

Synthese Originale de 5-Aryl (ou 5-benzyl)-2- [(1-Diethoxyphosphonyl)methyl]-1,3,4-oxadiazoles par Action du Phosphonomethylhydrazide sur les Imidates N-Acyles

Abdallah Harizi

Département des Sciences Fondamentales et d'Informatique, Institut
Supérieur des Technologies Médicales de Tunis, Tunis, Tunisie

The phosphonomethylhydrazide 2a reacts with N-acylated imidates 3a-d to give the corresponding 5-aryl (or 5-benzyl)-2-[(1-diethoxyphosphonyl)methyl]-1,3,4-oxadiazoles 4a-d after the elimination of ethanamide 5. Compounds 2a-e are prepared by the action of triethyl phosphonoacetate 1 with hydrazine and its derivatives. The structures of 1,3,4-oxadiazoles 4a-d and hydrazides 2a-e have been unequivocally confirmed by means of IR, ¹H, ¹³C, ³¹P NMR and mass spectrometry.

Keywords 5-aryl (or 5-benzyl)-2-[(1-diethoxyphosphonyl)methyl]-1,3,4-oxadiazoles; N-acylated imidates; phosphonomethylhydrazides; triethyl phosphonoacetate

INTRODUCTION

Les 1,3,4-oxadiazoles sont des hétérocycles qui ont un intérêt pharmaceutique considérable. A titre d'exemples, les 5-aryl-2-hydroxyméthyl-1,3,4-oxadiazoles¹ possèdent des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, anti-convulsives et diurétiques; les dérivés du 2-amino-1,3,4-oxadiazoles sont des relaxants musculaires² qui ont montré des activités antimotrices;³ les 2-hydroxyphényl-1,3,4-oxadiazoles⁴ réagissent comme des substances hypnotiques et sédatives. Parmi les méthodes de synthèse des 1,3,4-oxadiazoles, on utilise la cyclisation des diacylhydrazines,⁵⁻⁸ la réaction des hydrazides carboxyliques avec les alkylidènes triphénylphosphoranes,⁹ la cyclisation des hydrazones fonctionnalisées.^{10,11} Pourtant les 1,3,4-oxadiazoles qui portent un groupement phosphonate ($-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})\langle$) restent à notre connaissance non étudiés.

Received July 25, 2005; accepted February 10, 2006.

Address correspondence to Abdallah Harizi, Université de Tunis El Manar, Institut Supérieur des Technologies Médicales de Tunis, Département des Sciences Fondamentales et d'Informatique 9 Avenue Dr. Z. Essafi 1006, Tunis, Tunisie. E-mail: aharizitn@yahoo.fr

Poursuivant notre programme d'études relatif à la synthèse d'hétérocycles azotés porteurs d'un groupement phosphonylé¹² et à la réactivité des imidates *N*-substitués,¹³ nous décrivons dans cet article une synthèse originale de nouveaux 5-aryl (ou 5-benzyl)-2-[(1-diéthoxy-phosphonyl)méthyl]-1,3,4-oxadiazoles **4a-d** à partir du phosphonométhylhydrazide **2a** et des imidates *N*-acylés **3a-d**.

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse de Phosphonométhylhydrazides **2a-e** par Action d'Hydrazines sur le Phosphonoacétate de Triéthyle **1**

Les voies d'accès les plus connues aux hydrazides utilisent l'action d'hydrazines sur les chlorures d'acide, les esters et les amides;¹⁴ de nouvelles méthodes de préparation de leurs homologues phosphonylés sont mentionnées dans la littérature.^{12c,15} D'autres part ces réactifs sont utilisés fréquemment en synthèse hétérocyclique.¹⁶⁻¹⁸

Pour accéder aux phosphonométhylhydrazides **2a-e**, il suffit de chauffer à reflux du xylène un mélange de phosphonoacétate de triéthyle **1** et d'un excès d'hydrazine ou de l'un de ses dérivés pendant quelques heures en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique (Tableau I). La réaction débute par une attaque nucléophile menée par le doublet de l'azote (NH₂) de l'hydrazine^{13a,b} sur le groupe carbonyle suivie d'une élimination d'une molécule d'éthanol (Schéma 1).

