

SYNTHESE D'AMINOPYRAZOLES N-PHOSPHONATES

Dhiab JABLI ^a, Khaireddine DRIDI ^{a,b}, Mohamed Lotfi EFRIT ^{a*}

^a Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie

Faculté des Sciences de Tunis, Université de Tunis El Manar, Campus Universitaire, 2092 El Manar, Tunis, Tunisie

^b Department of Chemistry, Faculty of Sciences and Arts at Al Rass, Qassim University, 53, Kingdom of Saudi Arabia

(Reçu le 29 Janvier 2014, accepté le 26 Avril 2014)

RESUME: Une synthèse originale d'aminopyrazoles phosphonaté est décrite dans ce travail. Elle utilise comme substrat de base le malononitrile, un orthoester et une phosphonohydrazine. Le mécanisme de la réaction est discutée.

Mots clés: Ester d'acide phosphorohydrazidique, O, O-diphényl ester de l'acide thiophosphorohydrazidique, ylidènes, 5-aminopyrazole.

ABSTRACT: The synthesis of series of N-phosphorylated 5-aminopyrazole derivatives is described in this work. The reaction involves malononitrile, an orthoester and a phosphonohydrazine. The reaction mechanism was discussed.

Key words: phosphorohydrazidic acid diethyl ester, thiophosphorohydrazidic acid O, O-diphenyl ester, ylidenes, 5-aminopyrazole,

INTRODUCTION:

Depuis la découverte du premier pyrazole et ses dérivés par Knorr et Coll. en 1883 [1,2], de nombreux pyrazoles diversement substitués ont été synthétisés [3-10]. Ces hétérocycles sont très recherchés à cause de leurs activités inhibitrices de l'ADH [11,12], antibactériennes [13] et antifongiques [14-15]. Ils constituent également des ligands organiques appropriés pour la complexation de certains métaux [16].

Dans le cadre de nos travaux sur la synthèse d'hétérocycles à cinq et six chaînons [17-20], nous sommes intéressés à la réactivité des phosphonohydrazines vis-à-vis des nitriles α , β éthyléniques. Plusieurs travaux traitant de l'addition des hydrazines phosphites sur les oléfines sont décrits dans la littérature. Pudovic et Coll. ont été les premiers à étudier ce type de réaction [21,22]. Il s'agit d'une addition-1,4 catalysée par un alcoolate de sodium. Cette méthode a été bien exploitée dans notre laboratoire pour la préparation des phosphonates fonctionnalisés et leur utilisation en tant que substrats de départ pour accéder à des phosphonopyridazines doublements fonctionnalisés [23-26]. Dans le même axe de recherche, nous nous proposons de synthétiser dans ce travail une série de 5-aminopyrazoles N-phosphonaté, par action de O, O-diphényl ester de l'acide thiophosphorohydrazidique **1a** et d'ester diéthylique de l'acide phosphorohydrazidique **1b** sur les ylidènes **2**, (Schéma 1).

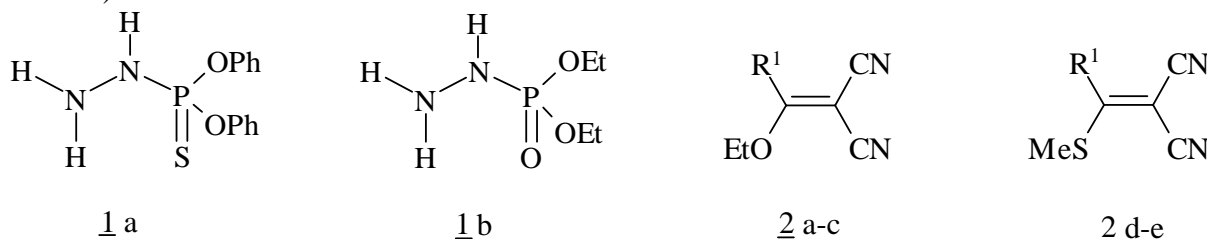


Schéma 1: Structures des substrats de base

* Auteur correspondant : medlotfi.efrit@gmail.com

RESULTATS ET DISCUSSION

Les schémas suivants décrivent la synthèse empruntée à la littérature [27-32] des deux types de nitriles α, β insaturés **2**.

