C}$  et par rapport à  $\text{H}_3\text{PO}_4$  à 85% comme référence externe pour le  $^{31}\text{P}$ . Les constantes de couplage sont exprimées en Hz.

Les spectres IR ont été réalisés en solution dans le  $\text{CHCl}_3$  sur un spectromètre Perkin Elmer Paragon 1000 PC dont la précision de mesure est de  $4\text{ cm}^{-1}$  dans le domaine  $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ .

Les spectres de masse ont été effectués en impact électronique sur un appareil HP 5890 A couplé à un chromatographe en phase gazeuse, utilisant une colonne HP INNOWAX de 30 m de longueur, 0.25 mm de diamètre interne et  $0.25\text{ }\mu\text{m}$  d'épaisseur de film et dont la phase stationnaire est constituée de polyéthylène glycol.

TABLE I RMN <sup>13</sup>C: δ en ppm (*J*<sub>FC</sub> en Hz) pour les Composés 4

|                 |               |                        |               |               |               |               |                                                                                                                              |    |  |  |  |
|-----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--|--|--|
|                 |               | R: H, <sup>5</sup> CH <sub>3</sub> , <sup>5</sup> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                          |               |               |               |               | X: <sup>6</sup> CH <sub>3</sub> , <sup>6</sup> CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , <sup>6</sup> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |    |  |  |  |
|                 |               | Y: CN, <sup>8</sup> C(O)NH <sub>2</sub> , <sup>8</sup> CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |               |               |               |               |                                                                                                                              |    |  |  |  |
|                 |               | 4a                                                                                                       | 4b            | 4c            | 4d            | 4e            | 4f                                                                                                                           | 4g |  |  |  |
| C <sub>1</sub>  | 162,1 (17,7)  | 161,0 (21,3)                                                                                             | 160,6 (21,1)  | 162,3 (18,0)  | 157,6 (18,4)  | 166,7 (12,0)  | 164,8 (13,8)                                                                                                                 |    |  |  |  |
| C <sub>2</sub>  | 87,7 (14,3)   | 108,5 (21,0)                                                                                             | 108,9 (21,3)  | 87,4 (14,5)   | 98,8 (16,9)   | 88,9 (16,3)   | 107,3 (18,2)                                                                                                                 |    |  |  |  |
| C <sub>3</sub>  | 121,1 (195,8) | 119,0 (187,1)                                                                                            | 119,2 (187,0) | 119,9 (196,9) | 116,1 (183,0) | 122,6 (185,8) | 121,9 (182,4)                                                                                                                |    |  |  |  |
| C <sub>4</sub>  | 136,4 (16,4)  | 134,7 (14,0)                                                                                             | 134,7 (13,8)  | 137,0 (16,54) | 128,7 (18,2)  | 140,7 (16,6)  | 138,3 (16,5)                                                                                                                 |    |  |  |  |
| C <sub>5</sub>  | 14,7 (2,7)    | 15,9 (2,4)                                                                                               | 16,0 (1,9)    | 14,7 (2,6)    | 10,2 (2,1)    | —             | —                                                                                                                            |    |  |  |  |
| C <sub>6</sub>  | 62,5 (5,6)    | 63,3 (5,9)                                                                                               | 62,4 (5,4)    | 52,9 (5,8)    | 45,9 (5,2)    | 63,1 (6,0)    | 62,2 (6,8)                                                                                                                   |    |  |  |  |
| C <sub>7</sub>  | 16,1 (6,5)    | 16,4 (6,2)                                                                                               | 16,1 (6,7)    | —             | —             | 16,2 (6,5)    | 16,1 (6,5)                                                                                                                   |    |  |  |  |
| C <sub>8</sub>  | 115,1         | 168,4                                                                                                    | 168,2         | 115,0         | 160,7         | 115,5         | 175,5                                                                                                                        |    |  |  |  |
| C <sub>9</sub>  | —             | 58,0                                                                                                     | —             | —             | 55,3          | —             | 60,2                                                                                                                         |    |  |  |  |
| C <sub>10</sub> | —             | 18,3                                                                                                     | —             | —             | 08,8          | —             | 14,3                                                                                                                         |    |  |  |  |
|                 |               | 4h                                                                                                       | 4i            | 4j            | 4k            | 4l            | 4m                                                                                                                           | 4n |  |  |  |
| C <sub>1</sub>  | 163,4 (8,2)   | 160,0 (9,1)                                                                                              | 165,2 (18,1)  | 161,6 (19,3)  | 161,8 (20,75) | 165,1 (18,1)  | 158,6 (17,9)                                                                                                                 |    |  |  |  |
| C <sub>2</sub>  | 87,9 (15,2)   | 109,3 (14,9)                                                                                             | 86,7 (14,3)   | 108,8 (17,0)  | 108,6 (19,7)  | 86,6 (14,5)   | 107,9 (18,3)                                                                                                                 |    |  |  |  |
| C <sub>3</sub>  | 120,9 (112,1) | 118,9 (113,8)                                                                                            | 121,5 (193,5) | 121,0 (196,4) | 119,1 (189,4) | 120,4 (195,0) | 120,8 (190,9)                                                                                                                |    |  |  |  |
| C <sub>4</sub>  | 136,1 (15,8)  | 135,2 (14,9)                                                                                             | 134,6 (14,5)  | 137,4 (13,7)  | 134,5 (13,3)  | 135,4 (14,1)  | 135,6 (14,0)                                                                                                                 |    |  |  |  |
| C <sub>5</sub>  | 14,8 (1,6)    | 15,6 (1,1)                                                                                               | 127,8         | 127,5         | 127,2         | 127,7         | 127,0                                                                                                                        |    |  |  |  |
|                 |               |                                                                                                          | 128,1         | 129,6         | 129,6         | 128,4         | 128,9                                                                                                                        |    |  |  |  |
|                 |               |                                                                                                          | 129,6         | 130,0 (1,0)   | 129,6         | 129,4 (0,7)   | 130,3                                                                                                                        |    |  |  |  |
| C <sub>6</sub>  | 127,2-134,8*  | 128,3-133,1*                                                                                             | 132,4 (3,4)   | 133,9 (3,3)   | 133,7 (3,2)   | 132,1 (3,5)   | 131,8 (3,6)                                                                                                                  |    |  |  |  |
| C <sub>7</sub>  | —             | —                                                                                                        | 61,9 (5,9)    | 61,5 (6,3)    | 61,7 (6,2)    | 52,3 (6,1)    | 53,1 (6,8)                                                                                                                   |    |  |  |  |
| C <sub>8</sub>  | 114,8         | 173,2                                                                                                    | 15,7 (6,7)    | 15,6 (7,3)    | 15,2 (6,9)    | —             | —                                                                                                                            |    |  |  |  |
| C <sub>9</sub>  | —             | 58,4                                                                                                     | 115,3         | 175,3         | 167,4         | 115,1         | 174,2                                                                                                                        |    |  |  |  |
| C <sub>10</sub> | —             | 17,1                                                                                                     | —             | 60,4          | —             | —             | 57,6                                                                                                                         |    |  |  |  |
|                 |               |                                                                                                          | —             | 14,1          | —             | —             | 15,3                                                                                                                         |    |  |  |  |

