



## Synthèse de 2-amino-3-phosphonothiophènes

N. Said, S. Touil<sup>\*</sup>, H. Zantour

*Laboratoire de Synthèse Organique,  
Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, 1060 Tunis, Tunisie*

(Reçu le 16 Juin 2003, accepté le 30 Septembre 2003)

**RESUME:** La condensation d'une cétone aliphatique ou cyclique **1** avec le phosphonoacétonitrile **2**, conduit dans une première étape au phosphonoalkylidène **3**. La réaction de ce dernier avec le soufre, en milieu basique, conduit au 2-amino-3-phosphonothiophène **4**. Deux diastéréoisomères ont été obtenus dans certains cas.

Mots clés: phosphonoacétonitrile, phosphonoalkylidènes, 2-amino-3-phosphonothiophènes.

**ABSTRACT:** The reaction of aliphatic or cyclic ketones **1** with phosphonoacetonitriles **2** leads to phosphonoalkylidenes **3**. The reaction of compounds **2** with sulfur in basic conditions leads to the new 2-amino-3-phosphonothiophenes **4**. Two diastereomers are obtained in some cases.

Keywords: phosphonoacetonitriles, phosphonoalkylidenes, 2-amino-3-phosphonothiophenes.

### 1- INTRODUCTION

La synthèse des thiophènes phosphonylés connaît un grand essor depuis quelques années. L'intérêt des chimistes pour ces composés s'explique notamment à travers leurs applications comme intermédiaires de synthèse de diverses molécules biologiquement actives [1-6].

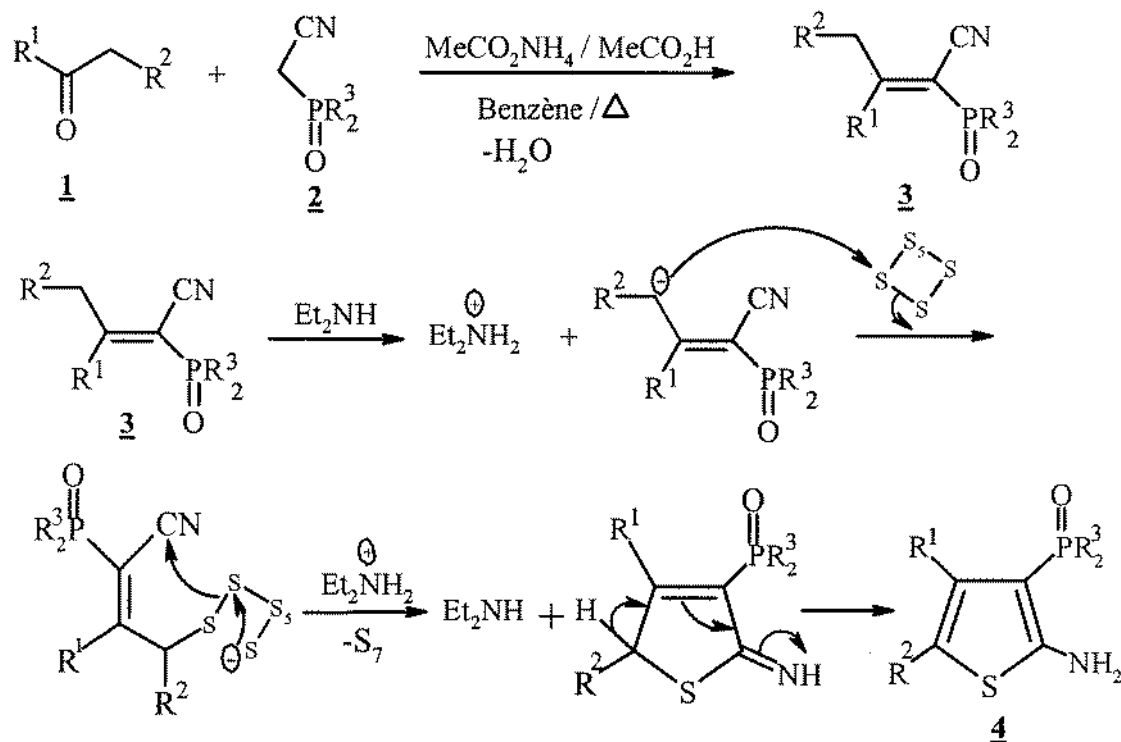
Dans le cadre de cette orientation, nous avons décrit récemment la synthèse de nouvelles familles d'aminophosphonothiophènes dont l'étape clé est une cyclocondensation de type Gewald [3, 7-11] entre une cétone  $\beta$ [12] ou  $\gamma$ [13, 14]- phosphonotée ou bien une  $\gamma$ ,  $\gamma'$ -diphosphonylcétone [15] avec un méthylènenitrile activé en présence de soufre. Dans toutes ces réactions le groupe phosphonyle est introduit au niveau de la cétone; il nous a paru donc intéressant dans ce travail d'étendre ce schéma synthétique à des phosphonoacétonitriles ce qui nous a permis d'accéder à des 2-amino-3-phosphonothiophènes non décrits dans la littérature. A notre connaissance, celle-ci est la première synthèse de Gewald utilisant des méthylènenitriles phosphonylés.