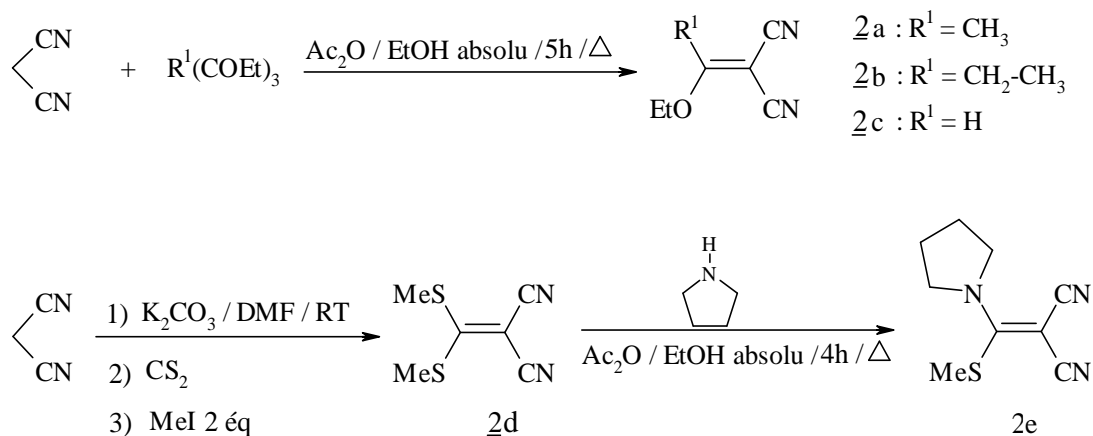


Schéma 2: Synthèse des ylidènes **2**

Les substrats de base de ce travail ainsi préparés, nous les avons soumis à l'action de l'hydrazine phosphonaté **1**. Les produits obtenus avec de bons rendements, sont respectivement des 5-amino-4-cyano-3-alkyl-pyrazolyl-1N-phosphonates d'alkyles **3** et des 5-amino-4-cyano-3-alkyl-pyrazolyl-1N-thiophosphonates de phényle **4**. Ces produits résultent d'une première attaque exclusive par le doublet du motif NH_2 sur le carbone éthylénique en β du motif -CN , suivie d'une cyclisation intramoléculaire.

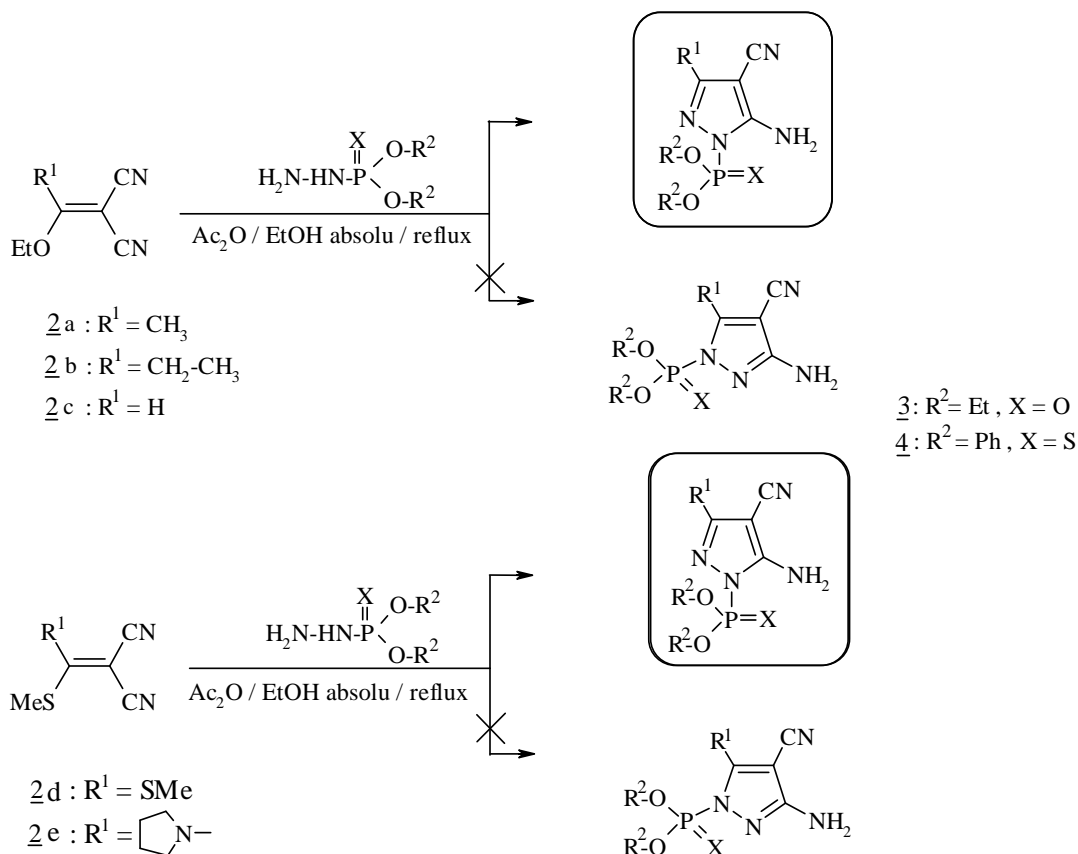
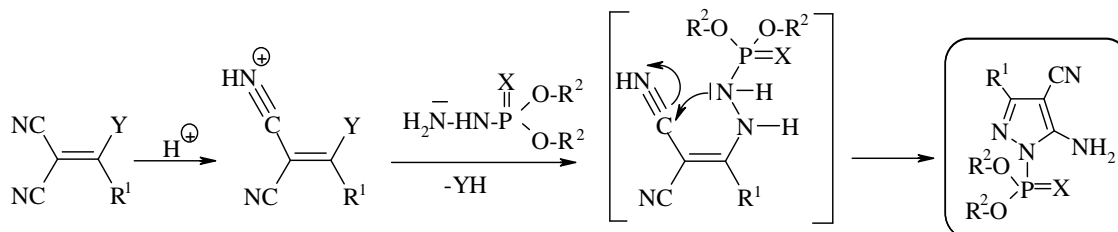