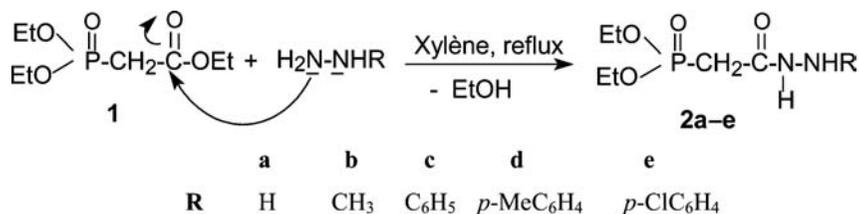


SCHÉMA 1

Sur le plan théorique, les phosphonométhylhydrazides **2a-e** peuvent exister sous forme de plusieurs tautomères dont les formes énoliques peuvent être stabilisées par chélation intramoléculaire engageant l'oxygène de l'atome de phosphore. Expérimentalement les données de RMN du proton montrent que le signal relatif au hydrogènes méthyléniques en α du phosphore apparaît toujours sous forme d'un doublet d'intégration 2, de plus on note la présence de la bande C=O sur leurs spectres IR; ce qui prouve que les composés **2a-e** sont obtenus exclusivement sous la forme hydrazide.

TABLEAU I Synthèse de Phosphonométhylhydrazides 2a-e, d'Imidates N-Acylés 3a-d, et de 5-Aryl (ou 5-Benzyl)-2-[(1-Diéthoxyphosphonyl)méthyl]-1,3,4-Oxadiazoles 4a-d

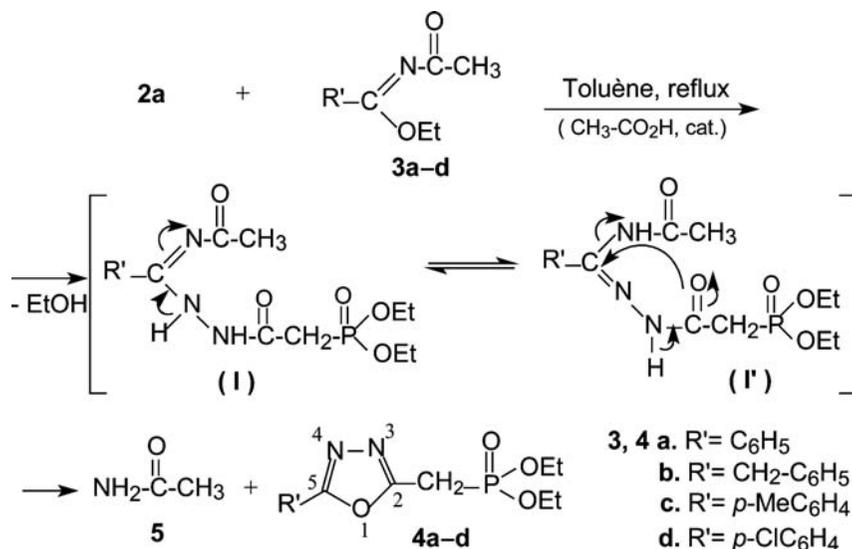
| R | R' | Prod uit | T.R.* (h) | Rdt (%) | F (°C) | P _{eb} (°C/mbar) |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|--------------|---------|-----------|------------------------------|
| H | — | 2a | 22 | 65 | huile | — |
| CH ₃ | — | 2b | 16 | 63 | huile | — |
| C ₆ H ₅ | — | 2c | 48 | 70 | huile | — |
| <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | — | 2d | 36 | 68 | 124.4 | — |
| <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | — | 2e | 48 | 57 | 158.2 | — |
| — | C ₆ H ₅ | 3a | — | 82 | — | 125–127/2.5 |
| — | C ₆ H ₅ —CH ₂ | 3b | — | 73 | — | 124–126/2.0 |
| — | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 3c | — | 76 | — | 106–110/1.5 |
| — | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 3d | — | 83 | 112.5 | — |
| — | C ₆ H ₅ | 4a | 24 | 84 | 142.8 | — |
| — | C ₆ H ₅ —CH ₂ | 4b | 32 | 66 | 128.0 | — |
| — | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 4c | 24 | 73 | 165.3 | — |
| — | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 4d | 30 | 62 | 178.5 | — |

*t.r.-temps de réaction.

