

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID-TLEMEN
FACULTÉ DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

**LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE, SUBSTANCES
NATURELLES ET ANALYSE (COSNA)**

Thèse présentée pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT en Chimie

Option : Chimie bio-organique et thérapeutique

Par : Ilyas MELLAH

**LES AMINOACIDES COMME PRECURSEURS DES
CÉTOPHOSPHONATES, IMINOPHOSPHONATES ET THIAZOLINES**

Soutenue le 13/01/2015 devant le jury composé de :

Pr BENSALD Okkacha	Président	Université de Tlemcen-Algérie
Pr BENSALM Smain	Examineur	Centre Universitaire de A. Temouchent
Dr BASSOU Djilali	Examineur	Université de Sidi Bellabes
Pr MERAD Meriem	Examinatrice	Université de Tlemcen-Algérie
Dr MERAD Nouria	Examinatrice	Université de Tlemcen-Algérie
Pr ATMANI Abdelkrim	Encadreur	Université de Tlemcen-Algérie



قُلْ إِنَّ صَلَاتِي وَنُسُكِي وَمَحْيَايَ وَمَمَاتِي لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

REMERCIEMENTS

Avant tout, je remercie mon dieu le tout puissant, d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner et d'exploiter les vérités de l'univers.

Je tiens à exprimer mes remerciements à mon encadreur Pr A. ATMANI, Professeur a la faculté des sciences de l'Université de Tlemcen, pour sa collaboration, patience, ses conseils et son suivi jusqu'à la fin de ce travail.

Je tiens également à remercier le Pr O. BENSAID, Professeur à l'université de Tlemcen, qui nous a honorés en acceptant de présider ce jury.

Mes remerciements s'adressent aussi aux Pr S. BENSALAM, Dr D. BASSOU, Pr M. MERAD et le Dr N. MERAD pour avoir accepté d'examiner et discuter ce travail.

Ma reconnaissance s'adresse également au personnel du laboratoire, notamment M^{me} S. Bettioui et M^r E. Mondjo pour leurs gentillesse et pour les nombreux services qu'ils m'ont rendus.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de substance naturelle et bioactives (LASNABIO), à l'université de Tlemcen sous la direction de Pr A Atmani. Durant ces années de recherche, j'ai eu l'occasion de collaborer avec de nombreux chercheurs, que je tiens à remercier :

- Le Pr Manef Abderraba, et le Dr Sameh Ayadi, pendant mon stage à l'université de Carthage, Tunisie,
- Le Dr Laurent Micouin, et le Dr Serge Turcaud pendant mon stage à l'université de Parisdesartes. France,
- Le Pr Fernando Albericio et le Pr Mercedes Alvarez, pendant mon stage à l'institut de recherche en biomédecine à l'université de Barcelona. Espagne

Afin de clarifier l'organisation du présent manuscrit, il est important de noter que les références bibliographiques sont données et rassemblées à la fin de manuscrit, mais les composés chimiques sont numérotés de manière indépendante :

- Les molécules synthétisées dans ce travail doctoral sont numérotés par chapitre en chiffres arabes (par exemple I-4 correspond à la molécule 4 du chapitre 1).
- Les molécules modélisées par calcul sont numérotées par chapitre en chiffres romains (par exemple : II-V correspond à la molécule modèle V du chapitre II)
- Les molécules issues de la littérature dans la deuxième partie de cette thèse sont numérotées en chiffres arabes

Les schémas, figures et tableaux sont également numérotés par chapitre (exemple tableau III-2 est le 2ème tableau du chapitre 3).

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Me méthyle	Cbz Benzyloxycarbonyl
Et éthyle	cat. (quantité) catalytique
Ph Phényle	ee excès énantiomérique
Pr Propyle	éq. équivalent (molaire)
Tf triflate	ta température ambiante
Trt Trityl	CCM/TLC chromatographie sur couche mince
Bn Benzyle	Rdt Rendement
Bu Butyle	DCM Dichloromethane
Ac Acétyle	DFT Density functional Theory
DEA diéthylamine	HOMO (HO) Highest Occupied Molecular Orbital
DIPA diisopropylamine	LUMO (BV) Lowest Unoccupied Molecular Orbital
DMF diméthylformamide	Pf point de fusion
DMSO diméthylsulfoxyde	DEAD Diéthyl azodicarboxylate
TEA triéthylamine	
THF tétrahydrofurane	
Boc t-butoxycarbonyl	
Fmoc 9-Fluorenylmethoxycarbonyl	

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GENERALE.....	- 1 -
1 RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	- 4 -
1.1 PROTECTION DES AMINOACIDES	- 4 -
1.1.1 INTRODUCTION	- 4 -
1.1.2 PROTECTION DE LA FONCTION AMINE	- 5 -
1.1.3 PROTECTION DE LA FONCTION ACIDE	- 8 -
1.1.4 LES α -OXOPHOSPHONATES	- 9 -
1.1.5 LES IMINOPHOSPHORANES.....	- 15 -
1.1.6 LES α -IMINOPHOSPHONATES.....	- 26 -
2 SYNTHÈSE DES OXOPHOSPHONATES, IMINOPHOSPHORANES ET LEURS REACTIVITES	- 28 -
2.1 PREPARATION DES α -OXOPHOSPHONATES.....	- 28 -
2.1.1 PROTECTION DES ACIDES AMINES	- 28 -
2.1.2 SYNTHÈSE DES α -CÉTOPHOSPHONATES	- 31 -
2.2 ACTION DES α -AMINOESTERS SUR LES α -CETOPHOSPHONATES	- 32 -
2.3 PREPARATION DES IMINOPHOSPHORANES ET LEURS REACTIVITES	- 35 -
2.3.1 METHODE DE STAUDINGER.....	- 36 -
2.3.2 METHODE DE KIRSANOV	- 38 -
2.3.3 SYNTHÈSE DES IMINOPHOSPHONATES	- 38 -
2.4 PREPARATION DES α -AMINOPHOSPHONATES.....	- 41 -
2.4.1 REACTION DE TYPE MANNICH.....	- 41 -
2.4.2 A PARTIR DES IMINES.....	- 41 -
2.5 ETUDE DFT DE LA REACTION DES α OXOPHOSPHONATES VIS-A-VIS DES α AMINOESTERS	- 43 -
2.5.1 DETAIL DES CALCULS	- 43 -
2.5.2 RESULTATS ET DISCUSSION	- 43 -
2.6 IMINOPHOSPHONATES.....	- 51 -
2.7 CONCLUSION	- 52 -
3 RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA CHIMIE DES 2-THIAZOLINES	- 54 -
3.1 INTRODUCTION.....	- 54 -
3.2 SYNTHÈSE DES 2-THIAZOLINES	- 54 -
3.2.1 VIA LES β -AMINO THIOLS	- 55 -
3.2.2 VIA LES β -AMINO ALCOOLS.....	- 61 -
3.2.3 AUTRES MÉTHODES	- 72 -

3.3	REACTIVITES ET APPLICATIONS DES 2-THIAZOLES	- 74 -
4	MISE AU POINT D'UNE METHODE EFFICACE POUR LA SYNTHESE Du 2-PHENYLETHANE THIAZOLINE	- 75 -
4.1	INTRODUCTION.....	- 75 -
4.2	STRATEGIE DE SYNTHESE	- 75 -
4.2.1	SYNTHESE DE N-ALLOC PHENYLALANINE	- 75 -
4.2.2	SYNTHESE DE L'ESTER METHYLIQUE DE TRITYL CYSTEINE ..	- 76 -
4.2.3	SYNTHESE DU DIPEPTIDE.....	- 80 -
4.2.4	LA CYCLISATION DE DIPEPTIDE ET LA SYNTHESE DE L'ESTER METHYLIQUE DE THIAZOLINE	- 86 -
4.2.5	LE CLIVAGE DU GROUPEMENT ALLYLOXYCARBONYLIQUE ..	- 87 -
4.3	CONCLUSION	- 90 -
	CONCLUSION	- 91 -
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 92 -
	PARTIE EXPERIMENTALE.....	- 102 -

INTRODUCTION GENERALE

Les aminoacides sont des constituants élémentaires d'un très grand nombre d'objets biochimiques (enzymes, récepteurs, substrats, etc.). A ce titre, les biochimistes sont toujours à la recherche de composés ayant une structure analogue et pouvant servir de mimes utiles comme régulateurs, modulateurs des processus biologiques. Ces analogues peuvent également être intégrés dans une molécule de plus grande taille et contribuer à son activité biologique.

Il y a quelques dizaines d'années, la découverte dans des organismes vivants de certains acides aminophosphoniques et d'oligopeptides dérivés a ouvert de nouvelles perspectives dans le développement d'agents antibactériens et d'inhibiteurs d'enzymes protéolytiques. De nombreuses recherches ont ainsi été consacrées à la préparation et à l'étude biologique de composés associant un motif phosphoré et un peptide. Parmi les phosphopeptides suscitant un fort intérêt, les phosphono-peptides C-terminaux peuvent être cités [1]. Ce sont les analogues stricts des peptides naturels où une fonction acide phosphonique remplace une entité acide carboxylique. Certains d'entre eux ont déjà conduit à des essais cliniques très intéressants : il s'agit notamment des dérivés de l'acide 1-aminoéthylphosphonique et, en particulier, de l'Alafosfaline **1** (P-Ala-Ala) (figure 1) [2-3].

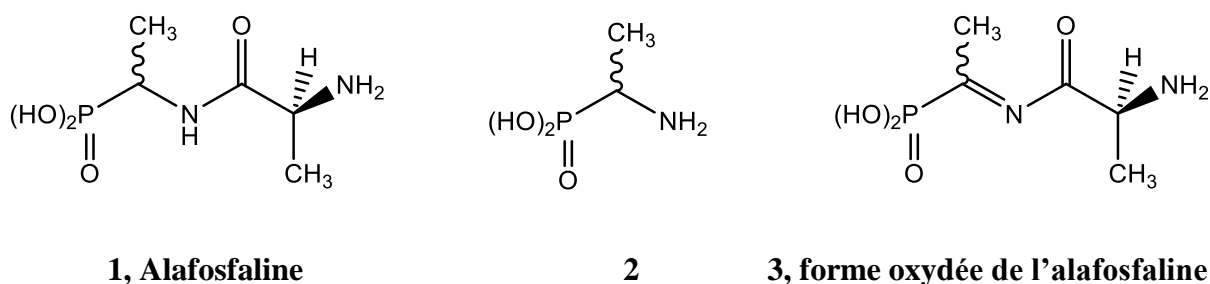


Figure 1

Ce dipeptide **1**, mime de Ala-Ala, est un antibiotique bloquant la biosynthèse du peptidoglycane qui est un constituant important de la paroi bactérienne. Son mécanisme d'action peut être résumé de la façon suivante [4] : l'Alafosfaline est transportée dans la bactérie vers le cytoplasme où la liaison carboxamide est coupée pour donner l'acide 1-amino

éthylphosphonique **2** racémique (figure 1), analogue à la fois de D-Ala et L-Ala. Or, une bactérie qui s'accroît ou se divise utilise la L- et la D-alanine pour synthétiser du peptidoglycane.

Les méthodes les plus classiques pour la création de la liaison imine consiste à condenser un aldéhyde ou une cétone avec une amine, ou avec un iminophosphorane. Dans le cadre de la première partie de ce travail pour la synthèse des molécules de type alafosfaline oxydée **3**, nous avons opté par condensation des cétones phosphorés avec des iminophosphoranes. Comme la liaison C-P des cétophosphonates est très fragile, nous voulions aussi étudier la réactivité de ces molécules vis-à-vis des amines. Dans le cadre de notre travail, le choix s'est porté sur les α -aminoesters parce qu'ils sont l'une des familles de composés les plus importantes dans la chimie organique de synthèse puisqu'on les retrouve dans les domaines tels que l'alimentation, l'agriculture et la médecine ; et d'autre part, ils sont très peu utilisés, à notre connaissance, dans ce type de réaction. D'un autre côté, ils nous permettent d'introduire deux fonctionnalités en même temps.

Nous avons tout d'abord commencé par la synthèse des oxoalkylphosphonates qui sont l'une des classes les plus intéressantes et les plus souples des organophosphorés. Elles subissent une gamme diverse de réactions et donc, ont trouvé beaucoup d'applications synthétiques utiles permettant la réalisation de couplages, de transformation de fonctions, de cyclisation, étapes primordiales pour l'élaboration des molécules cibles. La réaction de Michaelis-Arbuzov constitue la méthode la plus classique pour préparer des oxoalkylphosphonates [5-8]. Elle consiste, en générale à faire réagir un triéthyl phosphite sur un halogénure d'acide, ou une cétone halogénée.

Le deuxième volet concerne la synthèse des iminophosphoranes. Pour cela, nous avons utilisé aussi bien la méthode de Staudinger [9] que celle de Kirsanov [10].

Le troisième volet a pour but d'utiliser les molécules déjà préparés afin d'accéder à une autre grande classe des organophosphorés, il s'agit des iminophosphonates.

Pour terminer, nous avons enchaîné une étude théorique, en utilisant la méthode DFT (Density Functional Theory).

La deuxième partie de cette thèse est consacrée sur le développement d'une nouvelle méthode de synthèse du 2-thiazoline via une synthèse peptidique afin d'obtenir un composé thiazolinique un peu spécifique. Cette méthode procède en trois étapes importantes pour accéder au produit désiré quantitativement et avec une rétention de configuration. Récemment, divers groupes se sont intéressés aux propriétés chimiques de 2-thiazolines,

principalement en raison des propriétés uniques du soufre. Dans différents rapports, une réactivité qui diffère souvent nettement de celle des dérivés correspondants d'oxazoline a été montrée. Le cycle thiazoline est présent dans de nombreux composés biologiquement actifs, y compris les produits naturels et synthétiques [11]. Certains composés contenant du thiazoline ont des propriétés pharmacologiques, agissant comme des antibiotiques [12], anticancéreux [13] ou agents anti-VIH [14]. D'autres ont des activités antifongiques [15]. Pour résumer, Le travail effectué a porté sur deux thèmes. Le premier concerne la synthèse des oxophosphonates et iminophosphoranes à partir les aminoacides. La suite du travail est menée selon deux voies:

- La première concerne une étude de la réaction de condensation entre les α -aminoesters et les α -oxophosphonates.
- La deuxième vise à obtenir les α -iminophosphonates via les iminophosphoranes déjà préparés.

Se situant dans cette optique, une étude théorique par DFT est effectuée pour comparer les résultats obtenus dans la partie expérimentale.

La deuxième partie de ces travaux s'intéresse à la préparation des thiazolines. L'étude réalisée a abouti à la mise au point d'une méthode efficace de synthèse de 2-phényléthane amine thiazolines.

PARTIE 1

CHAPITRE I

1 RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1.1 PROTECTION DES AMINOACIDES

1.1.1 INTRODUCTION

Il est souvent nécessaire de faire la protection d'une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule telles que les groupes amino, hydroxy, thiol ou carboxylique pour réaliser des transformations chimiques satisfaisantes avec les aminoacides. Chaque groupement protecteur contient une spécificité de stabilité, fixation et élimination en fonction des conditions réactionnelles.

Concernant le groupe carboxylique, il peut facilement être converti en une fonction ester par simple estérification [16]. La fonction amine doit être protégée par un groupe qui est stable vis-à-vis de la plupart des manipulations chimiques et qui peut être facilement enlevé dans des conditions douces. Les groupements protecteurs tels que le tert-butoxycarbonyle (BOC) et le benzyloxycarbonyle (Cbz) et le 9-Fluorenylméthylxycarbonyle (Fmoc) ou le phtalimido (Pht), comptent parmi les plus employés pour la protection de la fonction amine (Figure 2).

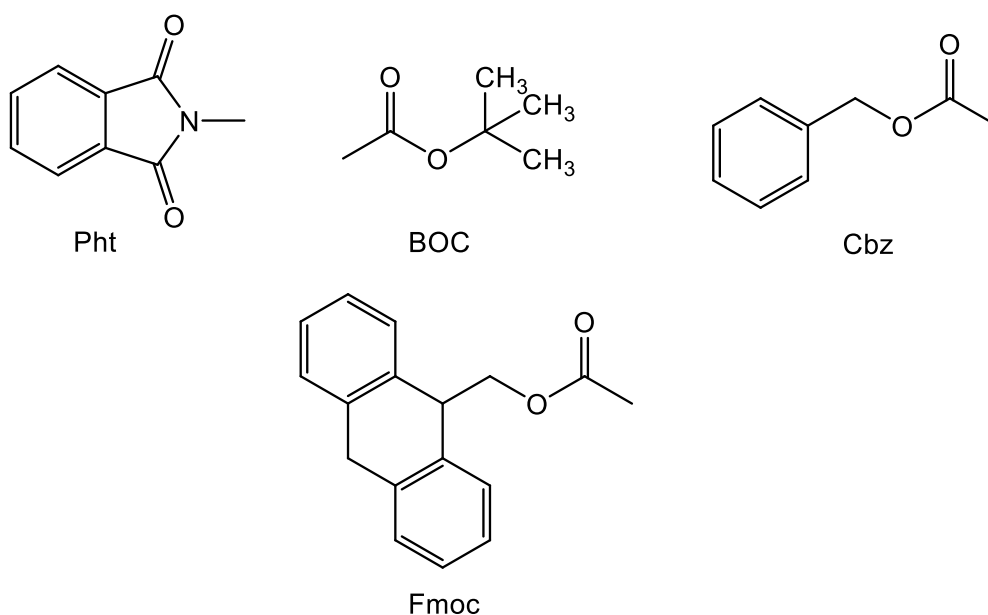
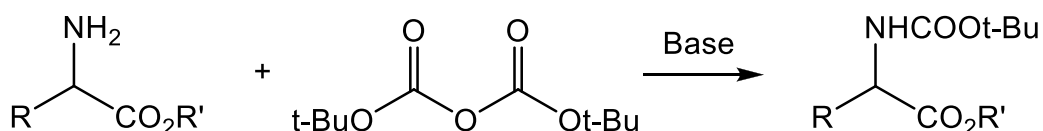


Figure 2

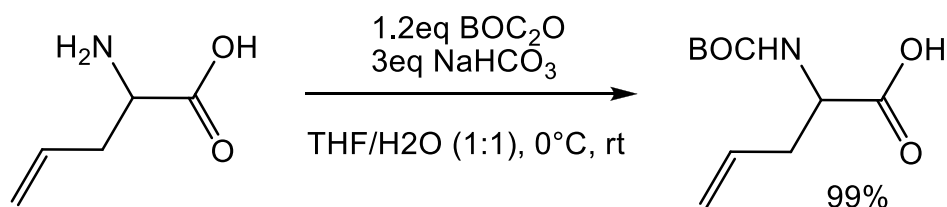
1.1.2 PROTECTION DE LA FONCTION AMINE

1.1.2.1 PAR LE GROUPE T-BUTOXY CARBONYLES (BOC)

Le groupe protecteur Boc est intensivement utilisé comme groupement protecteur de la fonction amine dans la synthèse organique [17]. L'instabilité thermique du chloroformiate de t-butyle exclut son utilisation pour préparer les dérivés Boc ; c'est ainsi qu'un grand nombre de réactifs et de méthodes alternatives ont été développés qui impliquent un grand usage du di-t-butyl dicarboxylate (Boc anhydride) [18]. Le groupe Boc est inerte envers l'hydrogénation catalytique et est extrêmement stable vis-à-vis des réactifs basiques et nucléophiles [19], du sodium dans l'ammoniac liquide et de l'hydrazine [20]. Cependant, son clivage s'effectue facilement dans des conditions acides douces et à cette fin, l'acide trifluoroacétique convient parfaitement. La protection s'effectue par agitation d'un mélange du dérivé d'aminoacides et d'une base organique comme la triéthylamine ou la tétraméthylguanidine dans le DMF sur laquelle le di-t-butyl dicarbonate est ensuite additionné. Après une agitation à température ambiante, le mélange doit être extrait par une solution diluée d'acide acétique. L'expulsion du solvant aboutit au dérivé Boc-aminoacide avec un rendement quantitatif. Comme autre alternative, cette réaction peut être réalisée avec un ester d'aminoacide dans une réaction biphasique avec le bicarbonate de sodium comme base [21-22]. A cet effet, nous montrons l'exemple illustratif qui figure sur les schémas I-1 et II-2.



SCHEMA I-1



SCHEMA I-2

Deux autres réactifs peuvent être utilisés pour incorporer le groupe Boc sur une fonction amine, il s'agit du t-butylazidoformiate (Boc azide) [23-24] et du

t-(butoxycarbonyloxyimino)-2-phénylacétonitrile (Boc-ON) [25-26] (Figure 3). Il convient de signaler qu'il est important de prendre des précautions lors de l'utilisation du Boc azide à cause de sa forte tendance à exploser au moment de la distillation qui suit le processus de protection [27].

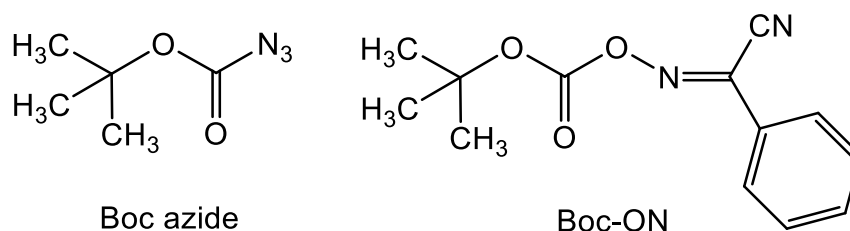
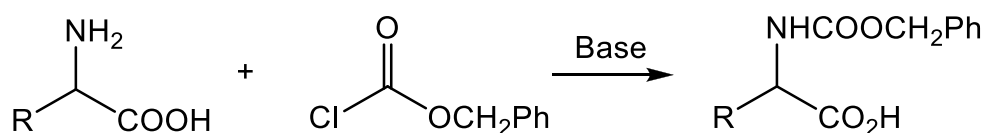


Figure 3

1.1.2.2 PAR LE GROUPE BENZYLOXYCARBONYL (CBZ)

Le groupe protecteur Cbz est l'un des groupes les plus employés pour la protection de la fonction amine. Il a été inséré dans la réaction de protection des aminoacides par Bergmann et Zervas [28] à partir du chloroformiate de benzyle qui est synthétisé par l'action du phosgène sur l'alcool benzylique [28-29]. La protection est effectuée par l'addition simultanée d'un équivalent de chloroformiate de benzyle et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4N à une solution alcaline froide. Cette dernière est préparée par addition d'un équivalent d'acide aminé à une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N. Après agitation à froid, on sépare la phase aqueuse et on lave avec de l'éther. Ensuite, on refroidit et on acidifie avec l'acide chlorhydrique concentré. Le dérivé Cbz-aminoacide se dépose ; il est filtré, lavé avec de l'eau froide et séché pour fournir généralement des rendements élevés [30]. En plus des bases citées plus haut, d'autres bases comme le bicarbonate de sodium ou le bicarbonate de potassium [31] peuvent être utilisées (Schéma I-3).

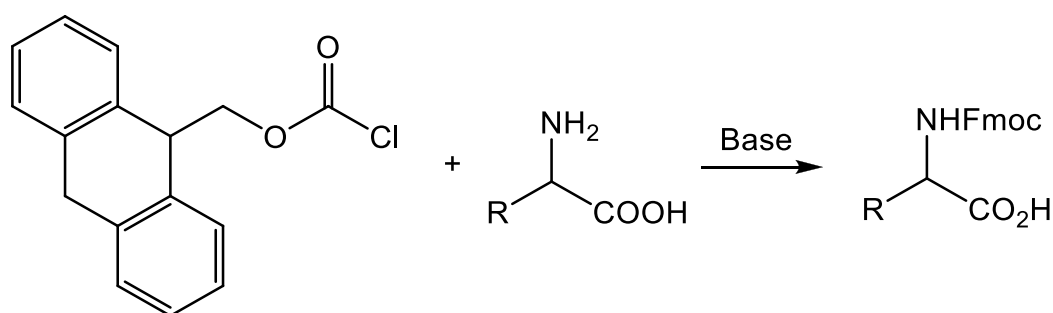


SCHEMA I-3

Le Cbz présente l'avantage de pouvoir être éliminé par hydrogénation catalytique, et de plus, il est relativement stable dans des conditions acides.

1.1.2.3 PAR LE GROUPE 9-FLUORENYLMETHOXYCARBONYL (FMOC)

Le groupe Fmoc a été employé pour la première fois dans la protection de la fonction amine par A. Caprinio et Y. Han [32]. Ce groupe est stable dans des conditions acides et résiste à l'hydrogénation catalytique. Son introduction se fait par réaction de la fonction amine avec le 9-fluorenylméthylchloroformiate en présence d'une base faible du type bicarbonate de sodium (Schéma I-4)

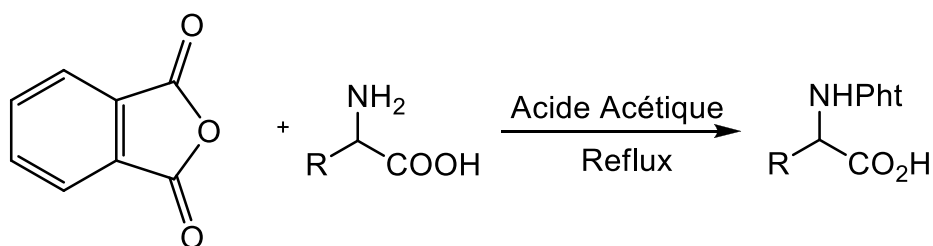


SCHEMA I-4

Cependant, son clivage s'effectue dans des conditions basiques douces en utilisant une base comme la pipéridine ou la morpholine à température ambiante.

1.1.2.4 PAR LE GROUPE PHTALIMIDO (PHT)

Le groupe phtalimido a été décrit comme groupe protecteur de la fonction amine dans la synthèse des peptides par Kidd et King en 1948 [33]. Son utilisation en tant que groupement protecteur s'effectue par une réaction de condensation de l'acide aminé avec l'anhydride phtalique, sous reflux, dans l'acide acétique glacial [34] (Schéma I-5).



SCHEMA I-5

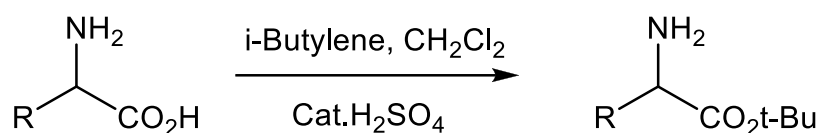
Le groupe phtalimido est stable vis-à-vis de certains réactifs comme l'acide bromhydrique et l'acide chlorhydrique dans l'acétone. Dans d'autres solvants comme l'eau, son ester est hydrolysé par ces mêmes acides. Cependant, son clivage s'effectue préférentiellement avec l'hydrazine dans le méthanol ou l'acétone, ou il libère la fonction amine.

1.1.3 PROTECTION DE LA FONCTION ACIDE

La protection de la fonction acide s'effectue en générale par simple estérification de la fonction carboxyle. Les groupements les plus employés à cet effet sont le groupe tertio butyle et le groupe méthyle, dans la mesure où ils ne gênent pas trop l'analyse RMN. Ces derniers se trouvent fréquemment en usage dans la chimie des aminoacides et des peptides.

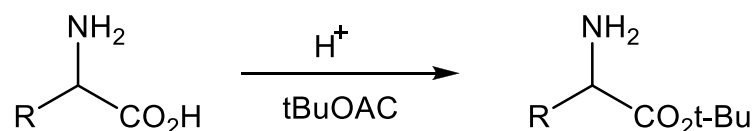
1.1.3.1 SYNTHÈSE DE L'ESTER TERT-BUTYLIQUE

Les esters tert-butylques forment des entités importantes dans la synthèse de dérivés carboxyliques. L'ester tertibutylique est préparé sous catalyse acide en présence d'isobutylène (Schéma I-6) et dans la majorité des cas, les rendements de cette méthode sont satisfaisants [35]. Cette approche a été dans la protection des aminoacides, où l'acide amino est additionné à l'isobutylène avec l'acide sulfurique comme catalyseur dans le dichlorométhane ou le dioxane [36].



SCHEMA I-6

Par ailleurs, il convient de noter qu'on peut aboutir à la même protection des aminoacides avec l'acétate de tert-butyle et l'acide perchlorique comme catalyseur (Schéma I-7) [37].

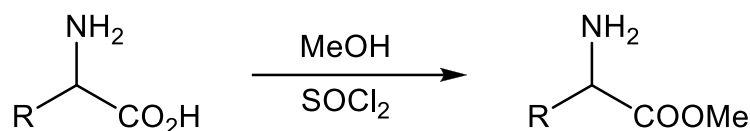


SCHEMA I-7

Pour l'élimination des esters tert-butyliques, l'acide bromhydrique dans l'acide acétique ou le TFA sont efficaces.

1.1.3.2 L'ESTER METHYLIQUE

La réaction de protection du groupement carboxyle par conversion en ester méthylique correspondant a été faite par l'introduction du chlorure d'hydrogène sous forme de gaz dans une suspension d'acide aminé dans le méthanol absolu [38]. Une autre méthode plus commode a été réalisée par Brenner et Huber [39]: le chlorure de thionyle est ajouté goutte à goutte à une solution froide de méthanol absolu, suivi par l'addition de l'acide aminé sous agitation, la réaction se déroule à froid (schéma I-8). Un autre moyen est l'usage du chlorure d'acétyle à la place de celui de thionyle [40].



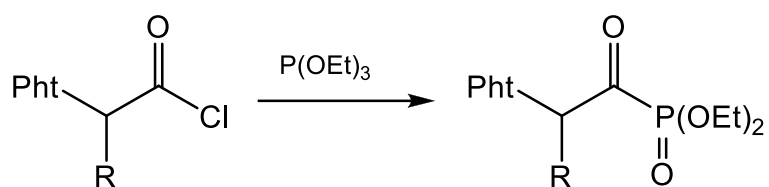
SCHEMA I-8

1.1.4 LES α -OXOPHOSPHONATES

Parmi les dérivés phosphorés utilisés en synthèse organique, les oxoalkylphosphonates sont l'une des classes les plus intéressantes. Par exemple, les α -cétophosphonates analogues de l' α -glutarate, ils sont connus pour inhiber l'activité du complexe α -cétoglutarate déshydrogénase isolé à partir du cerveau et les cellules cultivées [41]. Sur le plan synthétique, ils donnent lieu à une gamme diverse de réactions et permettent l'incorporation de nouvelles fonctionnalités.

1.1.4.1 ACYLPHOSPHONATES SATURES

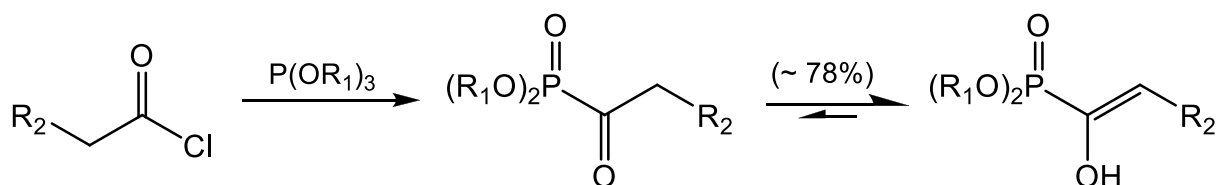
Réaction type Arbuzov. Les réactions du triéthyl phosphite (disponible dans le commerce) avec les chlorures du phtalylglycine, N-phtalyl-L-alanine, N-phtalyl-L-valine, N-phtalyl-L-leucine et N-phtalyl-L-phenylalanine conduisent à des mélanges complexes de plusieurs produits. Ceci peut être évité par distillation du triéthyl phosphite sur sodium, avec comme conséquence la formation des diéthyl 1-oxo-2-(N-phtalylamino) alcane-phosphonates [42] correspondants avec des rendements et puretés satisfaisants (Schéma I-9).



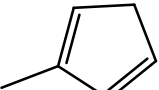
Pht: phtalyl, R = CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂C₆H₅,

SCHEMA I-9

Dans l'éther, le tétrahydrofurane ou le benzène, les chlorures d'arylacétyle [43] réagissent à 0°C pour conduire aux α-cétophosphonates. L'analyse spectroscopique IR et RMN (¹H, ¹³C, ³¹P) de ces composés montre l'existence d'un mélange de deux tautomères cétonique et énolique (Schéma I-10).

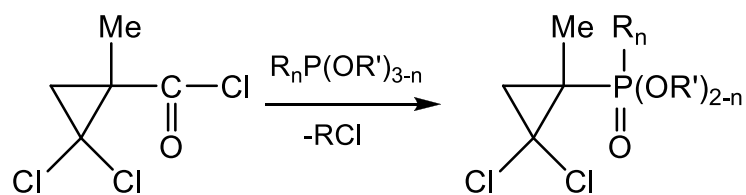


R₂ = C₆H₅, R₁ = i-Pr, C₂H₅, CH₃,

R₂ = , R₁ = i-Pr, CH₃

SCHEMA I-10

L'encombrement stérique du motif phosphoré influe sur la proportion relative de la forme énolique. Cette proportion décroît en allant du groupe méthyle (96%) à l'éthyle (88%) et à l'isopropyle (80%). La phosphorylation des chlorures de l'acide 1-méthyl-2,2-dichlorocyclopropane carboxylique avec des dérivés du phosphore tri- et tétravalent, permet la formation d'un nouveau type de phosphonates contenant des cyclopropanes [44] (Schéma I-11).



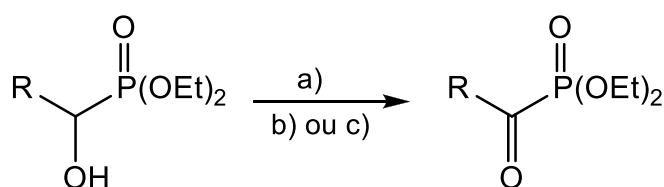
$n=0$, $R' = \text{Et, i-Pr, Bu, ClCH}_2\text{CH}_2$
 $n=1$, $R = \text{Ph, Me, MeOCH}_2\text{CH}_2$; $R = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$,
 $R' = \text{Me}$; $R = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $R' = \text{Me, Et, i-Pr}$

SCHEMA I-11

Cette nouvelle classe de produits s'avère augmenter la germination en laboratoire des céréales, légumes et graines végétales.

1.1.4.2 OXYDATION PAR LES CHROMATES

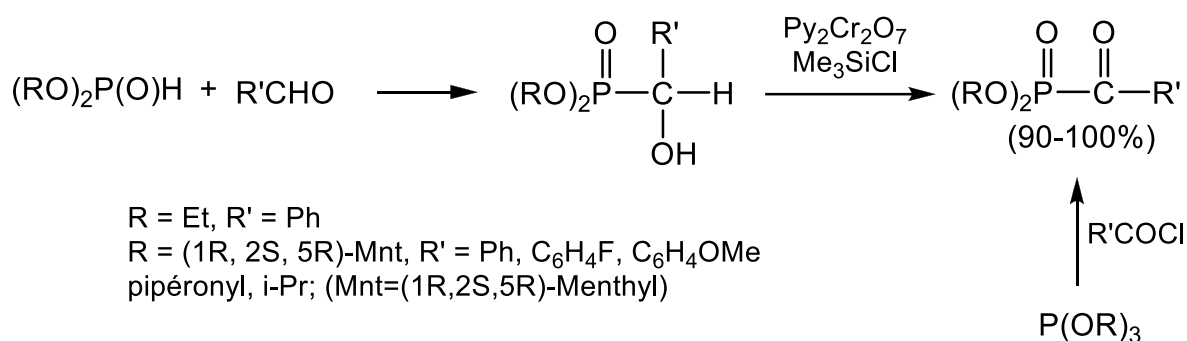
Contrairement au grand nombre de méthodes existantes pour la conversion des alcools en composés carbonylés, peu de méthodes sont connues pour la préparation des α -cétophosponates diéthyliques à partir des α -hydroxyphosponates. L'oxydation constitue une méthode alternative à celle habituellement utilisée (Réaction de Michaelis-Arbuzov) pour la synthèse des acylphosponates, puisqu'elle débute à partir des α -hydroxyphosponates facilement accessibles et stables. L'oxydation par les réactifs $\text{CrO}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ [45-46] exige des temps de réaction longs, un rapport molaire élevé pour l'oxydant/substrat, ou un traitement spécial pour l'activation des réactifs. De nouvelles méthodes pour la préparation des phosphonates α -fonctionels à partir des diéthyl α -hydroxyphosponates ont été publiées ces dernières années. L'utilisation de plusieurs oxydants tels que le chromate de pyridinium (PCC), le dichromate de nicotinium (NDC), le dichromate de pyridinium (PDC) et le dichromate d'isonicotinium (IDNC) ont permis un accès facile aux α -cétophosponates, à partir des, 1-hydroxyalkyl-, benzyl-, furylmethyl-, naphthylmethyl-, crotyl-, et cinnamylphosponates (Schéma I-12) [47-52].



a) NDC (5-50min, 88-99%), b) INDC (15-50min, 85-98%),
 c) NCC (5-60min, 83-98%)

SCHEMA I-12

L'absence de sous-produits est due au clivage de la liaison C(O)-P. Le traitement facile de la manipulation ainsi que les temps de réaction relativement courts sont les grands avantages de cette méthode. Le système oxydant constitué de bichromate de pyridinium et de triméthylchlorosilane est utilisé pour préparer les α -cétophosphonates par un procédé « one pot » en deux étapes [53-54]. Cette procédure consiste à préparer les α -hydroxyphosphonates par l'action des dialkyl phosphites sur les aldéhydes suivis de leur conversion en cétophosphonates correspondants (Schéma I-13).