Schéma 3: Synthèses des pyrazoles **3** et **4**

Le mécanisme général probable est le suivant:



Y = OEt, SMe

Schéma 4: Mécanisme de formation du cycle pyrazolique

ETUDE SPECTROSCOPIQUE:

1- Spectroscopie IR:

Sur les spectres IR des aminopyrazoles **3** et **4**, on remarque essentiellement l'apparition de la bande relative au vibreur $\text{C}\equiv\text{N}$ vers 2240 cm^{-1} et l'apparition d'une nouvelle absorption vers 1600 cm^{-1} attribuable au vibreur $\text{C}=\text{N}$. Les bandes de vibration de valence du motif -NH_2 se situent vers 3435 cm^{-1} et 3355 cm^{-1} . Les bandes relatives aux vibreurs -P=O et $\text{-C}\equiv\text{N}$ gardent pratiquement leurs positions vers 1249 cm^{-1} et 2230 cm^{-1} respectivement.

2- Spectroscopie de RMN du proton:

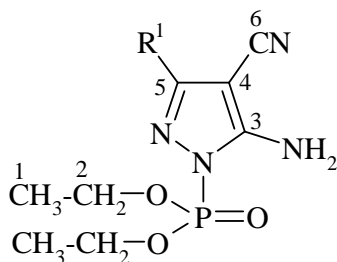
La RMN du proton confirme bien les structures des pyrazoles synthésés. Sur les spectres, on observe un signal attribuable aux protons du motif $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$ résonnant sous la forme d'un quadruplet vers 3,75 ppm avec une constante de couplage $^3J_{\text{HH}}$ de l'ordre de 7,15 Hz dans les composés **3**. Les trois protons du motif $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$ résonnent sous la forme d'un triplet vers 1,15 ppm avec une constante de couplage $^3J_{\text{HH}}$ de l'ordre de 7,15 Hz. Les protons du motif -CH_3 et -S-CH_3 sur les cycles pyrazoliques des composés (**3a**, **4a**) et (**3e**, **4e**) résonnent sous la forme d'un singulet vers 2,3 ppm et 3,1 ppm respectivement. Le proton du motif -CH du cycle pyrazolique des composés **3c** et **4c** résonne sous la forme d'un singulet vers 6,1 ppm. Les protons mobiles NH_2 résonnent vers 6,7 ppm et disparaissent par deutération. On note l'absence de tout dédoublement de signaux ce qui est en faveur de la présence d'un seul isomère.

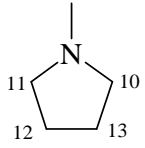
3- Spectroscopie de RMN du ^{13}C :

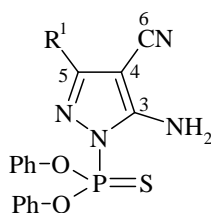
En RMN ^{13}C , on remarque pour les composés **3** et **4** l'apparition d'un seul signal relatif au carbone de la fonction nitrile -CN vers 116 ppm et l'apparition de trois signaux vers 155, 148 et 78 ppm attribuables aux carbones des motifs $\text{-C}=\text{N}$ et $\text{-C}=\text{C}$ du cycle pyrazolique. La constante de couplage $^2J_{\text{CP}}$ varie de 23 Hz à 25 Hz.