Action du Phosphonométhylhydrazide 2a sur les Imidates N-acylés 3: Synthèse de 5-aryl(ou 5-benzyl)-2-[(1-diéthoxyphosphonyl)méthyl]-1,3,4-oxadiazoles 4a-d

Alors que la condensation des imidates *N*-alkylés avec les hydrazides constitue la voie la plus directe pour accéder aux 1,2,4-triazoles,^{17,18} leurs homologues *N*-acylés réagissent différemment avec le phosphonométhylhydrazide monoacylé **2a**. En effet quand on chauffe à reflux du toluène anhydre et en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique, un mélange d'imidates *N*-acylés **3a-d** et d'un léger excès de phosphonoacétylhydrazide **2a**, on isole chaque fois, après un temps de réaction (t.r.), un seul composé identifié au 5-aryl (ou 5-benzyl)-2-[(1-diéthoxyphosphonyl)méthyl]-1,3,4-oxadiazoles **4a-d** avec de bons rendements (Tableau I). Sur le plan mécanistique, la réaction débute par l'addition du groupement NH₂ sur la double liaison C=N de l'imidate *N*-acylé suivi de l'élimination d'une molécule d'éthanol pour donner l'un des intermédiaires amidrazones (**I**) et (**I'**) non isolables. Cet intermédiaire va se réarranger par une cyclisation intramoléculaire fournissant ainsi les composés **4a-d** accompagnés d'éthanamide **5** (Schéma 2).

Il est à signaler qu'on n'a pas isolé d'autres produits secondaires qui peuvent théoriquement se former dans le milieu tel que les 1,2,4-triazoles phosphonylés, les 1,2,4-oxadiazoles non phosphonylés et les phosphonoacétamides car, selon les mécanismes possibles de leur



SCHEMA 2

formation à partir des intermédiaires (I) et (I'), l'azote amide est faiblement nucléophile et l'azote amidrazone n'est pas suffisamment électrophile.

ETUDE SPECTROSCOPIQUE

Les phosphonométhylhydrazides **2a-e** et les 5-aryl (ou 5-benzyl)-2-[(1-diéthoxyphosphonyl)-méthyl]-1,3,4-oxadiazoles **4a-d** ont été identifiés à partir de leurs spectres IR, RMN du ¹H, ¹³C, ³¹P et de masse.

Sur les spectres IR des composés **2** et **4** les bandes de vibrations de valence $\nu_{\text{P=O}}$ et $\nu_{\text{P-O-C}}$ se situent respectivement vers 1240 et 1030 cm^{-1} ; pour les composés **2** l'absorption relative au vibreur C=O apparaît sous forme d'une bande intense vers 1690 cm^{-1} , celles des groupements NH et NH₂ dans la région de 3350 à 3100 cm^{-1} ; pour les 1,3,4-oxadiazoles **4a-d** l'absorption du vibreur C=N apparaît vers 1640 cm^{-1} .

En RMN du ¹H des composés **2** et **4**, le signal relatif au déplacement chimique des deux hydrogènes CH₂ en α de l'atome de phosphore apparaît toujours sous forme d'un doublet vers 3.1 ppm avec une constante de couplage ²J_{PH} de l'ordre de 21 Hz¹². Les protons des groupements O-CH₂-CH₃ apparaissent vers 4.2 sous forme d'un quadruplet dédoublé (³J_{HH} = 7.0 Hz et ³J_{PH} = 5.2 Hz) et vers 1.2 sous forme d'un triplet dédoublé (³J_{HH} = 7.0 Hz et ⁴J_{PH} = 2.3 Hz); de plus le