\*Voir partie expérimentale.

Les points de fusion, donnés en degré Celsius, ont été déterminés par la méthode des capillaires, avec un appareil Büchi.

La purification des produits a été faite par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (Fluka).

### Synthèse des $\alpha$ -Phosphonylcétones **1**

Les  $\alpha$ -phosphonylcétones **1** ont été synthétisées par des méthodes empruntées à la littérature.<sup>23,24</sup>

### Synthèse des $\alpha$ -Phosphonoalkylidènes **3**

A un mélange de 0,1 mole d' $\alpha$ -phosphonylcétone **1** et 0.1 mole de méthylènenitrile activé **2** dans 25 mL de benzène, on ajoute 1,5 g d'acétate d'ammonium et 2 mL d'acide acétique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures, en éliminant l'eau formée à l'aide d'un appareil de Dean-Stark. Après refroidissement, on verse le mélange dans 50 mL d'eau et on extrait au chlorure de méthylène (75 mL). La phase organique est lavée à l'eau (50 mL), puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation du solvant, le produit est purifié par distillation sous pression réduite s'il est liquide, ou par recristallisation dans le benzène, s'il est solide.

### Synthèse des Aminophosphonothiophènes **4**

A un mélange de 0.02 mole de phosphonoalkylidène **3** et 0.022 mole de soufre dans 30 mL d'éthanol, on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de 2 mL de diéthylamine dans 5 mL d'éthanol. Une fois l'addition terminée, on laisse sous agitation tout en chauffant à 50°C pendant un temps t.r. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite et au résidu obtenu on ajoute 150 mL de chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5% saturée en NaCl (2  $\times$  75 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant l'éther comme éluant.