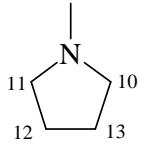
Les tableaux I et II regroupent les données spectroscopiques de RMN ^{13}C des différents composés **3** et **4** synthésés.

TABLEAUX I et II : RMN ^{13}C : δ en ppm ($J_{\text{C,P}}$ en Hz) pour les composés **3** et **4**



R ¹	=	⁷ CH ₃	⁹ CH ₂ - ⁸ CH ₃	H		¹⁴ SCH ₃
C ₁		11,56	10,13	12,03	11,29	14,26
C ₂		16,01(23,1)	17,85(24,8)	17,16	16,41(25,1)	18,73
C ₃		154,72(12,8)	156,72(14,6)	153,79(9,2)	151,83(17,1)	154,28(16,3)
C ₄		75,87(6,2)	76,74(8,1)	79,64(2,5)	77,12(10,3)	82,90(9,7)
C ₅		147,64(2,7)	140,32(3,2)	142,34(2,1)	145,72(4,1)	148,67(3,9)
C ₆		115,42	116,86	118,16	118,63	113,81
C ₇		61,79	-	-	-	-
C ₈		-	10,13	-	-	-
C ₉		-	17,85	-	-	-
C ₁₀		-	-	-	60,22	-
C ₁₁		-	-	-	60,22	-
C ₁₂		-	-	-	25,34	-
C ₁₃		-	-	-	25,34	-
C ₁₄		-	-	-	-	25,05



R ¹	=	⁷ CH ₃	⁹ CH ₂ - ⁸ CH ₃	H		¹⁴ SCH ₃
C ₁		-	-	-	-	-
C ₂		-	-	-	-	-
C ₃		157,27(11,6)	153,18(12,1)	154,14(6,5)	150,70(14,7)	151,34(13,2)
C ₄		74,57(4,3)	76,06(5,1)	78,23(2,4)	80,08(5,7)	78,23(4,6)
C ₅		148,05(2,3)	142,23(2,7)	147,12(2,1)	142,40(3,5)	146,11(3,7)
C ₆		115,20	117,51	116,63	117,03	119,03
C ₇		11,42	-	-	-	-
C ₈		-	11,28	-	-	-
C ₉		-	18,13	-	-	-
C ₁₀		-	-	-	54,09	-
C ₁₁		-	-	-	54,09	-
C ₁₂		-	-	-	18,54	-
C ₁₃		-	-	-	18,54	-
C ₁₄		-	-	-	-	24,45
C _{arom}		139-142	141-144	140-143	142-145	138-141

4- Spectroscopie de RMN ^{31}P :

En passant des hydrazines phosphonatéés **1** aux pyrazoles phosphonatéés **3** ou **4**, le déplacement chimique δ ^{31}P subit, en RMN ^{31}P , un glissement vers les champs faibles. Ce résultat peut être attribué au fait que le phosphore se situe dans le cône de déblindage du cycle pyrazolique d'une part, et par la liaison hydrogène qui s'établit entre la double liaison du phosphore P=O ou P=S et l'amine primaire d'autre part.

TABLEAU III: RMN ^{31}P : δ en ppm pour les composés **3** et **4**

	3a	3b	3c	3d	3e
^{31}P	-1,34	2,63	-0,28	-1,12	-0,16

	4a	4b	4c	4d	4e
^{31}P	49,78	51,13	54,40	61,63	53,39

5- Spectrométrie de masse:

Les données de spectrométrie de masse (LC-MS-MS) en mode impact électronique des pyrazoles phosphonatéés montrent la présence des pics moléculaires M^+ qui sont conformes aux formules brutes. Le pic le plus intense (pic de base) correspond aux fragments $(\text{O}=\text{P}(\text{OEt})_2)^+$ et $(\text{S}=\text{P}(\text{OPh})_2)^+$ avec $m/z = 137$ et 248 . D'autres pics d'intensités moyennes relatifs aux différents fragments du cycle pyrazolique sont présents.