<sup>\*</sup> correspondant



## 2- RESULTATS ET DISCUSSION

La condensation mole à mole d'une cétone aliphatique ou cyclique **1** avec le phosphonoacétonitrile **2**, réalisée sous reflux de benzène, en présence de quantités catalytiques d'acétate d'ammonium et d'acide acétique, nous a permis d'isoler dans une première étape, l'alkylidène phosphonylé **3**. La réaction de ce dernier avec le soufre, conduite dans l'éthanol, à 50°C, en présence d'une quantité catalytique de diéthylamine nous a permis d'accéder aux 2-amino-3-phosphonothiophènes **4**. le rendement global de la réaction est de l'ordre de 80 % (Schéma 1).



	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>4c</b>	<b>4d</b>	<b>4e</b>	<b>4f</b>	<b>4g</b>
R <sup>1</sup>	Me	Me	Me	Me	Ph-CH <sub>2</sub>	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
R <sup>2</sup>	H	Me	Me	Ph	Ph	(EtO) <sub>2</sub> P=O	
R <sup>3</sup>	Ph	OEt	Ph	OEt	OEt	OEt	OEt
	<b>4h</b>	<b>4i</b>	<b>4j</b>	<b>4k</b>	<b>4l</b>	<b>4m</b>	<b>4n</b>
R <sup>1</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>						
R <sup>2</sup>							
R <sup>3</sup>	Ph	OEt	Ph	OEt	Ph	OEt	Ph

SCHEMA 1

La réaction s'avère générale et se produit avec une multitude de cétones diversement substituées, en l'occurrence, les cétones aliphatiques (**4a-f**) et cycliques (**4g-j**) et même les cétones hétérocycliques telles que les thianones (**4k-n**).



Il faut noter ici que dans le cas des cétones aliphatiques comportant le motif  $\text{CH}_2\text{-C(O)-CH}_3$  (cas des composés **4b-d**, **4f**), la cyclisation se fait exclusivement du côté du  $\text{CH}_2$ . Cette remarquable régiosélectivité est conforme à ce que nous avons déjà observé auparavant [12,13] et peut être attribuée au fait que la réaction se déroule sous contrôle thermodynamique (chauffage à  $50^\circ\text{C}$ , en présence d'une base faible, la diéthylamine) favorisant ainsi la formation du carbanion du côté du  $\text{CH}_2$ .

Il est à signaler aussi que les 2-amino-3-phosphonothiophènes présentant deux carbones asymétriques (**4k-n**) sont obtenus sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, comme le montrent les données de la RMN.

### 3- 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 certaines données de la littérature [12-15].

En RMN du  $^1\text{H}$  par exemple, la formation des aminophosphonothiophènes **4** se traduit par l'apparition d'un singulet large vers 6 ppm, correspondant aux protons du motif  $\text{NH}_2$ . On note aussi la présence de nouveaux signaux relatifs aux protons introduits par les phosphonoacétonitriles.

D'autre part, l'analyse des spectres de RMN du  $^{31}\text{P}$  des composés **4k-n** présentant deux carbones asymétriques, montre un dédoublement de signaux. Un tel dédoublement peut être attribué à la coexistence de deux diastéréoisomères. Nous désignerons par l'indice 1 le majoritaire et par l'indice 2 le minoritaire. Les proportions relatives de ces deux diastéréoisomères estimés à partir des spectres de RMN du  $^{31}\text{P}$  sont consignées dans le Tableau I.