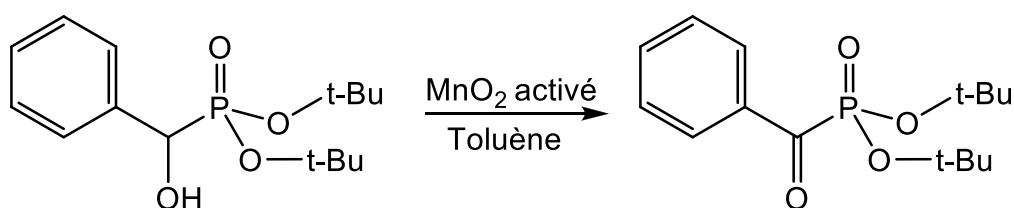


SCHEMA I-13

La pureté chimique ainsi que le rendement des cétophosphonates obtenus sont considérablement élevés (90-100%) de sorte qu'ils sont directement engagés dans d'autres transformations sans aucune purification.

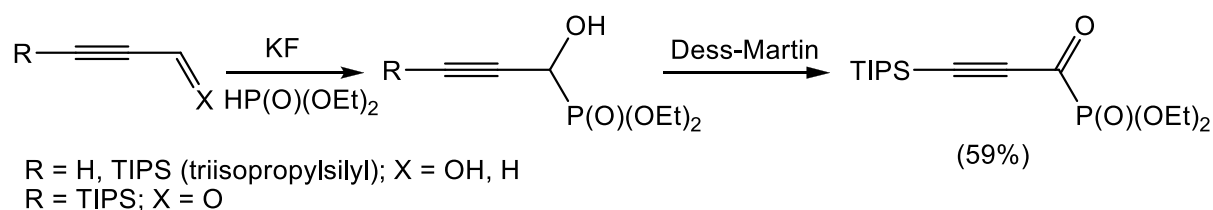
Par la méthode classique, l'action du chlorure de 4-fluorobenzoyl avec le triméthyl phosphite (Mnt) dans le toluène procède lentement à température ambiante pour donner le cétophosphonate avec un rendement de 80%.

Bruke et coll [55] ont rapporté une méthode, pour préparer des phosphonates d'acyles, par l'oxydation des α -hydroxyphosphonates benzyliques, en utilisant 10 équivalents de MnO₂ en chauffant au reflux de toluène (Schéma I-14)



SCHEMA I-14

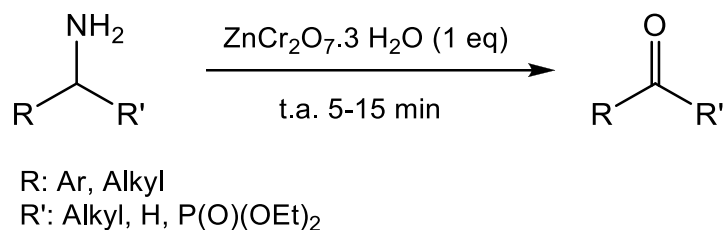
L'utilisation de matériaux en phase solide en tant que catalyseurs basiques a été développée avec succès ces dernières années. Des systèmes font intervenir l'addition de KF ou de CsF sur le mélange du dérivé carbonyle et du dialkyl phosphite (Schéma I-15).



SCHEMA I-15

Un tel procédé est très flexible et s'adapte à une grande variété de composés carbonylés pour produire des α -hydroxy-alkylphosphonates dialkylés. L'oxydation de l'hydroxy-phosphonate dans les conditions de Dess-Martin, conduit à l' α -oxophosphonate [56], qui sera engagé directement pour la fluoration en α , α -difluorophosphonate.

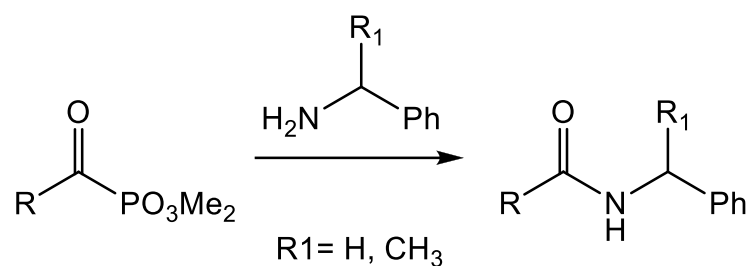
Récemment Shobhani et coll. [57] ont décrit une autre méthode rapide et efficace pour la synthèse des α oxophosphonates à partir les α -aminophosphonates. Cette méthode est également applicable à l'oxydation rapide et hautement sélective de différentes amines en aldéhydes et cétones avec des très bons rendements (Schéma I-16).



SCHEMA I-16

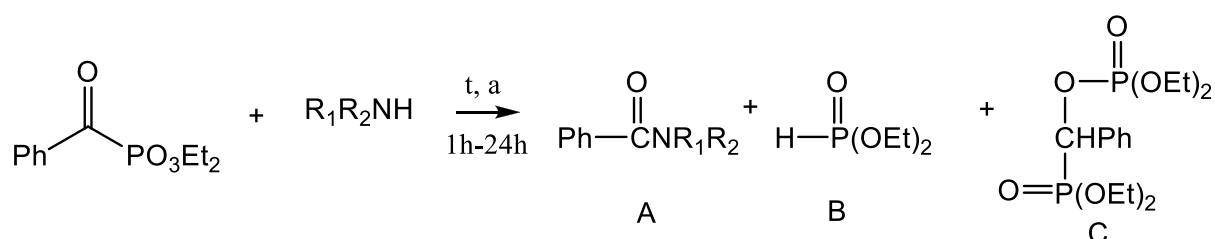
1.1.4.3 REACTIVITE DES OXOPHOSPHONATE VIS-A-VIS DES AMINES

Pour le cas de la condensation du diméthyl α -oxoalkylphosphonate avec une variété d'amine telle que la benzylamine ou l' α méthylbenzylamine, Kafarski et coll. [58] ont montré que cette réaction ne conduit pas aux α -iminophosphonates, mais provoque la coupure de la liaison C-P en donnant des acétamides (Schéma I-17)



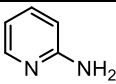
SCHEMA I-17

Sekine et coll. [59] ont examiné la réactivité de diéthylbenzoylphosphonate avec une grande variété d'amines. Ils ont montré que la réaction dans la majorité des cas donne l'acétamide correspondant, le dialkyl phosphite et l' α phosphoryloxy benzylphosphonate (Schéma I-18). Nous résumons l'essentiel de leurs travaux dans le tableau I.



SCHEMA I-18

Tableau I

amine	pK _b	Temps	Produits.Rdt (%)		
			A	B	C
Et ₂ NH	3.1	24 h	47	3	48
C ₆ H ₁₁ NH ₂	3.3	50 min	58	2	38
n-BuNH ₂	3.4	20 min	79	3	18
n-PrNH ₂	3.5	20 min	76	2	22
PhCH ₂ CH ₂ NH ₂	4.2	1 h	79	1	20
PhNH ₂	9.3	-	Pas de réaction		
	-	-	Pas de réaction		

1.1.5 LES IMINOPHOSPHORANES

Les iminophosphoranes de structure simple $R_3P=NR'$ ont été décrits pour la première fois par Staudinger et Meyer en 1919 [60] mais leur application n'a explosé qu'à partir des années cinquante. Il existe différentes appellations pour désigner cette fonction chimique $P=N$ notamment: iminophosphorane, phosphinimine, λ -phosphazene [61], phosphinimide. La figure 4 montre ces différentes familles, et notre travail s'intéresse aux molécules de type 1.

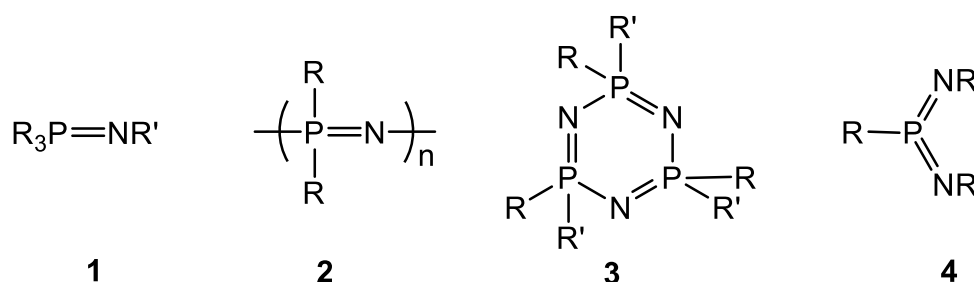


Figure 4

Dans le cas des iminophosphoranes, il est plus exact de décrire la liaison azote-phosphore comme une double liaison, et non pas comme yluire. Cela rend les iminophosphoranes plus stables et moins basique que les réactifs de Wittig qui se présentent plutôt comme des ylures [62] (Figure 5).

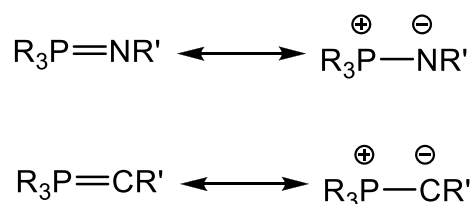


Figure 5

Cependant, dans un court délai, la chimie des iminophosphoranes est devenue un des plus importants axes de la chimie du phosphore. Ceci s'explique à la fois par leur grande réactivité et leur facilité d'obtention. Ce sont des substances de départ pour la synthèse de différents dérivés organique du phosphore ; de plus, ils ont une grande importance pratique et théorique. Plusieurs dérivés des phosphorimides ont déjà trouvé des applications en qualité d'herbicides

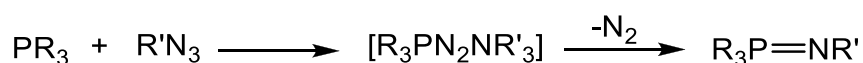
[63], de produits pharmaceutiques [64], de produits polymérisés et autres [65]. Cette exposition qui pointe à se familiariser avec la chimie des iminophosphoranes s'articule autour de deux parties : les différentes méthodes de synthèse des iminophosphoranes, et les différents aspects de leurs applications.

1.1.5.1 SYNTHÈSE DES IMINOPHOSPHORANES

Il existe de nombreuses méthodes synthétiques envisageables pour accéder aux iminophosphoranes. Les deux principales approches, au sens où elles se sont les plus employées par les chimistes de synthèse sont : la réaction de Staudinger et la réaction de Kirsanov. Dans la plupart des cas, les phosphines servent de briques élémentaires à la construction des iminophosphoranes, seule la « source » d'azote varie. Ce sont des azides qui sont utilisés dans l'approche développée par Staudinger et des amines dans celle de Kirsanov.

1.1.5.1.1 METHODE DE STAUDINGER

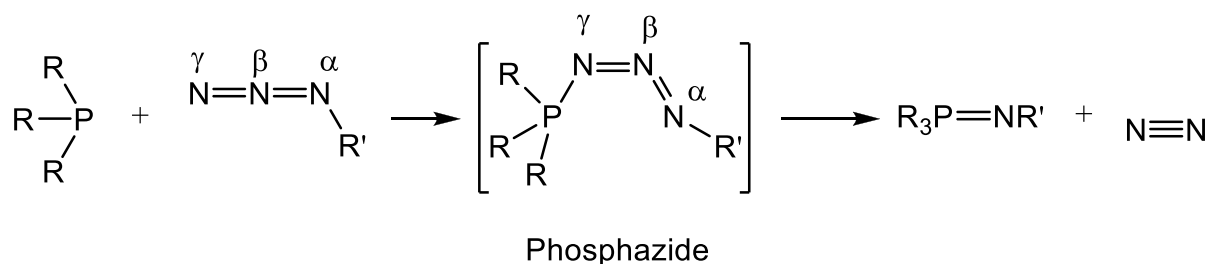
La méthode de Staudinger est la l'approche plus directe pour synthétiser les iminophosphoranes et de loin la plus utilisée [66]. Cette approche dont les premiers éléments connus dans la littérature remontent à 1919, repose sur une réaction de condensation d'un azide et d'une phosphine [60] (Schéma I-19).



SCHEMA I-19

Toutefois, cette approche souffre d'un inconvénient majeur lié à l'utilisation des azides qui sont souvent explosifs. Cette méthodologie efficace n'est limitée que par la propriété de l'azide utilisé, et présente l'avantage d'être « propre » puisque le seul sous-produit de la réaction est le diazote. Le mécanisme de la réaction de Staudinger a entièrement été explicité par une étude théorique utilisant la théorie de la DFT [67]. La première étape repose sur une attaque nucléophile de l'azote terminal N_γ pour aboutir au phosphazide linéaire, non

délectable en général (Schéma I-20). Ce dernier se décompose en diazote et iminophosphorane en passant par un état de transition à quatre centres. Bock et coll ont démontré avec l'utilisation des azides marqués ^{15}N que l'azote de la fonction iminophosphorane provenait de l'atome d'azote α de l'azide de départ [68].



SCHEMA I-20

Il faut noter que même si l'intermédiaire phosphazide est une espèce hautement réactive, en jouant sur l'encombrement stérique ou sur les effets électroniques (enrichir le phosphore et/ou appauvrir l'azote) dans le but de défavoriser voire d'inhiber la cyclisation, il a été possible de l'isoler et de la caractériser par diffraction des RX et par RMN. Les deux configurations cis [69-73] et trans [74-75], des phosphazides ont été examinées expérimentalement (Figure 6). Les calculs par DFT ont permis de comprendre la configuration de l'espèce intermédiaire dans la réaction de Staudinger. On retiendra que l'intermédiaire cis est le plus réactif par suite du recouvrement π entre le phosphore et l'azote $\text{N}\alpha$ dans la configuration cis. De plus, les phosphazides de configuration trans sont les plus stables, probablement parce qu'ils rendent la cyclisation beaucoup plus coûteuse en énergie pour atteindre l'état de transition cyclique. Par conséquent, le chemin réactionnel le plus probable passe par un phosphazide intermédiaire de configuration cis [76].

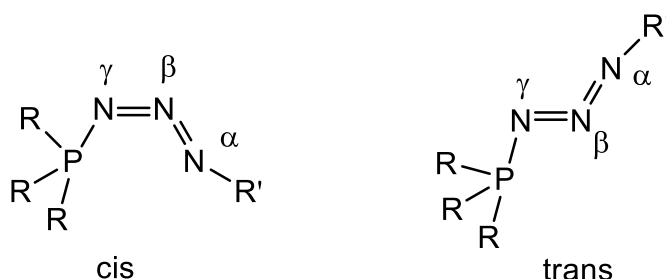
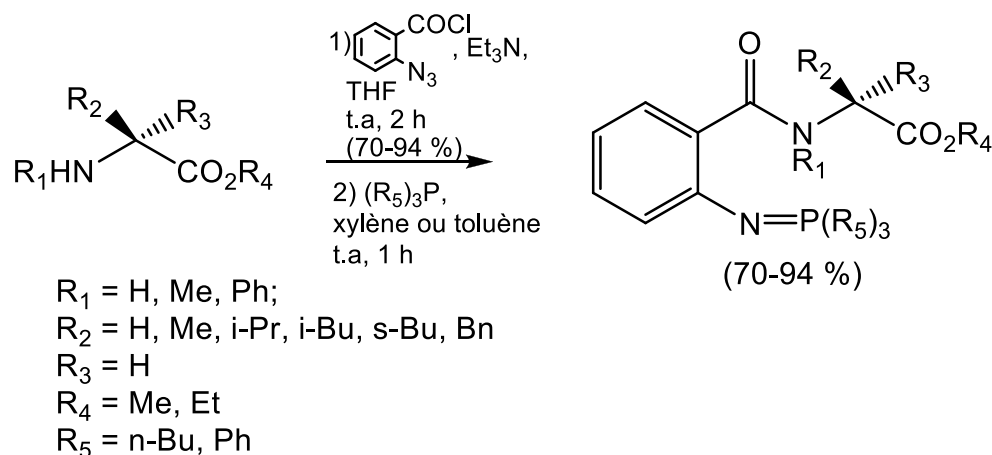


Figure 6

Un exemple de synthèse décrit par Egushi et Coll. [77] pour la préparation des

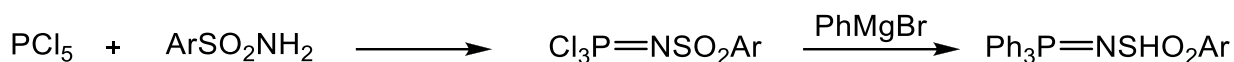
iminophosphoranes via la méthode de Staudinger, consiste à traiter des aminoesters par le chlorure d'azidobenzoyle, en présence des phosphines. Ceci conduit aux iminophosphoranes désirés avec de bons rendements (Schéma I-21).



SCHEMA I-21

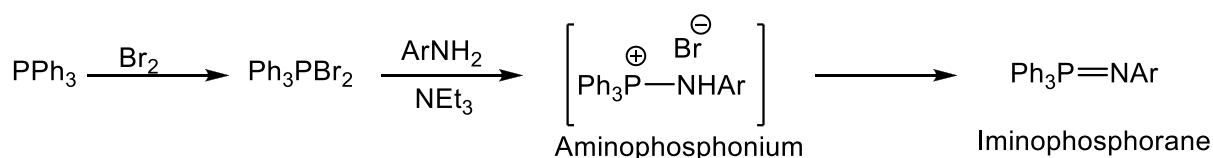
1.1.5.1.2 MÉTHODE DE KIRSANOV

Cette réaction a été découverte par Kirsanov en 1950 à la suite du mélange de pentachlorure de phosphore et de phénylsulfonamide [78]. Le N-phényl-sulfonylimino-P,P,P-trichlorophosphorane obtenu, a été transformé en N-phénylsulfonylimino-P,P,P-triphénylphosphorane par action du bromure de phénylmagnésium (Schéma I-22).



SCHEMA I-22

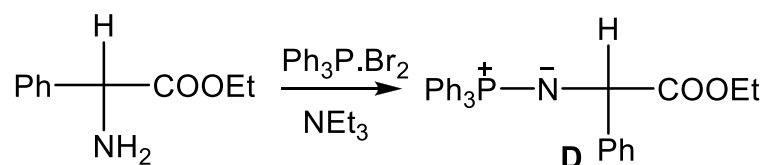
La version « moderne » de la réaction est étendue par Horner et Oediger qui ont adapté la réaction aux phosphines tertiaires, bien plus commode à manipuler que le pentachlorure de phosphore [79]. Ils ont montré que la bromation d'une phosphine suivie du piégeage de l'adduit bromé avec diverses amines aromatiques en présence de deux équivalents de triéthylamine permettaient d'aboutir avec d'excellents rendements les N-aryliminophosphoranes correspondants (Schéma I-23).



SCHEMA I-23

Par la suite, Zimmer et coll ont étendu cette méthodologie aux alkyl-amines [80]. Ils ont constaté que la réaction s'arrêtait à l'étape du bromure d'aminophosphonium. Nous envisageons que la triéthylamine n'est pas une base suffisamment forte pour déprotoner l'aminophosphonium en iminophosphorane. Dans ce cas, la méthode de Kirsanov requiert deux étapes de synthèses pour accéder au N-alkyliminophosphorane. On peut tout de même signaler que les sels d'aminophosphonium sont, contrairement aux iminophosphoranes, des composés stables dans l'eau et à l'air et peuvent être synthétisés à grande échelle pour être conservés sans dégradation notable [76].

Satio et coll. [81] décrivent une méthode de synthèse de l'imino-phosphorane D à partir du phényl éthylglycinate. Le traitement de ce dernier, par la triphénylphosphine dibromé en présence de triéthylamine dans le tétrachlorure de carbone, conduit de façon quantitative au produit désiré.

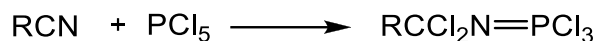


SCHEMA I-24

Comparée à l'approche de Staudinger, cette méthode présente par ailleurs, l'énorme avantage de mettre en valeur les amines primaires comme origine d'azote pour créer le motif iminophosphorane. Cette réaction n'est pas limitée aux amines aliphatiques et aromatiques, mais s'adapte également aux hydrazines [82], hydrazides [83], hydrazones [84], et sulfonamides, ce qui fait de cette méthodologie une approche souple et harmoniable. De plus, les amines sont très faciles à manipuler et les versions chirales sont en général peu coûteuses. Enfin, la grande diversité des amines et composés analogues, disponibles commercialement ouvre par cette méthode des grandes possibilités de fonctionnalisation des iminophosphoranes [76].

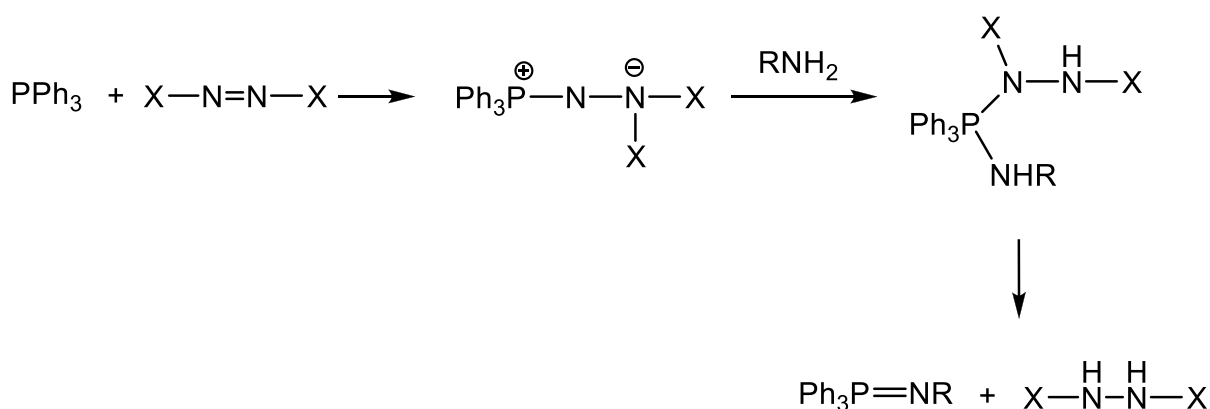
1.1.5.1.3 AUTRES METHODES

Nous citerons le cas des haloamines [85], sans pour autant parler de chloramines qui sont toxiques et leur utilisation se limite à la purification des eaux usées [76]. Une autre synthèse consiste à réagir le pentachlorure du phosphore avec le nitrile [86] pour aboutir à l'imino-phosphorane désiré (Schéma I-25).



SCHEMA I-25

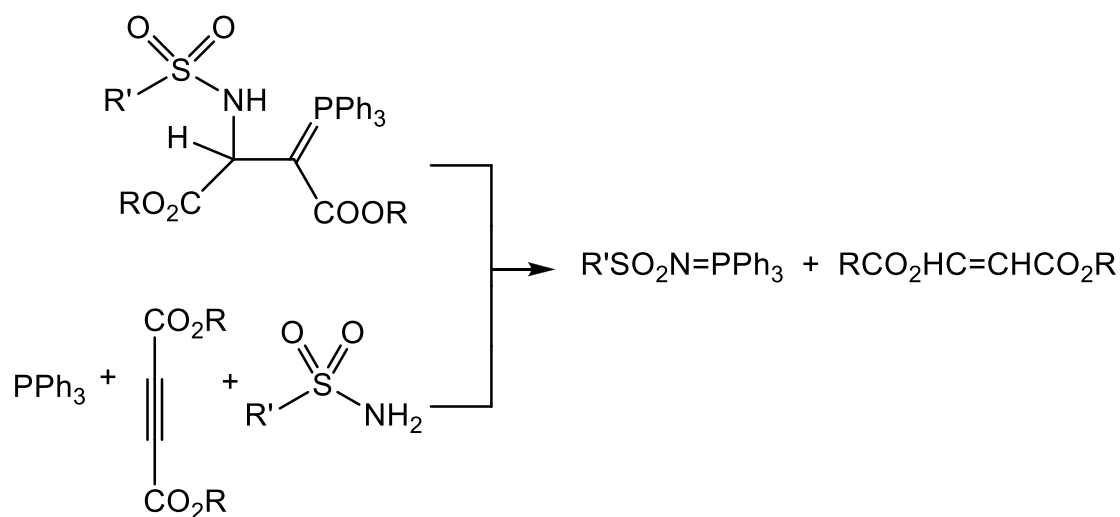
Nicolas et coll. [87] décrivent une autre variante de la réaction de Mitsunobu. Elle consiste à faire réagir la triphénylphosphine sur le diéthylazodicarboxylate (DEAD) pour donner la bétaine comme intermédiaire de l'imino-phosphorane attendu (Schéma I-26).



SCHEMA I-26

Les imino-phosphoranes sont en général générés en « one pot » avec des rendements élevés, mais cette méthodologie est limitée aux amines activées, pauvres en électrons (sulfonylamide, amine aromatique appauvrie, urée, cyanamide) dont le proton est suffisamment acide pour être capté par le DEAD [88].

Un exemple de synthèse est décrit récemment par Shaabani et coll. [89] pour la préparation des imino-phosphoranes. Cette réaction peut être faite à partir d'aryl sulfamide phosphoranes, mais aussi à partir d'une simple condensation entre le triphényl phosphine, et le dialkyl acétylènedicarboxylate en présence d'alkyl et aryl sulfamide. (Schéma I-27)



SCHEMA I-27

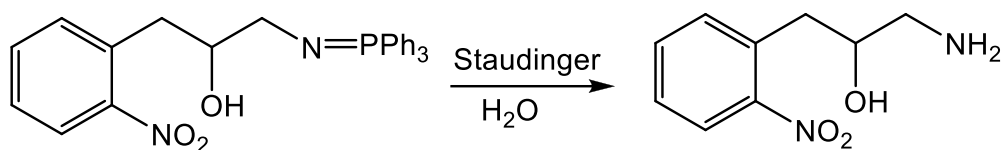
1.1.5.2 REACTIVITE

A ce stade, l'importance des iminophosphoranes notamment en tant que bases, réside dans leur stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse et de l'oxydation. Les iminophosphoranes trouvent aussi d'autres applications en synthèse organique (les plus connues d'ailleurs) qui reposent justement sur la réactivité de cette fonction phosphorée avec les composés carbonylés par exemple. Depuis leur découverte en 1919, les possibilités de réactions des iminophosphoranes ont été très largement explorées et abondamment décrites par plusieurs auteurs [66,90]. L. Boubekeur [76] a rassemblé l'essentiel de ces réactions, et il nous paraît très intéressant de les citer ici.

1.1.5.2.1 L'HYDROLYSE

Les iminophosphoranes peuvent être clivés en milieu acide ou basique pour donner l'amine et l'oxyde de phosphine correspondants. L'hydrolyse en condition acide procède par protonation de l'azote de l'imino-phosphorane suivie de l'attaque nucléophile de l'eau sur le phosphore. L'hydrolyse en condition basique passe par l'attaque nucléophile d'un hydroxyde directement sur le phosphore.

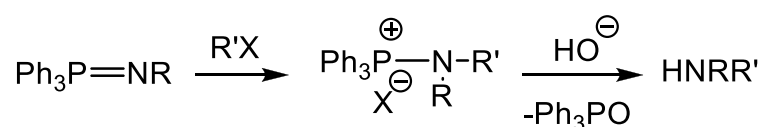
Contrairement aux aryloiminophosphoranes, les alkyloiminophosphoranes de basicité plus marquée, s'hydrolysent très fréquemment à l'air pour donner entre autres l'oxyde de phosphine correspondant. Nous citerons le cas des iminophosphoranes issus des azidoalcools qui s'hydrolysent normalement pour conduire aux amines correspondantes (Schéma I-28) [91].



SCHEMA I-28

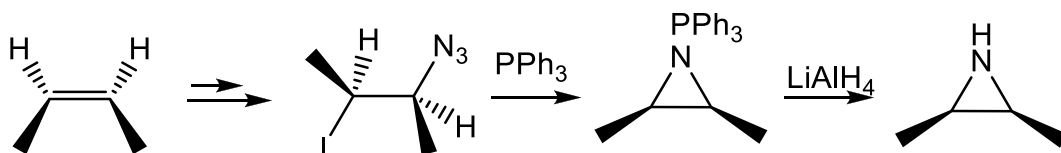
1.1.5.2.2 L'ALKYLATION

Les iminophosphoranes peu encombrés présentent un atome d'azote nucléophile capable de réagir sur les halogéno-alcanes. Le produit d'alkylation est un sel de phosphonium qui peut être converti en amine secondaire par hydrolyse basique (Schéma I-29) ou par réduction avec LiAlH_4 .



SCHEMA I-29

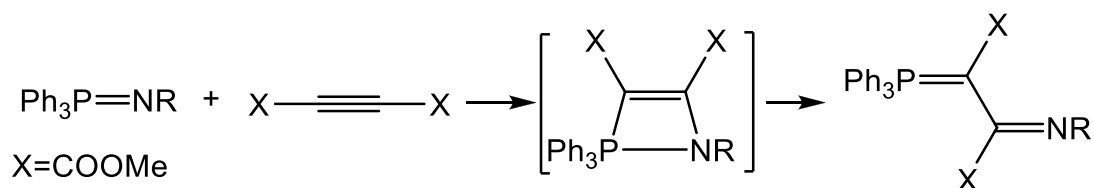
Une très belle illustration de cette réactivité a été proposée par Hassner et Galle pour construire des aziridines [92] (Schéma I-30). Cette alkylation intramoléculaire est stéréospécifique et convertit les *Z*- et *E*-but-2-ène en *cis* et *trans*-aziridine respectivement.



SCHEMA I-30

1.1.5.2.3 L'INSERTION

La réaction des iminophosphoranes avec des alcynes s'effectue par insertion (1,2) dans la liaison PN [93] (Schéma I-31).

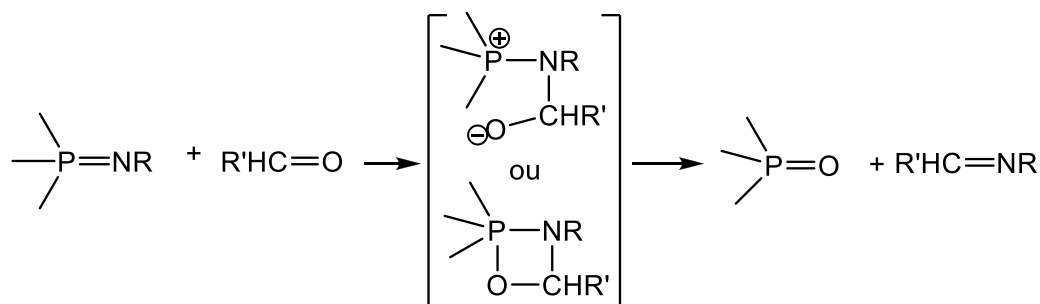


SCHEMA I-31

Cette réactivité n'est pas sans rappeler celle des ylures de phosphore qui réagissent avec des alcynes pour donner l'ylure homologue. Les iminophosphoranes donnent quant à eux par insertion l'imine et l'ylure de phosphore en position α .

1.1.5.2.4 LA REACTION D'AZA-WITTIG

C'est la réaction la plus intéressante dans le panel de réactivité des iminophosphoranes. Cette réaction consiste en une attaque nucléophile des iminophosphoranes sur les dérivés carbonylés (ou thio- carbonylés), suivie de l'élimination d'oxyde de phosphine (ou de sulfure de phosphine). Cette réactivité s'apparente très clairement à celle des ylures de phosphore (Schéma I-32), d'où le nom qui lui a été donné.

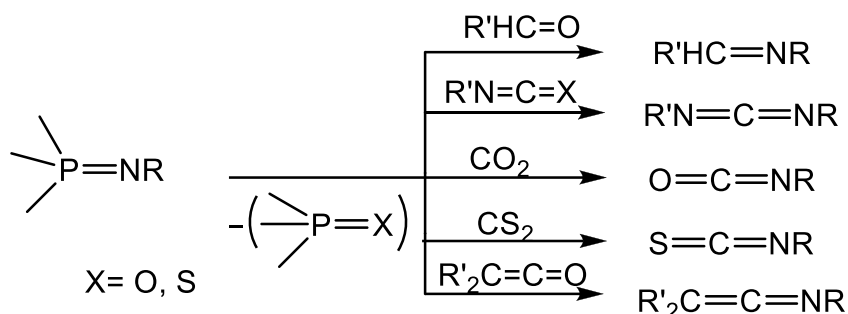


SCHEMA I-32

Le mécanisme de la réaction d'Aza-Wittig est connu dans les grandes lignes ; on sait en particulier qu'il comporte deux étapes avec des vitesses assez voisines. En revanche, on dispose de peu de données expérimentales sur les intermédiaires (bétaine ou oxazaphosphétane) du chemin réactionnel même si quelques cas particuliers ont été étudiés et caractérisés [94-95]. Les plus grandes avancées sur le mécanisme de la réaction d'aza-Wittig ont été apportées par des études théoriques du chemin réactionnel par les méthodes post Hartree-Fock telles que : Moller-Plesset à l'ordre 2 et 4 et la DFT [96-97].

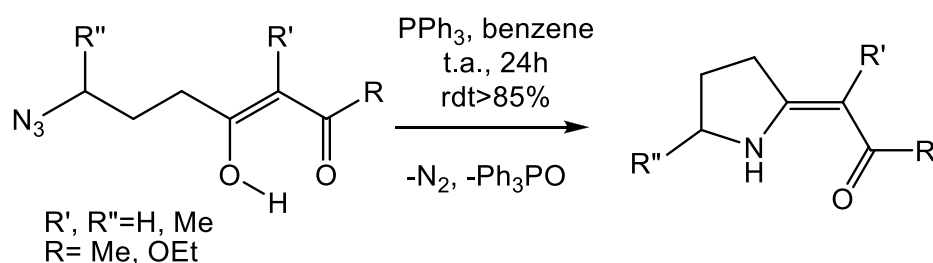
La réaction d'aza-Wittig s'étend à bien d'autres dérivés carbonylés et thiocarbonylés comme les isocyanates, thiocyanates, etc (Schéma I-33). Il est intéressant de noter qu'il est possible par cette réaction de construire des carbodiimides hétéro-disubstitués ($\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}'$). Pour terminer sur quelques applications, on n'oubliera pas que la première observation de la réaction d'aza-Wittig avec les carbonyles a été faite par Staudinger dès 1921 et cette réaction

a ensuite été très largement exploitée en version inter et intramoléculaire pour construire de façon élégante des synthons d'intérêt pharmacologique tels des hétérocycles azotés [98].



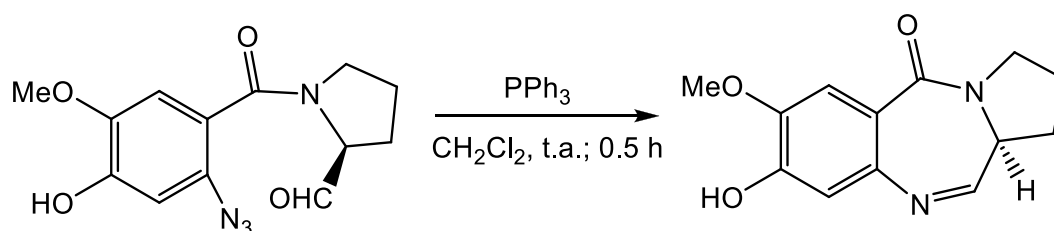
SCHEMA I-33

Nous pouvons citer notamment les travaux de Vaultier et coll. [99-100] qui ont développé une cyclisation intramoléculaire très efficace passant par la réaction d'aza-Wittig (Schéma I-34).