PARTIE EXPERIMENTALE:

1- Appareillage:

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil NICOLET IR 200 (FT-IR). Les spectres de RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P ont été enregistrés en solution dans le DMSO deutéré sur un spectromètre Brüker AC300. Le TMS est utilisé comme référence interne pour le proton, le carbone 13 et le H_3PO_4 comme référence externe pour le ^{31}P . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes: s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet et m: multiplicité. Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil LC-MS-MS en mode impact électronique sur un appareil (PERKIN ELMER 2000 Analyseur Carbone, Soufre). Les pics sont donnés en valeurs m/z avec leurs abondances relatives. Les points de fusion ont été déterminés par la méthode des capillaires avec un appareil Büchi. L'évolution et la fin de la réaction ont été contrôlées par chromatographie sur couche mince. Les produits **1a** et **1b** ont été préparés respectivement selon les modes opératoires [33] et [34].

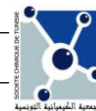
2- Mode opératoire

2.1 Synthèse des Ester diéthylique de l'acide (5-amino-4-cyano-3-alkyl-pyrazol-1-yl)-phosphoniques **3a-e**:

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde rempli de CaCl_2 , on place 0,01 mol de **2**, 0,01 mol ester diéthylique de l'acide phosphonohydrazidique **1b**, quelques gouttes d'acide acétique glaciale dans 30 ml d'éthanol absolu. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant 7h environ. Après refroidissement, on évapore le solvant. Le résidu obtenu, un liquide jaunâtre est traité par l'éther de pétrole jusqu'à obtention d'un solide qui est recristallisé dans l'éthanol.

3a: Ester diéthylique de l'acide (5-amino-4-cyano-3-méthyl-pyrazol-1-yl)-phospho-nique.

F = 124 °C. Rdt = 78 %. IR : $\nu_{\text{NH}_2} = 3345\text{--}3451 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CN}} = 2220 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1654 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1584$; $\nu_{\text{P-O-C}} = 1058$; $\nu_{\text{P=O}} = 1249 \text{ cm}^{-1}$. RMN ^{31}P (121,5 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -1.34$ ppm. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,12 (s large, 2H, NH_2); 4,13 (q, 4H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,15 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O}$); 2,27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,18 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7,15 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--O}$). LC/MS-MS (ES $^-$, 1.34e8): calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{P}$: (258,22). ([M-H] $^-$); trouvée: 257,12. Calculée par A.E $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$ (258,22): C, 41,86; H, 5,86; N, 21,70. Trouvée: C, 41,94; H, 5,59; N, 21,79.



3b: Ester diéthylique de l'acide (5-amino-4-cyano-3-éthyl-pyrazol-1-yl)-phosphonique.

F = 131 °C. Rdt = 76 %. IR : ν_{NH_2} = 3315–3414 cm^{-1} ; ν_{CN} = 2217 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1647 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1593; $\nu_{\text{P-O-C}}$ = 1108; $\nu_{\text{P=O}}$ = 1276 cm^{-1} . RMN ^{31}P (125,5 MHz, DMSO. d_6): δ = -2,63 ppm. RMN ^1H (300 MHz, DMSO. d_6): δ 7,43 (s large, 2H, NH $_2$); 4,26 (q, 4H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,15$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -O); 3,89 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -); 1,19 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,15$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -O); 0,87 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -). LC/MS-MS (ES $^-$, 1.34e8): calculée pour C $_{27}$ H $_{23}$ N $_4$ O $_2$ P: (272,246). ([M-H] $^-$); trouvée: 271,162. Calculée par A.E C $_{10}$ H $_{17}$ N $_4$ O $_3$ P (272,246): C, 44,11; H, 6,29; N, 20,58. Trouvée: C, 44,30; H, 6,33; N, 20,77.

3c: Ester diéthylique de l'acide (5-amino-4-cyano-pyrazol-1-yl)-phosphonique.

F = 155 °C. Rdt = 64 %. IR : ν_{NH_2} = 3332–3427 cm^{-1} ; ν_{CN} = 2223 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1621 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1543; $\nu_{\text{P-O-C}}$ = 1063; $\nu_{\text{P=O}}$ = 1189 cm^{-1} . RMN ^{31}P (121,5 MHz, DMSO. d_6): δ = -0,28 ppm. RMN ^1H (300 MHz, DMSO. d_6): δ 7,62 (s large, 2H, NH $_2$); 6,32 (s, 1H); 4,34 (q, 4H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,15$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -O); 1,21 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,15$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -O). LC/MS-MS (ES $^-$, 1.34e8): calculée pour C $_{27}$ H $_{23}$ N $_4$ O $_2$ P: (244,194). ([M-H] $^-$); trouvée: 243,131. Calculée par A.E C $_8$ H $_{13}$ N $_4$ O $_3$ P (244,194): C, 39,35; H, 5,37; N, 22,95. Trouvée: C, 39,44; H, 5,43; N, 23,09.