**4a:** F = 95°C; Rdt = 72%; t.r. = 24 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14,9; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,36 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7,0 Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$ ), 2,54 (d,  $^4J_{\text{PH}}$  = 2,6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,14 (quint,  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}}$  = 7,0 Hz, 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$ ), 5,49 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}}$  = 3158–3452,  $\nu_{\text{CN}}$  = 2210,  $\nu_{\text{P=O}}$  = 1278; MS: m/z (%): 274 ( $\text{M}^+$ , 55), 246 (20), 217 (100), 199 (47), 136 (23), 60(15).

**4b:** F = 112°C; Rdt = 67%; t.r. = 36 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15,2; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,14–1,28 (m, 9H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$  et

$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—C=O}$ ), 2,39 (d,  $^4J_{\text{PH}} = 2,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,00–4,81 (m, 8H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$  et  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—C}$ ), 5,74 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3356\text{--}3496$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1275$ ,  $\nu_{\text{C=O}} = 1665$ .

**4c:** F = 160°C; Rdt = 62%; t.r. = 48 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15,2$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,34$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$ ), 2,47 (d,  $^4J_{\text{PH}} = 2,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,11 (quint,  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 5,9$  Hz, 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$ ), 5,70 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,32 (s large, 2H,  $\text{C(O)NH}_2$ ); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3230\text{--}3475$ ,  $\nu_{\text{C=O}} = 1643$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1254$ .

**4d:** F = 107°C; Rdt = 75%; t.r. = 24 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11,9$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,46$  (d,  $^4J_{\text{PH}} = 2,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,72 (d,  $^3J_{\text{PH}} = 11,4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{—O—P}$ ), 5,20 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3161\text{--}3350$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2206$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1260$ ; MS: m/z (%): 246 ( $\text{M}^+$ , 65), 152 (38), 111 (39), 95 (100), 69 (34), 53 (24).

**4e:** F = 165°C; Rdt = 67%; t.r. = 36 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 17,0$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1,36$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—C}$ ), 2,54 (d,  $^4J_{\text{PH}} = 2,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,60 (d,  $^3J_{\text{PH}} = 11,7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{—O—P}$ ), 4,32 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—C}$ ), 8,04 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3380\text{--}3570$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1262$ ,  $\nu_{\text{C=O}} = 1710$ .

**4f:** Huile; Rdt = 48%; t.r. = 30 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12,7$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,36$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$ ), 4,14 (quint,  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 6,8$  Hz, 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$ ), 4,96 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,27 (d,  $^3J_{\text{PH}} = 15,1$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3358\text{--}3652$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2210$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1280$ .

**4g:** Huile; Rdt = 43%; t.r. = 36 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11,8$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,25\text{--}1,40$  (m, 9H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$  et  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—C=O}$ ), 4,11 (quint,  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 6,7$  Hz, 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—P}$ ), 4,30 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—C}$ ), 5,07 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,11 (d,  $^3J_{\text{PH}} = 16,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3356\text{--}3496$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1275$ ,  $\nu_{\text{C=O}} = 1665$ .

**4h:** F = 120°C; Rdt = 67%; t.r. = 24 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 31,8$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,32$  (d,  $^4J_{\text{PH}} = 1,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,17 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,28–7,65 (m, 10H, arom-H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) pour les phényles:  $\delta = 127,2, 128,3, 128,4, 128,5, 128,6, 128,7, 130,2, 130,6, 131,2, 131,4, 131,7, 131,8, 132,1, 132,2, 133,5, 134,8$ ; IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3360\text{--}3457$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2210$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1272$ ; MS:m/z (%): 338 ( $\text{M}^+$ , 58), 267 (66), 207 (48), 191 (21), 73 (100), 54' (26).

**4i:** F = 145°C; Rdt = 64%; t.r. = 36 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32,1$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,34$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6,9$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$ ), 2,53 (d,  $^4J_{\text{PH}} = 1,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,03 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 4H,  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—C}$ ), 5,95 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,31–7,85 (m, 10H, arom-H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) pour les phényles:  $\delta = 128,3, 128,4, 128,6, 128,8, 130,6, 131,2,$

131,3, 131,5, 131,7, 131,9, 132,06, 132,12, 132,16, 132,4, 132,5, 133,1; IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3316\text{--}3416$ ,  $\nu_{\text{C=O}} = 1643$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1252$ .

**4j**: F = 195°C; Rdt = 80%; t.r. = 24 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 13,1$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,13$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2$ ), 3,94 (quint,  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 5,0$  Hz, 4H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 6,34 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,31–7,46 (m, 5H, arom-H); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3258\text{--}3510$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2210$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1270$ .