TABLEAU II Déplacements Chimiques δ (ppm) des Carbones et du Phosphore des Phosphonométhylhydrazides 2a-e et des 1,3,4-Oxadiazoles 4a-d

| | 2a | 2b | 2c | 2d | 2e | 4a | 4b | 4c | 4d |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $\delta^{13}\text{C}$ | | | | | | | | | |
| CH ₃ | 16.3 | 16.2 | 15.8 | 16.8 | 16.5 | 16.2 | 16.5 | 16.0 | 16.6 |
| OCH ₂ | 62.7 | 62.8 | 62.5 | 62.4 | 62.3 | 62.4 | 62.8 | 62.3 | 62.5 |
| PCH ₂ | 32.7 | 32.5 | 32.3 | 33.0 | 33.1 | 32.2 | 31.8 | 32.5 | 32.3 |
| CH ₂ Ph | — | — | — | — | — | — | 35.4 | — | — |
| <i>p</i> -CH ₃ | — | — | — | 16.0 | — | — | — | 17.3 | — |
| NCH ₃ | — | 16.5 | — | — | — | — | — | — | — |
| C=O | 165.9 | 170.5 | 168.6 | 169.2 | 171.0 | — | — | — | — |
| C-i | — | — | 138.2 | 137.8 | 138.4 | 136.8 | 137.5 | 138.3 | 136.7 |
| C-o | — | — | 131.0 | 129.3 | 130.7 | 130.5 | 129.9 | 131.0 | 130.2 |
| C-m | — | — | 127.3 | 125.1 | 126.5 | 126.7 | 125.1 | 127.8 | 126.5 |
| C-p | — | — | 130.4 | 132.0 | 135.3 | 131.2 | 128.5 | 130.6 | 134.4 |
| C-2 | — | — | — | — | — | 156.8 | 157.0 | 156.4 | 156.6 |
| C-5 | — | — | — | — | — | 165.2 | 164.5 | 167.3 | 166.0 |
| $\delta^{31}\text{P}$ | 22,1 | 22,6 | 22,5 | 23,0 | 22,4 | 23,2 | 23,5 | 23,1 | 23,8 |

déplacement chimique des hydrogènes des groupements R et R' introduits raisonnablement sur les spectres conformément aux données de la littérature.¹⁹⁻²¹

Les données de RMN du ¹³C des composés **2** et **4**, consignées dans le Tableau II, sont en accord avec les structures des produits synthétisés. On note que les carbones CH₂ en α du phosphore résonnent vers 32 ppm sous forme d'un doublet par suite de leur couplage (¹J_{PC} = 145 Hz). Les signaux des carbones des groupements OCH₂-CH₃ sont présents respectivement à 62 ppm (²J_{POC} = 6.5 Hz) et 16 ppm (³J_{POCC} = 4.8 Hz).

L'examen des données de RMN du ³¹P découplé du proton des composés **2** et **4** montre que le signal relatif à P=O apparaît sous la forme d'un singulet entre 22 et 24 ppm. Cette valeur, qui correspond bien à un phosphore P^{IV}, est en accord avec les données de la littérature.¹⁹⁻²¹

Afin de confirmer la structure des composés **2** et **4**, on a eu recours à la spectrométrie de masse, ceci nous a permis de retenir essentiellement la formule brute (pic moléculaire M⁺) et le pic de base pour chaque composé. Pour les 1,3,4-oxadiazoles **4**, la coupure principale se produit entre le groupe phosphonate et le noyau oxadiazolique, ce qui a toujours engendré un pic de base formé par l'ion: (M⁺-PO(OEt)₂); pour les phosphonométhylhydrazides **2** le pic de base est formé soit par l'ion [(EtO)(OH)POCH₂]⁺ soit par l'ion [NH₂-NHR]⁺.