3d: Ester diéthylique de l'acide (5-amino-4-cyano-3-pyrrolidin-1-yl-pyrazol-1-yl)-phosphonique.

F = 183 °C. Rdt = 69 %. IR : ν_{NH_2} = 3338–3442 cm^{-1} ; ν_{CN} = 2226 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1654 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1584; $\nu_{\text{P-O-C}}$ = 1081; $\nu_{\text{P=O}}$ = 1232 cm^{-1} . RMN ^{31}P (121,5 MHz, DMSO. d_6): δ = -1,12 ppm. RMN ^1H (300 MHz, DMSO. d_6): δ 6,84 (s large, 2H, NH $_2$); 4,07 (q, 4H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,15$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -O); 3,40 (m, 4H); 2,03 (m, 4H); 0,93 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,15$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -O). LC/MS-MS (ES $^-$, 1.34e8): calculée pour C $_{27}$ H $_{23}$ N $_4$ O $_2$ P: (313,30). ([M-H] $^-$); trouvée: 312,23. Calculée par A.E C $_{12}$ H $_{20}$ N $_5$ O $_3$ P (313,30): C, 46,00; H, 6,43; N, 22,36. Trouvée: C, 46,09; H, 6,52; N, 22,45.

3e: Ester diéthylique de l'acide (5-amino-4-cyano-3-méthylsulfanyl-pyrazol-1-yl)-phosphonique.

F = 149 °C. Rdt = 80 %. IR : ν_{NH_2} = 3326–3440 cm^{-1} ; ν_{CN} = 2220 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1654 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1584; $\nu_{\text{P-O-C}}$ = 1037; $\nu_{\text{P=O}}$ = 1209 cm^{-1} . RMN ^{31}P (121,5 MHz, DMSO. d_6): δ = -0,16 ppm. RMN ^1H (300 MHz, DMSO. d_6): δ 7,09 (s large, 2H, NH $_2$); 4,16 (q, 4H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,15$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -O); 3,08 (s, 3H, -S-CH $_3$); 1,26 (t, 6H, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,15$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -O). LC/MS-MS (ES $^-$, 1.34e8): calculée pour C $_{27}$ H $_{23}$ N $_4$ O $_2$ P: (290,29). ([M-H] $^-$); trouvée: 289,21. Calculée par A.E C $_9$ H $_{15}$ N $_4$ O $_3$ PS (290,29): C, 37,23; H, 5,21; N, 19,30. Trouvée: C, 37,32; H, 5,36; N, 19,42.

2.2 Synthèse des O,O-diphényl ester de l'acide (5-amino-4-cyano-3-alkyl-pyrazol-1-yl)-phosphonothioiques 4a-e:

Même mode opératoire que pour les produits **3**, seul le temps de réaction (TR) change (9h).

4a: O,O-diphényl ester de l'acide (5-amino-4-cyano-3-méthyl-pyrazol-1-yl)- phosphono-thioique

F = 206 °C. Rdt = 78 %. IR : ν_{NH_2} = 3317–3421; $\nu_{\text{C=N}}$ = 2238; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1618; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1523; $\nu_{\text{P=S}}$ = 1197 cm^{-1} . RMN ^{31}P (121,5 MHz, DMSO. d_6): δ = 49,78 ppm. RMN ^1H (300 MHz, DMSO. d_6): δ 7,36–7,08 (m, 10H), 7,71 (s large; 2H; NH $_2$); 2,84 (s, 3H, -CH $_3$). LC/MS-MS (ES $^-$, 1.34e8): calculée pour C $_{17}$ H $_{15}$ N $_4$ O $_2$ PS: (370,37). ([M-H] $^-$); trouvée: 369,403. Calculée par A.E C $_{17}$ H $_{15}$ N $_4$ O $_2$ PS (370,37): C, 55,13; H, 4,08; N, 15,13. Trouvée: C, 55,27; H, 4,22; N, 15,26.