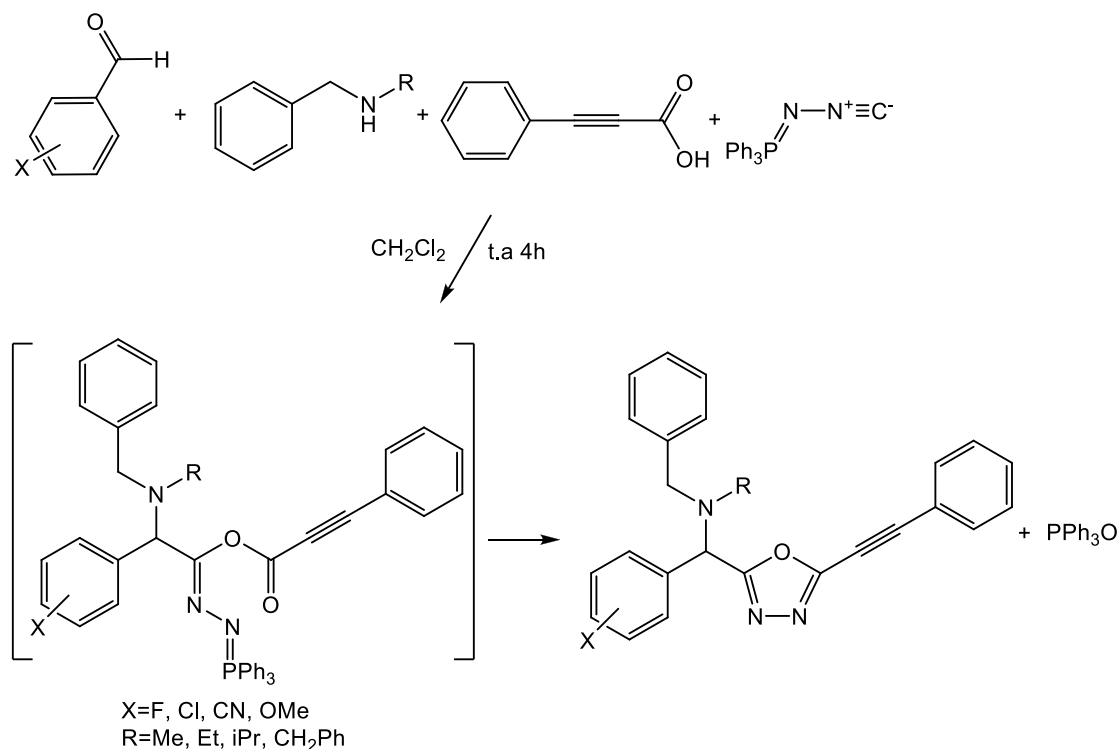
SCHEMA I-34

Cette procédure de synthèse a été également utilisé par Molina et coll [101] pour la préparation de l'antibiotique DC-81 à partir d'un azido-aldéhyde avec le triphénylphosphine à température ambiante (Schéma I-35).



SCHEMA I-35

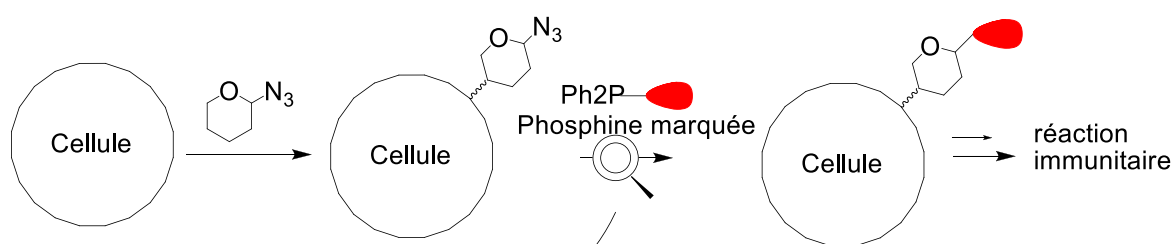
Récemment Ramazani et coll. ont décrit une méthode pour la synthèse des dérivés d'oxadiazole pour conduire à des produits d'une pureté irréprochable [102] (Schéma I-36). Depuis quelques années, les iminophosphoranes font également leur entrée dans les sciences du vivant. Saxon et coll. [103] ont tiré parti du caractère inerte des azides dans les conditions biologiques pour fonctionnaliser des sucres.



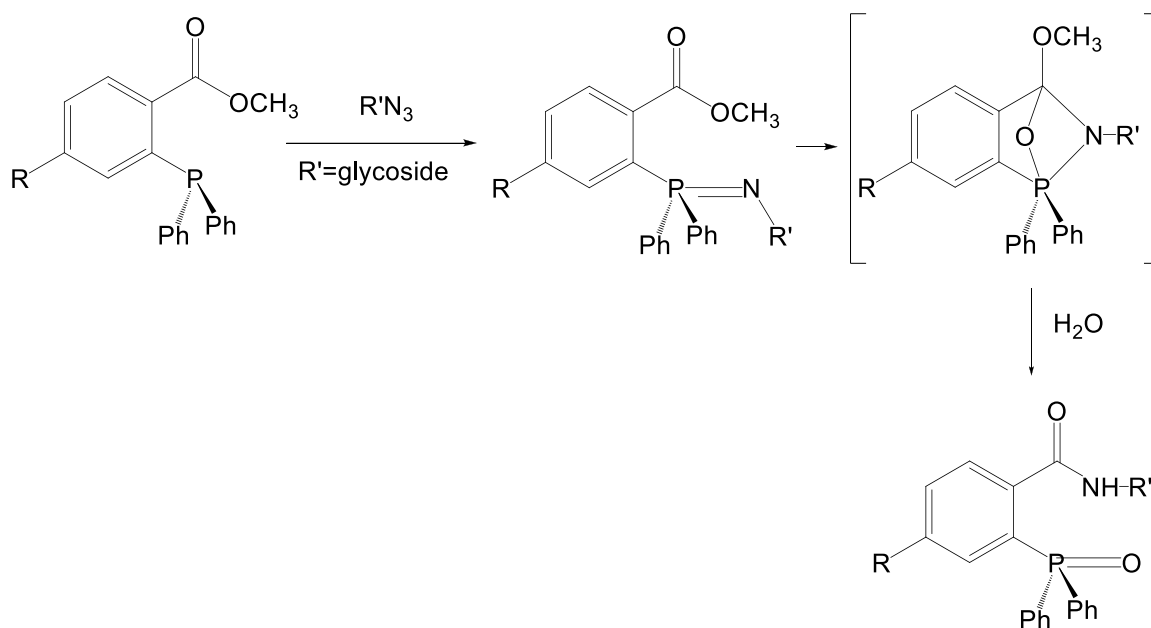
SCHEMA I-36

Les azido-glycosides obtenus se positionnent à la surface cellulaire et sont ensuite soumis à des phosphines marquées pour donner l'imino-phosphorane correspondant (par la réaction de Staudinger). Ce dernier est in fine converti en amide et oxyde de phosphine par une réaction d'aza-Wittig intramolécule. Le marqueur phosphoré attaché de façon covalente au glycoside de surface, est reconnu par des anti-corps qui déclenchent une réaction immunitaire (Schéma I-37). Cette approche très élégante qui exploite les iminophosphoranes (comme moyen d'accroche) et un aspect de leur réactivité (aza-Wittig), s'est montrée viable aussi in vivo et semble être très prometteuse pour pister et doser les glycosides de surface qui jouent un rôle central dans les processus métastatiques du cancer.

Au niveau biologique



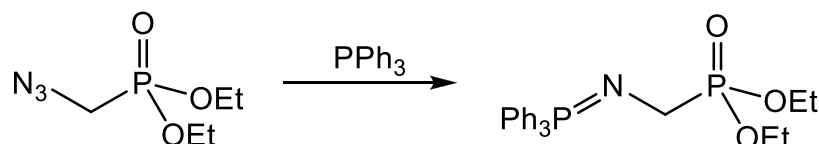
Au niveau chimique



SCHEMA I-37

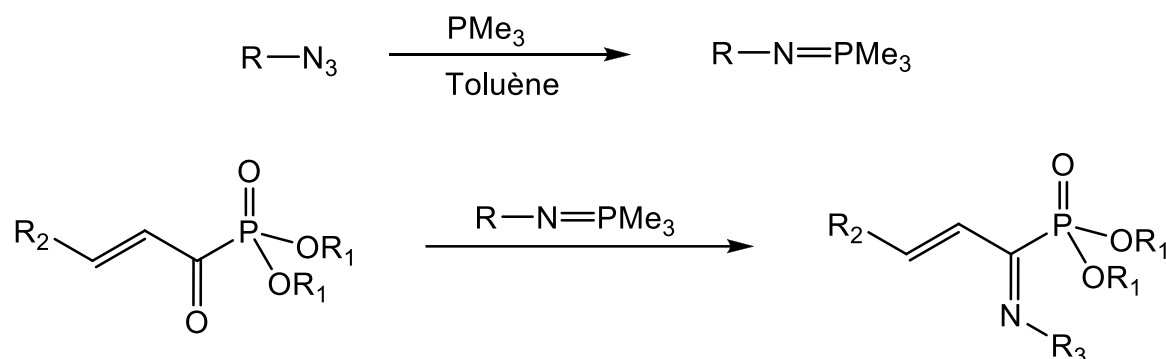
1.1.6 LES α -IMINOPHOSPHONATES

Les travaux les plus significatifs dans ce domaine, sont ceux des groupes de Palacios et coll [104]. Ils préparent des phosphazènes fonctionnelles N-alkylés par une réaction de Staudinger engageant un azide et le triphénylphosphine [105] selon le schéma suivant.



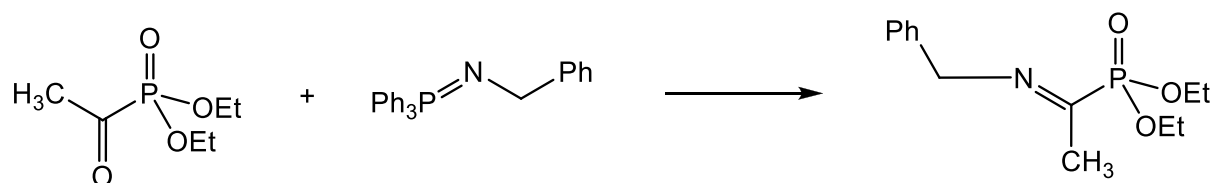
SCHEMA I-38

Pour la synthèse des imines α, β -insaturés, ils utilisent des α -cétophosphonates β, γ -insaturés [106].



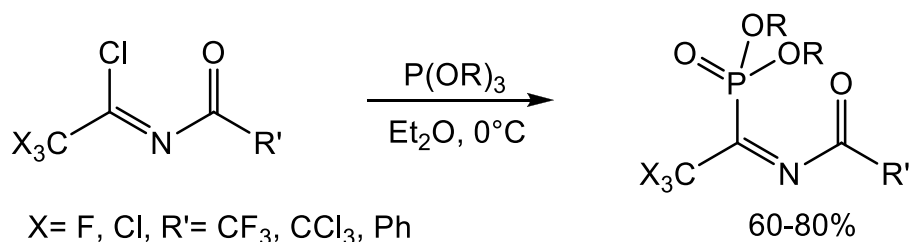
SCHEMA I-39

Pour $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, 2-Furyl, et OEt, les rendements sont aux alentours de 89%. Par contre, dans le cas où $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, les produits ne sont pas isolables. D'un autre côté, Onys'ko et coll. [107-111] montrent que l'action de l'acétyl phosphonate sur un phosphorane conduit à l'imino-phosphonate correspondant [112].



SCHEMA I-40

Le même groupe décrit une autre méthode d'accès aux iminophosphonates, à partir des chlorures d'imidoyle et trialkyle phosphite [113].



SCHEMA I-41

2 SYNTHÈSE DES OXOPHOSPHONATES, IMINOPHOSPHORANES ET LEURS REACTIVITES

Avec les exemples que nous avons sélectionnés ci-dessus concernant les α -cétophosphonates, nous voulons montrer le potentiel synthétique des α -oxophosphonates, aussi bien sur le plan de leurs préparations que de leurs applications. Pour préparer ces molécules, nous avons utilisé la méthode d'Arbuzov. Les α -aminoacides sont nos substrats de choix pour la réalisation de ce travail et serviront à la fois pour la synthèse des iminophosphoranes, mais aussi pour les condenser avec les α acétylphosphonates dans le but de préparer les iminophosphonates. Nous justifions le choix de l'utilisation des acides α -aminés, d'abord parce qu'ils sont l'une des familles de composés les plus importantes de la chimie organique de synthèse puisqu'on les retrouve dans les domaines tels que l'alimentation, l'agriculture et la médecine ; et d'autre part, ils sont très peu utilisés, à notre connaissance, dans ce type de réaction. D'un autre côté, ils nous permettent d'introduire deux fonctionnalités en même temps.

Ce chapitre sera donc consacré dans un premier temps, à la protection des α -aminoacides. Ces derniers seront à leur tour transformés en α -cétophosphonates et iminophosphoranes. La suite du travail sera consacrée à la préparation des iminophosphonates qui sera menée selon deux voies :

- La première voie par la condensation de cétones phosphorées avec les α -aminoesters.
- La deuxième voie concernera la condensation de cétones phosphorées avec les iminophosphoranes. Pour comparer les résultats obtenus, nous avons enchainé par une étude théorique en utilisant la théorie de fonctionnelle de la densité (DFT).

Dans un deuxième temps, nous avons synthétisé les α -aminophosphonates via les iminophosphoranes.

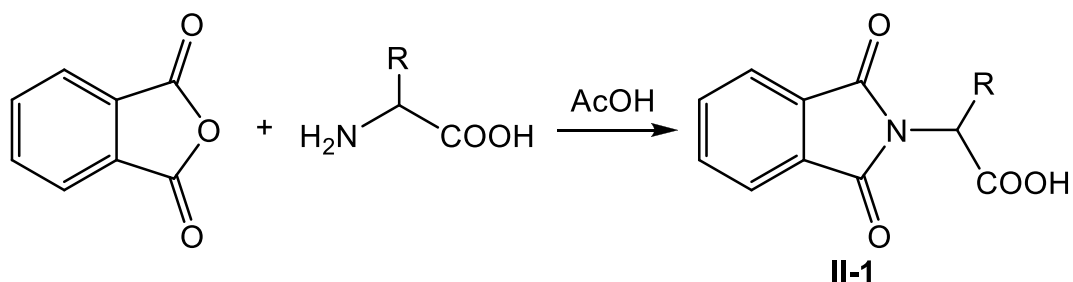
2.1 PREPARATION DES α -OXOPHOSPHONATES

2.1.1 PROTECTION DES ACIDES AMINES

Pour effectuer des transformations chimiques satisfaisantes avec les aminoacides, il est souvent nécessaire de protéger une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule.

2.1.1.1 PROTECTION DE LA FONCTION AMINE PAR L'ANHYDRIDE PHTALIQUE

Nous avons commencé par la protection de la fonction amine. Comme le groupe phtalimide présente un intérêt particulier, puisqu'il constitue une forme protégée de la fonction amine primaire, qui peut être facilement régénérée par la suite, nous avons réalisé cette protection avec l'anhydride phtalique (Schéma II-1).



SCHEMA II-1

Les amino acides protégés synthétisés ont été isolés après 2h de reflux dans l'acide acétique glacial, avec des rendements quantitatives. Ils sont obtenus par une simple condensation entre les α-aminoacides et l'anhydride phtalique et se présentent tous, sous forme de solides. Ils ont été purifiés par recristallisation dans un mélange éthanol / eau, et caractérisés par leurs spectres IR et leurs points de fusion. L'analyse IR montre bien des bandes vers 1711 et 1780 cm⁻¹ caractéristiques du groupe carbonyle du phthalimide. D'un autre côté, le groupe carbonyle du carboxyle absorbe entre 1700 et 1720 cm⁻¹. Les résultats sont présentés dans le tableau II-1.

Tableau II-1

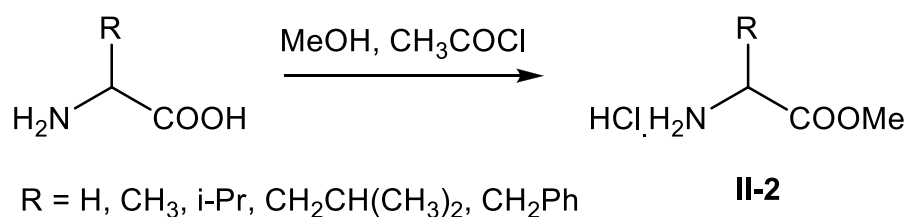
R	Pf (°C)	Rdt (%)	v ⁻ (cm ⁻¹) C=O
H	196	95	1776, 1722
CH ₃	149	94	1775, 1717
C ₆ H ₅ CH ₃	181	80	1777, 1719,
(CH ₃) ₂ CH-	116	82	1778, 1719

Les analyses IR des produits obtenus confirment la présence du groupe phtaloyle, puisqu'on observe une bande caractéristique dans la zone de 1775-1778 cm⁻¹ correspondant à

la fonction C=O du phtalimido, et une bande caractéristique des acides carboxyliques dans la zone de 2900 à 3500 cm^{-1} relative au groupement OH de l'acide.

2.1.1.2 PROTECTION DE LA FONCTION ACIDE EN UTILISANT LE CHLORURE D'ACÉTYLE

La protection de la fonction carboxyle des aminoacides, s'effectue par une simple estérification de la fonction acide par le groupe méthyle en présence du méthanol [114] (Schéma II-2).



SCHEMA II-2

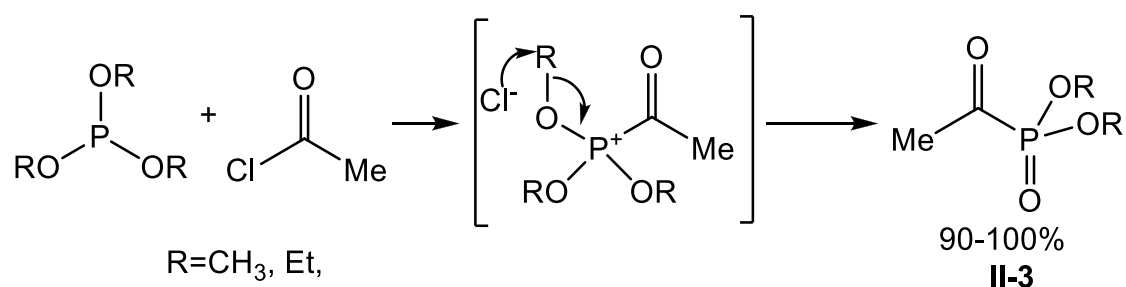
L'estérification de la fonction carboxyle de l'acide amino est réalisée par l'introduction de chlorure d'acétyle goutte à goutte à une solution froide de méthanol absolu, suivie par l'addition de l'acide amino sous agitation et un reflux de 2h. Cette réaction donne l'ester amino sous forme de chlorhydrate. Les différents acides aminés protégés sont présentés ainsi que leurs propriétés physiques dans le tableau II-2.

Tableau II-2

R	Rendement (%)	Pf (°C)
H	94	173-175
CH ₃	100	130-132
CH(CH ₃) ₂	100	96-100
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	98	136-138
CH ₂ Ph	100	145-147

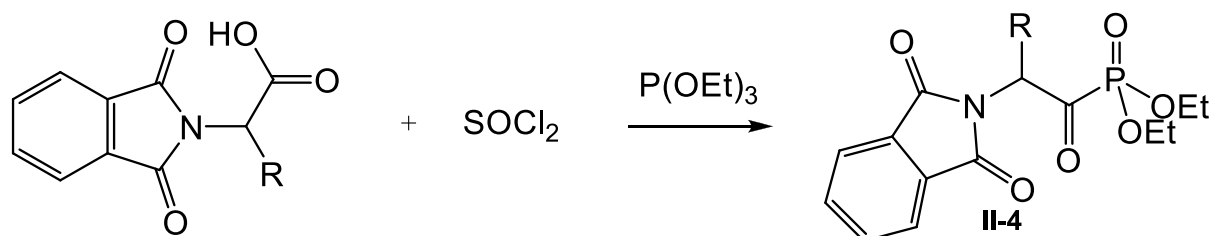
2.1.2 SYNTHÈSE DES α -CÉTOPHOSPHONATES

Pour réaliser notre objectif, dans un premier temps nous avons utilisé le chlorure d'acétyle pour préparer les α -acétylphosphonates. La réaction procède en deux étapes : addition du phosphore sur l'électrophile et formation du sel de phosphonium qui subit une déalkylation, conduisant au cétophosphonate correspondant.



SCHEMA II-3

Les cétophosphonates sont obtenus avec des rendements très quantitatifs, avec une pureté satisfaisante. Leur structure a été confirmée par les analyses spectroscopiques (IR, ^1H , ^{31}P RMN). Les analyses spectroscopiques montrent aussi bien des traces de la forme énolique. Pour généraliser cette méthode, nous avons pensé à faire réagir le phosphite de triéthyle sur le chlorure d'acide obtenu par action du chlorure de thionyle sur les α -aminoacides protégés. L'objectif de cette réaction est d'introduire une fonction carbonyle en α d'un phosphonate (Schéma II-4).



SCHEMA II-4

Les produits isolés sont obtenus avec des rendements bruts supérieurs à 95% et se présentent sous formes d'huiles jaunes. La purification a été réalisée par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec comme éluant, soit l'acétate d'éthyle ou un mélange d'acétate d'éthyle et de chloroforme. Le rendement en produits purs se situe entre 40 et 56%. Ils ont été caractérisés par leurs spectres IR (Tableau II-3).

Tableau II-3

Composé (R)	Rdt brut %	Rdt pur (%)	$\nu^-(\text{cm}^{-1})$ P=O et P-O-C
H	98	56	1257, 1026
CH ₃	98	46	1259, 1026
(CH ₃) ₂ CH-	100	50	1230, 1028
C ₆ H ₅ CH ₂ -	100	58	1242, 1192

D'après ce tableau, nous remarquons que les rendements en produit pur sont très modestes. Il semblerait que des réactions secondaires se sont produites. Une discussion sur les différents produits formés, a déjà fait l'objet dans un travail antérieur [115]. Pour surmonter ce problème nous pensons qu'il faut prendre un certain nombre de points en considération:

- Afin d'éliminer toute source de protons, il faut utiliser le triéthylphosphite fraîchement distillée sur sodium.
- Utiliser la triéthylphosphite en quantité stoechiométrique.

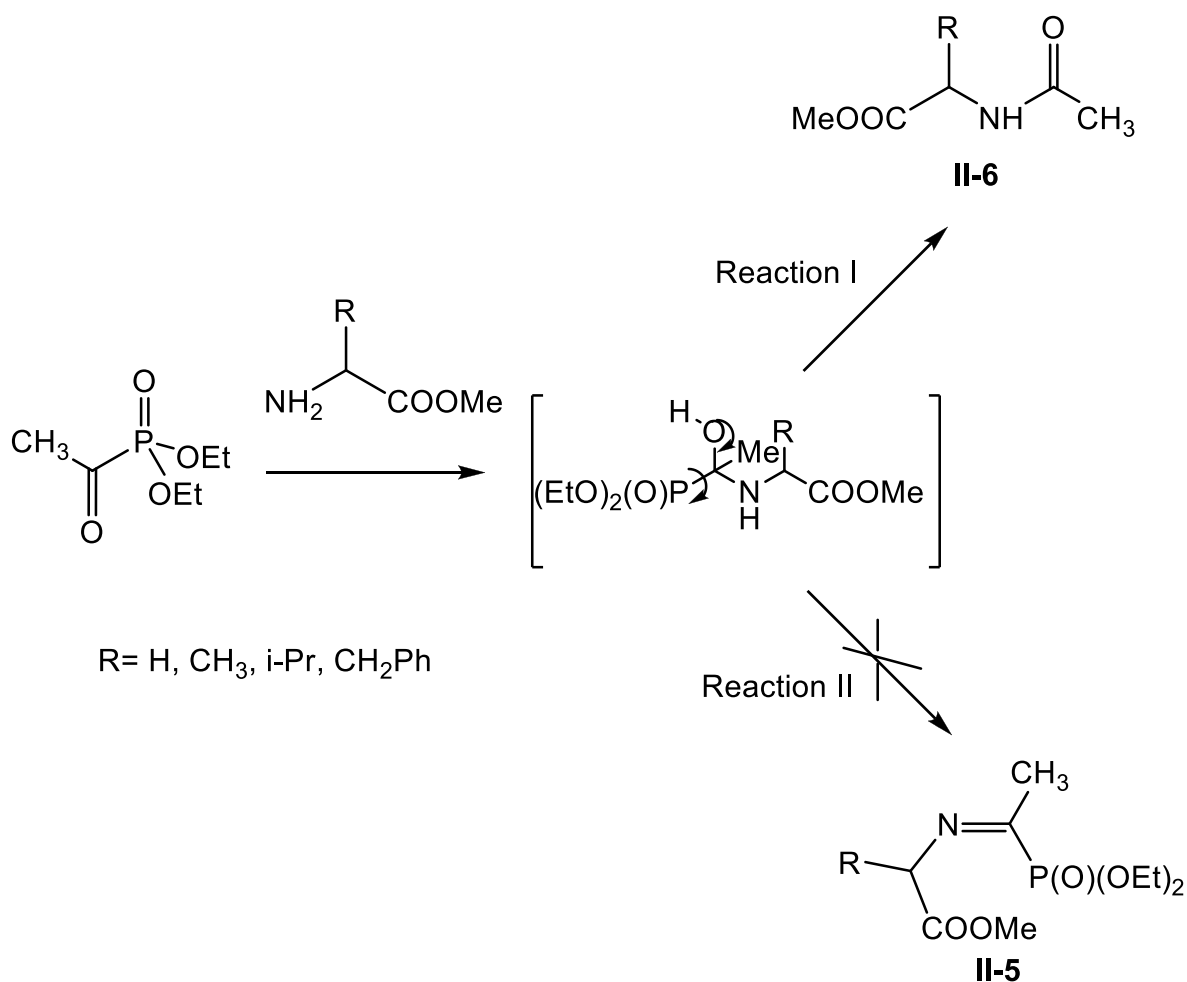
2.2 ACTION DES α -AMINOESTERS SUR LES α -CETOPHOSPHONATES

Dans cette partie, nous avons testé l'action des α -aminoesters sur les α -cétophosphonates. Cette méthode consiste à condenser l'ester méthylique de l' α -amino phénylalanine avec les α -acétyle phosphonates. Dans un premier essai, nous avons condensé l'aminoester avec l' α -cétophosphonate I-1b déjà préparé, dans le toluène en présence du tami moléculaire. Nous avons porté le mélange réactionnel à reflux. Après filtration et évaporation, nous avons obtenu des produits huileux. Le tableau I-3 ressemble l'ensemble des réactions réalisées.

Tableau II-4

Aminoester	Conditions de reaction	Aspect physique du mélange obtenu
R=H	Toluene, 7h, reflux	Huile marron
R=CH ₂ Ph	Toluene, 6h, reflux	Huile jaunâtre
R=CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂	Toluene, 21h, reflux	Huile jaunâtre
R=CH(CH ₃) ₂	Toluene, 12h, reflux	Huile jaunâtre

Nous ne sommes pas parvenus à élucider la nature de ces produits. La chromatographie sur couche mince a montré que ces produits sont très complexes et difficile à séparer. Devant cette situation, nous avons modifié les conditions de réactions en prolongeant le temps de réaction à température ambiante. Le spectre RMN ¹H a indiqué que le produit obtenu est un mélange complexe, que nous n'avons pas pu identifier.

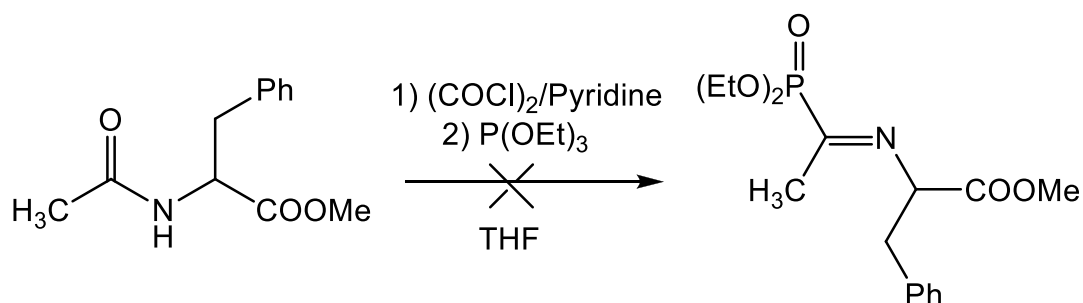


SCHEMA II-5

Les signaux du spectre RMN ^1H du mélange obtenu ne correspondent pas à ceux attendus pour les α -iminophosphonates désirés. Après un lavage avec le pentane, nous avons récupéré un solide blanc avec un rendement de 30%. Les analyses spectroscopiques montrent bien qu'il correspond à l'acétamide, qui est obtenu avec une grande pureté. Nous remarquons que ce rendement est très modeste, mais il semblerait que des réactions secondaires se sont produites comme il a été démontré par Sekine et coll. [59] dans le cas de benzoylphosphonates. Donc, nous avons bien montré que la réaction de condensation ne conduit pas aux α -iminophosphonates, mais provoque la coupure de la liaison C-P en donnant les acétamides correspondants (Schéma II-5).

L'utilisation de sulfate de cuivre comme catalyseur de réaction a conduit à des traces de produit que nous n'avons pas pu *identifier*. *Devant* une telle situation, nous avons essayé d'orienter la réaction vers la formation des α iminophosphonates. Pour réaliser cette tâche, nous avons réalisé plusieurs tentatives. Dans un premier temps, et en suivant le même protocole expérimental, nous avons catalysé la réaction en ajoutant 5% de PPTS (Pyridinium p-toluenesulfonate) afin de favoriser la formation des imines. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM). Après un allongement de temps de réaction jusqu'à 48 h, nous avons obtenu toujours un mélange complexe. Nous avons essayé de purifier ce mélange par chromatographie sur colonne, mais cette opération a échoué à cause de la dégradation de produit.

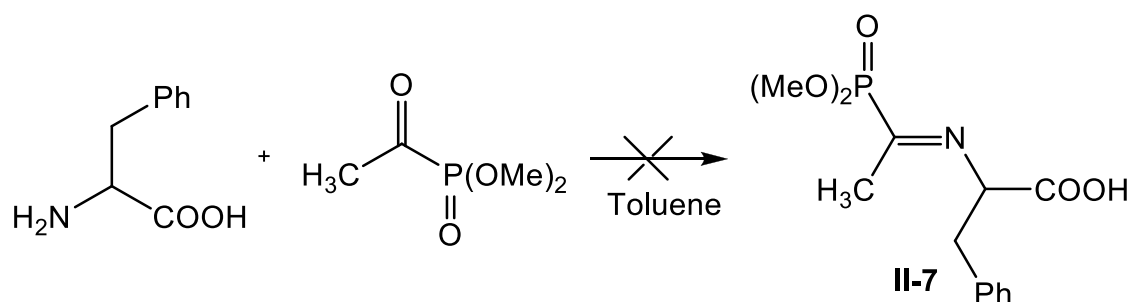
Dans un autre essai, nous avons changé le Tami moléculaire 3A° avec le sulfate de magnésium MgSO_4 , mais le problème n'est pas résolu. Par la suite, nous avons essayé de générer les α iminophosphonates par le traitement l'acétamide déjà synthétisé avec le dichlorure d'oxalyle en présence d'une base dans le THF, suivie par le traitement avec le triéthyl phosphite, mais la réaction n'a pas marché (Schéma II-6), et le produit de départ reste dans le milieu réactionnel.



SCHEMA II-6

Dans un troisième temps, nous avons tenté la réalisation de condensation des α -amino ester méthylique de phényle alanine avec le diéthyle acétyle phosphonate pour générer les imines en travaillant dans un milieu acide dans l'éther (acide acétique/éther 1 :1) afin de faciliter l'élimination des molécules d'eaux, et favoriser en même temps la formation des imines correspondantes. Nous avons effectué cette réaction en présence du sulfate de magnésium (2eq), mais les analyses spectroscopiques montrent toujours la formation de l'acétamide correspondant, et non pas les iminophosphonates [116]. Il faut noter qu'une diminution de la quantité de l'acide acétique (0.3eq) a conduit toujours au même résultat précédent.

Nous avons enfin effectué une dernière tentative en essayant de générer directement les α -aminophosphonates. Cette réaction procède en « one pot » en mélangeant les α -cétophosphonates, l'ester méthylique de phényle alanine et le triacétoxy borohydrure de sodium en milieu acide dans l'éther comme solvant, et en présence du $MgSO_4$. Après 24 h de réaction, le spectre RMN 1H en produit brut montre toujours les signaux qui correspondent à l'acétamide. Nous avons remarqué aussi que l'utilisation du phényle alanine dans la réaction de condensation avec l' α -acétylphosphonate ne conduit pas aux iminophosphonates correspondants (Schéma II-7).



SCHEMA II-7

Après ces dernières tentatives pour la formation des iminophosphonates, et afin de trouver une autre approche pour la formation de la double liaison C=N, nous avons tenté la condensation des α -acétyles phosphonates avec les iminophosphoranes. Cette stratégie vise à comparer la réactivité des α -acétyle phosphonates pour chacune des deux voies.

2.3 PREPARATION DES IMINOPHOSPHORANES ET LEURS REACTIVITES

Comme nous l'avons déjà signalé dans l'introduction, il y a deux méthodes majeures pour la préparation des iminophosphoranes : La méthode de Kirsanov et la méthode de

Staudinger. La littérature concernant les iminophosphoranes est très abondante et très riche en exemples. Cependant et à notre connaissance, très peu d'auteurs [117-118] utilisent les amino acides comme précurseurs pour la préparation de ces molécules. Ceci nous a incité à préparer ce type de molécule afin de tester leur réactivité vis-à-vis des cétones particulières telles que les oxophosphonates déjà préparés.

2.3.1 METHODE DE STAUDINGER

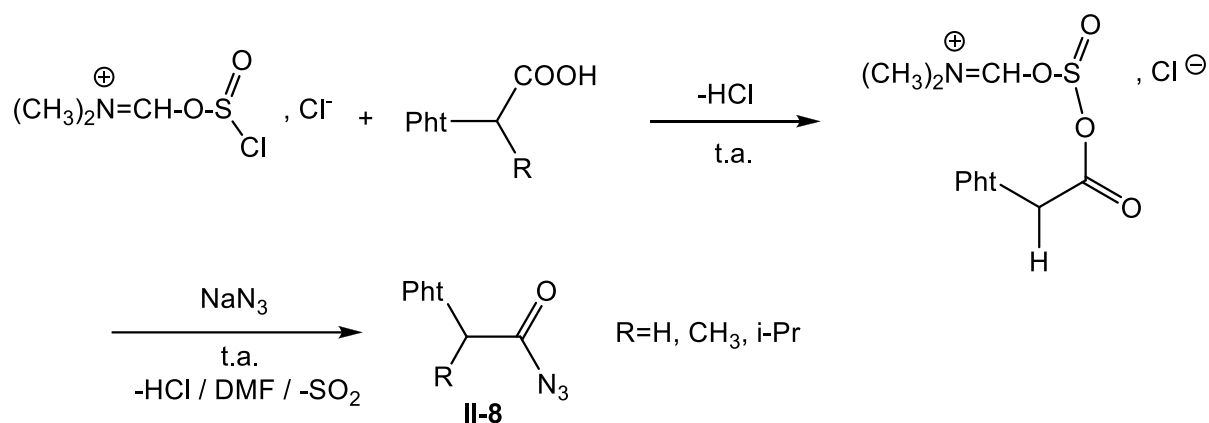
Pour réaliser cette partie de travail, nous avons choisi l'imino-phosphorane provenant de l'azide de la glycine. Ce dernier est synthétisé par la méthode de Palomo [119].