TABLEAU I:  $\delta^{31}\text{P}$  en ppm et % des diastéréoisomères pour les composés **4**.

composé	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>4c</b>	<b>4d</b>	<b>4e</b>	<b>4f</b>	<b>4g</b>	<b>4h</b>	<b>4i</b>
$\delta^{31}\text{P}$	30,9	18,4	31,1	18,3	17,7	16,8	18,3	30,5	18,3
% dias.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
composé	<b>4j</b>	<b>4k<sub>1</sub></b>	<b>4k<sub>2</sub></b>	<b>4l<sub>1</sub></b>	<b>4l<sub>2</sub></b>	<b>4m<sub>1</sub></b>	<b>4m<sub>2</sub></b>	<b>4n<sub>1</sub></b>	<b>4n<sub>2</sub></b>
$\delta^{31}\text{P}$	30,7	17,5	17,5	30,1	30,2	17,4	17,3	30,3	30,1
% dias.	-	67	33	56	44	83	17	47	26

D'autres preuves de structure des composés **4** sont fournies par la RMN du  $^{13}\text{C}$  (Tableau II). Nous relevons, en effet, les signaux des divers types de carbones et en particulier ceux correspondant au cycle thiophénique.

TABLEAU II: RMN du  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  en ppm ( $J_{\text{CP}}$  en Hz) pour les composés **4**

				$\text{R}^3$ : $-\text{O}-\overset{5}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{6}{\text{C}}\text{H}_3$ , $\overset{5}{\text{C}}_6\text{H}_5$ .		$\text{R}^1$ : $-\overset{7}{\text{C}}\text{H}_3$ , $-\overset{7}{\text{C}}\text{H}_3$ , $-\overset{7}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{8}{\text{C}}_6\text{H}_5$ , $-\overset{7}{\text{C}}\text{H}_3$		$\text{R}^2$ : $-\overset{7}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{8}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{9}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{10}{\text{C}}\text{H}_2-$		$\text{R}^1$ : $-\overset{7}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{8}{\text{C}}\text{H}_2-\overset{11}{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ , $-\overset{9}{\text{C}}\text{H}-\overset{10}{\text{C}}\text{H}_2-$			
	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>4c</b>	<b>4d</b>	<b>4e</b>	<b>4f</b>	<b>4g</b>						
C <sub>1</sub>	166,8(9,6)	163,2(17,0)	162,8(8,8)	164,6(16,9)	165,2(16,9)	170,1(18,6)	163,9(18,8)						
C <sub>2</sub>	99,1(113,4)	98,5(194,4)	100,4(112,6)	99,9(194,4)	99,5(195,2)	99,5(198,9); 99,1(15,7)	96,8(195,7)						
C <sub>3</sub>	116,4(15,3)	115,7(19,5)	116,3(15,0)	120,8(19,3)	123,4(19,0)	148,6(15,2)	118,9(19,3)						
C <sub>4</sub>	136,0(15,6)	130,6(15,0)	130,1(15,0)	131,6(15,1)	133,7(15,3)	102,0(196,5); 101,8(16,0)	133,2(16,5)						
C <sub>5</sub>	126,0-134,4	61,3(4,4)	128,3-134,6	61,5(4,6)	61,3(4,8)	61,5(4,9)	61,2(4,7)						
C <sub>6</sub>	-	16,2(7,0)	-	16,6(6,8)	15,7(7,1)	16,8(7,3)	16,3(6,8)						
C <sub>7</sub>	16,0	12,2	12,1	14,3	33,3	14,8	25,2						
C <sub>8</sub>	-	-	-	-	123,2-140,8	-	22,6						
C <sub>9</sub>	-	-	-	-	-	-	23,4						
C <sub>10</sub>	-	12,8	14,1	126,6-134,2	132,2-140,8	-	24,1						
C <sub>11</sub>	-	-	-	-	-	-	-						
C <sub>12</sub>	-	-	-	-	-	-	-						
	<b>4h</b>	<b>4i</b>	<b>4j</b>	<b>4k</b>	<b>4l</b>	<b>4m</b>	<b>4n</b>						
C <sub>1</sub>	163,3(9,0)	164,0(17,8)	163,2(9,0)	163,9(16,9)	164,2(7,7)	164,3(16,9)	164,2(8,4)						
C <sub>2</sub>	98,9(113,4)	96,6(195,9)	98,8(113,8)	97,9(196,0)	98,8(112,4)	96,9(196,8)	98,8(112,6)						
C <sub>3</sub>	119,7(14,9)	119,5(18,8)	120,4(15,0)	118,0(18,1; <b>4k</b> <sub>1</sub> ) 120,6(18,2; <b>4k</b> <sub>2</sub> )	118,2(14,9; <b>4l</b> <sub>1</sub> ) 120,8(14,4; <b>4l</b> <sub>2</sub> )	118,1(19,0; <b>4m</b> <sub>1</sub> ) 120,3(18,3; <b>4m</b> <sub>2</sub> )	118,1(14,8; <b>4n</b> <sub>1</sub> ) 120,6(16,2; <b>4n</b> <sub>2</sub> )						
C <sub>4</sub>	132,7(15,7)	133,0(15,2)	132,4(15,9)	135,1(15,0; <b>4k</b> <sub>1</sub> ) 135,4(15,1; <b>4k</b> <sub>2</sub> )	136,1(14,8; <b>4l</b> <sub>1</sub> ) 136,3(14,2; <b>4l</b> <sub>2</sub> )	133,8(15,0; <b>4m</b> <sub>1</sub> ) 134,1(15,6; <b>4m</b> <sub>2</sub> )	132,0(15,0; <b>4n</b> <sub>1</sub> ) 132,2(14,8; <b>4n</b> <sub>2</sub> )						
C <sub>5</sub>	123,3-134,6	61,2(4,5)	127,8-134,8	65,1(6,1)	127,1-143,0	61,6(4,6)	128,9-145,3						
C <sub>6</sub>	-	16,3(6,9)	-	16,2(5,2)	-	16,2(5,1)	-						
C <sub>7</sub>	24,2	26,2	32,3	33,7( <b>4k</b> <sub>1</sub> ) 34,7( <b>4k</b> <sub>2</sub> )	34,7( <b>4l</b> <sub>1</sub> ) 35,4( <b>4l</b> <sub>2</sub> )	34,9( <b>4m</b> <sub>1</sub> ) 35,4( <b>4m</b> <sub>2</sub> )	35,9( <b>4n</b> <sub>1</sub> ) 36,1( <b>4n</b> <sub>2</sub> )						
C <sub>8</sub>	22,5	24,1	24,1	40,6( <b>4k</b> <sub>1</sub> ) 42,7( <b>4k</b> <sub>2</sub> )	40,0( <b>4l</b> <sub>1</sub> ) 42,8( <b>4l</b> <sub>2</sub> )	37,3( <b>4m</b> <sub>1</sub> ) 38,6( <b>4m</b> <sub>2</sub> )	36,6( <b>4n</b> <sub>1</sub> ) 38,8( <b>4n</b> <sub>2</sub> )						
C <sub>9</sub>	22,8	25,6	25,1	-	-	-	-						
C <sub>10</sub>	26,5	26,2	27,4	46,4( <b>4k</b> <sub>1</sub> ) 46,7( <b>4k</b> <sub>2</sub> )	45,8( <b>4l</b> <sub>1</sub> ) 46,8( <b>4l</b> <sub>2</sub> )	46,9( <b>4m</b> <sub>1</sub> ) 47,0( <b>4m</b> <sub>2</sub> )	41,3( <b>4n</b> <sub>1</sub> ) 44,5( <b>4n</b> <sub>2</sub> )						
C <sub>11</sub>	-	45,3	44,7	127,3-143,0	127,1-143,0	124,0-126,9	124,5-128,8						
C <sub>12</sub>	-	27,7	27,8	-	-	-	-						