**4k**: F = 178°C; Rdt = 78%; t.r. = 36 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11,3$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,01$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 1,41 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 3,67–3,96 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 4,33 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7,3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 6,06 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,28–7,45 (m, 5H, arom-H); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3325\text{--}3498$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1273$ ,  $\nu_{\text{C=O}} = 1670$ ; MS: m/z (%): 383 ( $\text{M}^+$ , 68), 235 (74), 210 (48), 152 (55), 95 (100), 69 (30).

**4l**: F = 185°C; Rdt = 77%; t.r. = 48 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 19,3$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,01$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 3,69–3,90 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--P}$ ), 6,48 (s large, 4H,  $\text{NH}_2$  et  $\text{C(O)NH}_2$ ), 7,28–7,45 (m, 5H, arom-H); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3235\text{--}3497$ ,  $\nu_{\text{C=O}} = 1670$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1270$ .

**4m**: F = 185°C; Rdt = 79%; t.r. = 24 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 16,1$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3,58$  (d,  $^3J_{\text{PH}} = 11,4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{--O--P}$ ), 6,32 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7,35–7,45 (m, 5H, arom-H); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3165\text{--}3430$ ,  $\nu_{\text{CN}} = 2211$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1279$ .

**4n**: F = 163°C; Rdt = 75%; t.r. = 36 h; RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 15,7$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1,31$  (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 3,67 (d,  $^3J_{\text{PH}} = 11,4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{--O--P}$ ), 4,41 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7,3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O--C}$ ), 5,80 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,26–7,39 (m, 5H, arom-H); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3325\text{--}3378$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1270$ ,  $\nu_{\text{C=O}} = 1725$ .

## REFERENCES

- [1] K. Gewald, E. Schinke, and H. Bottcher, *Chem. Ber.*, **99**, 94 (1966).
- [2] K. Gewald, *Sert. Heterocycl. Chem.*, **6**, 121 (1982).
- [3] D. M. Barnes, A. R. Haight, T. Hameury, M. A. McLaughlin, J. Mei, J. S. Tedrow, and J. D. R. Toma, *Tetrahedron*, **62**, 11311 (2006).
- [4] G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, and P. J. Scammells, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 2358 (2006).
- [5] G. M. Castanedo and D. P. Sutherland, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7181 (2001).
- [6] I. L. Pinto, R. L. Jarvest, and H. T. Serafinowska, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1597 (2000).
- [7] M. Guschow, L. Kuschner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Loser, N. Koglin, and K. Eger, *J. Med. Chem.*, **42**, 5437 (1999).
- [8] R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, and N. D. Sonawane, *J. Heterocyclic Chem.*, **36**, 333 (1999).



- [9] R. P. Kreher, *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl, Stuttgart, Germany 1994), Chap. 1, pp. 220–242.
- [10] R. W. Sabnis and D. W. Rangnekar, *J. Heterocyclic Chem.* **29**, 1027 (1992).
- [11] V. J. Ram, H. K. Pandey, and A. J. Vlietinck, *J. Heterocyclic Chem.* **18**, 1277 (1981).
- [12] E. F. Elslager, P. Jacob, and L. M. Werbel, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 775 (1972).
- [13] W. O. Foye, J. Mickles, and G. M. Boyce, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1348 (1970).
- [14] C. E. Stephens, T. M. Felder, J. W. Sowell, G. Andrei, J. Balzarini, R. Snoeck, and E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1123 (2001).
- [15] T. R. Webb, N. Melman, J. X. Lvovskiy, and K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 31 (2000).
- [16] M. Guetschow and U. Neumann, *J. Med. Chem.*, **41**, 1729 (1998).
- [17] P. Nussbaumer, G. Petranyi, and A. Stutz, *J. Med. Chem.*, **34**, 65 (1991).
- [18] J. K. Chakrabarti, L. Horsman, J. M. Hotten, I. A. Pullar, D. E. Tupper, and F. C. Wright, *J. Med. Chem.*, **23**, 878 (1980).
- [19] N. Said, S. Touil, and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **178**, 1891 (2003).
- [20] L. Ben Gaid, S. Touil, and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **181**, 601 (2006).
- [21] H. Zantour, S. Touil, and M. Ben Messaouda, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **4**, 1451 (2002).
- [22] S. Touil and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **178**, 353 (2003).
- [23] Z. Hassen, A. Ben Akacha, and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **178**, 2241 (2003).
- [24] A. Ben Akacha, S. Barkallah, M. Ben Slimane, and B. Baccar, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **77**, 181 (1993).