CONCLUSION

Nous avons proposé dans ce travail une méthode efficace et originale de synthèse de 5-aryl (ou 5-benzyl)-2-[(1-diéthoxyphosphonyl)méthyl]-1,3,4-oxadiazoles **4a-d** par action du phosphonométhylhydrazide **2a** sur les imidates *N*-acylés **3a-d**. Cette synthèse a pu être effectuée dans de bonnes conditions et les rendements étaient bons (62%) à excellents (84%). Ces nouveaux hétérocycles, en plus de leur activité biologique éventuelle, sont des précurseurs potentiels en synthèse organique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés en solution dans CHCl_3 sur un spectromètre Perkin Elmer modèle 681. Les spectres du RMN de ^1H , ^{31}P et ^{13}C ont été enregistrés en solution dans CDCl_3 , sur un spectrographe Brüker 300. Les déplacements chimiques exprimés en ppm sont comptés positivement par rapport au TMS comme référence interne pour le ^1H et le ^{13}C et par rapport à H_3PO_4 à 85% pour le ^{31}P . Pour la RMN du proton les multiplicités des signaux sont indiqués par les abréviations suivantes: s: singulet, d: doublet, t: triplet, td: triplet dédoublé, q: quadruplet, qd: quadruplet dédoublé, se: singulet élargi, m: multiplet. Les spectres de masse ont été obtenus en impact électronique sur un appareil HP 5890 A couplé à un chromatographe en phase gazeuse. Les points de fusion ont été déterminés au moyen de capillaires à l'aide d'un appareil Büchi 510 et sont donnés en degrés Celsius. Le contrôle des réactions a été réalisé par chromatographie sur couche mince et les composés synthétisés ont été purifiés par chromatographie sur colonne. Le phosphonoacétate de triéthyle **1** est un produit commercial qu'on a utilisé sans purification supplémentaire.

Synthèse de Phosphonométhylhydrazides **2a-e**: Mode Opératoire Général

A une solution de phosphonoacétate de triéthyle **1** (10 mmol; 2.24 g) dans 60 mL de xylène anhydre on ajoute de l'hydrazine ou de l'un de ses dérivés (11 mmol) avec 5 gouttes d'acide acétique. Le mélange est porté à reflux sous agitation pendant un temps de réaction (tr) puis concentré pour donner un résidu qui est purifié soit sur colonne de gel de silice (chloroforme/éthanol 95 : 5) soit par recristallisation dans le THF.

2a: IR: ν_{NH} = 3350, ν_{NH} = 3110, $\nu_{\text{C=O}}$ = 1690, $\nu_{\text{P=O}}$ = 1239, $\nu_{\text{P-O-C}}$ = 1038; RMN ^1H : 3.1 (d, $^2J_{\text{PH}}$ = 22 Hz, 2H), 1.3 (td, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0

Hz, $^4J_{PH} = 2.2$ Hz, 6H), 4.2 (qd, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, $^3J_{PH} = 5.3$ Hz, 4H), 3.5 (se, 2H, NH₂), 8.8 (s, 1H, NH); SM: m/z(%): 210 (M⁺, 15), 179 (M⁺-NHNH₂, 58), 151 (M⁺-CONHNH₂, 47), 123 ([EtO(OH)POCH₂]⁺, 100), 81 ([PO(OH)₂]⁺, 39), 109 (23), 65 (21).

2b: IR: $\nu_{NH} = 3348$, $\nu_{NH} = 3100$, $\nu_{C=O} = 1693$, $\nu_{P=O} = 1243$, $\nu_{P-O-C} = 1020$; RMN ¹H: 3,2 (d, $^2J_{PH} = 21$ Hz, 2H), 1.2 (td, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, $^4J_{PH} = 2.3$ Hz, 6H), 4.1 (qd, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, $^3J_{PH} = 5.2$ Hz, 4H), 2.1 (s, 3H), 3.7 (se, 1H, NH), 8.4 (se, 1H, NH); SM: m/z(%): 224 (M⁺, 8), 179 (M⁺-NHNHCH₃, 78), 151 (M⁺-CONHNHCH₃, 43), 123 ([EtO(OH)POCH₂]⁺, 100), 109 (30), 81 (28), 46 (59).