#### 4- PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du  $^1\text{H}$ , du  $^{31}\text{P}$  et du  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en solution dans  $\text{CDCl}_3$  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. Pour la RMN du  $^1\text{H}$ , Les multiplicités des signaux sont indiquées par les abréviations suivantes: s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, qp: quintuplet, m: multiplet.

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.

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

##### 4-1 Synthèse des cétones 1

Les cétones 1 sont soit du commerce soit préparées par des méthodes empruntées à la littérature. La 2,6-diphényltétrahydro-4H-thiopyran-4-one et la 2,6-bis(2-thiényl)tétrahydro-4H-thiopyran-4-one ont été préparées selon la référence [16].

##### 4-2 Synthèse des phosphonoacétonitriles 2

Le phosphite  $(\text{RO})_3\text{P}$  ou le diphenylphosphinite d'éthyle ( $\text{Ph}_2\text{POEt}$ ) est chauffé, sous atmosphère d'azote, à une température inférieure d'environ  $10^\circ\text{C}$  à son point d'ébullition. On ajoute goutte à goutte, un équivalent de chloroacétonitrile. L'addition étant terminée, on porte le mélange à reflux du phosphite pendant 4 heures. Le phosphonate ainsi obtenu est purifié par distillation sous pression réduite (cas de  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-CN}$ ), ou par recristallisation dans l'éthanol (cas de  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-CN}$ ).