2.3.1.1 PREPARATION DE L'AZIDE

La formation de la liaison C-N par l'intermédiaire des azotures constitue un bon exemple pour la synthèse des composés azotés. La revue de S. Bräse et coll. est un document de référence dans ce domaine [120]. Les acyles azides provenant des acides carboxyliques peuvent être obtenus par traitement des acides carboxyliques avec le chlorure de thionyle, ou le chlorure d'oxalyle dans le benzène sec à reflux pour conduire à un chlorure d'acyle intermédiaire. Ce dernier subit une réaction de substitution de l'halogène par l'azoture dans le DMF ou l'acétone sèche. On peut éviter tous les inconvénients dus à la manipulation des chlorures d'acyles en recourant à la conversion directe du carboxyle selon Palomo. La réaction met en jeu des conditions réactionnelles qui permettent une activation in situ de la fonction carboxylique, afin de la transformer directement en acyle azide [119-121]. Elle se déroule en deux étapes. La première consiste à préparer le chlorure de N,N-diméthylchlorosulfite de méthaniminium, par l'action du chlorure de thionyle sur le diméthylformamide (Schéma II-8).



SCHEMA II-8

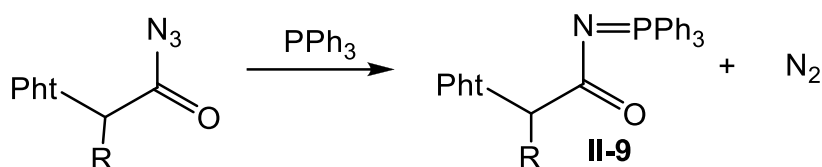


SCHEMA II-9

Cet intermédiaire préalablement formé, réagit sur les aminoacides dont nous avons déjà protégé la fonction amine sous forme de groupe phtalimido pour conduire à la formation des azides désirés (Schéma II-9). Les spectres IR obtenus confirment bien la présence de la fonction azide (N₃) vers 2155-2360cm⁻¹, et aussi les bandes caractéristiques à 1710.18cm⁻¹ et 1613.97cm⁻¹ correspondant au C=O du groupement carbonyle et C=C du groupement phtalimido.

2.3.1.2 SYNTHÈSE DES IMINOPHOSPHORANES

Les iminophosphoranes sont obtenus par l'action de l'acylazide formé sur le triphénylphosphine selon la réaction de Staudinger (Schéma II-10).

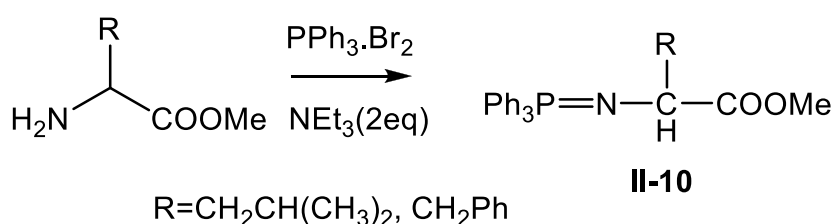


SCHEMA II-10

Outre la rapidité de la méthode, ce procédé présente l'avantage de ne pas obliger le manipulateur à isoler l'imino-phosphorane, composé souvent sensible aux traces d'humidité ou sensible à des réactions d'autocondensation [122].

2.3.2 METHODE DE KIRSANOV

Tout d'abord, l'ester méthylique de phényl alanine est choisi pour réaliser cette réaction, donc l'imino-phosphorane est préparé par le traitement de l'amine primaire avec le dibromure de triphénylphosphine en présence du triéthylamine à reflux dans le tétrachlorure de carbone comme solvant (Schéma II-11). L'imino-phosphorane est bien obtenu avec un rendement de 43 %. Les données IR montre bien la présence des bandes caractéristiques à celles attendues pour le produit désiré. Cette méthode est étendue par l'utilisation d'autre α -aminoester (amine primaire) c'est l'ester méthylique de la leucine pour conduire au imino-phosphorane correspondant avec un rendement de 54% (Tableau II-5).



SCHEMA II-11

Tableau II-5

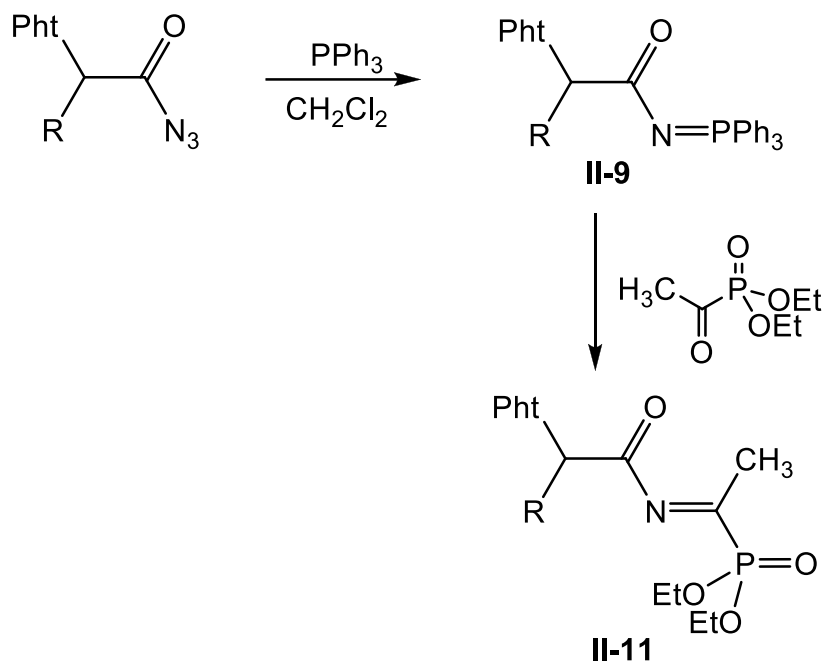
R	Rdt (%)	Aspect physique
CH ₂ CH (CH ₃) ₂	54	Huile marron
CH ₂ Ph	43	Huile marron

2.3.3 SYNTHÈSE DES IMINOPHOSPHONATES

Aujourd'hui, l'utilisation d'imino-phosphoranes est devenue un outil puissant dans les stratégies de synthèse organique dirigée vers la construction d'hétérocycles azotés. De manière analogue aux phosphoranes isoélectroniques, les imino-phosphoranes peuvent réagir avec des composés carbonylés, une méthode excellente pour la construction des doubles liaisons C = N par l'intermédiaire des réactions inter-et intramoléculaires aza-Wittig.

Parallèlement à ces travaux, et à la croissance soutenue dans ce domaine, nous voulons ici explorer et valoriser la réactivité des imino-phosphoranes vis-à-vis des α -oxophosphonates. A notre connaissance, cette réactivité n'a jamais été étudiée. Pour cela, nous sommes revenu sur l'exemple le plus simple c'est à dire celui de l' α -acétylphosphonate, et nous avons mené

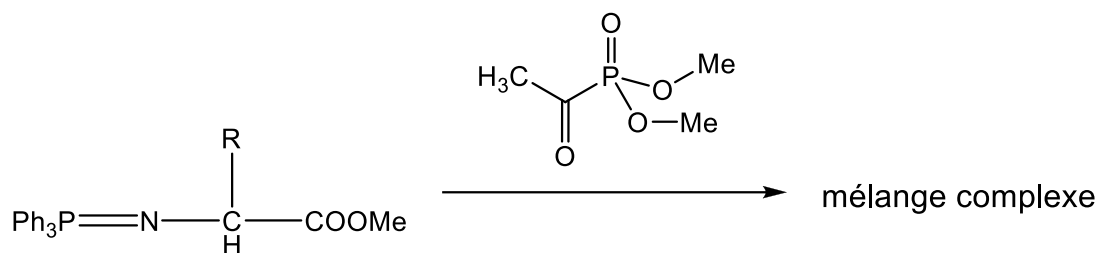
une étude très détaillé. Effectivement, l'imino-phosphorane **II-9** généré in-situ est engagé directement dans une réaction avec l'acétyle phosphonate. La solution obtenue est reprise avec l'hexane pour précipiter l'oxyde de triphénylphosphine qui sera filtré.



SCHEMA II-12

Après évaporation des solvants volatils, l'imino-phosphonate obtenu **II-11** est une huile légèrement jaune, qui cristallise avec le temps. Elle est caractérisée par son spectre IR qui présente en plus des bandes à 1250 cm^{-1} et 1080 cm^{-1} relatifs au groupement phosphoryle, une bande à 1608 cm^{-1} qu'on attribue à la fonction iminique (Schéma II-12).

Concernant les imino-phosphoranes **II-10** dérivés des α -aminoesters, nous avons essayé de les faire réagir avec les α -acétyle phosphonates. Dans un premier temps, nous avons travaillé à température ambiante mais les données IR ne correspondent aucunement à celles attendues pour le produit désiré. Devant cette situation, nous avons modifié les conditions de réactions en augmentant la température. Nous avons constaté que ces tentatives donnent toujours des mélanges complexes sous forme huile collante que nous n'avons pas pu identifier (Schéma II-13). Le tableau II-6 ressemble les tests que nous avons réalisés.

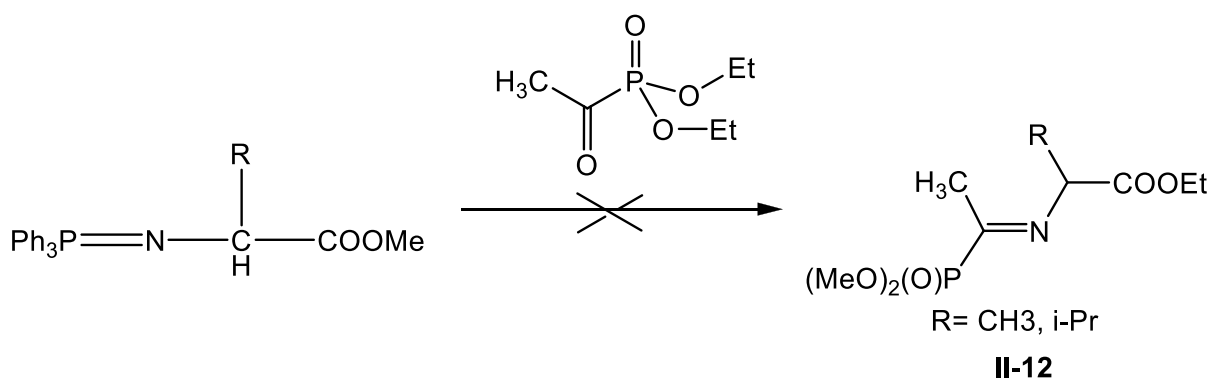


SCHEMA II-13

Tableau II-6

R	Aspect physique du mélange	Temp et condition opératoire
CH ₂ Ph	Huile jaune	24 h , t.a, DCM
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Huile marron	90 min, 40-60 °C, DCM

Nous avons entrepris une étude théorique en utilisant la méthode DFT pour cette réaction des iminophosphoranes **II-12** vis-à-vis des cétophosponates pour les groupements R=CH₃, et R=i-Pr. Nous avons constaté que la formation des iminophosphonates n'est pas favorisée thermodynamiquement. Les variations d'enthalpie libre ΔG_r sont 24622.70 Kcal/mole, et 24628.98 kcal/mole respectivement (Schéma II-14)

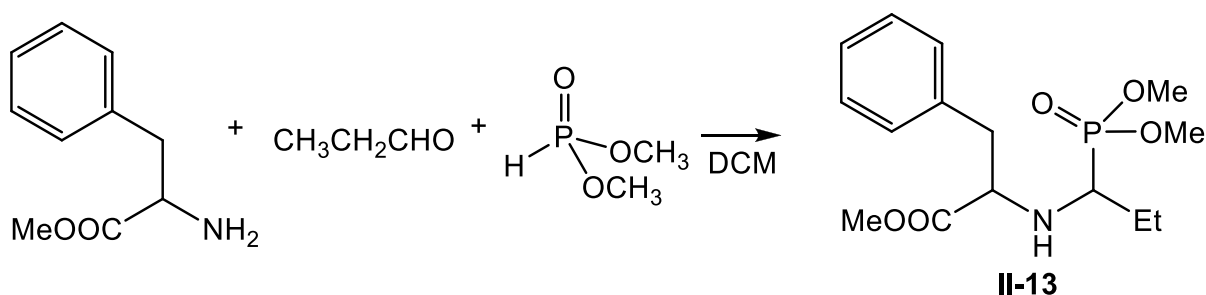


SCHEMA II-14

2.4 PREPARATION DES α -AMINOPHOSPHONATES

2.4.1 REACTION DE TYPE MANNICH

Dans un premier temps, nous avons commencé par la préparation des α -aminophosphonate selon la réaction de type Mannich. Le produit désiré est obtenu avec une procédure one-pot par la réaction de l'ester méthylique de phénylalanine, le diméthylphosphite et le propanal dans le dichlorométhane comme solvant (Schéma II-15). La réaction se déroule à température ambiante pendant une nuit pour conduire à un produit huileux avec un rendement de 42%. Le spectre IR montre bien des bandes caractéristiques du produit désiré. Nous avons observé une bande caractéristique dans la zone 3300-3350 cm^{-1} du fonction amino NH, ainsi que la bande correspond au groupement carbonyle C=O à 1740 cm^{-1} , et une bande caractéristique à 1249.15 cm^{-1} correspondant au groupement phosphoryle P=O.



SCHEMA II-15

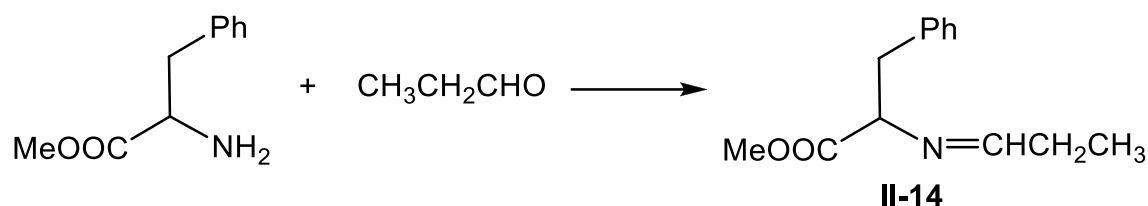
2.4.2 A PARTIR DES IMINES

Les imines constituent des intermédiaires synthétique largement exploités dans la synthèse des α - amino phosphonates, bien que leurs réactions exigent parfois des températures élevées [123], ainsi que des temps de réaction assez longs [124]. Beaucoup d'auteurs ont fait intervenir des catalyseurs dans ces réactions [125] dans le but d'adoucir les conditions réactionnelles et de réduire le temps de contact des produits. Une étude comparative a été publié : la première décrit une méthode classique de chauffage du mélange réactionnel à 60 °C pendant plusieurs heures et la deuxième décrit le recours aux ultra-sons, ce qui limite le chauffage à 15 °C seulement [126].

Dans cette optique, nous proposons de synthétiser les α - amino phosphonates via des imines simples. Nous avons scindé notre travail en deux parties. Dans un premier temps, nous avons préparé les imines selon deux voies distinctes:

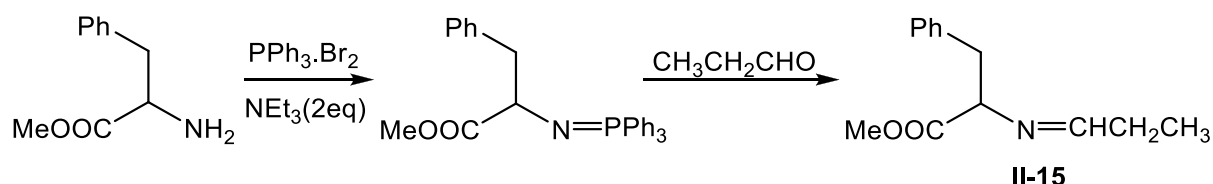
- La première voie par des méthodes classique : Ces dernières consistent à porter à reflux

dans le toluène une amine et un aldéhyde. Dans notre cas, nous avons essayé de travailler à température ambiante, mais nous avons remarqué que la réaction n'a pas été totalement terminée, et le spectre IR montre bien des traces de produit de départ. Devant cette situation, nous avons effectué un deuxième essai, mais en maintenant la température à reflux. Le résultat de spectre IR a indiqué la formation de produit désiré avec un rendement de 64 % (schéma II-16).



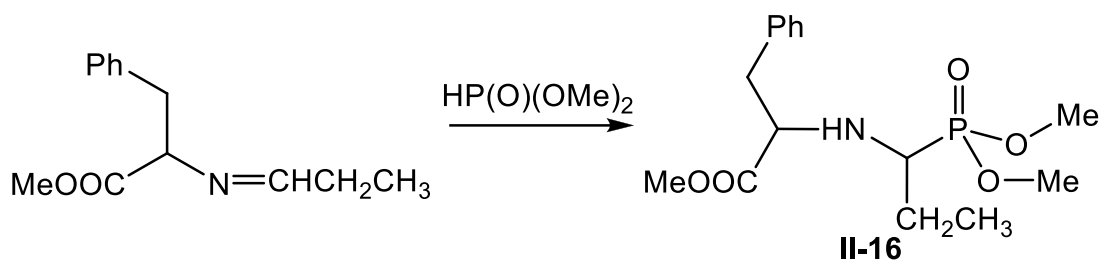
SCHEMA II-16

- La deuxième voie via des iminophosphoranes : Cette réaction consiste tout d'abord à générer l'imino-phosphorane via une amine, puis le condensé directement à température ambiante avec un aldéhyde. Le produit brut de l'imine correspondant est obtenu avec un bon rendement, mais leur pureté est inférieure comparée à ceux obtenus par les méthodes classiques à cause de la formation de l'oxyde de phosphine comme un produit secondaire de la réaction (Schéma II-17).



SCHEMA II-17

Dans la deuxième partie, l'imine obtenue est engagée dans une réaction avec le dialkyle phosphite à température ambiante pendant 24h (schéma II-18). Après traitement et évaporation, nous avons obtenu un produit huileux avec un rendement de 67%. Le spectre IR montre bien des bandes caractéristiques qui correspondent au α amino phosphonate à 1250.29, 3300-3500, et 1032.50cm⁻¹ pour les groupements P=O, NH et P-O-C respectivement.



SCHEMA II-18

2.5 ETUDE DFT DE LA REACTION DES OXOPHOSPHONATES VIS-A-VIS DES α -AMINOESTERS

Dans le but de comprendre, et de justifier la réactivité chimique des α -aminoesters vis-à-vis des α -oxophosphonates. Nous avons réalisé une étude théorique DFT de cette réaction qui nous paraît très intéressant de point de vue synthétique. De plus, les propriétés électroniques de l'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie (HOMO) et l'orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie (LUMO) ont été examinées.

2.5.1 DETAIL DES CALCULS

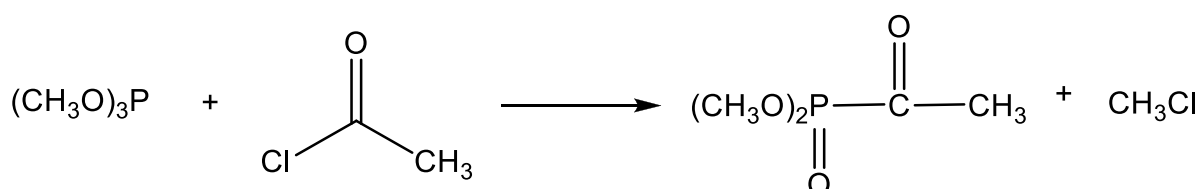
L'étude de la réaction de condensation a été réalisée en utilisant le programme GAUSSIAN 03[127]. Les calculs ont été effectués au niveau DFT «density functional theory» avec la base standard 6-31G(d). Nous avons utilisé la fonctionnelle B3LYP dans laquelle l'énergie d'échange est calculée par la méthode de Becke à trois paramètres et la corrélation par la méthode de Lee, Yang et Paar. Nous avons aussi fait appel à la méthode semi-empirique AM1 et PM3 afin de permettre une comparaison avec les résultats obtenus en DFT/B3LYP. Après optimisation de la géométrie des réactifs, on a calculé leurs gaps énergétiques LUMO/HOMO ainsi que leurs indices de réactivité globale dérivant de la DFT tels que le potentiel chimique électronique μ et l'indice d'électrophilicité globale ω pour déterminer le transfert électronique durant la réaction des α aminoesters avec les α acétyle phosphonates. La visualisation des géométries des réactifs et des produits ont été effectuées par le programme GaussView03.

2.5.2 RESULTATS ET DISCUSSION

2.5.2.1 REACTION D'OBTENTION DE L'OXOPHOSPHONATE

Afin de deviner le transfert électronique lors de cette réaction (Schéma II-19). Une étude

théorique de réactivité a été réalisée par Missaoui [128] par l'utilisation de deux méthodes, la première est basée sur la théorie des orbitales frontières, alors que la deuxième est basée sur les indices de la réactivité globale issue de la DFT. Il nous paraît donc très intéressant de mentionner ces résultats dans cette partie afin de mieux comprendre le comportement électronique du phosphore.



SCHEMA II-19

Leurs résultats concernant les valeurs des gaps énergétique HOMO / LUMO des deux combinaisons possibles des deux réactifs qui sont le triméthylphosphite et le chlorure d'acyle données par les trois méthodes de calcul : HF / 6-31G(d), B3LYP / 6-31G(d) et MP2 / 6-31G(d) sont mentionnées dans le tableau II-6.

Tableau II-6. Les gaps HOMO|LUMO en Kcal/mole des deux combinaisons possibles des deux réactifs

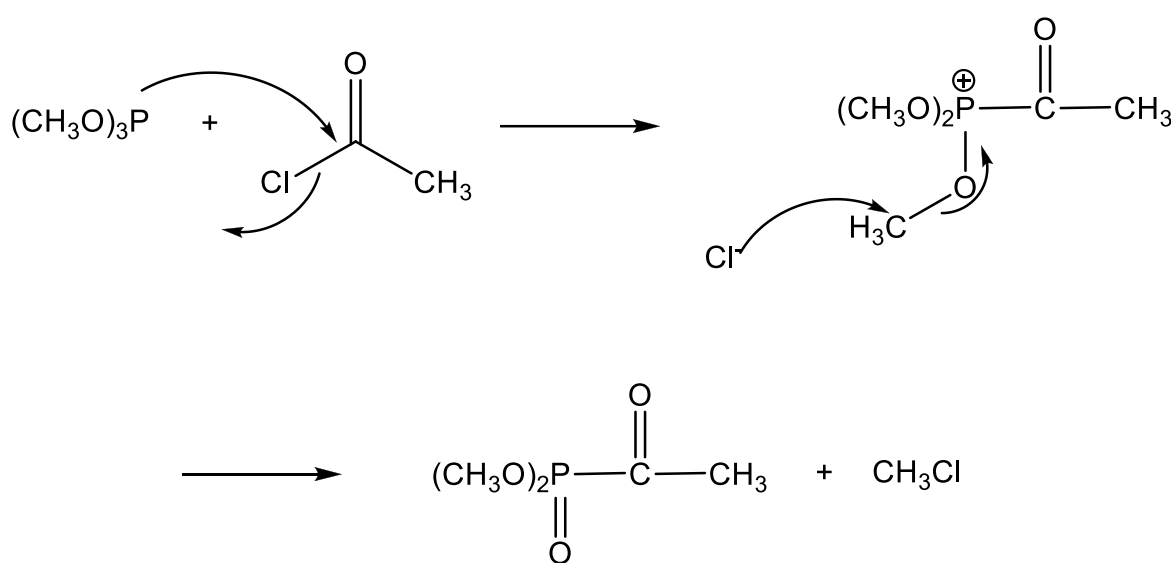
Methodes	$ E_{\text{HOMO,Phosphite}} - E_{\text{LUMO,Chlorure}} $	$ E_{\text{HOMO,Chlorure}} - E_{\text{LUMO,Phosphite}} $
HF/6-31G(d)	11,277	14,805
B3LYP/6-31G(d)	4,405	7,794
MP2/6-31G(d)	11,231	14,666

Missaoui [128] a montré que les trois méthodes de calculs : HF / 6-31G(d), B3LYP / 6-31G(d) et MP2 / 6-31G(d) suggèrent un transfert électronique du phosphite vers le chlorure d'acyle en donnant un écart énergétique correspondant à la combinaison HOMO(Phosphite) / LUMO (Chlorure d'acyle) inférieur à celui correspondant à la combinaison HOMO (Chlorure d'acyle) / LUMO (Phosphite). Les valeurs des énergies HOMO et LUMO, le potentiel chimique électronique μ ainsi que l'indice d'électrophilicité globale ω de chaque réactif sont mentionnés dans le tableau II-7.

Tableau II-7. Energie HOMO et LUMO, potentiel chimique électronique μ et indice delectrophilicite globale ω de chaque reactif en Kcal/mole

Réactifs	HOMO	LUMO	μ	ω
Phosphite	-145.582	23.845	-60.868	10.907
Chlorure d'acyle	-188.253	-26.355	-107.304	40.001

D'après les résultats mentionnés dans le tableau II-7, on observe que le potentiel chimique électronique du chlorure d'acyle est inférieur à celui du phosphite, ce qui implique que le transfert électronique aura lieu du phosphite vers le chlorure d'acyle, cependant l'indice d'électrophilicité globale de ce dernier est supérieur à celui du phosphite, ce qui confirme que le phosphite est plus nucléophile expliquant ainsi l'attaque nucléophile du phosphore. Enfin, on peut conclure que les gaps HOMO / LUMO, les valeurs des potentiels chimique électronique et les indices d'électrophilicité globale devinent un transfert électronique du phosphite vers le chlorure d'acyle ce qui est en bon accord avec le mécanisme proposé (Schéma II-20).

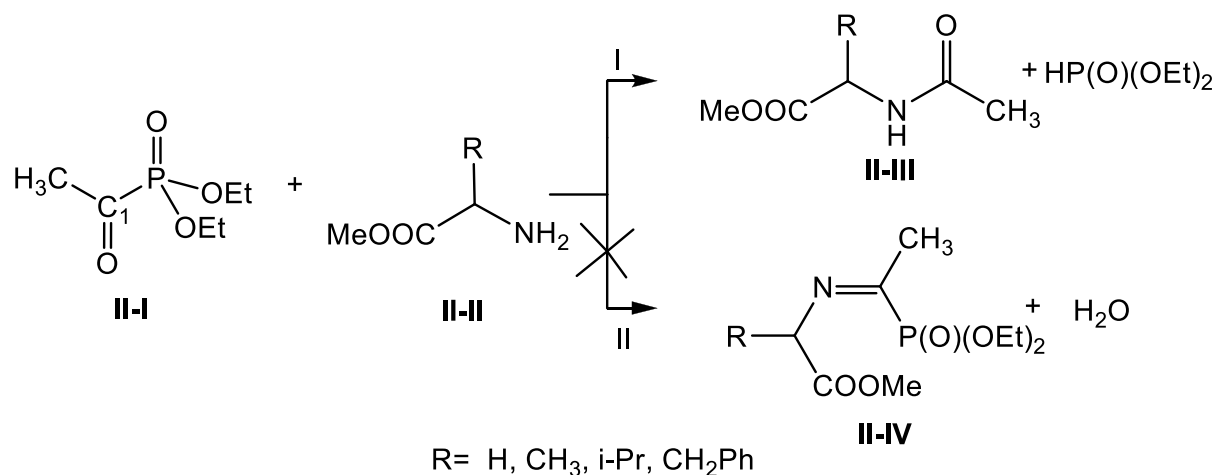


SCHEMA II-20

2.5.2.2 REACTION DE CONDENSATION

Dans cette partie, nous avons réalisé une étude théorique de la réaction de diéthyl 1-oxomethylphosphonates avec les esters méthyliques α -aminés de la glycine, α -aminoalaninemethylester, α -aminovalinemethylester, α -aminophenylalaninemethylester. En nous basant sur la méthode de calcul DFT avec la base standard 6-31G (d) et la fonctionnelle

B3LYP, nous avons discuté, du point de vue thermodynamique et orbitalaire, que cette réaction de condensation donne les acétamides correspondants, et non pas les α iminophosphonates (Schéma II-21)



SCHEMA II-21

2.5.2.2.1 ÉTUDE THERMODYNAMIQUE

Nous avons étudié du point de vue thermodynamique la possibilité de la formation des iminophosphonates à partir de la condensation des α -acyl phosphonates **II-I** avec les α aminoester **II-II**. Dans le but de comparer la réactivité de ces molécules, nous avons déterminé dans les conditions standard de température et de pression ($T = 298,15 \text{ K}$; $P = 1 \text{ atm}$ ($1 \text{ atm} = 101,325 \text{ kPa}$)) les variations d'énergie réactionnelle ΔE_r , les variations d'enthalpie réactionnelle ΔH_r , les variations d'enthalpie libre réactionnelle ΔG_r qui correspond aux réactions I, II (Tableau II-8).

Tableau II-8. Valeurs calculées (kcal mol^{-1}) des variations d'énergie réactionnelle ΔE_r , des variations d'enthalpie libre réactionnelle ΔG_r , des variations d'enthalpie réactionnelle ΔH_r obtenues avec la méthode DFT/B3LYP et la base 6-31G*

Reaction	Produits	R	ΔrH	ΔrE	ΔrG
I	II-IIIa	H	-17,348	-17,348	-15,023
	II-IIIb	CH ₃	-16,599	-16,599	-15,597
	II-IIIc	i-Pr	-15,934	-15,934	-16,142
	II-IIId	CH ₂ Ph	-14,382	-14,382	-15,945

II					
	II-IVa	H	8,607	8,607	10,863
	II-IVb	CH ₃	8,348	8,349	10,615
	II-IVc	i-Pr	8,425	8,425	10,244
	II-IVd	CH ₂ Ph	9,367	9,367	12,414

Comme le montre le tableau II-8, les variations d'enthalpie libre réactionnelle ΔGr , concernant la réaction **I** sont toutes négatives, par conséquent ces réactions sont possibles et favorisées thermodynamiquement. De plus, nous avons remarqué que les valeurs de la variation d'enthalpie libre réactionnelle ΔGr qui correspond au produit **II-IIIc** dans la réaction **I** est supérieure en valeur absolue aux valeurs de la variation d'enthalpie libre réactionnelle ; ce qui correspond aux produits **II-IIIa**, **II-IIIb**, et **II-IIIc**. Ceci nous a permis de dire que la réaction **I** pour le produit **II-IIIc** est plus stable thermodynamiquement que la réaction **I** pour les autres produits.

D'un autre côté, on remarque que les variations d'enthalpie libre réactionnelle ΔGr pour la réaction **II** sont toutes positives, ce qui implique que ces réactions ne sont pas possibles du point de vue thermodynamique. Nous avons aussi remarqué que les valeurs de la variation de l'énergie ΔEr qui correspond aux réactions **II** sont plus importantes que celle de la variation de l'énergie qui correspond aux réactions **I**, ce qui confirme de nouveau que la formation des acétamides **II-III** est plus favorisée que la formation des iminophosphonates **II-IV**. On peut dire aussi selon les valeurs de la variation de l'énergie ΔEr que les réactions pour l'obtention des acétamides sont les plus favorisées. Les variations d'enthalpies réactionnelles ΔHr montrent que les réactions **I** sont exothermiques, contrairement aux réactions **II** qui sont endothermiques. Nous avons aussi fait appel à la méthode semi-empirique AM1 et PM3 afin de permettre une comparaison avec les résultats obtenus en DFT/B3LYP. Les résultats obtenus notamment les valeurs de la variation d'enthalpie libre réactionnelle ΔGr montrent aussi que la formation des acétamides est la plus favorisée thermodynamiquement (Tableau II-9).

Tableau II-9. Valeurs des grandeurs thermodynamiques (Kcal/mol), obtenues avec la méthode semi-empirique AM1 et PM3

Réaction I		PM3			AM1		
		ΔH_r	ΔE_r	ΔG_r	ΔH_r	ΔE_r	ΔG_r
R	H	-	-	-38.202	-	-	-
		35.466	35.466		11.105	48.66	13.474
R	CH ₃	-11.688	-11.688	-3.102	-9.579	-9.364	-12.192
R	i-Pr	-26.379	-26.379	-25.616	-8.516	-8.516	-11.424
R	CH ₂ Ph	-22.955	-26.018	-25.788	-8.286	-8.286	-10.204
Réaction II		PM3			AM1		
		ΔH_r	ΔE_r	ΔG_r	ΔH_r	ΔE_r	ΔG_r
R	H	-7.563	21.000	-10.465	-5.332	-42.294	-5.023
R	CH ₃	3.384	3.385	4.069	-1.963	-1.963	0.479
R	i-Pr	11.358	11.358	14.785	7.691	7.691	11.208
R	CH ₂ Ph	3.673	-21.334	8.282	-0.483	-0.484	60.875

2.5.2.2.2 ÉTUDE DES ORBITALES FRONTIÈRES

En utilisant la méthode de calculs DFT/B3LYP avec la base standard 6-31G (d), nous avons déterminé les énergies de la LUMO et de la HOMO des α acétyle phosphonates **II-I**, ainsi que les énergies de la LUMO et de la HOMO des α aminoesters **II-II** (Tableau II-10)

Tableau II-10. Les énergies (en u.a) des orbitales frontières (LUMO et HOMO), obtenues avec la méthode DFT/B3LYP et la base 6-31G*

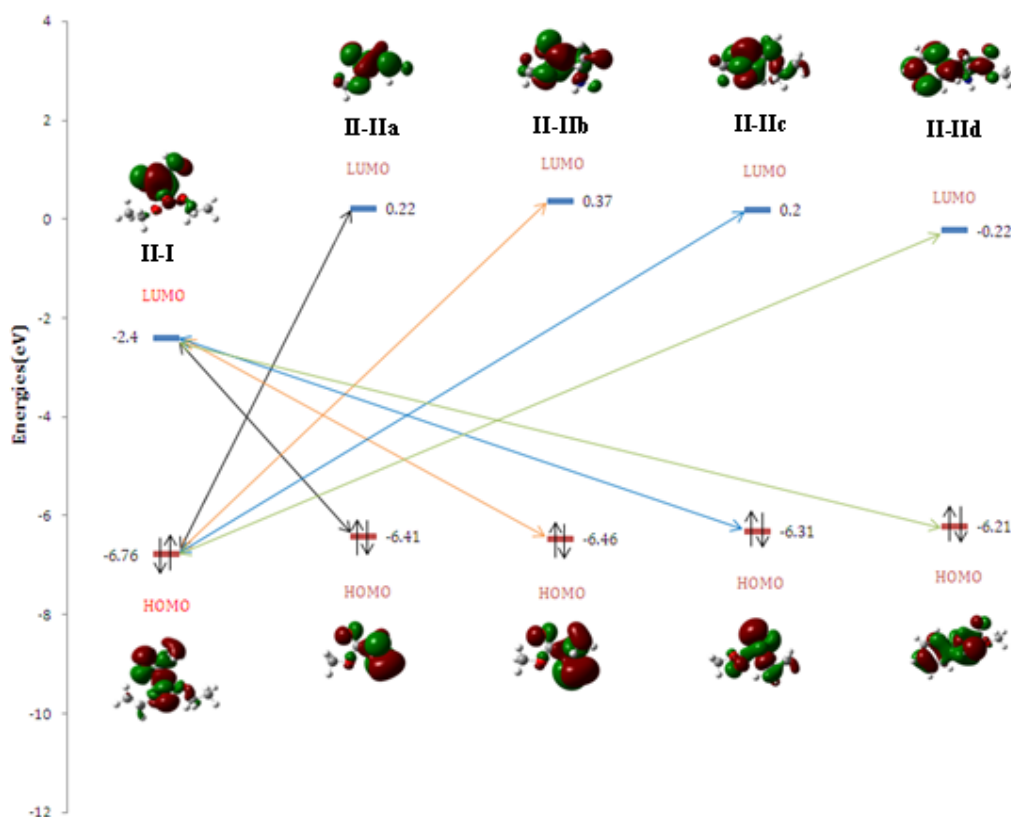
Réactifs		HOMO	LUMO	$E^{\text{II-I}}_{\text{LUMO}} - E^{\text{II-II}}_{\text{HOMO}}$	$E^{\text{II-II}}_{\text{HOMO}} - E^{\text{II-I}}_{\text{LUMO}}$
II-I		-0.24864	-0.08840		
II-II	R= H	-0.23590	0.00821	0.1475	0.25685
II-II	R= CH ₃	-0.23776	0.01360	0.14936	0.26224
II-II	R= i-Pr	-0.23223	0.00751	0.14383	0.25615
II-II	R= CH ₂ Ph	-0.22840	-0.00824	0.14	0.2404

Tableau II-11. Les energies (en eV) des orbitales frontières (LUMO et HOMO), obtenues avec la méthode DFT/B3LYP et la base 6-31G*

Réactifs		HOMO	LUMO	$E^{\text{II-I}}_{\text{LUMO}} - E^{\text{II-II}}_{\text{HOMO}}$	$E^{\text{II-II}}_{\text{HOMO}} - E^{\text{II-I}}_{\text{LUMO}}$
II-I		-6.76	-2.40		
II-II	R= H	-6.41	0.22	4.01	6.98
II-II	R= CH ₃	-6.46	0.37	4.06	7.13
II-II	R= i-Pr	-6.31	0.20	3.91	6.96
II-II	R= CH ₂ Ph	-6.21	-0.22	3.81	6.54

D'après la théorie des orbitales frontières, lors de l'interaction entre deux molécules, les orbitales frontières à considérer sont la HOMO de l'une et la LUMO de l'autre, choisies de telle sorte que l'écart énergétique ΔE qui les sépare soit le plus faible possible [129]. Comme le montre la figure 7, le diagramme orbitalaire donne une bonne indication qualitative quant à la réactivité de notre système.