2c: IR: $\nu_{NH} = 3346$, $\nu_{NH} = 3105$, $\nu_{C=O} = 1690$, $\nu_{P=O} = 1240$, $\nu_{P-O-C} = 1030$; RMN ¹H: 3,1 (d, $^2J_{PH} = 20$ Hz, 2H), 1.2 (td, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, $^4J_{PH} = 2.2$ Hz, 6H), 4.1 (qd, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, $^3J_{PH} = 4.9$ Hz, 4H), 7.2-7.7 (m, 5H), 5.2 (se, 1H, NH), 7.9 (se, 1H, NH); SM: m/z(%): 286 (M⁺, 8), 179 (M⁺-NHNHC₆H₅, 23), 108([NH₂NHC₆H₅]⁺, 100), 55 (35), 43 (46).

2d: IR: $\nu_{NH} = 3352$, $\nu_{NH} = 3080$, $\nu_{C=O} = 1695$, $\nu_{P=O} = 1243$, $\nu_{P-O-C} = 1035$; RMN ¹H: 3,0 (d, $^2J_{PH} = 22$ Hz, 2H), 1.2(td, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, $^4J_{PH} = 2.2$ Hz, 6H), 4.1 (qd, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, $^3J_{PH} = 5.0$ Hz, 4H), 2.3 (s, 3H), 7.3-7.8 (m, 4H), 4.5 (se, 1H, NH), 8.0 (se, 1H, NH); SM: m/z(%): 300 (M⁺, 20), 179 (M⁺-NHNHC₆H₄CH₃, 17), 122([NH₂NHC₆H₄CH₃]⁺, 100), 91 (32), 77 (19).

2e: IR: $\nu_{NH} = 3350$, $\nu_{NH} = 3090$, $\nu_{C=O} = 1688$, $\nu_{P=O} = 1242$, $\nu_{P-O-C} = 1030$; RMN ¹H: 3,2 (d, $^2J_{PH} = 21$ Hz, 2H), 1.2 (td, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, $^4J_{PH} = 2.3$ Hz, 6H), 4.1 (qd, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, $^3J_{PH} = 5.2$ Hz, 4H), 7.2-7.7 (m, 4H), 3.5 (se, 1H, NH), 7.8 (se, 1H, NH); SM: m/z(%): 320 (M⁺, 29), 179 (M⁺-NHNHC₆H₄Cl, 75), 142 ([NH₂NHC₆H₄Cl]⁺, 100), 123 (79), 81(47).

Synthèse D'imidates N-acylés 3a-d: Mode Opérateur Général

Les imidates N-acylés **3a-d** sont préparés par action du chlorure d'éthanoyle sur des imidates simples selon la méthode décrite dans la littérature.²² A un mélange de 100 mmol (14.9 g) de phénylimidate d'éthyle, 110 mmol (11.12 g) de triéthylamine dans 80 mL d'éther anhydre, on ajoute, à 0°C et sous agitation magnétique 110 mmol (8.60 g) de chlorure d'éthanoyle. Après une agitation pendant 12 heures, on filtre le chlorhydrate de triéthylamine formé et on chasse le solvant pour obtenir selon le cas un solide ou un liquide huileux qui sera distillé sous pression réduite.

3a: IR: $\nu_{C=O} = 1695$, $\nu_{C=N} = 1640$; RMN ¹H: 1.1 (t, 7,0 Hz, 3H), 4.2 (q, 7,0 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 7.2-7.8 (m, 5H); RMN ¹³C: 161.5 (C=N),

172.4 (C=O), 61.8 (OCH₂-), 15.3 (OCH₂=CH₃), 16,0 (COCH₃), 136.2 (C-*i*), 130.0 (C-*o*), 123.2 (C-*m*), 130.4 (C-*p*).

3b: IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1690$, $\nu_{\text{C=N}} = 1643$; RMN ¹H: 1.2 (t, 7.2 Hz, 3H), 4.1 (q, 7.2 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 3.8 (s, 2H), 7.3–7.7 (m, 5H); RMN ¹³C: 160.7 (C=N), 170.2 (C=O), 62.0 (OCH₂-), 15.1 (OCH₂-CH₃), 16.3 (COCH₃), 35.7 (C₆H₅-CH₂), 137.0 (C-*i*), 129.5 (C-*o*), 124.2 (C-*m*), 127.2 (C-*p*).