##### 4-3 Synthèse des phosphonoalkylidènes 3

A 0,1 mole de cétone 1 et 0,1 mole de phosphonoacétonitrile 2 dans 25 mL de benzène, on ajoute 1,5 g d'acétate d'ammonium et 2 mL d'acide acétique et on porte à reflux pendant 24 heures en distillant l'eau formée par l'intermédiaire d'un Dean Stark. Après refroidissement, on verse le mélange dans de l'eau et extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation du solvant le produit est purifié par distillation sous pression réduite ou par recristallisation dans le benzène.

##### 4-3 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  $50^\circ\text{C}$  pendant le 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 ( $2 \times 75\text{ mL}$ ), séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice en utilisant l'éther comme éluant.

**4a:** Huile; Rdt = 74%; t.r. = 36h; RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta = 1,47$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,31 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,39-7,85 (m, 11H, 2  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-P}$  et H cycle à 5); IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{NH}} = 3320\text{-}3465$ ,  $\nu_{\text{P=O}} = 1256$ ,  $\delta_{\text{NH}_2} = 1625$ .



**4b:** F°C= 120; Rdt = 74%; t.r.= 24h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 1,30 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,9 Hz, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 2,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,02 (qp, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 8,1 Hz, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 5,89 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3324-3474, ν<sub>P=O</sub> = 1258, δ<sub>NH2</sub> = 1614.

**4c:** F°C= 170; Rdt = 81%; t.r.= 24h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 1,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,91 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,44-7,72 (m, 10H, H<sub>arom</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3322-3460, ν<sub>P=O</sub> = 1260, δ<sub>NH2</sub> = 1599; MS:m/z (%): 327 (M<sup>+</sup>, 100), 108 (16), 248 (11), 201 (15), 47 (16).

**4d:** Huile; Rdt = 67%; t.r.= 30h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 1,32 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 Hz, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,09 (qp, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 7,2 Hz, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 5,85 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21-7,34 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3319-3465, ν<sub>P=O</sub> = 1258, δ<sub>NH2</sub> = 1610.

**4e:** Huile; Rdt = 64%; t.r.= 36h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 1,03 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 Hz, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3,86-3,9(m, 4H, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 4,05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 6,05 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,07-7,35 (m, 10H, H<sub>arom</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3326-3470, ν<sub>P=O</sub> = 1257, δ<sub>NH2</sub> = 1601.

**4f:** Huile; Rdt = 66%; t.r.= 36h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 1,29-1,22 (m, 12H, 4CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,99-4,15(m, 8H, 4CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 7,15 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3325-3455, ν<sub>P=O</sub> = 1260, δ<sub>NH2</sub> = 1598.

**4g:** F°C= 120; Rdt = 70%; t.r.= 24h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 1,28 (t, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 Hz, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 1,47-2,47 (m, 8H, H cycle à 6), 4,13 (qp, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 7,0 Hz, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 5,94 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3330-3458, ν<sub>P=O</sub> = 1255, δ<sub>NH2</sub> = 1598.

**4h:** F°C= 140; Rdt = 77%; t.r.= 24h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 1,22-2,50 (m, 8H, H cycle à 6), 5,50 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,41-7,65 (m, 10H, H<sub>arom</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3307-3465, ν<sub>P=O</sub> = 1258, δ<sub>NH2</sub> = 1592.

**4i:** F°C= 98; Rdt = 72%; t.r.= 18h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 0,91 (s, 9H, tBu), 1,19-1,30 (m, 7H, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P et 1H cycle à 6), 1,48-2,72(m, 6H, H cycle à 6), 4,13 (qp, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 7,0 Hz, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 5,89 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3322-3472, ν<sub>P=O</sub> = 1261, δ<sub>NH2</sub> = 1593; MS:m/z (%): 345 (M<sup>+</sup>, 100), 261 (49), 217 (55), 188 (31), 125 (17).

**4j:** F°C= 112; Rdt = 79%; t.r.= 24h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 0,83-0,90 (m, 10H, tBu et 1H cycle à 6), 1,02-2,30 (m, 6H, H cycle à 6), 5,18 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,44-7,70 (m, 10H, H<sub>arom</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3318-3465, ν<sub>P=O</sub> = 1262, δ<sub>NH2</sub> = 1598.