4b: O,O-diphényl ester de l'acide (5-amino-4-cyano-3-éthyl-pyrazol-1-yl)-phosphono-thioique

F = 215 °C. Rdt = 76 %. IR : ν_{NH_2} = 3350–3434; $\nu_{\text{C=N}}$ = 2232; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1647; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1524; $\nu_{\text{P=S}}$ = 1213 cm^{-1} . RMN ^{31}P (121,5 MHz, DMSO. d_6): δ = 51,13. RMN ^1H (300 MHz, DMSO. d_6): δ 7,24–7,03 (m, 10H), 7,38 (s large, 2H, NH $_2$); 4,23 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -); 1,12 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, CH $_3$ -CH $_2$ -). LC/MS-MS (ES $^-$, 1.34e8): calculée pour C $_{18}$ H $_{17}$ N $_4$ O $_2$ PS: (384,396). ([M-H] $^-$); trouvée: 383,381. Calculée par A.E C $_{18}$ H $_{17}$ N $_4$ O $_2$ PS (384,396): C, 56,24; H, 4,46; N, 14,58. Trouvée: C, 56,37; H, 4,59; N, 14,67.

4c: O,O-diphényl ester de l'acide (5-amino-4-cyano-pyrazol-1-yl)-phosphonothioique

F = 185 °C. Rdt = 64 %. IR : ν_{NH_2} = 3315–3431; $\nu_{\text{C=N}}$ = 2229; $\nu_{\text{C=N}}$ = 1623; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1567; $\nu_{\text{P=S}}$ = 1147 cm^{-1} . RMN ^{31}P (121,5 MHz, DMSO. d_6): δ = 54,40 ppm. RMN ^1H (300 MHz, DMSO. d_6): δ 7,19–7,07 (m, 10H); 7,65 (s large, 2H, NH $_2$); 6,54 (s, 1H). LC/MS-MS (ES $^-$, 1.34e8): calculée pour C $_{16}$ H $_{13}$ N $_4$ O $_2$ PS: (356,344). ([M-H] $^-$); trouvée: 355,332. Calculée par A.E C $_{16}$ H $_{13}$ N $_4$ O $_2$ PS (356,344): C, 53,93; H, 3,68; N, 15,73. Trouvée: C, 54,08; H, 3,84; N, 15,77.

4d: O,O-diphényl ester de l'acide (5-amino-4-cyano-3-pyrrolidin-1-yl-pyrazol-1-yl)- phosphonothioique

F = 206 °C. Rdt = 69 %. IR : ν_{NH_2} = 3332–3441; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2236; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1634; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 1558; $\nu_{\text{P}=\text{S}}$ = 1186 cm^{-1} . RMN ^{31}P (121,5 MHz, DMSO- d_6): δ = 61,63 ppm. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,23–7,09 (m, 10H); 7,52 (s large, 2H, NH₂); 4,25 (m, 4H); 2,17 (m, 4H). LC/MS-MS (ES⁻, 1.34e8): calculée pour C₂₀H₂₀N₅O₂PS: (425,45). ([M-H]⁻); trouvée: 424,510. Calculée par A.E C₂₀H₂₀N₅O₂PS (425,45): C, 56,46; H, 4,74; N, 16,46. Trouvée: C, 56,54; H, 4,67; N, 16,53.

4e: O,O-diphényl ester de l'acide (5-amino-4-cyano-3-méthylsulfanyl-pyrazol-1-yl)- phosphonothioïque

F = 199 °C. Rdt = 80 %. IR : ν_{NH_2} = 3345–3451; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2224; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ = 1651; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 1554; $\nu_{\text{P}=\text{S}}$ = 1211 cm^{-1} . RMN ^{31}P (121,5 MHz, DMSO- d_6): δ = 53,39. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,39–7,11 (m, 10H); 8,13 (s large, 2H, NH₂); 3,86 (s, 3H). LC/MS-MS (ES⁻, 1.34e8): calculée pour C₁₇H₁₅N₄O₃PS₂: (402,44). ([M-H]⁻); trouvée: 401,37. Calculée par A.E C₁₇H₁₅N₄O₃PS₂ (402,44): C, 50,73; H, 3,76; N, 13,92. Trouvée: C, 50,82; H, 3,87; N, 14,07.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