3c: IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1688$, $\nu_{\text{C=N}} = 1639$; RMN ¹H: 1.1 (t, 7.0 Hz, 3H), 4.2 (q, 7.0 Hz, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 7.3–7.8 (m, 4H); RMN ¹³C: 161.2 (C=N), 172.8 (C=O), 61.8 (OCH₂-), 15.0 (OCH₂-CH₃), 165 (COCH₃), 15.8 (C₆H₅-CH₃), 135.3 (C-*i*), 128.7 (C-*o*), 122.4 (C-*m*), 124.6 (C-*p*).

3d: IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1690$, $\nu_{\text{C=N}} = 1642$; RMN ¹H: 1.2 (t, 7.1 Hz, 3H), 4.2 (q, 7.1 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 7.3–7.9 (m, 4H); RMN ¹³C: 162.0 (C=N), 171.6 (C=O), 62.1 (OCH₂-), 15.4 (OCH₂-CH₃), 16.3 (COCH₃), 131.5 (C-*i*), 126.7 (C-*o*), 124.1 (C-*m*), 128.3 (C-*p*).

Synthèse de 1,3,4-Oxadiazoles 4a–d: Mode Opératoire Général

Les 5-aryl (ou 5-benzyl)-2-[(1-diéthoxyphosphonyl)méthyl]-1,3,4-oxadiazoles **4a–d** sont obtenus par condensation d'imidates *N*-acylés **3a–d** sur le phosphonométhylhydrazide **2a**. A un mélange de 20 mmol (3.82 g) et d'imidate *N*-acylé **3a** dans 60 mL de toluène, on ajoute un léger excès de phosphonométhylhydrazide **2a** (22 mmol, 3.94 g). Le mélange est porté au reflux et sous agitation pendant un temps de réaction (tr) puis concentré pour donner un solide pâteux qui sera traité puis recristallisé dans l'héxane.

4a: IR: $\nu_{\text{C=N}} = 1640$, $\nu_{\text{P=O}} = 1243$, $\nu_{\text{P-O-C}} = 1037$; RMN ¹H: 3.2 (d, ²J_{PH} = 21 Hz, 2H), 1.2 (td, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{PH} = 2.0 Hz, 6H), 4.2 (qd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{PH} = 5.2 Hz, 4H), 7.2–7.7 (m, 5H); SM: m/z(%): 296(M⁺, 36), 159 (M⁺-PO(OEt)₂, 100), 137 ([PO(OEt)₂]⁺, 12), 109 ([PO(OH)(OEt)]⁺, 29), 81 ([PO(OH)₂]⁺, 50).

4b: IR: $\nu_{\text{C=N}} = 1643$, $\nu_{\text{P=O}} = 1245$, $\nu_{\text{P-O-C}} = 1040$; RMN ¹H: 3.1 (d, ²J_{PH} = 22 Hz, 2H), 1.2 (td, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{PH} = 2.2 Hz, 6H), 4.1 (qd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{PH} = 5.1 Hz, 4H), 4.0 (s, 2H), 7.2–7.7 (m, 5H); SM: m/z(%): 310 (M⁺, 24), 173 (M⁺-PO(OEt)₂, 100), 109 ([PO(OH)(OEt)]⁺, 17), 81 ([PO(OH)₂]⁺, 61).

4c: IR: $\nu_{\text{C=N}} = 1645$, $\nu_{\text{P=O}} = 1242$, $\nu_{\text{P-O-C}} = 1032$; RMN ¹H: 3.2 (d, ²J_{PH} = 21 Hz, 2H), 1.2 (td, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{PH} = 2.0 Hz, 6H), 4.1 (qd, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{PH} = 5.0 Hz, 4H), 2.3 (s, 3H), 7.2–7.8 (m, 4H); SM: m/z(%): 310 (M⁺, 17), 173 (M⁺-PO(OEt)₂, 100), 137 ([PO(OEt)₂]⁺, 24), 81 ([PO(OH)₂]⁺, 52).