Figure 7. Diagramme orbitalaire des molécules des aminoesters **II-IIa**, **II-IIb**, **II-IIc** et **II-IId** et la molécule d' α acétyle phosphonates **II-I**. Énergies en eV.



Nous avons remarqué que l'interaction principale se fait entre l'énergie de la LUMO des α -acétyl phosphonates **II-I** et l'énergie de la HOMO des α aminoesters **II-II**. De plus, nous avons constaté que la variation d'énergie ΔE entre la LUMO de **II-I** et la HOMO de l'ester méthylique de phénylalanine **II-IId** est inférieure à les variations d'énergies ΔE entre la LUMO de **II-IIa**, **II-IIb**, **II-IIc** et la HOMO de **II-I**. Ce qui explique bien que la réaction entre **II-I** et **II-IId** est plus réactive que le cas de la réaction de **II-I** avec les autres aminoesters **II-IIa**, **II-IIb**, et **II-IIc**.

2.5.2.2.3 INDICE DE REACTIVITE GLOBALE ISSUE DE LA DFT

Pour prévoir comment le transfert électronique s'effectue dans la réaction de condensation entre l' α acétyl phosphonate **II-I** et les α amino esters **II-II**, nous présentons dans le tableau II-12 la dureté globale η , le potentiel électronique chimique μ , et l'indice d'électrophilicité globale ω de chaque réactif.

Tableau II-12. Energie HOMO et LUMO, dureté globale, potentiel électronique chimique μ , et l'indice d'électrophilicité globale ω de chaque réactif en eV.

Réactifs	HOMO	LUMO	η	μ	ω
II-I	-6.76	-2.40	4.36	-4.58	2.40
II-IIa (R=H)	-6.41	0.22	6.63	-3.095	0.72
II-IIb (R=CH ₃)	-6.46	0.37	6.83	-3.045	0.67
II-IIc (R=i-Pr)	-6.31	0.20	6.51	-3.055	0.71
II-IId (R=CH ₂ Ph)	-6.21	-0.22	5.99	-3.215	0.86

D'après les résultats mentionnés dans le tableau II-12, on remarque que le potentiel chimique électronique d' α acétyl phosphonate **II-I** est inférieur à celui des α amino esters **II-II**, ce qui implique que le transfert électronique aura lieu de l'acétyl phosphonate vers l'acétyl amino ester, cependant l'indice d'électrophilicité globale de ce dernier est supérieur à celui des α amino esters, ce qui implique que les amino esters sont plus nucléophile, expliquant ainsi l'attaque nucléophile du groupement amine.

2.5.2.2.4 STRUCTURES ET VALEURS D'ENERGIES DES PRODUITS ET REACTIFS OPTIMISES

Les figures 8,9 montrent les structures optimisées des produits (Acétamides **II-III** et iminophosphonates **II-IV**) respectivement la réaction.

Acétamides

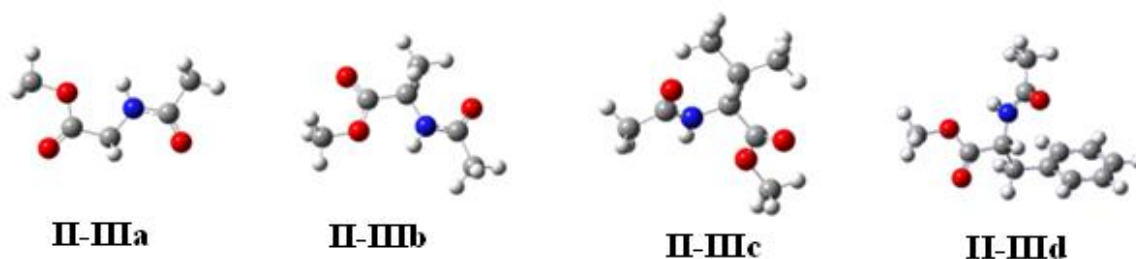


Figure 8

2.6 IMINOPHOSPHONATES

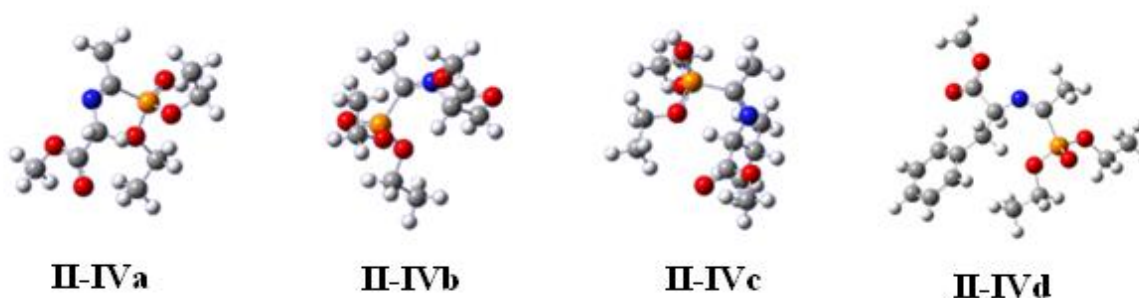


Figure 9

Le tableau II-13 montre les valeurs d'énergies de chaque produit optimisé. Globalement, et selon ces résultats, on peut dire que les α iminophosphonates sont plus stables que les acétamides de point de vue énergétique. Nous avons constaté aussi que l'acétamide **II-III d** (R=CH₂Ph) est le plus stable par rapport aux autres acétamides **II-IIIa**, **II-IIIb** et **II-IIIc**. La même remarque concernant l'imino-phosphonate **II-IV d** (R=CH₂Ph) qui est le plus stable avec une énergie de E=-1396.02114 Hartree/particule.

Tableau II-13. Valeurs d'énergies en Hartree de chaque produit, obtenues avec la méthode DFT/B3LYP et la base 6-31G*

Produits	Energie (Hartree)
II-IIIa	-476.239515
II-IIIb	-515.526074
II-IIIc	-594.09222

II-III d	-746.48745
II-IV a	-1125.76969
II-IV b	-1165.05786
II-IV c	-1243.62495
II-IV d	-1396.02114

La figure 10 montre les structures optimisées des réactifs (oxophosphonate **II-I** et amino esters **II-II**) de la réaction de condensation.

Réactifs

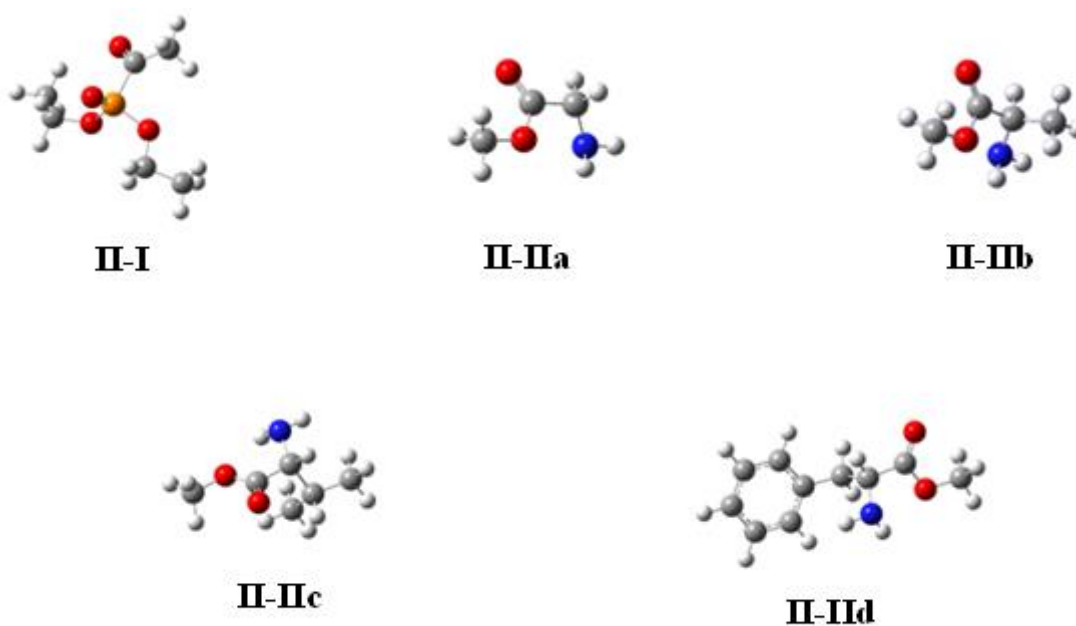


Figure 10

Tableau II-14. Valeurs d'énergies en Hartree de chaque reactif, obtenues avec la méthode DFT/B3LYP et la base 6-31G*

Réactifs	Energie (Hartree)
II-I	-878.55898
II-IIa	-323.609382
II-IIb	-515.526074
II-IIc	-441.464342
II-II d	-593.862043

2.7 CONCLUSION

L'étude théorique de la condensation des α -acétyl phosphonates **II-I** avec les α -aminoglycinométhyloxyester **II-IIa**, α -aminoester méthylique d'alanine **II-IIb**, α -aminoester méthylique de la valine **II-IIc**, α -aminoester méthylique de la phénylalanine **II-IId** montre que ces réactions ne donnent pas les α iminophosphonates **II-IV**, mais conduisent aux acétamides correspondants **II-III**. L'étude thermodynamique montre que la formation des iminophosphonates n'est pas possible thermodynamiquement, en effet les valeurs de la variation des enthalpies libres réactionnelles sont positives ($\Delta G_r > 0$). D'un autre côté, les valeurs de la variation des enthalpies libres réactionnelles pour la formation des acétamides sont toutes négatives, ce qui explique bien nos résultats obtenus expérimentalement. Les gaps HOMO/LUMO, les valeurs des potentiels chimiques et les indices d'électrophilie globale prévoient un transfert électronique de l'amino ester vers l'oxophosphoante ce qui est en bon accord avec le mécanisme proposé.

PARTIE 2

CHAPITRE II

3 RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA CHIMIE DES 2-THIAZOLINES

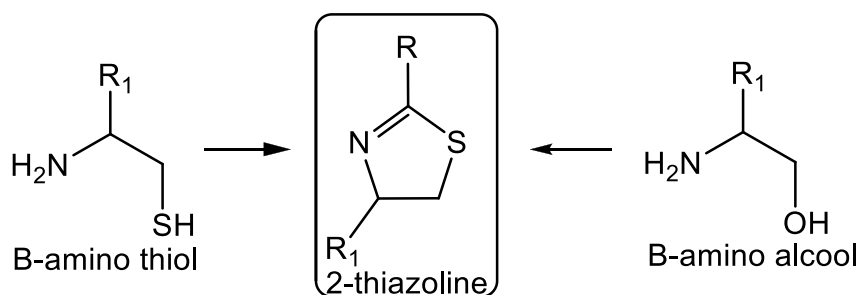
3.1 INTRODUCTION

Les hétérocycles sont des composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone constituant le cycle sont remplacés par un hétéroatome. Les plus communs sont l'azote, l'oxygène et le soufre. Les thiazolines sont des composés hétérocycliques constituent une famille de composés connus pour leur application dans la chimie des arômes [130]. La biosynthèse de thiazolines (dans les fruits et légumes) semble impliquer l'oxydation enzymatique de composés intermédiaires de thiazolidine, formé à partir la réaction de couplage de la cystéine ou la cystéamine avec des aldéhydes [131]. Les thiazolines ont également été étudiés pour leurs propriétés pharmacologiques. Ainsi, certains dérivés de thiazoline présentent des activités anti-VIH [132], ou anti-cancéreuse [133-134] intéressantes et peuvent inhiber la division cellulaire [134].

Dans ce chapitre, nous voulons donner un aperçu bibliographique sur la chimie des 2-thiazolines [15] , y compris les nouvelles méthodes pour leurs préparations, leurs applications récentes, en synthèse organique, dans le domaine biologique et au catalyse asymétrique en tant que ligands.

3.2 SYNTHÈSE DES 2-THIAZOLINES

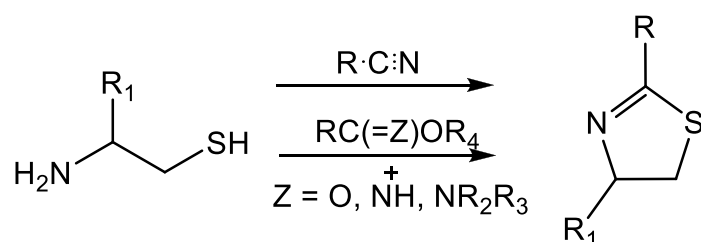
Les dérivés du 2-thiazoline sont préparés soit, à partir des thiols aminés ou bien d'alcools aminés (Schéma III-1). Dans le premier cas, l'atome de soufre provient des thiols aminés. Avec les amino alcools, le soufre provient soit d'un agent de sulfuration ou un réactif thiocarbonylé.



SCHEMA III-1

3.2.1 VIA LES β -AMINO THIOLS

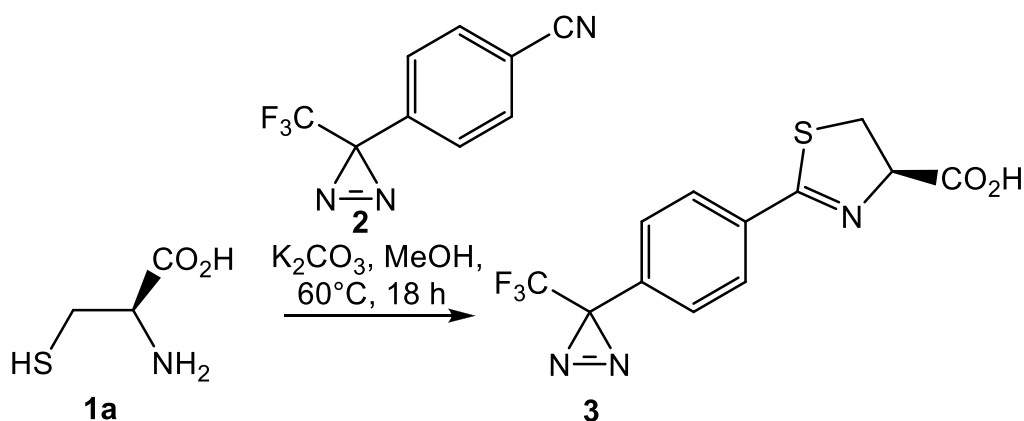
La condensation des amino thiols avec les nitriles ou les dérivés d'acide carboxylique est une voie simple pour la préparation des 2-thiazolines (Schéma III-2). Cependant, les difficultés d'accès à une grande variété de thiols aminés, en particulier sous forme énantiomériquement pure, est une limitation sévère de cette méthode. Par ailleurs, seuls deux 2-amino thiols, une achirale (cystéamine) et l'autre énantiomère pure (L-cystéine), sont largement commercialisés.



SCHEMA III-2

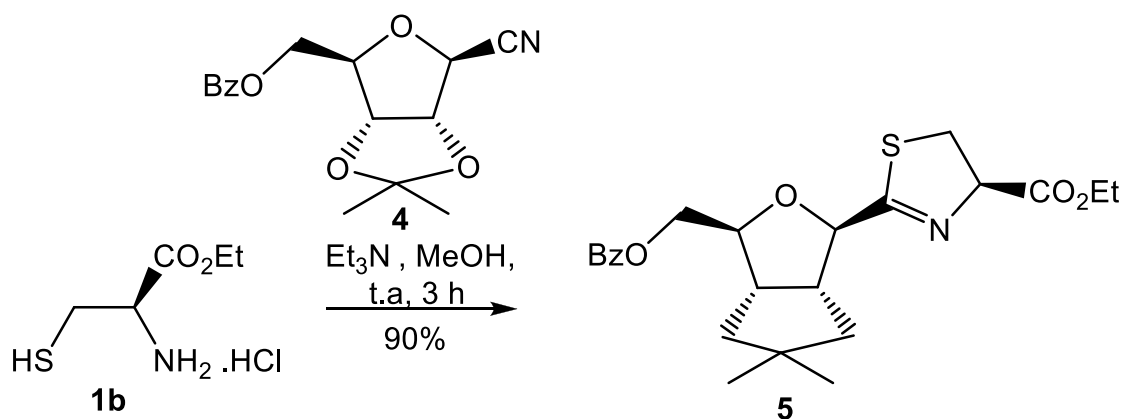
3.2.2 AVEC LES NITRILES

La réaction entre les nitriles et les amino thiols, soit en présence d'une base dans le méthanol à reflux [135-137] ou à l'aide de chlorure de zinc dans le chlorobenzène [138] donne les thiazolines attendus. La condensation de (R) - (+)-cystéine **1a** avec le nitrile **2**, en présence du carbonate de potassium dans le méthanol, à 60°C donne le thiazoline chiral **3** (schéma III-3) [135]. Il est intéressant de noter que la racémisation partielle au C-4 a été observée.



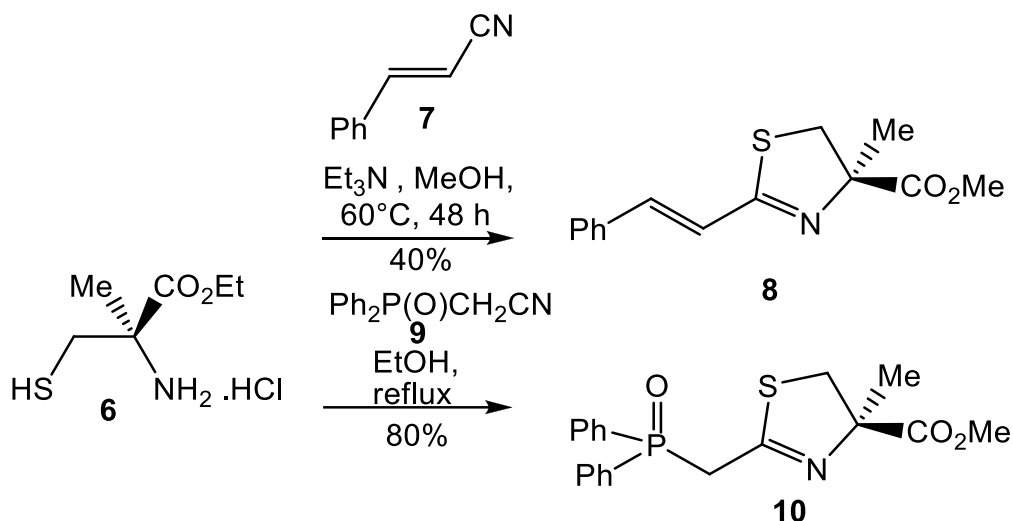
SCHEMA III-3

Le Ribofuranosylthiazoline **5** a été obtenu avec un bon rendement (90%) à partir du nitrile **4** avec le chlorhydrate de l'ester éthylique de la cystéine **1b** (Schéma III-4). Contrairement au composé **3**, aucune racémisation en position C-4 n'a été mentionnée pour ce composé [137].



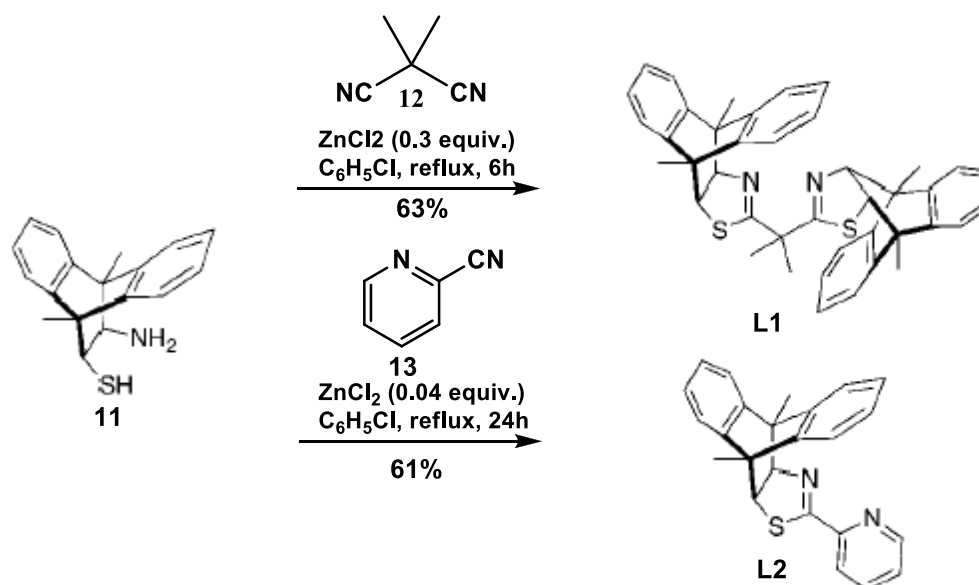
SCHEMA III-4

La réaction entre le chlorhydrate de l'ester éthylique de méthylcystéine **6** et le cinnamonitrile **7** en présence du triéthylamine, à reflux dans le méthanol, offre le thiazoline **8** avec un rendement de 40% (Schéma III-5). Avec le phosphono acétonitrile **9**, aucune base n'était nécessaire et le thiazoline **10** a été obtenu avec un rendement de 80% (Schéma 5).



SCHEMA III-5

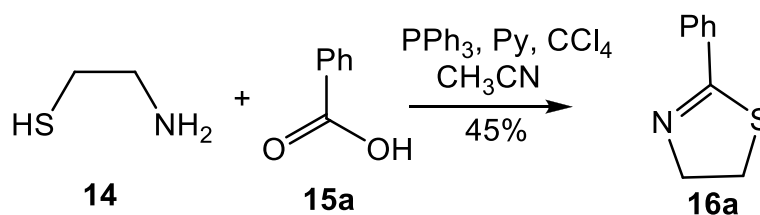
Les deux thiazolines **8** et **10** sont des intermédiaires dans la synthèse totale de la (-)-thiangazole. A partir de thiol aminé chiral **11**, et le diméthylmalononitrile **12** ou 2-pyridylnitrile **13**, le bis (thiazoline) **L1** et le pyridylthiazoline **L2** ont été préparés, respectivement. La réaction a été effectuée en présence du ZnCl₂ à reflux dans le chlorobenzène (Schéma III-6). Les composés **L1** et **L2** ont été évalués comme des ligands chiraux pour la catalyse asymétrique [138].



SCHEMA III-6

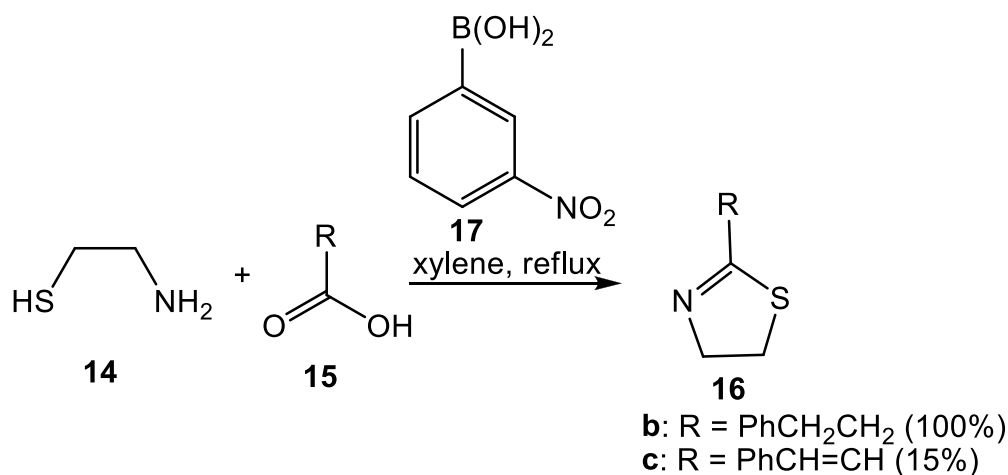
3.2.2.1 AVEC LES ACIDES CARBOXYLIQUES ET ESTERS

Au début des années 80, la synthèse de thiazoline **16a** a été rapportée. L'acide benzoïque **15a** et l'aminoethanethiol **14** réagissent en présence de PPh₃, CCl₄, et la pyridine, offrant le **16a** avec un rendement de 45%. (Schéma III-7) [139].



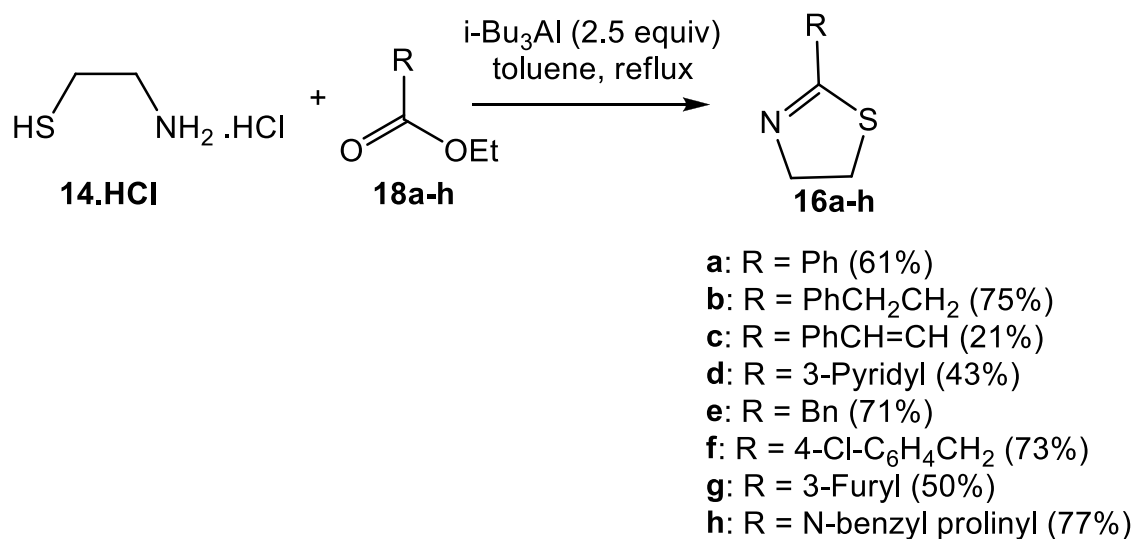
SCHEMA III-7

Les thiazolines **16** ont été préparés dans un synthétiseur parallèle par un tandem condensation-cyclodéshydratation d'acide carboxylique **15** avec l'aminoéthanethiol **14** en utilisant l'acide 3-nitrophénylboronique **17** comme catalyseur de déshydratation [140] (Schéma III-8)



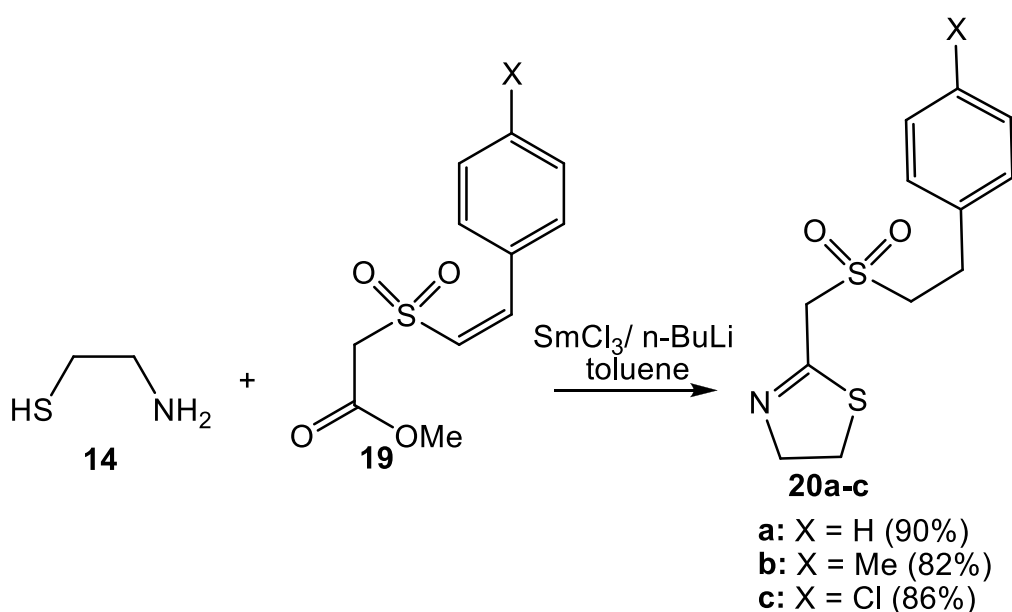
SCHEMA III-8

Dans une approche plus générale, une grande variété de 2-thiazolines **16** ont été préparés avec des rendements modérés à bons par la condensation de chlorhydrate d'aminoéthanethiol **14.HCl** avec les arylesters, hétéroaryle et alkyle **18** en présence de triisobutylaluminium (2,5 équiv), qui active le groupe carbonyle (schéma III-9) [141].



SCHEMA III-9

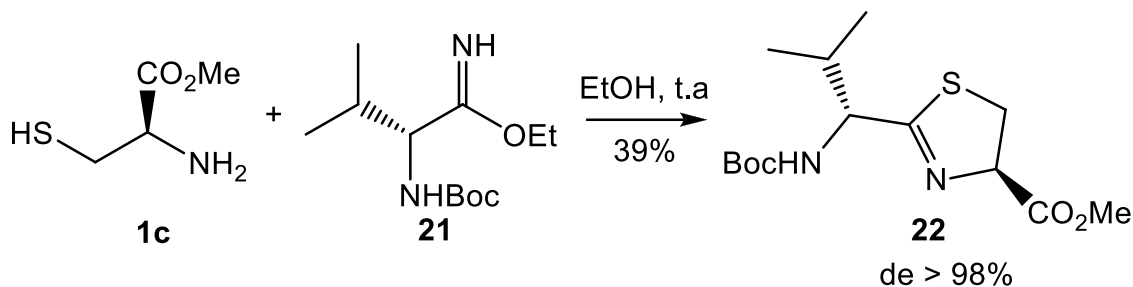
Cette procédure a montré une grande tolérance aux groupements fonctionnels. Les auteurs expliquent le rendement le plus faible (21%) obtenue avec l'éthyl cinnamate **18c** par la compétition avec la réaction d'addition de Michael. Avec l'ester 3-pyridyl, l'isolement d'une petite quantité (8%) de disulfure de pyridyle amide suggère l'attaque initiale du carbonyle de l'agent nucléophile azoté, suivie par une attaque nucléophile du soufre favorisant la cyclisation en **16d**. Le sulfonyleacetate Z-styryl **19** a été condensé avec l'aminoéthanethiol, en présence du chlorure de samarium et de n-butyllithium conduisant à de nouveaux 2-(2-arylethenesulfonylmethyl) thiazolines **20** (Schéma III-10) [142]. La réaction implique l'attaque nucléophile du thiol sur le carbone carbonyle-SmCl₃ activé.



SCHEMA III-10

3.2.2.2 AVEC LES IMINOETHERS

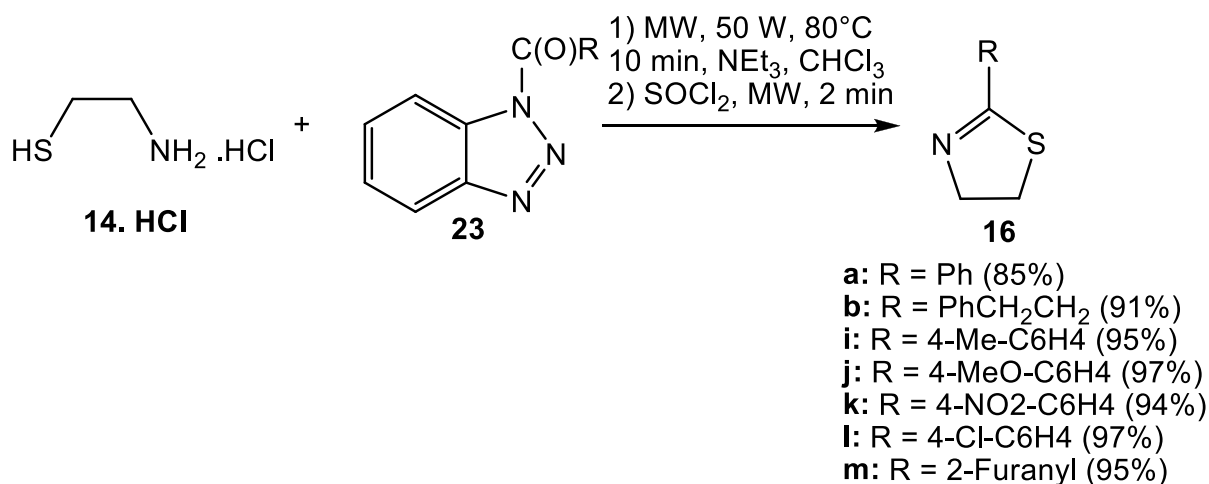
Pattenden et Sud proposent la condensation des β-amino thiols avec les iminoéthers, dérivés de N-aminoacides protégés chiraux. À titre d'exemple, le thiazoline **22** a été préparé avec un rendement de 39% par la réaction de la N-Boc iminoéther **21**, dérivé de L-valine, avec l'ester méthylique de la cystéine **1c** (schéma III-11) [143]. La racémisation au centre chiral de thiazoline a été évité (de > 98%) par le traitement de la réaction, dès que l'iminoéther a été consommé.



SCHEMA III-11

3.2.2.3 AVEC LES N-ACYLBENZOTRIAZOLES

Les irradiations micro-ondes ont été utilisées par Katritzky et coll. pour favoriser la condensation du chlorhydrate d'aminoéthanethiol avec les N-acylbenzotriazoles **23** en présence du chlorure de thionyle [144] (Schéma III-12). Les aryles et hétéroaryles thiazolines **16** ont été obtenus par cette méthode dans des conditions douces en un temps très court avec des rendements très élevés (85-97%).

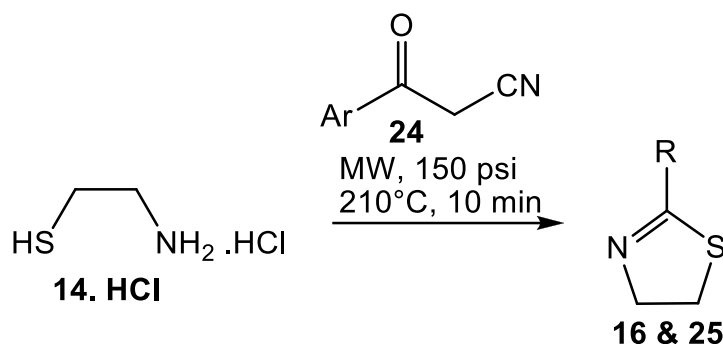


SCHEMA III-12

3.2.2.4 AVEC LES ARYLES CETONITRILES

Une méthode efficace d'accéder aux 2-aryl-thiazolines à partir d'aminoéthanethiol et d'aryle cétonitriles **24** dans des conditions exemptes de solvant a été récemment décrite par Kamila et Biehl [145] (Schéma III-13). La condensation a eu lieu sous irradiation micro-ondes. Les auteurs ont proposé un mécanisme qui implique une attaque nucléophile par le thiol suivie de l'élimination de l'eau pour donner un dérivé acrylonitrile. Ce dernier, subit

ensuite une attaque par l'addition conjuguée intramoléculaire du groupe amino. Les 2-aryl-thiazolines attendus **16** et **25** sont obtenus après élimination de l'acétonitrile.