**4k:** F°C= 72; Rdt = 90%; t.r.= 24h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 1,23-1,36 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 3,10-3,25 (m, 2H, Ph-CH(S-)-CH<sub>2</sub>-C=), 3,99-4,15 (m, 4H, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,35-4,38 (m, 1H, Ph-CH(S-)-CH<sub>2</sub>-C=), 4,86 (d, 1H, -S-CH(Ph)-C=), 5,77 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,24-7,39 (m, 10H, H<sub>arom</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3324-3474, ν<sub>P=O</sub> = 1260, δ<sub>NH2</sub> = 1594; MS:m/z (%): 459 (M<sup>+</sup>, 65), 345 (100), 261 (43), 217 (48), 188 (28).

**4l:** F°C= 118; Rdt = 80%; t.r.= 24h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 2,45-2,47(m, 2H, Ph-CH(S-)-CH<sub>2</sub>-C=), 4,15-4,18 (m, 1H Ph-CH(S-)-CH<sub>2</sub>-C=), 4,89 (d, 1H, -S-CH(Ph)-C=), 5,97 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,87-7,52 (m, 20H, H<sub>arom</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3320-3469, ν<sub>P=O</sub> = 1259, δ<sub>NH2</sub> = 1598; MS:m/z (%): 523 (M<sup>+</sup>, 58), 401 (100), 324 (46), 201 (93), 47 (53).

**4m:** F°C= 72; Rdt = 90%; t.r.= 24h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 1,12-1,27 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P), 3,01-3,28(m, 2H, Ph-CH(S-)-CH<sub>2</sub>-C=), 3,90-4,01 (m, 4H, 2CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4,47-4,48 (m, 1H,



Ph-CH(S-)-CH<sub>2</sub>-C=), 5,09 (s, 1H, -S-CH(Ph)-C=), 5,84 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,77-7,11 (m, 6H, H<sub>thio</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3324-3474, ν<sub>P=O</sub> = 1260, δ<sub>NH2</sub> = 1594; MS:m/z (%): 471 (M<sup>+</sup>, 75), 345 (100), 288 (9), 261 (43), 217 (50), 188 (31).

**4n**: F<sup>o</sup>C= 103; Rdt = 84%; t.r.= 24h; RMN <sup>1</sup>H: δ = 2,13-2,55(m, 2H, Ph-CH(S-)-CH<sub>2</sub>-C=), 4,32-4,36 (m, 1H, Ph-CH(S-)-CH<sub>2</sub>-C=), 5,29 (d, 1H, -S-CH(Ph)-C=), 5,96 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,51-7,75 (m, 16H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> et H<sub>thio</sub>); IR(cm<sup>-1</sup>): ν<sub>NH</sub> = 3320-3479, ν<sub>P=O</sub> = 1257, δ<sub>NH2</sub> = 1598.

## REFERENCES

- [1] C. E. Stephens, T. M. Felder, J. W. Sowell, G. Andrei, J. Balzarini, R. Snoeck, E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 1123.
- [2] T. R. Webb, N. Melman, D. Lvovskiy X. Ji, K. A. Jacobson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 31.
- [3] R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane, *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, 36, 333.
- [4] M. Guetschow, U. Neumann, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1729.
- [5] P. Nussbaumer, G. Petranyi, A. Stutz, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 65.
- [6] J. K. Chakrabarti, L. Horsman, T. M. Hotten, I. A. Pullar, D. E. Tupper, F. C. Wright, *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 878.
- [7] K. Gewald, E. Schinke, H. Boettcher, *Chem. Ber.*, **1966**, 99, 94.
- [8] K. Gewald, *Sert. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 6, 121.
- [9] E. F. Elslager, P. Jacob, L. M. Werbel, *J. Heterocyclic Chem.*, **1972**, 9, 775.
- [10] R. P. Kreher, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Heterene I, Teil 1*, **1994**, p. 220.
- [11] G. M. Castanedo, D.P.Sutherlin, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7181.
- [12] N. Said, S. Touil, H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, accepté le 4 mars 2003.
- [13] L. Ben Gaïed, S. Touil, H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, accepté le 20 mars 2001 (sous presse).
- [14] H. Zantour, S. Touil, M. Ben Messaouda, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2002**, 4, 1451.
- [15] S. Touil, H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2003**, 178, 353.
- [16] C. H. Chen, G. A. Reynolds, J. A. Van Allan, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2777.