4d: IR: $\nu_{\text{C=N}} = 1642$, $\nu_{\text{P=O}} = 1248$, $\nu_{\text{P-O-C}} = 1036$; RMN ¹H: 3.2 (d, ²J_{PH} = 22 Hz, 2H), 1.2 (td, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{PH} = 2.2 Hz, 6H), 4.2

(qd, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{PH}} = 5.3$ Hz, 4H), 7.2–7.7 (m, 4H); SM: m/z(%): 332 (M^+ , 32), 195 ($\text{M}^+ - \text{PO}(\text{OEt})_2$, 100), 137 ($[\text{PO}(\text{OEt})_2]^+$, 25), 109 ($[\text{PO}(\text{OH})(\text{OEt})]^+$, 30), 81 ($[\text{PO}(\text{OH})_2]^+$, 21).

REFERENCES

- [1] J. Thomas, *Ger. Offen.*, 2403357 (1974), *Chem. Abstr.*, **81**, 136153 (1974).
- [2] H. Yale and K. Losee, *J. Med. Chem.*, **9**, 478 (1966).
- [3] D. Ghiran, I. Schwartz, and I. Simiti, *Revue Farmacia*, **22**, 141 (1974).
- [4] G. W. Adelstein, C. H. Yen, E. Z. Dajani, and R. G. Bianchi, *J. Med. Chem.*, **19**, 1221 (1976).
- [5] P. Bentiss and M. Lagrenée, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 1029 (1999).
- [6] M. Al-Talib, H. Tastoush, and N. Odeh, *Synth. Commun.*, **20**, 1811 (1990).
- [7] P. H. Carlsen and K. B. Jorgensen, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 805 (1994).
- [8] S. Liras, M. P. Allen, and B. E. Sogelstein, *Synth. Commun.*, **30**, 437 (2000).
- [9] J. Löffler and R. Schobert, *Synlett.*, **3**, 283 (1997).
- [10] L. E. Kaim, I. L. Menestrel, and R. Morgentin, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6885 (1998).
- [11] I. B. Dzvnchuk, S. A. Kartashov, M. O. Lozinskii, E. B. Rusanov, and A. N. Chernega, *J. Chem. Res.*, **2**, 82 (2002).
- [12] (a) A. Harizi and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **179**, 1883 (2004); (b) A. Harizi, N. Saïd, Z. Mighri, and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **177**, 2623 (2002); (c) A. Harizi and H. Zantour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **162**, 219 (2000).
- [13] (a) A. Harizi and H. Zantour, *Synth. Commun.*, **32**, 387 (2002); (b) A. Harizi, B. Hajjem, and B. Baccar, *Revue Roumaine de Chimie*, **43**, 35 (1998); (c) B. Hajjem, A. Harizi, and B. Baccar, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **8**, 505 (1994).
- [14] T. Rabini and G. Vita, *J. Org. Chem.*, **36**, 2486 (1975).
- [15] S. Barkallah, A. Ben Akacha, and B. Baccar, in *ESOC-7*, p. 198 (Namur, Belgium, 1991).
- [16] P. Malina, *Synthesis*, **9**, 690 (1998).
- [17] E. J. Brown and J. B. Polya, *J. Chem. Soc.*, 824 (1968).
- [18] F. A. Hussin and A. A. Kadir, *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 729 (1968).
- [19] J. P. Finet, C. Frejaville, R. Lauricella, F. Le Moigne, P. Stipa, and P. Tordo, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **81**, 17 (1993).
- [20] Y. K. Rodi, L. Lopez, J. Bellan, J. Barrans, and E. M. Essassi, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **85**, 225 (1993).
- [21] E. E. Aboujaoude, N. Collignon, and P. Savignac, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **31**, 231 (1987).
- [22] M. I. Younes, S. A. Metwally, and A. Atta, *Synthesis*, 704 (1990).

Copyright of Phosphorus, Sulfur & Silicon & the Related Elements is the property of Taylor & Francis Ltd and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.