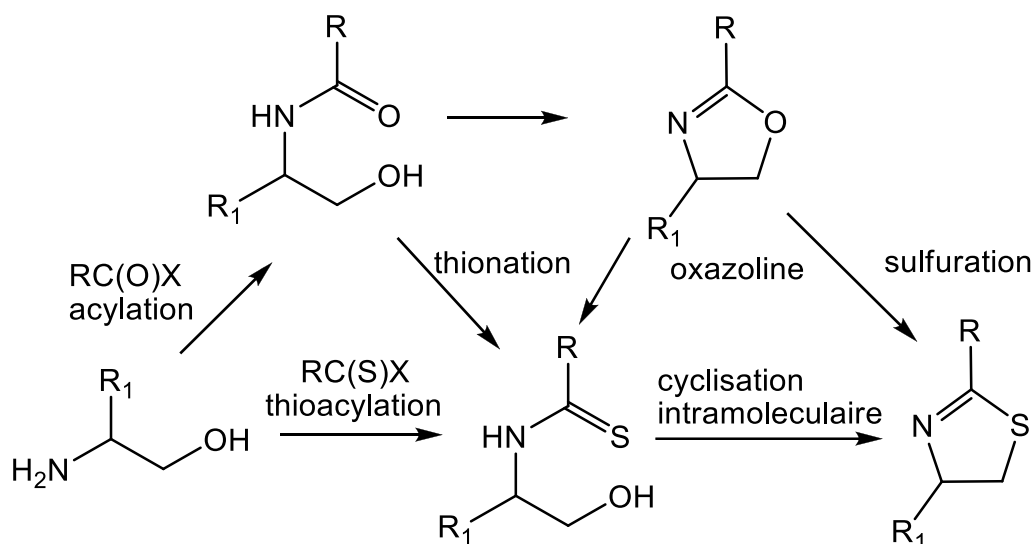


- 16a:** Ar = Ph (93%)
- 16i:** Ar = 4-Me-C₆H₄ (89%)
- 16j:** Ar = 4-MeO-C₆H₄ (98%)
- 16l:** Ar = 4-Cl-C₆H₄ (98%)
- 25a:** Ar = 4-F-C₆H₄ (93%)
- 25b:** Ar = Naphth-1-yl (96%)
- 25c:** Ar = 2,4-(MeO)₂-C₆H₃ (91%)
- 25d:** Ar = 2,4-(Cl)₂-C₆H₃ (96%)
- 25e:** Ar = 3,4,5-(MeO)₃-C₆H₂ (92%)
- 25f:** Ar = 4-CN-C₆H₄ (85%)
- 25g:** Ar = 4-Br-C₆H₄ (97%)

SCHEMA III-13

3.2.3 VIA LES β -AMINO ALCOOLS

Les méthodologies présentées dans cette section ont eu l'avantage d'utiliser les alcools aminés largement disponibles comme matières premières, et au-delà qu'ils offrent la possibilité de préparer les thiazolines chirales à partir des amino-alcools énantiomériquement purs, qui sont disponibles à partir du pool chiral (Schéma III-14). Ces méthodes impliquent les (i) N-(β -Hydroxy) thioamides [146] ou les (ii) oxazolines comme intermédiaires. Les N-(β -Hydroxy) thioamides sont préparés soit par la thionation des N-(β -Hydroxy) amides correspondants ou la thioacylation directe des amino alcools. Les oxazolines sont préparés par un procédé classique à partir des amino-alcools via N-(β -Hydroxy) amides. Ensuite, un agent de sulfuration est utilisé pour convertir l'atome d'oxygène en atome de soufre, par une ou deux étapes (par l'intermédiaire d'un N-(β -Hydroxy)thioamide) puis l'ouverture du cycle oxazoline pour offrir la thiazoline prévue.



SCHEMA III-14

3.2.3.1.1 EN UTILISANT LES AGENTS DE SULFURATION VIA LA SULFURATION DE N-(β -HYDROXY) AMIDES

Dans de nombreuses méthodes de synthèses, le thiazoline est obtenu à partir d'un amino-alcool en trois étapes : l'acylation de l' amino-alcool, la sulfuration de la N-(β -hydroxy) amide résultant à N-(β -Hydroxy) thioamide, et enfin la cyclisation intramoléculaire (Schéma III-14). La sulfuration est généralement réalisée à l'aide de P_2S_5 [147] ou le réactif de Lawesson (Figure 1).

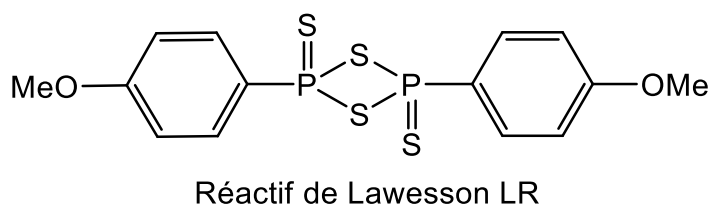


Figure 1

Après la sulfuration, la cyclisation intramoléculaire est effectuée en utilisant divers réactifs, qui ont été parfois développés pour cet objectif. Le chlorure de thionyle classique ($SOCl_2$), est incompatible avec des fonctions sensibles, peut être avantageusement remplacé par des réactifs d'activation des hydroxyles tels que les chlorures de sulfonyle ($MsCl$, $TsCl$) ou des réactifs plus récents tels que les trifluorures diéthyle aminosoufré (DAST) [148], Deoxo Fluor

[149], réactif de Burgess [150], et Mitsunobu système [151], qui sont très efficaces dans des conditions très douces (Figure 2).

DAST: SF_3NEt_2

Deoxo Fluor: $(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NSF}_3$

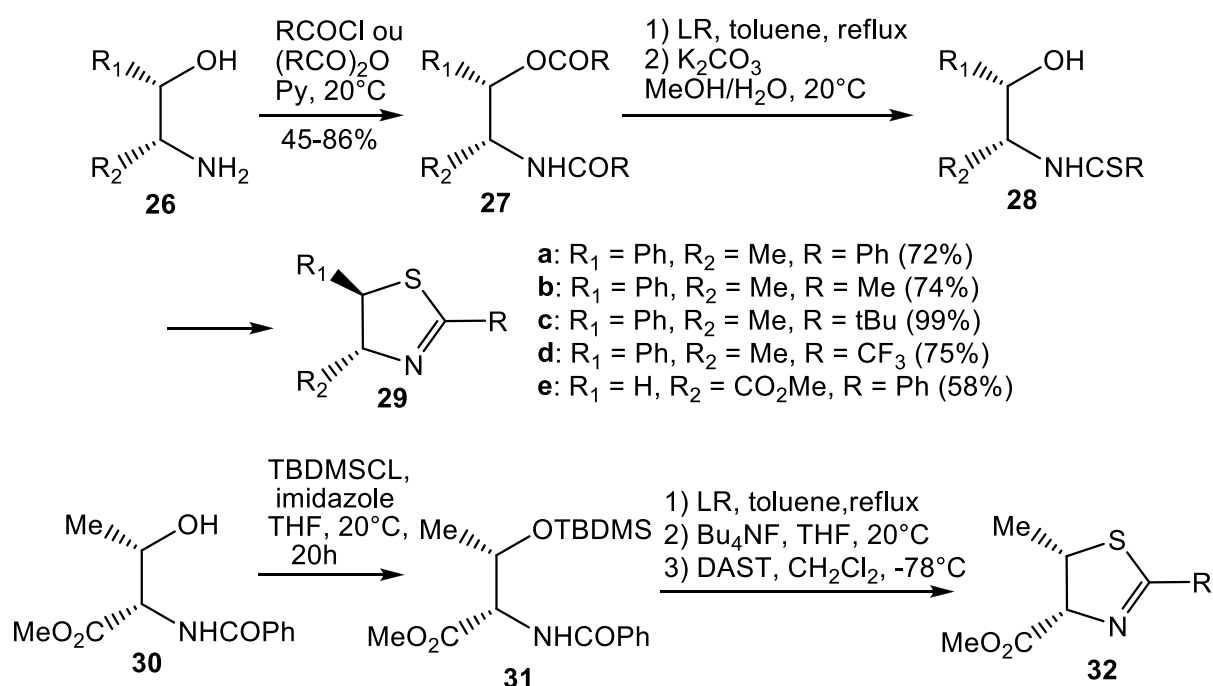
Réactif de Burgess: $\text{Et}_3\text{N}^+\text{-S(=O)}_2\text{-N}^-\text{-CO}_2\text{Me}$

Réactif de Burgess PEG: $\text{Et}_3\text{N}^+\text{-S(=O)}_2\text{-N}^-\text{-CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$

Système de Mitsunobu: PPh_3 / DEAD DEAD: $\text{EtCO}_2\text{-N=N-CO}_2\text{Et}$

Figure 2

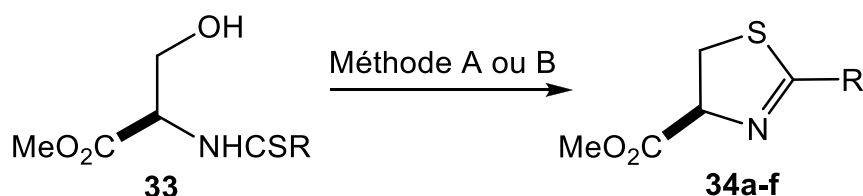
Lellouche et coll. décrivent la synthèse de thiazolines **29** en trois étapes (acylation / sulfuration / cyclisation) à partir des amino-alcools **26** (Schéma III-15).



SCHEMA III-15

Les auteurs montrent que le trifluorure de diéthylaminosoufré (DAST) induit rapidement la cyclisation de la N-(β -hydroxy) thioamides **28** aux thiazolines **29** à basse température. Les précurseurs de thioamide **28** ont été préalablement obtenus par la sulfuration avec **LR** suivie par l'hydrolyse des amido esters correspondants **27**. Dans la synthèse de thiazolines **32** à partir de L-thréoninate-amide **30**, disponible dans le commerce, la protection-déprotection du groupe hydroxyle silylé est nécessaire.

Mahler et coll. [152] utilisent le [bis (2-méthoxyéthyle) amino] trifluorure de soufre (déoxo-Fluor), thermiquement plus stable que le DAST, afin de promouvoir la cyclisation de divers N-(hydroxy- β)-thioamides **33** (préalablement préparé à partir d'amides en utilisant la procédure de Lawesson) aux thiazolines **34** (Schéma III-16). Dans quelques exemples (tableau III-1, **34d-f**) les auteurs ont comparé l'efficacité de ce réactif (méthode A) avec le réactif PEG-Burgess (Méthode B). Les rendements des **34d** et **34f**, sont plus élevés et les temps de réaction sont plus courts en utilisant le Deoxo-Fluor. L'utilisation du déoxo-Fluor s'avère efficace, pour obtenir uniquement le **34e**. Le produit principal (40%) obtenu avec le réactif de PEG-Burgess, c'est le composé insaturé résultant de l'élimination de l'acide acétique.



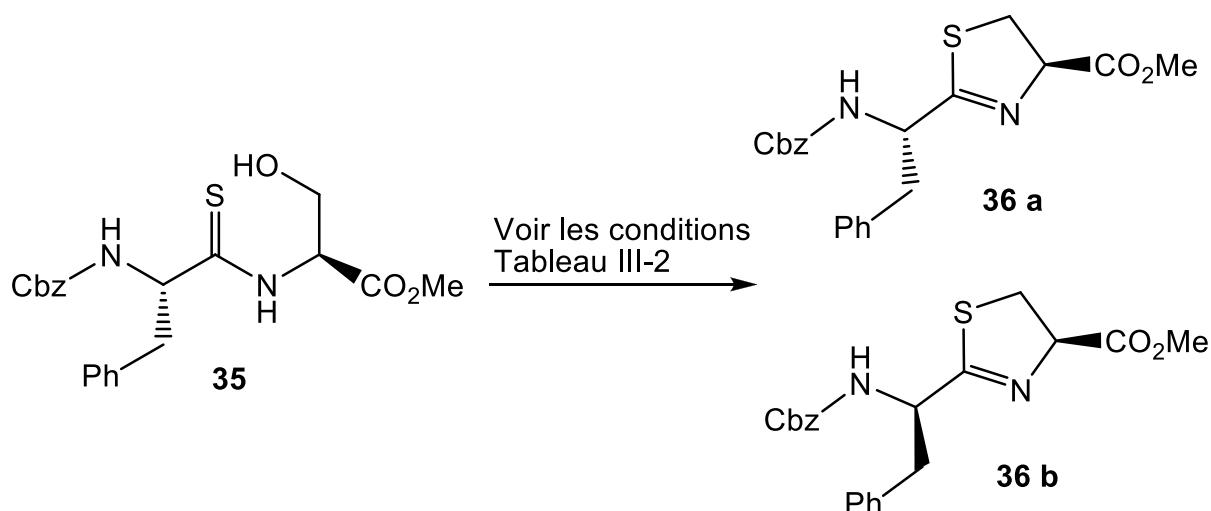
Méthode A: Deoxo-Fluor, CH₂Cl₂, -20°C
Méthode B: PEG-Burgess, THF/dioxane 1/1, 85°C

SCHEMA III-16

Tableau III- 1. Synthèse des thiazolines 34 (La comparaison entre la méthode A et B)

Produits	R	Méthode	Temps	Rendement (%)
34a	CH(NHCO ₂ Et)Allyl	A	0.5 h	85
34b	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	A	1 h	93
34c	(3-indolyl)CH ₂ -	A	1 h	70
34d	CMe ₂ C(O)Me	A(B)	1h (3 h)	80 (64)
34e	CHBnCHMe(OMe)	A(B)	0.5 h (8 h)	90 (0)
34f	CH ₂ CMe ₃	A(B)	2 h (2 h)	85 (71)

Cependant, le réactif de Burgess s'est avéré utile pour les thiazolines portant un stéréocentre facilement racémisable à la position exo-C (2) [153-154]. Par exemple, dans la cyclisation de N-(β-Hydroxy) thioamide **35**, une meilleure préservation de l'intégrité stéréochimique à C (2) (ratio 36a/36b > 97 :3) et un rendement plus élevé a été observée en utilisant le réactif de Burgess par rapport à d'autres agents de cyclisation (Schéma III-17, Tableau III-2) [154c].

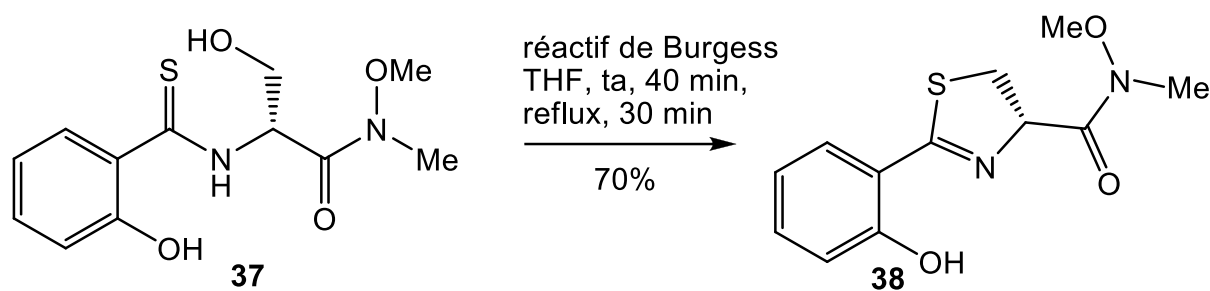


SCHEMA III-17

Tableau III-2. Comparaison entre les conditions de cyclisation des thioamides **35** aux thiazolines **36**

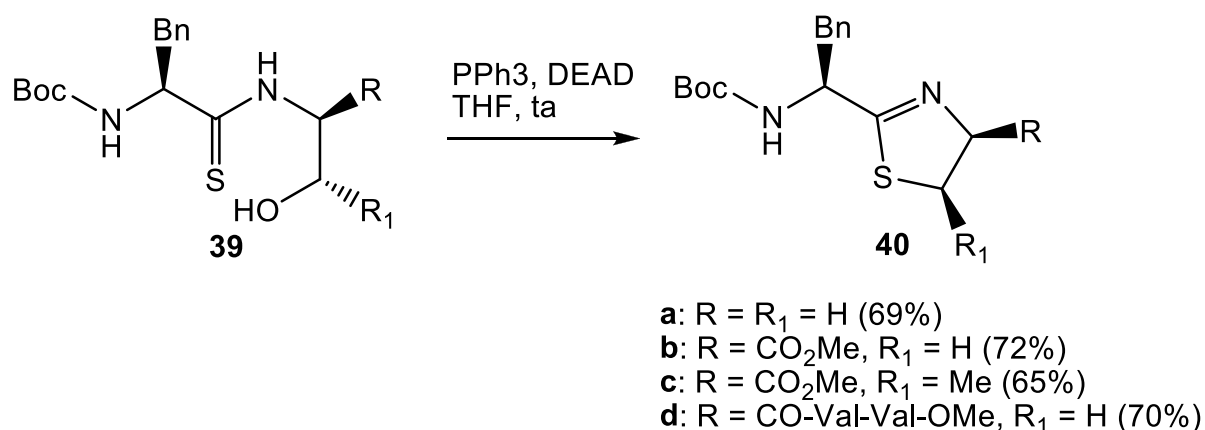
Conditions	Rendement	Ratio 36a : 36b
TsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 42 °C, 1 h	40	1 : 1
(i) SOCl ₂ , 0°C, 2 h ; (ii) Py, THF, 0°C, 15 min	49	1 : 1
PPh ₃ , DIAD, CH ₂ Cl ₂ , -78°C à -22°C, 30 min	80	78 : 22
Réactif de Burgess, THF, 65°C, 10 min	96	>97 : 3

La N-(β-Hydroxy) thioamide **37**, qui contient un fragment phénolique, est convertie en thiazoline correspondante **38** en utilisant le réactif de Burgess. En raison des conditions douces utilisées, la protection de la fonction phénol est inutile (Schéma III-18) [154]. Wipf et Venkatraman ont utilisé un polyéthylène glycol lié au réactif de Burgess qui induit très proprement la cyclodéshydratation avec moins de 2% d'épimérisation [155]. La purification est réalisée facilement par l'élimination du polymère par filtration sur gel de silice.



SCHEMA III-18

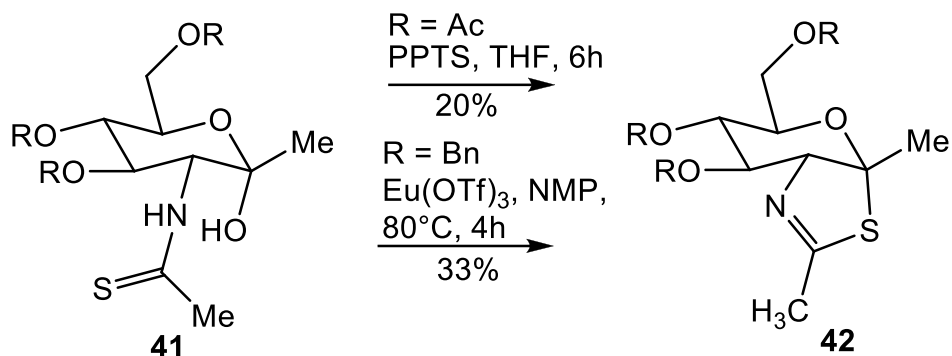
La réaction de Mitsunobu [156] est également utilisée efficacement pour construire divers thiazolines [157]. À titre d'exemple, des peptides contenant le thiazoline sont synthétisés par cyclisation intramoléculaire des thioamides correspondants **39** (Schéma III-19), qui étaient au préalable, obtenu à partir l'hydroxy- silylés protégés de peptides en utilisant **LR** [157a].



SCHEMA III-19

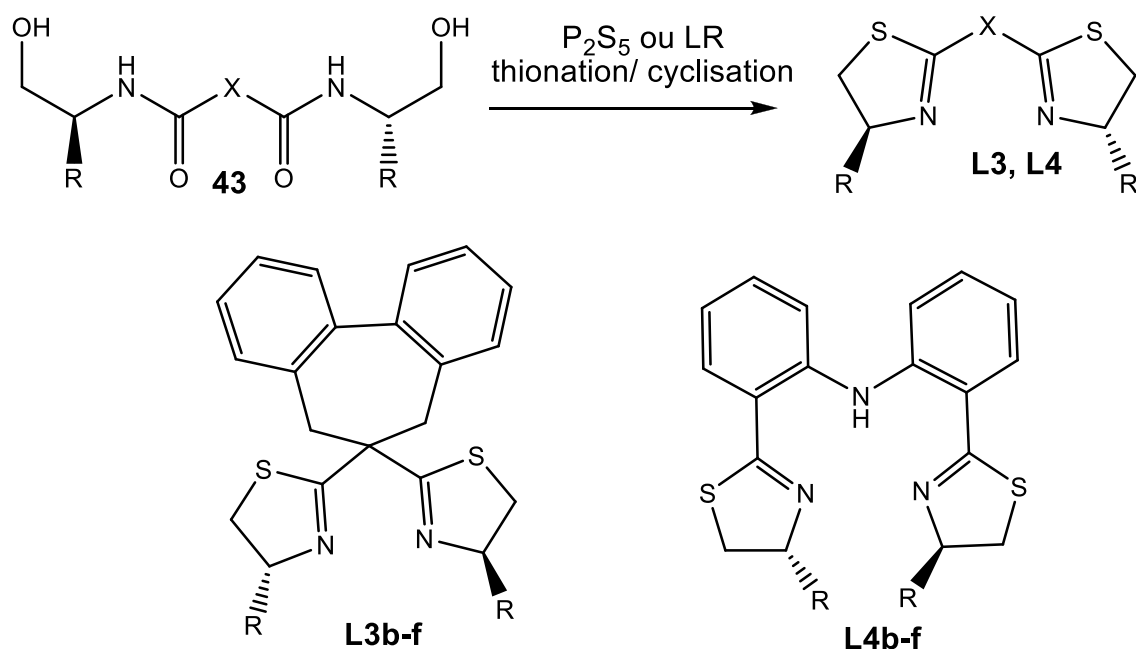
Bien que les cyclisations dans les conditions de Mitsunobu sont effectuées généralement avec une conversion quantitative, les rendements après purification ont diminué parfois en raison de la difficulté de séparation des produits de thiazoline à partir les dérivés d'oxyde de triphénylphosphine, et l'hydrazine (EtO₂C-NH-NH-CO₂Et), qui résultent à partir les réactifs de Mitsunobu. Dans la synthèse du 1-méthyl-NAG-thiazoline, un composé biologiquement pertinent, N-(β-Hydroxy) thioamide **41** est obtenue par la thionation avec le réactif de Lawesson de l'amide correspondant. La cyclisation, qui a impliqué un groupe hydroxyle anomérique tertiaire, est effectuée en utilisant un acide protique PPTS ou un acide de Lewis

doux $\text{Eu}(\text{Otf})_3$ dans le N-méthylpyrrolidone (Schéma III-20) [158]. Les auteurs expliquent les faibles rendements (20% et 33%) en **42** par la position axiale du groupe partant anomérique, qui défavorise la substitution nucléophile intramoléculaire.



SCHEMA III-20

Dans certains cas, l'agent de sulfuration est en mesure de promouvoir une thionation / cyclisation des N-(β -Hydroxy) amides ou des N-(β -Halo) amides « one-pot », menant directement aux thiazolines [159-162]. Par exemple, les ligands chiraux thiazolines **L3** et **L4** ont été obtenus par cette méthode à partir de bis [N-(β -Hydroxy) amide] **43** (Schéma III-21).



SCHEMA III-21

Dans une étude préliminaire, les conditions de réaction ont été optimisées pour le ligand **L3e**

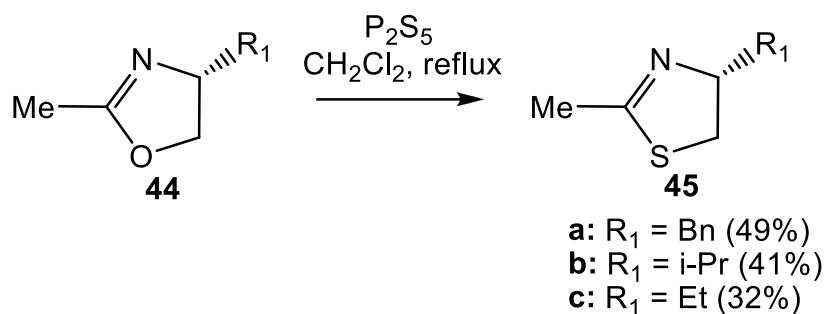
(tableau III-3, entrées 1-3). Le meilleur rendement est obtenu en utilisant le P₂S₅, en présence du triéthylamine dans le toluène à reflux pendant 4 h (entrée 3). Ces conditions ont ensuite été appliqués pour la synthèse d'autres dérivés **L3** [160]. Les ligands **L4** ont été obtenus dans des conditions similaires en utilisant le P₂S₅ dans la pyridine à reflux pendant 22 heures (tableau III-3, les entrées 7-11) [161].

Tableau III-3. Les conditions de thionation/cyclisation des Amides 43 aux Thiazolines **L3** et **L4**

Entrée	Conditions	R	Produits	Rendement (%)
1	LR, THF, NEt ₃ , reflux, 4 h	Bn	L3e	20
2	P ₂ S ₅ , Py, reflux, 6 h	Bn	L3e	40
3	P ₂ S ₅ , toluène, NEt ₃ , reflux, 4 h	Bn	L3e	60
4		i-Bu	L3f	51
5		i-Pr	L3b	50
6		Ph	L3d	81
7	P ₂ S ₅ , Py, reflux, 6 h	i-Pr	L4b	54
8		i-Bu	L4f	47
9		Ph	L4d	47
10		Bn	L4e	82
11		t-Bu	L4c	57

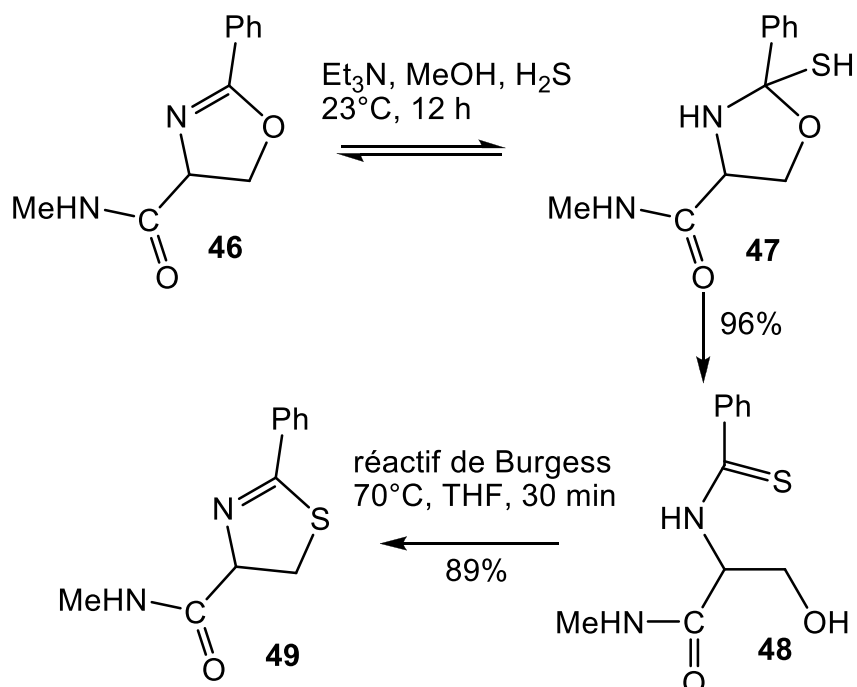
3.2.3.1.2 VIA LA SULFURATION DES OXAZOLINES

Une autre approche vers les thiazolines à partir les amino alcools, implique la conversion d'oxazolines aux thiazolines. La réaction peut être effectuée en une seule étape utilisant la sulfuration des oxazolines avec le P₂S₅, ou deux étapes par l'ouverture du cycle oxazoline par la sulfhydrolyse avec le H₂S suivie d'une cyclisation intramoléculaire de thioamide. Les 2-méthyl thiazolines **45** sont obtenus avec des rendements modestes (32-49%) par la sulfuration directe du 2-méthyl oxazoline **44** avec le P₂S₅ dans le dichlorométhane bouillant (Schéma III-22) [159].



SCHEMA III-22

Pour préparer les dérivés 2-phényl et 2-tert-butyle thiazolines correspondants, les auteurs ont préféré convertir les N-(β -Hydroxy) amides en thioamides. De bons rendements ont été obtenus (59-96%) dans cette étape. L'ouverture du cycle amide oxazoline **46** avec le H_2S suivie par la cyclisation de l'intermédiaire N-(β -Hydroxy) thioamide **48** en utilisant le réactif de Burgess pour conduire au thiazoline **49** avec 85% de rendement global (schéma III-23) [153b].

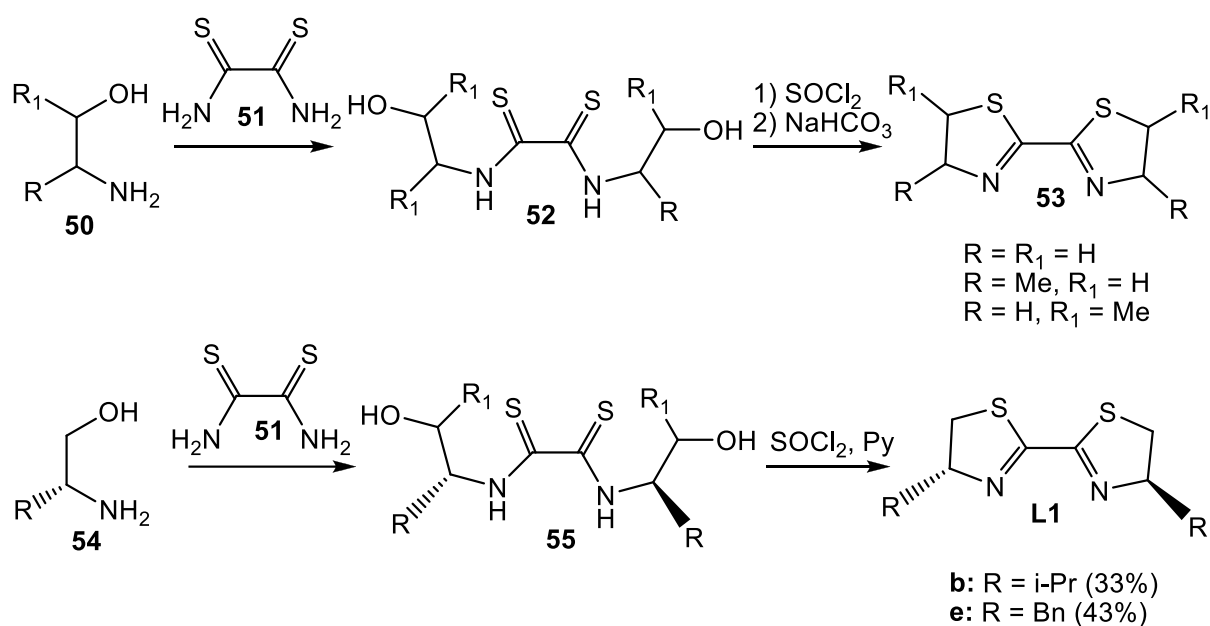


SCHEMA III-23

Ces méthodologies (section 3.2.3.1.1.), bien que tout à fait général, ont un inconvénient important : l'utilisation d'un agent de sulfuration (P_4S_{10} , LR , H_2S). Ce dernier est difficile à manipuler, ne tolère pas de nombreux groupements fonctionnels, requiert des conditions drastiques, et il est difficile à traiter. Par conséquent, des approches plus commodes utilisant des agents de thioacylation ont été développées.

3.2.3.2 EN UTILISANT LES AGENTS DE THIOACYLAION

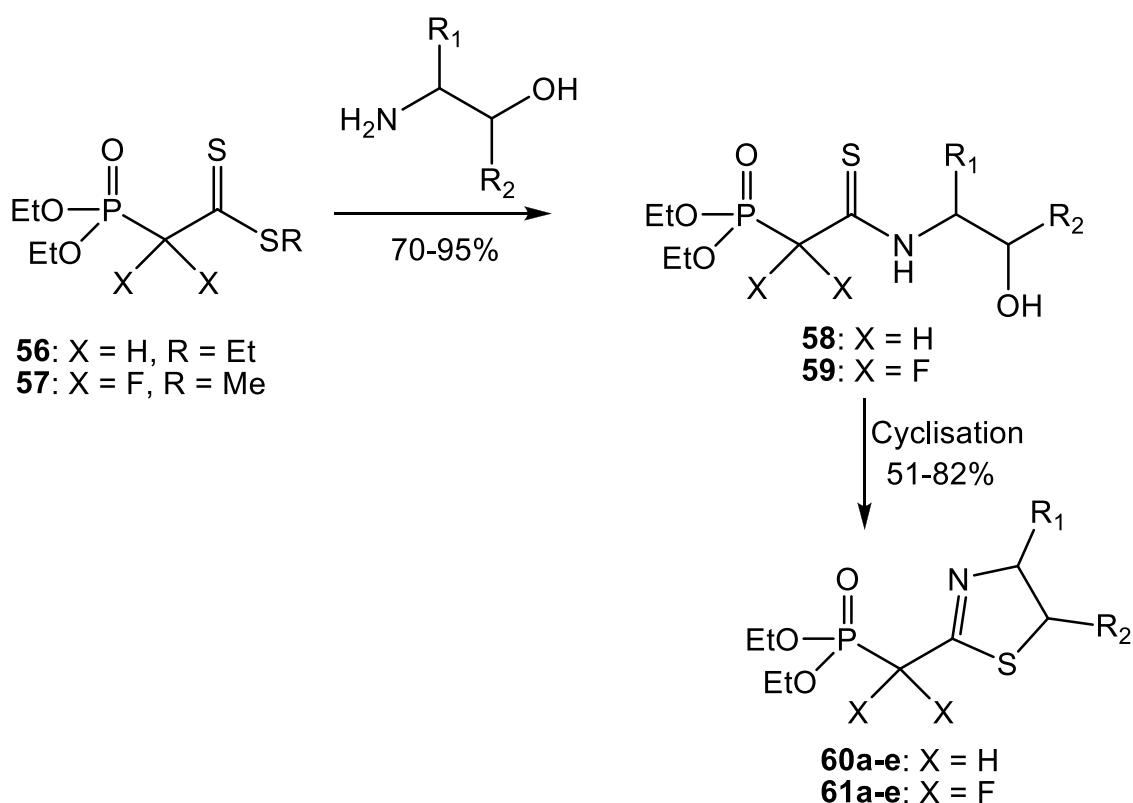
Les N-(β -hydroxy)-thioamides sont des précurseurs essentiels des thiazolines. Ils peuvent être obtenus plus aisément et directement à partir des amino-alcools et des composés thioacylants, en évitant l'utilisation de réactifs de sulfuration désagréables. Dans le premier exemple rapporté, les auteurs ont décrit l'utilisation de dithiooxamide **51** disponibles dans le commerce en tant qu'agent de thioacylation pour synthétiser le 2,2'-bis (thiazoline) **53** à partir les amino alcools **50** (Schéma III-24) [163]. Helmchen et coll. ont utilisé également cette méthode pour synthétiser les ligands bis (thiazoline) chiraux **L1**, qui ont été testés en tant que ligands pour la catalyse asymétrique. Par exemple, le dithiooxamide **51** réagit avec divers alcools aminés chiraux **54** pour donner le bis (thioamides) **55**, qui après cyclisation intramoléculaire, en utilisant le chlorure de thionyle donne le bis (thiazolines) **L1** avec des rendements modestes (Schéma III-24) [164].