- [1] G. L. Jenkins, W. H. Harting, *The chemistry of organic medicinal products*, 3rd ed. John Wiley, Sons, Inc, New York, 1949.
- [2] I. L. Finar, *Organic chemistry 5th ed. Longman-USA*, 1975.
- [3] S. Manai, M. Boukraa, A. Ben Akacha, M. L. Efrat, TRAMECH-6, Hammamet-Tunisie, Abst p. PC9, (5-7 Novembre), 2009.
- [4] G. Daidone, D. Raffa, F. Plescia, B. Maggio, A. Roccaro. Synthesis of pyrazole-4- carbohydrazide derivatives of pharmaceutical interest, *ARKIVOC* 2002, XI, 227.
- [5] E. Biseniks, J. Uldrikis, G. Dubers, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2004, 40, 7.
- [6] J. Barluenga, J. Santamaria, M. Tomas, *Chem. Rev.*, 2004, 104, 2259.
- [7] G. Min, E. Cline, L. Yang, *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 5797.
- [8] Y. Ju, R. S. Varma, *J. Org. Chem.*, 2006, 71(1), 135.
- [9] K. M. Bormasheva, O. N. Nechaeva, I. K. Moiseev, *J. Org. Chem. Russ.*, 2008, 44(12), 1760.
- [10] L. Wu, M. Shi, *J. Org. Chem.*, 2010, 75(7), 2296.
- [11] M. Hajzych, A. Rykowski, J. Wierzchowski, *Molecules*, 2005, 10, 1298.
- [12] L. A. Lebrun, B. V. Plapp, *Biochemistry*, 2004, 38(38), 12387.
- [13] A. Tanitame, Y. Oyamada, K. Ofuji, M. Fujimoto, N. Iwai, Y. Hiyama, K. Suzuki, H. Ito, H. Terauchi, M. Kawasaki, K. Nagai, M. Wachi, J. Yamagishi, *J. Med. Chem.*, 2004, 47(14), 3693.
- [14] A. M. Youssef, E. G. Neeland, E. B. Villanueva, M. S. White, I.M. El-Ashmawy, B. Patrick, A. Klegeris, A. S. Abd-El-Aziz, *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 5685.
- [15] J. R. Goodell, F. Puig-Basagoiti, B. Forshey, P. Shi, D. Ferguson, *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 2127.
- [16] a- R. Mukherjee, *Coord. Chem. Reviews*, 2000, 203(1), 151.
b- J. Klingele, S. Dechert, F. Meyer, *Coord. Chem. Reviews*, 2009, 253(21-22), 2698.
- [17] A. Ben Akacha, N. Ayed, B. Baccar, C. Charrier, *Phosphorus Sulfur*, 1988, 40, 63.
- [18] A. Ben Akacha, N. Ayed, B. Baccar, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 1991, 55, 205.
- [19] A. Ben Akacha, M. Boukraa, S. Barkallah, M. T. Boisdon, H. Zantour, B. Baccar, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 1995, 102, 1.
- [20] Z. Hassen, A. Ben Akacha, B. Hajjem, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 2003, 178, 2349.
- [21] a- A. N. Pudovic, B. A. Arbuzov, *Doklay, A kad. Nauk SSSR*, 1950, 73, 327.
b- A. N. Pudovic, B. A. Arbuzov, *Zh. Obshch. Khim.*, 1951, 21, 382.
- [22] A. N. Pudovic, I.V. Konovalova, *Synthesis*, 1979, 81.
- [23] S. Touil, H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the related elements*, 1998, 134/135, 493.
- [24] H. Jiang, H. Jin, A. Abdokader, A. Lin, Y. Cheng, C. Zhu, Electronic Supplementary Information Catalyst-Controlled Switchable Phosphination of α -Diazoesters. *Electronic Supplementary Material (ESI) for Organic & Biomolecular Chemistry* 2013.
- [25] L. Ben Gaied, H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the related elements*, 2000, 165, 17.
- [26] L. Ben Gaied, H. Zantour, *Phosphorus, sulfur, Silicon and the related elements*, 2000, 157, 153.
- [27] M. I. Shandruk, N. I. Yanchuk, A.P. Grekov, *Zh. Obshch. Khim.*, 1973, 43(10), 2194.
- [28] R. Klement, K. O. Knollmüller, *Chem. Ber.*, 1960, 93, 1088.
- [29] A. Zwierzak, Organophosphorus Esters. XI. Part X; *Synthesis*, 1976, 305.
- [30] C. M. Moorhoff, *Synthesis*, 1997, (6), 685.
- [31] A. Barbero, C. Garcia, B. Gonales, F. Pulido, J. Rincon, *Synthesis*, 1997, (6), 628.
- [32] J. Zhuo, H. Wyler, *Molecules*, 1997, 2, M24.
- [33] H. Tolkmith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 2097.
- [34] A. Zwierzak, A. Sulewska, *Synthesis*, 1976, 835.