SCHEMA III-24

En 2000, Masson et coll. ont développé une méthode générale et efficace pour préparer les

thiazolines en utilisant les dithioesters comme agents de N-thioacylation. Ainsi, les thiazolines peuvent être facilement obtenus à partir des amino-alcools en utilisant le dithioester comme une source de soufre [165]. La réaction se déroule en deux étapes: la thioacylation suivie d'une cyclisation intramoléculaire. La thioacylation d'amino-alcools avec les dithioesters peut être réalisée dans la plupart des cas dans des conditions douces par simple condensation des réactifs à température ambiante. Pour la seconde étape, la cyclisation intramoléculaire, les réactifs et les conditions réactionnelles sont similaires à ceux déjà décrits dans la section précédente. Cette méthodologie a été premièrement appliquée à la synthèse des thiazolino-phosphonates chiraux **60** à partir le phosphonodithioacetate **56** et les β -amino alcools enantiopures disponibles dans le commerce [165a]. La réaction a été ensuite appliquée aux dérivés phosphonates difluorés [165b] **57**, pour conduire aux thiazolines **61** (Schéma III-25). Les conditions de réaction et les rendements sont indiqués dans le tableau III-4.



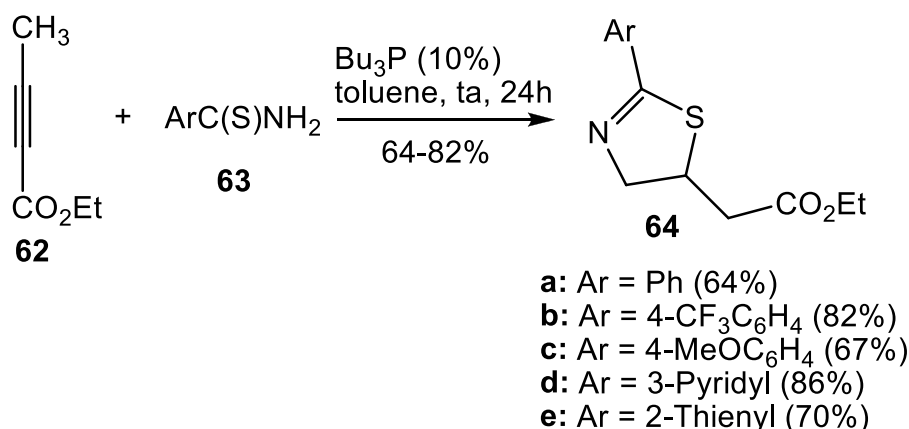
SCHEMA III-25

Tableau III-4. Les conditions de cyclisation pour la synthèse des Thiazolines **60** et **61**

Dithioester	Amino alcool	R ₁ , R ₂	Coditions de cyclisation	Produits	Rendement (%)
56	1-éthanolamine	H, H	PPh ₃ /DEAD	60	51
56	R-(-)-2-aminobutanol	Et, H	PPh ₃ /DEAD	60	78
56	S-(+)-valinol	i-Pr, H	PPh ₃ /DEAD	60	76
56	R-(+)-phenylglycinol	Ph, H	PPh ₃ /DEAD	60	55
56	S-(-)-phenylalaninol	Bn, H	PPh ₃ /DEAD	60	61
57	1-éthanolamine	H, H	SOCl ₂ /Py	61	82
57	R-(-)-2-aminobutanol	Et, H	SOCl ₂ /Py	61	85
57	R-(+)-phenylglycinol	Ph, H	SOCl ₂ /Py	61	80
57	rac-serine méthyl ester	CO ₂ Me, H	SOCl ₂ /Py	61	77
57	(1S,2R)-(+)-norephedrine	Me, Ph	SOCl ₂ /Py	61	82

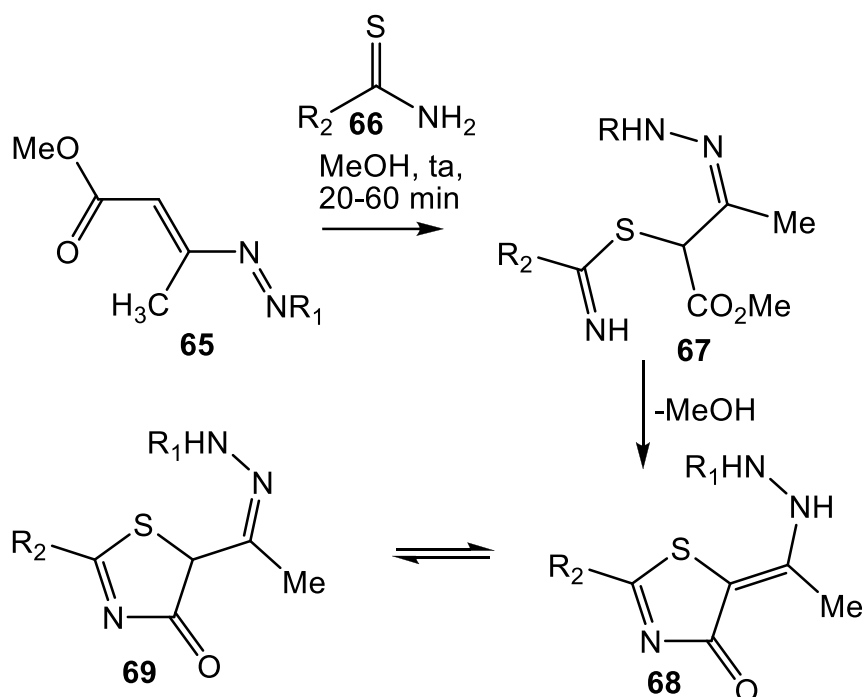
3.2.4 Autres méthodes

Des approches moins générales sont également signalées, pour la synthèse de dérivés fonctionnalisés. Certaines méthodes impliquent les thioamides primaires, qui réagissent principalement par l'attaque nucléophile du soufre. Par exemple, la réaction catalysée par les phosphines d'aryl-thioamides **63** avec les 2-alkynoates **62** fourni les 2-aryl-thiazolines **64** avec des rendements modérés à bons (Schéma III-26) [166]. La réaction est particulièrement intéressante avec les aryles et les hétéroaryles thioamides.

**SCHEMA III-26**

Les 2-thiazolin-4-ones **68** (en équilibre avec leur isomères **69**) ont été obtenus par une cyclisation spontanée des hydrazones **67**, résultent de la réaction entre le 1,2-diaza-1,3-

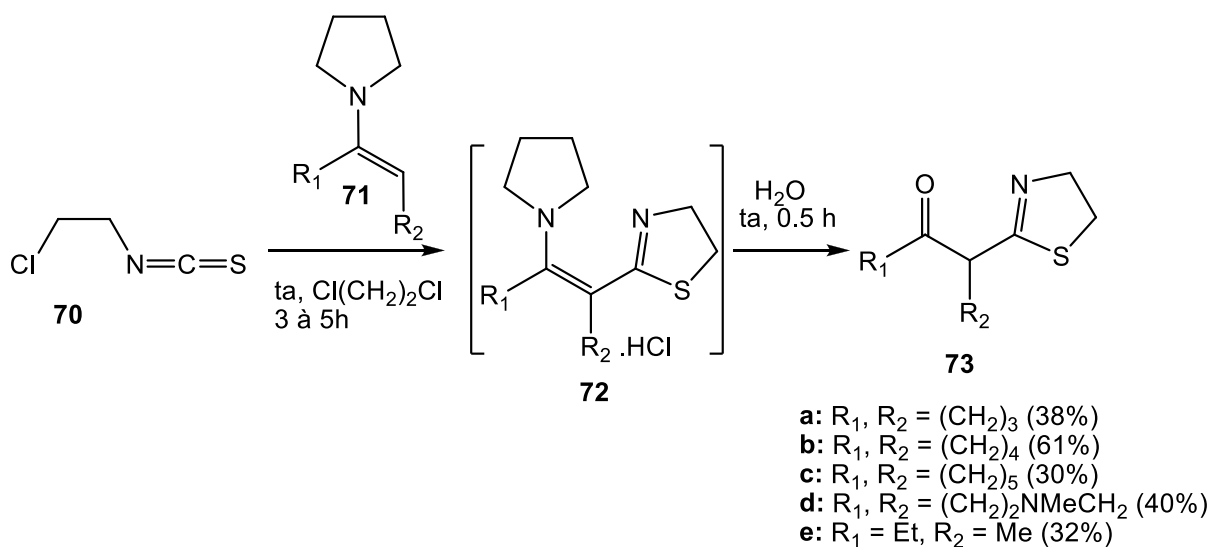
butadiène **65** et thioamides **66** (Schéma III-27) [167].



- a: $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = \text{Ph}$ (88%)
 b: $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = 3\text{-Py}$ (68%)
 c: $R_1 = \text{CONHPh}$, $R_2 = \text{Ph}$ (73%)
 d: $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R_2 = \text{Ph}$ (70%)
 e: $R_1 = \text{CO}_2\text{t-Bu}$, $R_2 = \text{Ph}$ (73%)

SCHEMA III-27

Les 2-(β -Oxo)-2-thiazolines **73**, dérivés cycliques particuliers, ont été préparés dans des



- a: $R_1, R_2 = (\text{CH}_2)_3$ (38%)
 b: $R_1, R_2 = (\text{CH}_2)_4$ (61%)
 c: $R_1, R_2 = (\text{CH}_2)_5$ (30%)
 d: $R_1, R_2 = (\text{CH}_2)_2\text{NMeCH}_2$ (40%)
 e: $R_1 = \text{Et}$, $R_2 = \text{Me}$ (32%)

SCHEMA III-28

conditions douces avec des rendements modérés par la réaction entre et les énamines **71** et le

2-chloroéthyl isothiocyanate **70** suivie d'une hydrolyse consécutive (Schéma III-28) [168].

3.3 REACTIVITES ET APPLICATIONS DES 2-THIAZOLES

La réactivité des thiazolines provient des deux centres nucléophiles localisés sur l'atome d'azote et l'atome de soufre et du centre électrophile sur le carbone de la Liaison C=N.

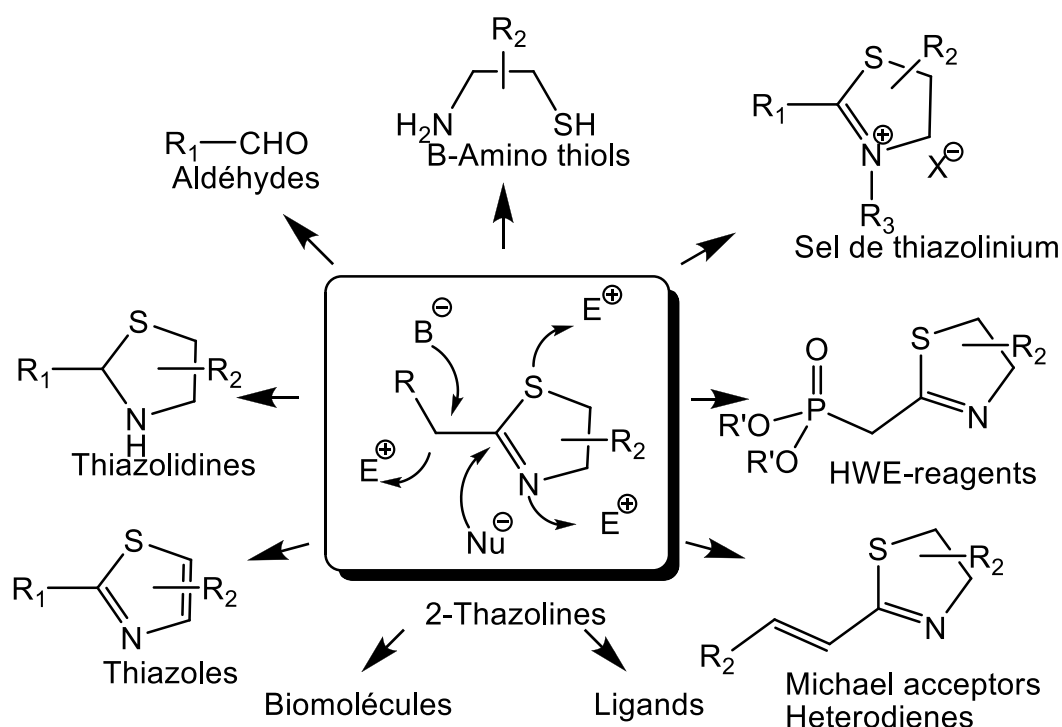


Figure 3

Un centre nucléophile supplémentaire peut survenir après déprotonation si la thiazoline a un atome d'hydrogène sur le carbone en position α . Par conséquent, les thiazolines sont des réactifs polyvalents pour la synthèse de divers composés tel que le carbonyle, les thiazoles, les β -amino thiols, ou les sels de thiazolinium (figure 3) [169].

CHAPITRE II

4 MISE AU POINT D'UNE METHODE EFFICACE POUR LA SYNTHÈSE DU 2-PHENYLETHANE THIAZOLINE

4.1 INTRODUCTION

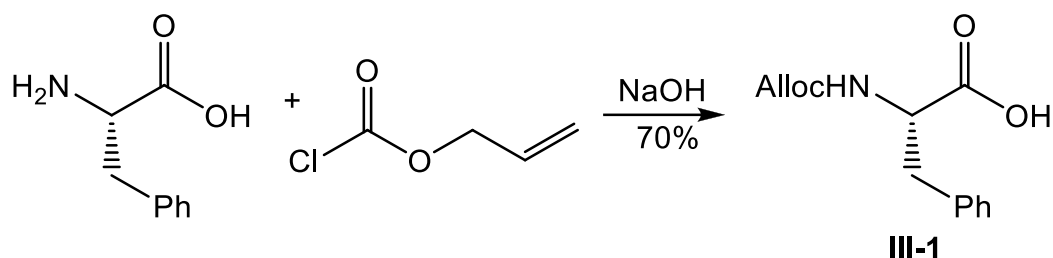
Avec les exemples que nous avons sélectionnés dans la partie bibliographique concernant les thiazolines, nous voulons montrer et décrire une méthode efficace pour la synthèse du 2-amino phényléthane thiazoline. Cette méthode procède en trois étapes importantes. La première consiste en la synthèse de dipeptide par une réaction de couplage entre le N-Alloc phénylalanine et l'ester méthylique de Trityl cystéine. Le dipeptide préparé subit une cyclisation en utilisant l'hexaphényloxodiphosphonium trifluorométhanesulfonate. Dans la dernière étape, l'Alloc-aminoester méthylique de thiazolines obtenu est traité par le Pd(PPh₃)₄ afin de déprotéger le groupement allyloxy carbonyle (Alloc). Nous avons montré aussi quelques tentatives pour le clivage du groupement Alloc par l'utilisation de divers catalyseurs.

4.2 STRATEGIE DE SYNTHÈSE

4.2.1 SYNTHÈSE DE N-ALLOC PHENYLALANINE

La Protection de la fonction α -amino des acides aminés est l'une des sujets les plus importants dans la chimie des peptides et elle est obligatoire pour empêcher la polymérisation de l'acide aminé une fois activé. Le groupe protecteur du groupement amino doit conférer la solubilité dans les solvants les plus courants et prévenir ou minimiser l'épimérisation lors de l'accouplement, et sa déprotection doit être rapide, efficace et sans effets secondaires. La stabilité et la facilité de manipulation sont des caractéristiques souhaitées pour les acides aminés N-protégés. Parmi les nombreux groupes de protection sophistiqués pour les amines primaires et secondaires, les carbamates (par exemple, la N-Alloc, BOC et-Fmoc) sont largement utilisés en synthèse organique, en particulier pour la synthèse des peptides et nucléotides naturels et non naturels [170]. La popularité de ces groupes protecteurs résulte de leur couplage efficace, en utilisant les dérivés du chlorure ou d'anhydride correspondant, et de leur neutralisation ou la suppression de la basicité ou la nucléophilie de la fonction amine. Ainsi, les dérivés N-Alloc (Allyloxy carbonyle) structurellement simples peuvent satisfaire à une condition essentielle pour la synthèse multi-étapes en conférant une grande stabilité

dans une large gamme de conditions différentes (par exemple, pH, température) pour les deux caractéristiques nucléophile et électrophile des molécules [171]. Pour ces raisons, notre choix s'est fixé sur le groupement allyloxy carbonyle (Alloc) pour effectuer la protection du groupement amine de phénylalanine. Cette réaction de protection consiste à réagir la phénylalanine avec l'allyl chloroformiate en présence d'une base. Le N-Alloc phénylalanine est obtenu avec un rendement quantitatif, et une pureté satisfaisante. (Schéma III-29)



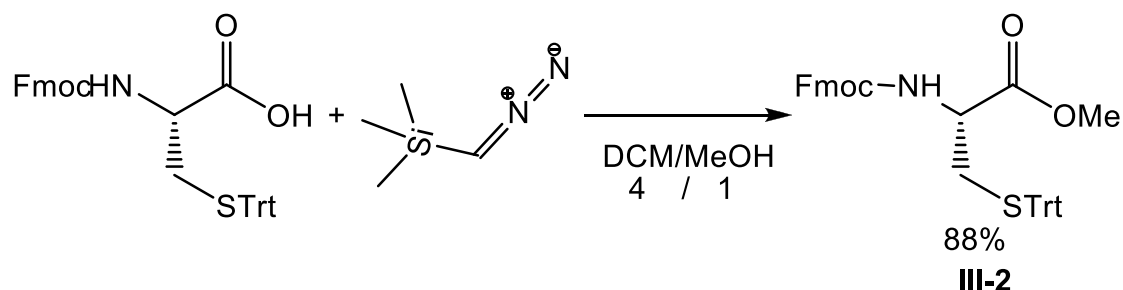
SCHEMA III-29

4.2.2 SYNTHÈSE DE L'ESTER METHYLIQUE DE TRITYL CYSTEINE

4.2.2.1 PREPARATION DE L'ESTER METHYLIQUE PAR LE TRIMETHYLSILYL DIAZOMETHANE

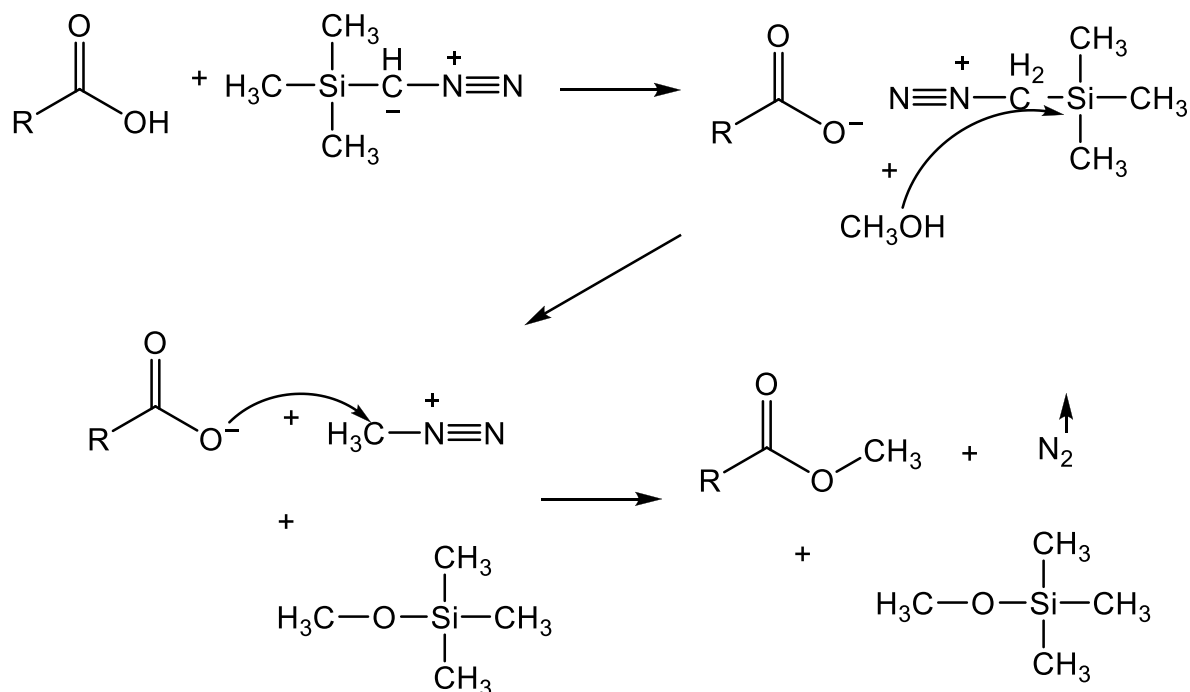
Le triméthylsilyldiazométhane est un substitut commode pour le diazométhane puisqu'il peut être acheté commercialement et il est beaucoup plus pratique que le diazométhane. Le triméthylsilyldiazométhane est un liquide jaune verdâtre, et qui est stable et pure dans une solution d'hydrocarbure [172]. Cependant, la conversion d'acides carboxyliques en esters méthyliques avec ce réactif se fait facilement et nécessite juste 30 minutes à température ambiante. La plupart des méthodes actuelles utilisent une solution 2M de triméthylsilyldiazométhane dans l'hexane. Cette solution peut être achetée auprès de nombreuses sources différentes. La plupart des manipulateurs [173-175] dissolvent l'acide dans certains solvants comme l'éther éthylique, le toluène ou le méthanol. Le méthanol doit être présent dans la réaction pour obtenir les esters méthyliques avec un bon rendement [176]. Une référence [174] suggère de tremper l'excès de triméthylsilyldiazométhane avec l'acide acétique. Les esters méthyliques obtenus peuvent être pris à sec soigneusement sous un courant d'azote. Également une méthode a été décrite pour la N-méthylation de sulfonamides aromatiques et nécessite l'ajout d'acide phosphorique dans l'acétone [177].

Pour réaliser notre tâche, nous avons synthétisé Le Fmoc- trityl cystéine méthyl esters **III-2** avec un bon rendement à partir le Fmoc-Trityl cystéine en utilisant le triméthylsilyldiazométhane. La réaction se déroule à température ambiante pendant 30 min dans le dichlorométhane en présence de méthanol (Schéma III-30)



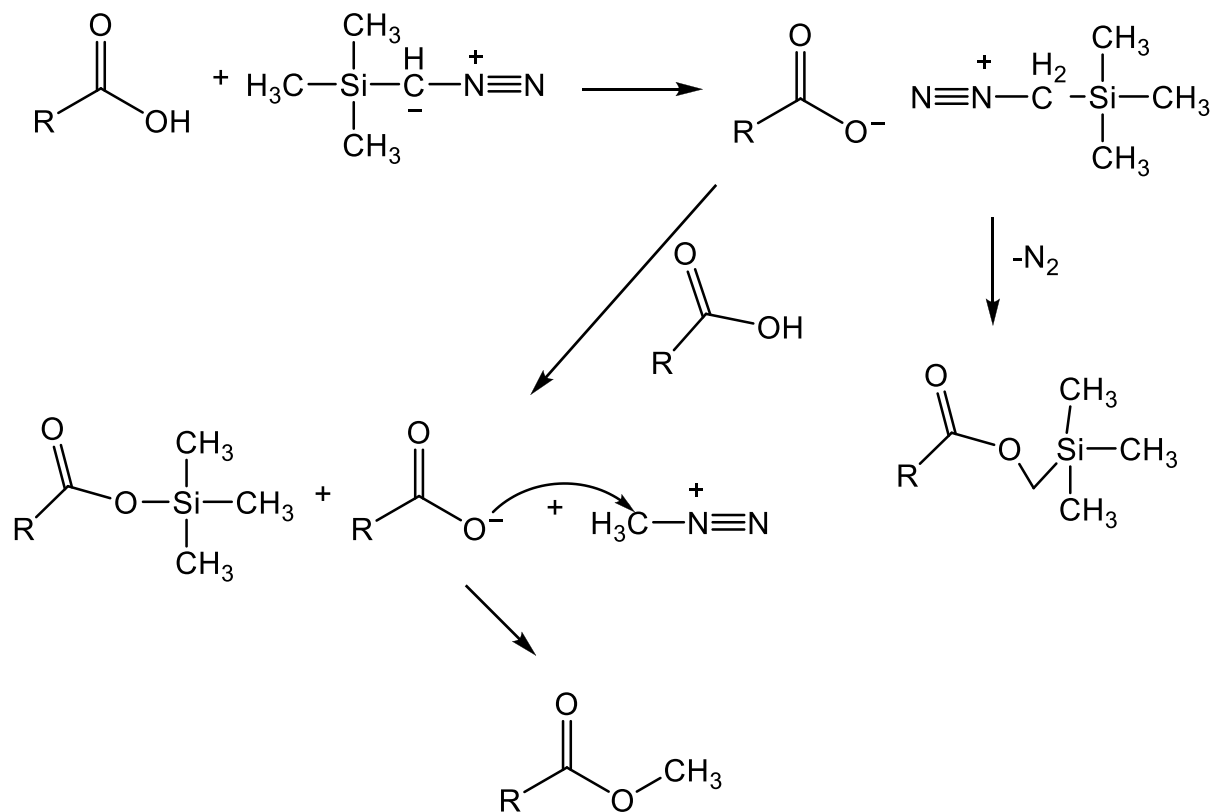
SCHEMA III-30

Mécanisme de la réaction : La réaction de triméthylsilyldiazométhane avec des acides carboxyliques est expliquée [172,176] par un mécanisme de réaction nettement différent que celui du diazométhane (Schéma III-31).



SCHEMA III-31

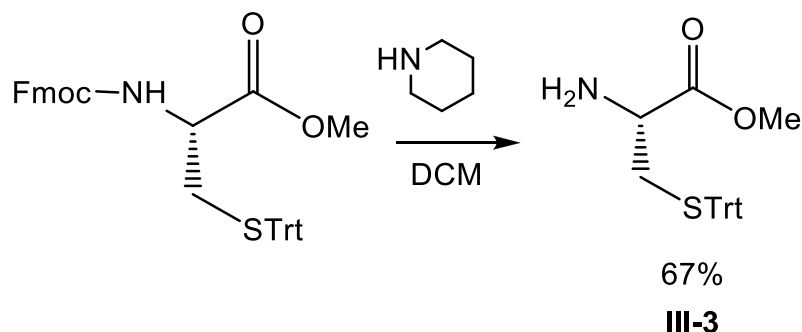
L'un des protons de l'ester méthylique résultant provient du diazométhane, l'autre à partir du méthanol, et le dernier est donné par l'acide carboxylique. La présence du méthanol dans le milieu réactionnel interdit le mécanisme suivant [172] (Schéma III-32).



SCHEMA III-32

4.2.2.2 LE CLIVAGE DU GROUPEMENT 9-FLUORENYLMETHOXYCARBONYL (Fmoc)

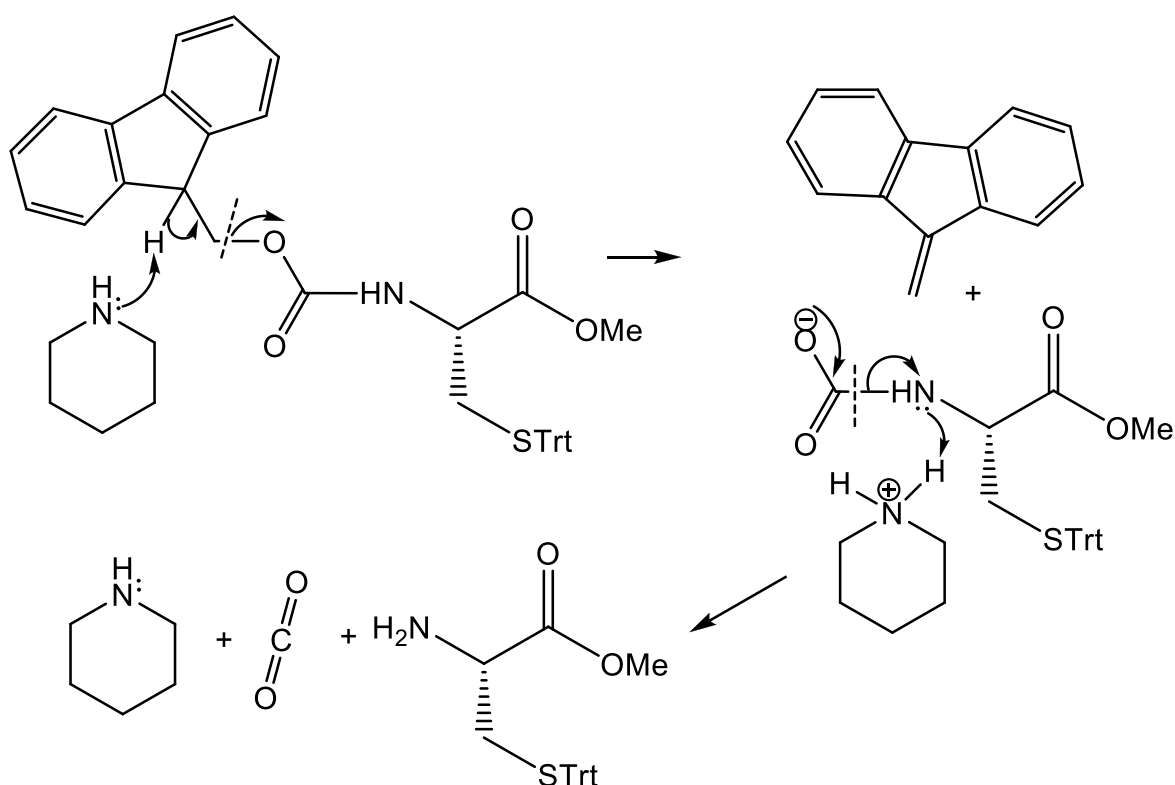
Le groupe protecteur Fmoc est éliminé à l'aide d'un court traitement avec 20% de pipéridine dans le DMF (diméthylformamide).



SCHEMA III-33

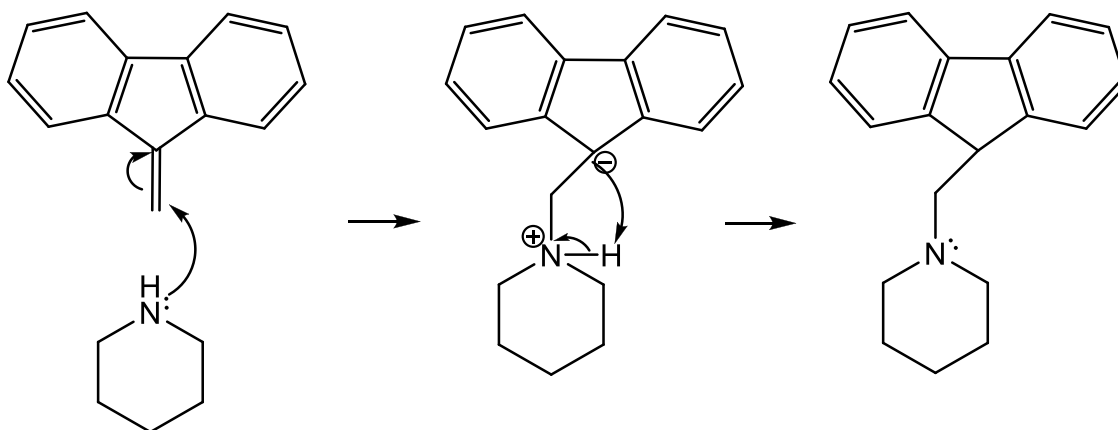
La réaction se déroule à température ambiante pendant 1h pour obtenir le produit désiré avec un bon rendement (Schéma III-33).

Mécanisme : Le clivage s'effectue en introduisant la pipéridine, qui va arracher un proton relativement acide du groupement Fmoc, donnant un dérivé éthylénique et l'acide aminé toujours pris dans la fonction amide, celle-ci s'hydrolyse par attaque basique de l'amine sur la pipéridine, en expulsant le CO₂ (Schéma III-34).



SCHEMA III-34

En fait l'attaque initiale de la pipéridine peut s'interpréter en comprenant la structure de Fmoc, qui devient un carbanion aromatique, donc stable grâce au groupement cyclopentiényl. Ceci explique aussi l'addition nucléophile de pipéridine sur le dérivé éthylénique après la fin de la réaction (Schéma III-35).



SCHEMA III-35

4.2.3 SYNTHÈSE DU DIPEPTIDE

La synthèse peptidique exige la formation d'une liaison amide à partir la fonction acide carboxylique d'un acide aminé (i) et la fonction amine de l'acide aminé suivant (i+1).

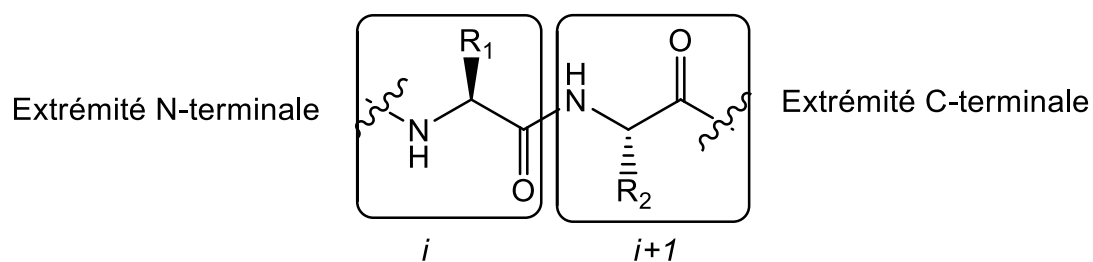
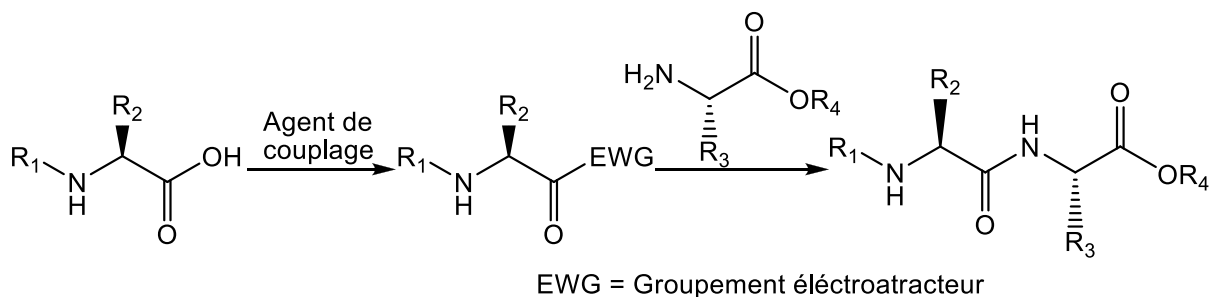


Figure 4

Le couplage entre ces deux fonctions acide et amine implique une déshydratation qui n'a pas lieu de façon spontanée à température ambiante et exige des températures élevées qui ne sont généralement pas compatibles avec l'intégrité des substrats.



SCHEMA III-36

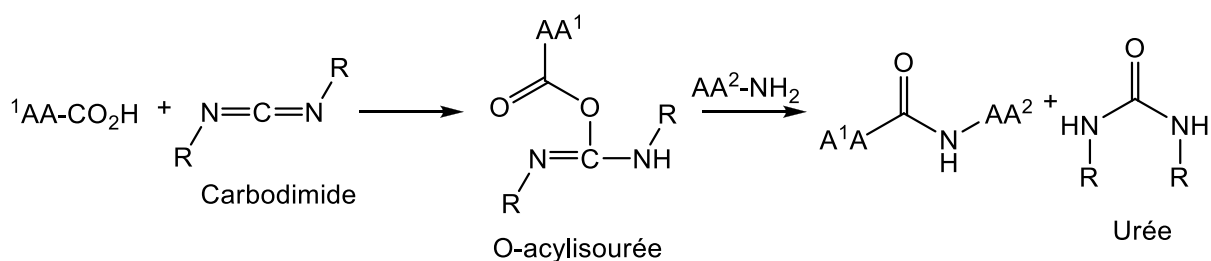
Pour cette raison la fonction acide carboxylique est généralement activée par transformation du -OH en un groupement activateur. Les réactions de couplage peptidique sont en général réalisées à partir des acides aminés dont les fonctions réactives non impliquées dans le couplage sont protégées afin d'éviter la formation de produits secondaires. Ces réactions sont effectuées par ce qu'on appelle un agent de couplage (Schéma III-36). Les conditions de synthèse peptidique doivent, de plus, garder la stéréochimie des acides aminés. La synthèse peptidique se fait généralement de l'extrémité C-terminale à l'extrémité N-terminale. En effet, la protection de la fonction amine par un groupement carbamate (Boc, Cbz ou Fmoc) permet de baisser l'acidité du proton stéréogène de l'acide aminé activé.

4.2.3.1 GENERALITES SUR LE COUPLAGE PEPTIDIQUE EN SOLUTION

Nous citons ici quelques méthodes de couplages parmi les plus utilisées en synthèse organique, non exhaustive du fait du très grand nombre d'agents de couplage décrits dans la littérature. De très nombreux réactifs de couplages ont été développés pour activer la fonction acide carboxylique de l'acide aminé à coupler. De nombreuses revues ont été publiées à ce jour [178-179].

4.2.3.1.1 LES CARBODIIMIDES

Le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) est un composé organique de la famille des carbodiimides principalement utilisé comme réactif pour le couplage des acides aminés en synthèse peptidique. La réaction entre l'acide et le carbodiimide génère une espèce activée appelée O-acylisourée qui subit une aminolyse en présence du second acide aminé pour aboutir au peptide correspondant et comme sous-produit une urée (Schéma III-37).



SCHEMA III-37

Ce qui concerne la synthèse en solution, l'utilisation de DCC présente des problèmes lors de la purification. Pour cette raison la N,N'-dicyclohexylurée (DCU) formée au cours de la réaction, est très difficile à séparer du peptide, même après une chromatographie sur colonne. D'autres carbodiimides peuvent être employés comme le diisopropylcarbodiimide (DIC) ou le chlorhydrate de N-éthyle-N'-(3-diméthylaminopropyle) carbodiimide (EDCI), ce dernier est particulièrement utile pour la synthèse en solution car il est soluble dans l'eau et l'urée formée lors de la réaction l'est également (Figure 5).

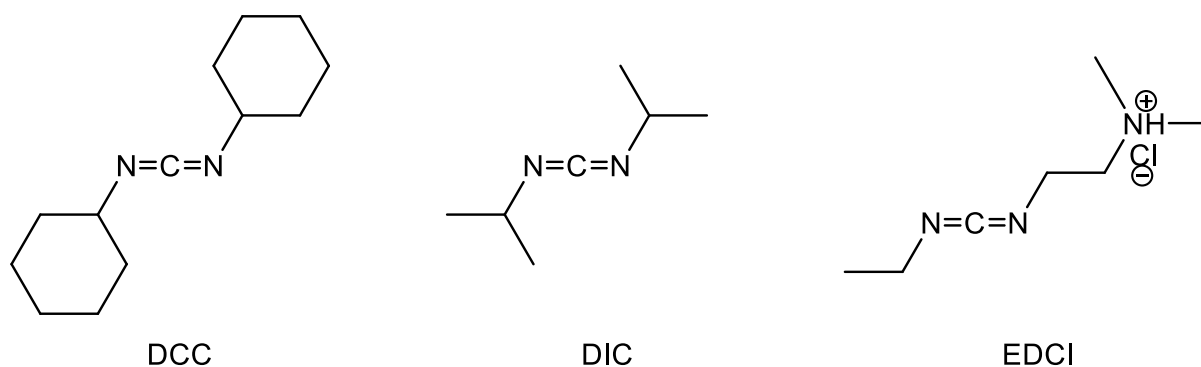


Figure 5

4.2.3.1.2 LES ANHYDRIDES SYMETRIQUES ET LES ANHYDRIDES MIXTES

Dans cette approche de synthèse, l'acide aminé N-terminal est réagissant pour produire un

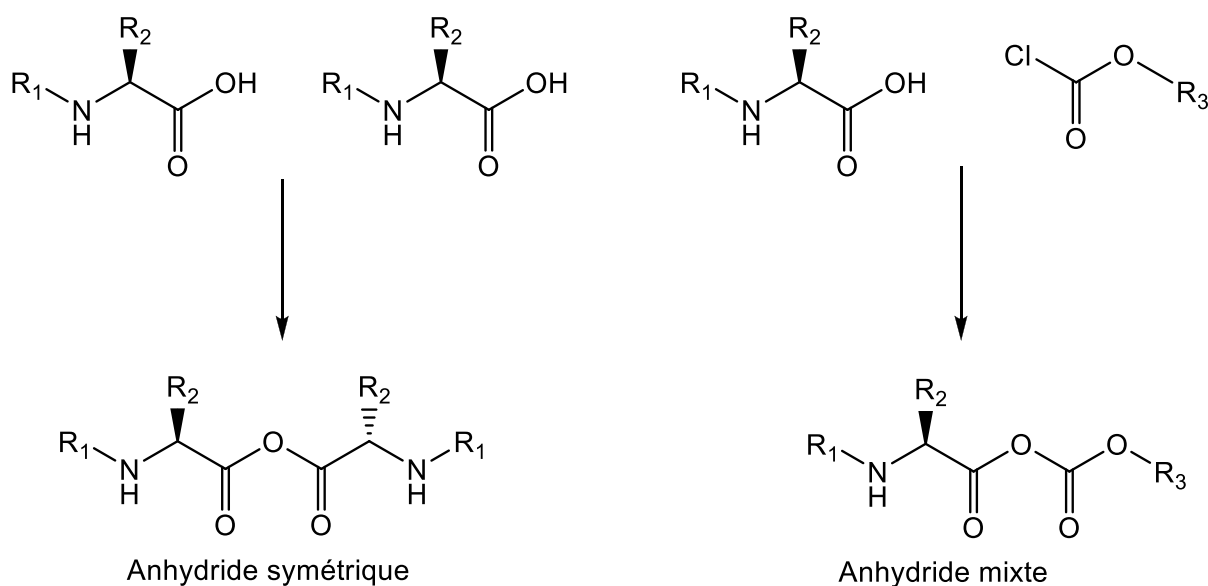


Figure 6

anhydride. Cette réaction se fait soit avec une seconde unité du même acide aminé (anhydride symétrique) soit avec un chloroformiate (anhydride mixte) (Figure 6).

4.2.3.1.3 LES HALOGENURES D'ACYLE

Les halogénures d'acyles sont utilisés pour réaliser des couplages peptidiques. Cette méthode est une approche ancienne qui fût introduite par Fisher en 1903 avec l'utilisation d'un chlorure d'acyle d'acide aminé protégé par un groupement N-éthoxycarbonyle [180]. pourtant l'élimination de ce groupement protecteur n'étant pas possible sans casser la liaison amide. Par conséquent, cette méthode n'a donc pas pu être appliquée à la synthèse peptidique. Le groupement benzyloxycarbonyle (CBz) a donné les premières tentatives de cette méthode pour la synthèse de peptides. Cependant les chlorures d'acyle d'acides aminés protégés par le groupement protecteur CBz ne sont pas très stables et se dissocient en N-carboxyanhydride (anhydride de Leuch).

4.2.3.1.4 LES ESTERS ACTIVES

Les esters activés d'acides aminés sont souvent employés en synthèse peptidique et peuvent être facilement préparés, purifiés et stockés. Certains acides aminés sous forme de pentafluorophényle (Pfp) sont commerciaux (Figure 7). Ils sont des espèces qui sont assez stables pour être stockées mais assez réactives pour réagir avec un groupement amine

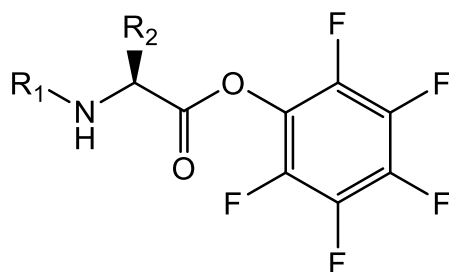
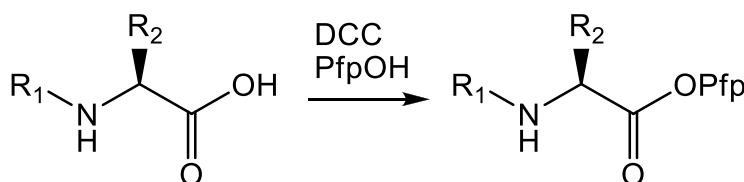


Figure 7

Les esters activés d'acides aminés sont généralement préparés par des méthodes



SCHEMA III-38

standards de formation d'ester comme l'utilisation de DCC avec un phénol substitué (ex : pentafluorophényle) ou une hydroxylamine substituée (ex : HOBT) (Schéma III-38).

4.2.3.1.5 LES SELS DE PHOSPHONIUM/URONIUM

L'utilisation de sels de phosphonium comme agent de couplage est décrit pour la première fois par Kenner et coll [181] pour réaliser des couplages peptidiques mais ces réactifs ne furent largement utilisés qu'après une étude approfondie effectuée par Castro et Coste [182]. Les sels de phosphonium utilisés sont souvent des sels d'agents supprimeurs de racémisation tel le HOBT comme dans le cas de l'hexafluorophosphate benzotriazole-1-yloxytris(diméthylamino)-phosphonium (BOP). Ce réactif est un excellent agent de couplage mais il génère un sous-produit toxique l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT). De nombreuses possibilités ont été développées pour éviter la formation de ce sous-produit. Il convient de citer ainsi les réactifs tels que l'hexafluorophosphate benzotriazole-1-yloxytri(pyrrolidino)phosphonium (PyBOP) où le motif diméthylamine a été remplacé par une pyrrolidine (Figure 8).

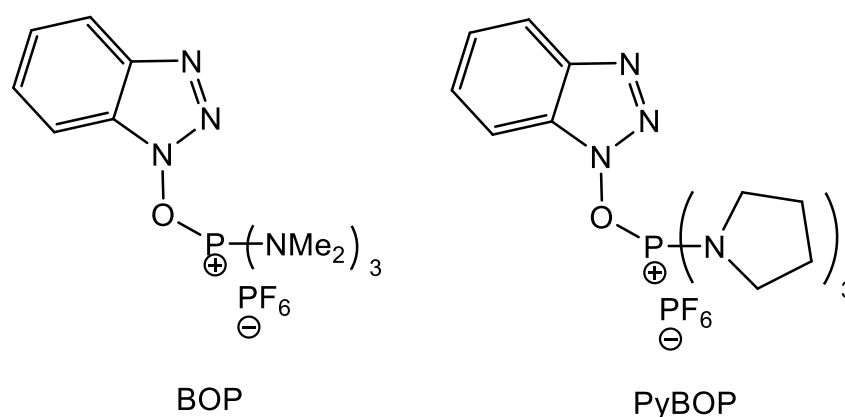


Figure 8

On peut citer aussi les sels d'uroniums, où un atome de carbone remplace celui de phosphore qui sont également très utilisés pour effectuer des couplages peptidiques. Par exemple le 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyl uronium hexafluorophosphate méthanaminium (HATU) ou le O-benzotriazole-1-yl-N,N,N-hexafluorophosphate de N-tétraméthyluronium (HBTU) qui sont deux sels d'uronium largement employés pour la synthèse des peptides (Figure 9).

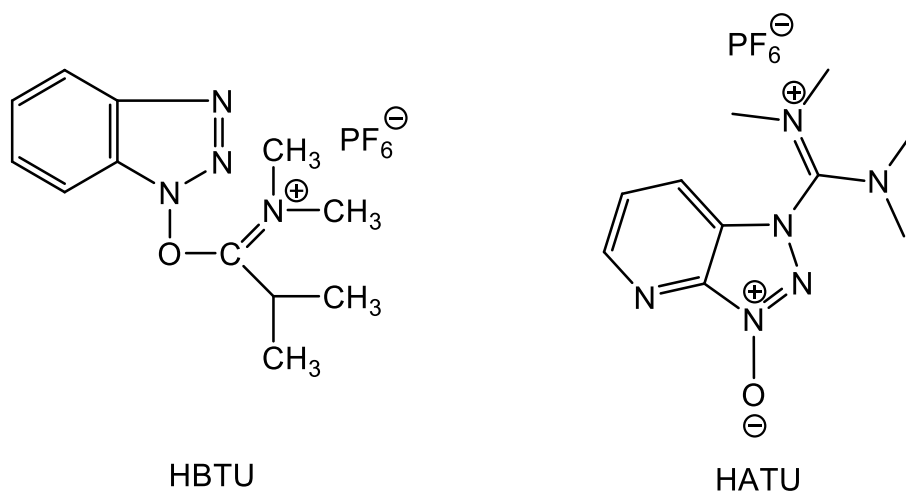
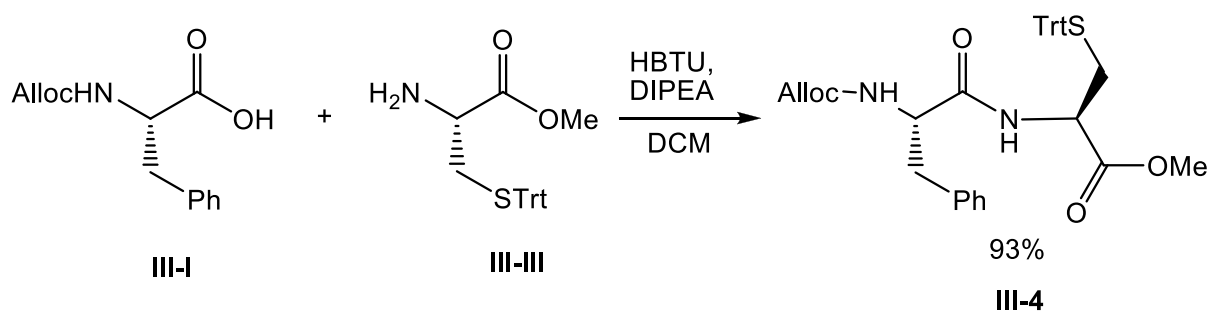


Figure 9

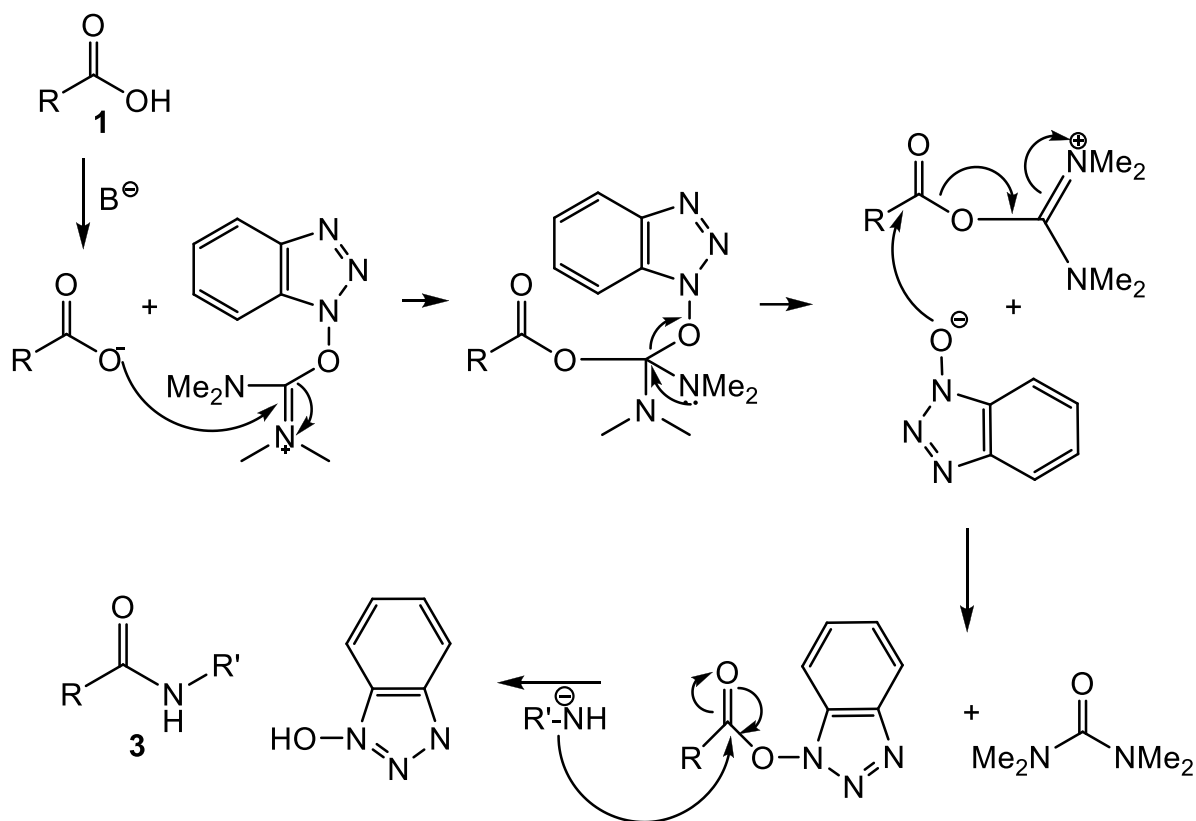
4.2.3.2 COUPLAGE DE N-ALLOC PHENYLALANINE ET L'ESTER METHYLIQUE DE TRITYL CYSTEINE

Le dipeptide Alloc-Phe-Cys(Trt)-OMe est préparé à partir la réaction de couplage entre le N-Alloc phénylalanine **III-1** et l'ester méthylique de trityl cystéine **III-3**. Cette réaction est effectuée à l'aide de l'hexafluorophosphate O-benzotriazol-1-yl-N,N,N,N-tétramethyluronium (HBTU) comme agent de couplage en présence du N,N-Diisopropylethylamine (DIPEA) dans le dichlorométhane. Le produit désiré est obtenu avec un bon rendement (Schéma III-39).



SCHEMA III-39

Mécanisme : Dans cette réaction de couplage peptidique, la fraction acide carboxylique de l'acide aminé N-Alloc phénylalanine est tout d'abord activé par l'hexafluorophosphate O-benzotriazol-1-yl-N,N,N,N-tétramethyluronium (HBTU)

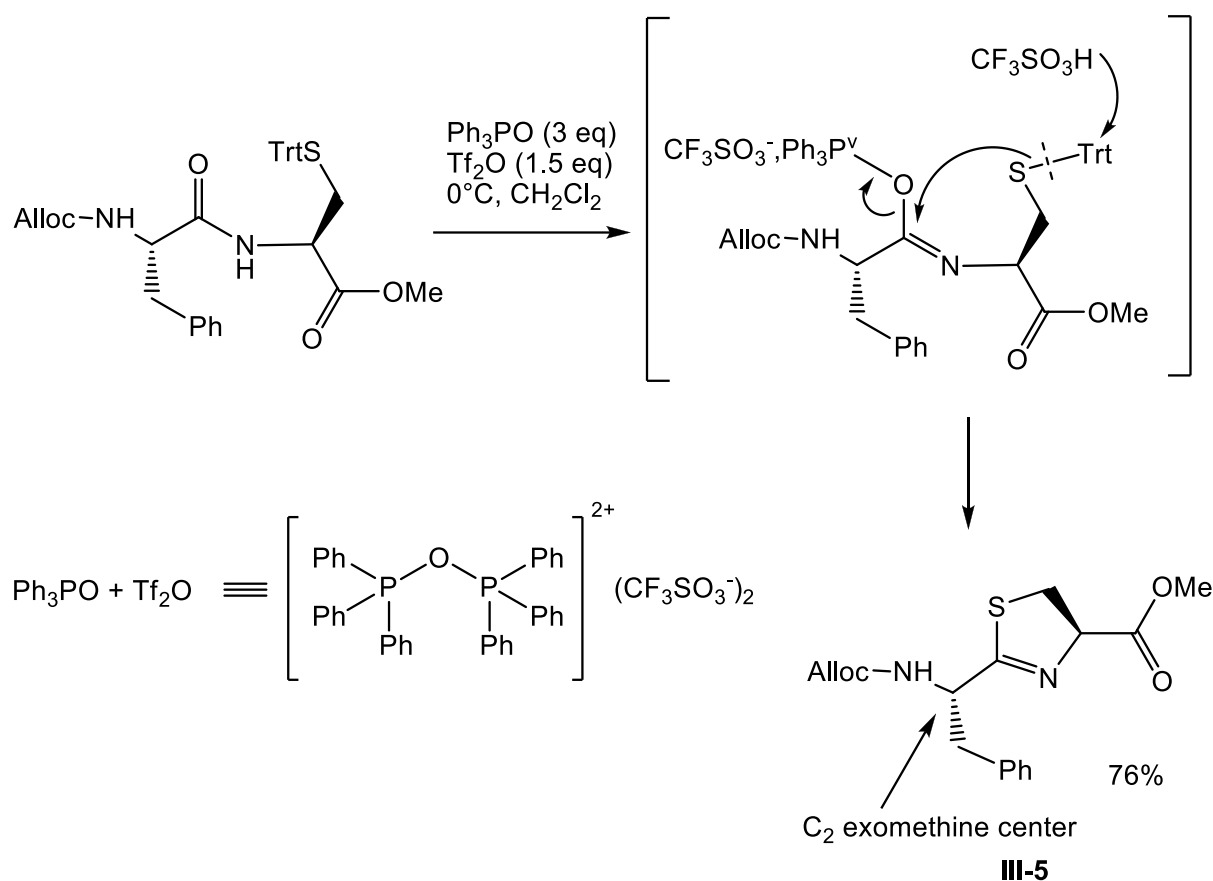


SCHEMA III-40

en présence du N,N-diisopropyléthylamine (DIPEA), pour réagir avec le l'ester méthylique de la trityl cystéine et produire le peptide Alloc-Phe-Cys(Trt)-OMe. Le mécanisme proposé pour la synthèse de ce peptide avec le réactif HBTU est illustré dans le (Schéma III-40).

4.2.4 LA CYCLISATION DE DIPEPTIDE ET LA SYNTHÈSE DE L'ESTER METHYLIQUE DE THIAZOLINE

Dans cette étape, le dipeptide Alloc-Phe-Cys(Trt)-OMe est traité avec le trifluoromethanesulfonate hexaphényloxodiphosphonium $((\text{Ph}_3\text{POPPh}_3)^{2+}, (\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-)_2)$ [183] pour activer le groupe amide. La réaction donne un bon rendement avec rétention de configuration des positions C₄ et C₂-exométhine du cycle thiazoline. La déshydrocyclisation de N-Alloc dipeptide entièrement protégé nécessite une activation de la liaison amide, ainsi que la déprotection de la chaîne latérale. Nous avons envisagé que l'oxophilicité et l'acidité de Lewis des sels de phosphonium ou phosphoranes leur permettent d'accomplir les deux transformations en même temps (schéma III-41).

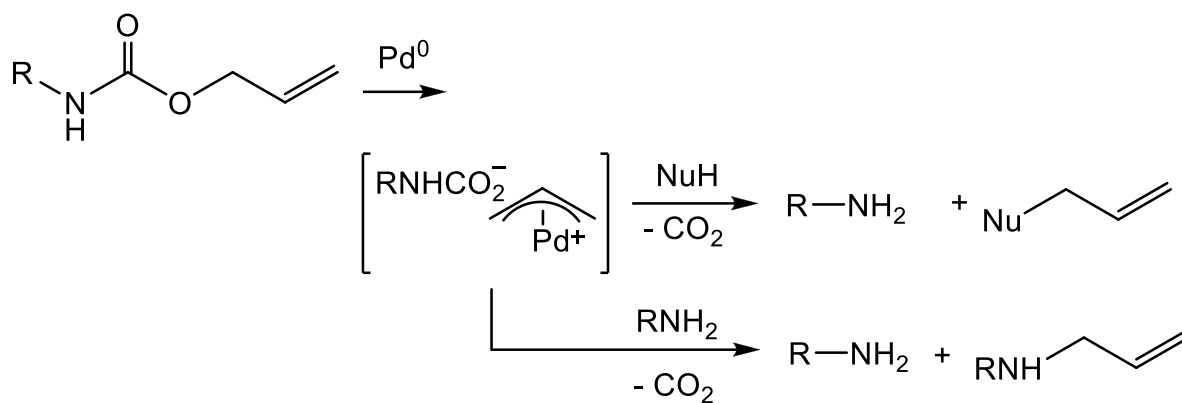


SCHEMA III-41

4.2.5 LE CLIVAGE DU GROUPEMENT ALLYLOXYCARBONYLIQUE

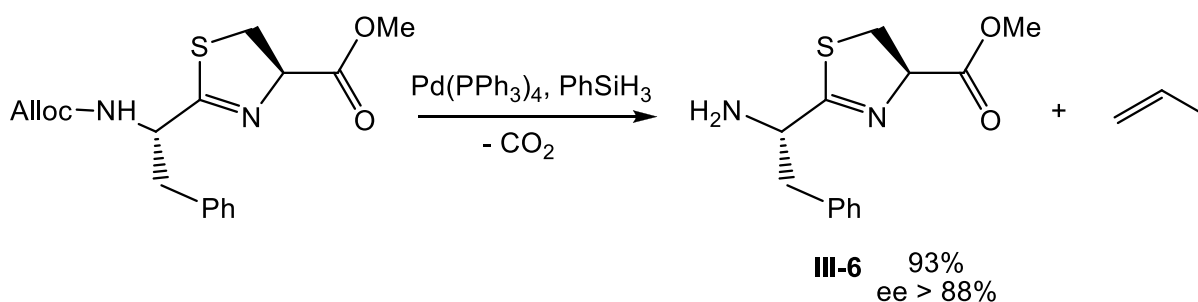
4.2.5.1 EN UTILISANT LE $Pd(PPh_3)_4$

Le groupement Alloc [184-188] est éliminé par le palladium, généralement le tétratriphényle phosphine de palladium $Pd(PPh_3)_4$, qui va permettre de catalyser le transfert de l'unité d'allyle à divers nucléophiles/scavengers (de préférence $H_3N \cdot BH_3$, $BH_3 \cdot Me_2NH$ ou $PhSiH_3$) [189-190] en présence d'une source de proton. L'utilisation de nucléophile est nécessaire pour éviter l'allylation de l'amine libre lors de l'enlèvement du groupement Alloc, en raison de l'attaque de l'amine déprotégée, au lieu du nucléophile externe, sur le complexe intermédiaire de l'allylpalladium. Le processus réactionnel courant pour le clivage du groupement Alloc catalysé par le palladium est donné par le (schéma III-42). Le traitement de l'amine protégée avec le catalyseur de palladium mène à la formation du complexe de l'allylpalladium. En présence d'un nucléophile, ce complexe est alors transformé en amine libre, le nucléophile allylé, et le dioxyde de carbone.



SCHEMA III-42

La réaction de déprotection du groupement allyloxycarbonylique à partir de l'ester méthylique N-Alloc thiazoline en présence du PhSiH_3 à température ambiante dans le dichlorométhane a donné le produit désiré quantitativement et avec une rétention de configuration aux positions C₂-exométhine et C₄ du cycle thiazoline (Schéma III-43).



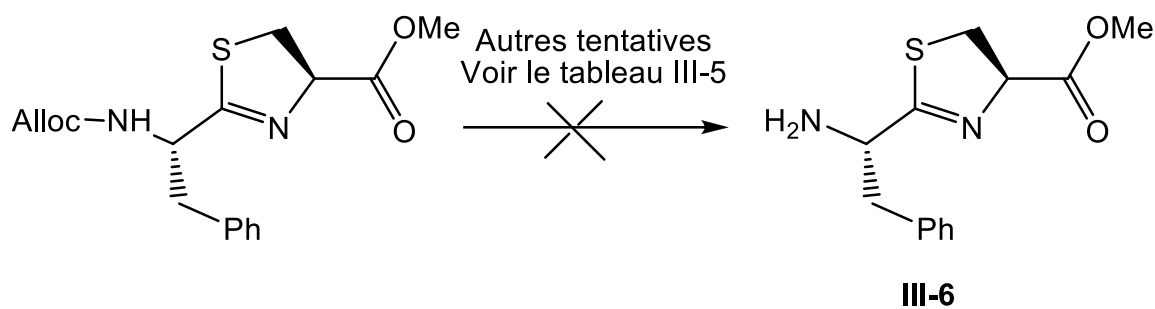
SCHEMA III-43

4.2.5.2 AUTRES TENTATIVES

4.2.5.2.1 PAR L'UTILISATION D'AUTRES CATALYSEURS

Afin de trouver d'autres catalyseurs pour réaliser le clivage du groupement allyloxycarbonylique, et essayer d'augmenter en même temps l'excès énantiomérique du produit désiré, nous avons effectué plusieurs essais en utilisant d'autres espèces chimiques au lieu de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Ces tentatives consistent, en premier lieu faire réagir le catalyseur avec le N-Alloc ester méthylique de phénylalanine **III-5** sans l'utilisation d'un nucléophile, et dans

un deuxième essai avec un nucléophile. Toutes ces réactions sont suivies par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Nous avons remarqué que toutes les tentatives pour éliminer le groupement protecteur ont échouées (Schéma III-44). L'ensemble des essais est résumé dans le tableau III-5.



SCHEMA III-44

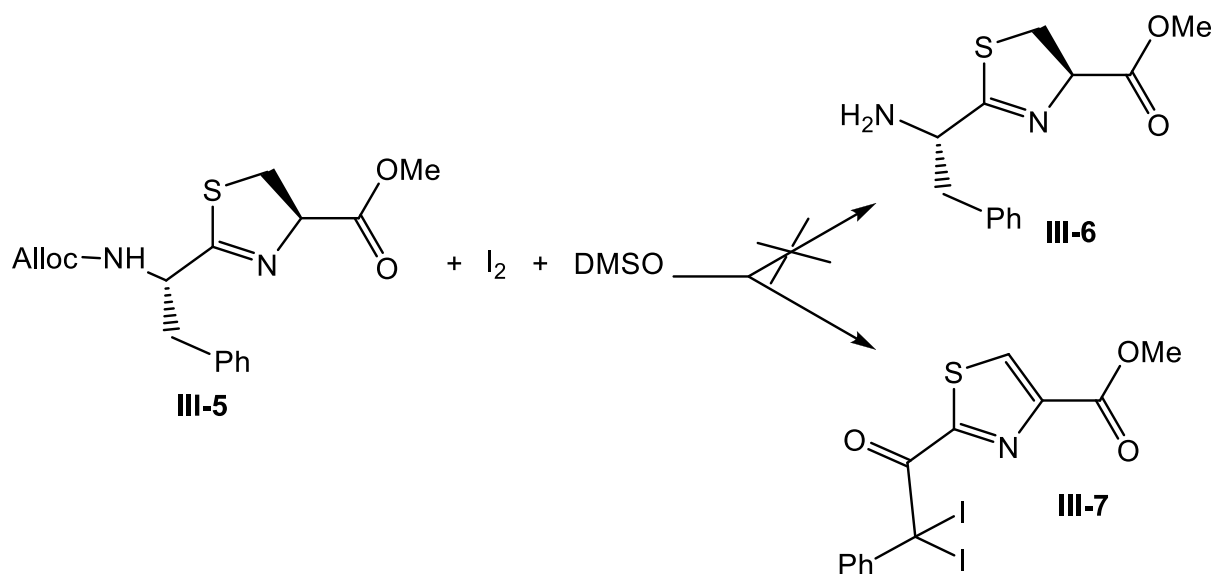
Tableau III-5

Essai	substrat	Conditions de réaction	Rendement (%) de III-VI^a
1	III-5	Pd(PPh ₃) ₄ , PhSiH ₃ , DCM	93%
2	III-5	Pd(PPh ₃) ₄ , (Et) ₂ NH, DCM	complex mixture
3	III-5	(CH ₃ CO ₂) ₂ Pd ²⁺ , PhSiH ₃ , DCM	-
4	III-5	(C ₁₇ H ₁₄ O) ₂ Pd, PhSiH ₃ , DCM	-
5	III-5	C ₁₆ H ₂₄ Cl ₂ Ir ₂ , PhSiH ₃ , DCM	-
6	III-5	(COD) ₂ Ni, PhSiH ₃ , DCM	-
7	III-5	(COD) ₂ Ni, DCM	-
8	III-5	(COD) ₂ Ni, PhSiH ₃ , PPh ₃ (0.2 eq), DCM	-
9	III-5	AuCl ₃ , PhSiH ₃ , DCM	-
10	III-5	AuCl ₃ , DCM	-

^a Détection avec HPLC

4.2.5.2.2 PAR L'UTILISATION DE L'IODE I₂

La réaction de N-Alloc ester méthylique de phénylalanine **III-5** avec l'iode I₂ dans le DMSO ne conduit pas au produit désiré **III-6**. Cette réaction se déroule à reflux pendant 22 h. Les données spectroscopiques RMN donnent des signaux qui correspondent bien à ceux du composé thiazolique **III-7** (Schéma III-45).



SCHEMA III-45

4.3 CONCLUSION

Dans cette partie, nous avons mis le point sur une méthode efficace pour la synthèse du 2-aminophenylethane thiazoline en utilisant le $Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur pour le clivage du groupement allyloxycarbonylique dans des conditions douces. Nous avons montré aussi que les catalyseurs suivants : $(CH_3CO_2)_2Pd^{2+}$, $(C_{17}H_{14}O)_2Pd$, $C_{16}H_{24}Cl_2Ir_2$, $(COD)_2Ni$, $AuCl_3$ ne sont pas utiles pour l'élimination du groupement Alloc. Cependant l'utilisation de l'iode en présence du DMSO donne le thiazole **III-7**, et non pas le thiazoline **III-6**.

CONCLUSION

Le travail présenté dans ce manuscrit est constitué de deux parties. La première partie est consacrée à la synthèse des composés organophosphorés et leurs applications en synthèse organique, notamment leurs réactivités vis à vis des α -aminoesters; alors que la deuxième se propose d'étudier et préparer les composés hétérocycliques thiazoliniques.

La première partie se subdivise en deux sections. La première section consiste en la préparation des oxophosphonates, des iminophosphoranes et leurs réactivités vis-à-vis des α -aminoesters. Les oxophosphonates ont été préparés avec un rendement moyen et une pureté satisfaisante via les α -aminoesters. Les iminophosphoranes ont été aussi obtenus avec des rendements moyens en utilisant les méthodes de Kirsanov et Staudinger. Nous avons testé la réactivité des α -aminoesters vis-à-vis des α -acétyl phosphonates et nous avons remarqué que ces réactions ne conduisent pas aux iminophosphonates, mais donnent les acétamides correspondants. Après une étude théorique, nous avons constaté que la formation des imines n'est pas favorisée thermodynamiquement. Pour la préparation des α -iminophosphonates, nous avons effectué d'autres tentatives en variant les conditions réactionnelles, par une simple condensation entre les α -aminoesters et les α -acétyl phosphonates. Les analyses spectroscopiques montrent toujours que ces réactions conduisent aux acétamides correspondants, et non pas aux iminophosphonates. Par contre l'utilisation des N-phthalimidoiminophosphoranes II-9 conduit aux iminophosphonates, mais dans le cas des esters iminophosphoriniques II-10, la réaction donne des mélanges complexes. Nous avons aussi testé la réactivité des iminophosphoranes vis-à-vis des aldéhydes pour la préparation des imines simple qui sont obtenus avec un bon rendement et une pureté satisfaisante. Dans la deuxième section, nous avons effectué une étude théorique en utilisant la théorie DFT afin de justifier et de comprendre les résultats obtenus concernant la réactivité entre les α -aminoesters et les α -acétyl phosphonates. Les résultats théoriques obtenus confirment bien nos résultats expérimentaux.

Dans la deuxième partie, et après un aperçu bibliographique sur la chimie des 2-thiazolines, nous avons décrit une méthode efficace pour la synthèse du 2-phényl éthane amino thiazoline via une synthèse peptidique suivie d'une cyclisation pour obtenir le N-Alloc thiazoline. Le groupement allyloxycarbonylique est éliminé par l'utilisation de Pd(PPh₃)₄. D'autres catalyseurs ont été testé pour le clivage du groupement Alloc, mais sans résultats. L'utilisation de l'iode en présence du DMSO conduit au cycle thiazole.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Kafarski, P.; Mastarlez, P. Beiträge zur Wirkstoffforschung, Berlin, **1984**, 21, 1.
- [2] Atherton, F.R.; Hassal, C.H.; Lambert, R.W. J. Med. Chem, **1986**, 29, 29.
- [3] Atherton, F.R.; Hall, M.J.; Hassal, C.H.; Lambert, R.W.; Lloyd, W.J.; Ringrose, P.S. Antimicrob. Agent & Chemother. **1979**, 15, 696.
- [4] Michel-Briand, Y. Mécanismes moléculaires de l'action des antibiotiques. Biologie moléculaire 6, Masson, Paris, **1986**, IV.
- [5] Michaelis, A. R. Chem. Ber. **1989**, 31, 1048.
- [6] Bruer Patas, E.G. Acylphosphonates, Chemistry of functional groups, organophosphorus compounds, **1996**.
- [7] Philippe, S.; Bogdan, I. Modern phosphonate chemistry, CRC Press **2003**.
- [8] Robert, E.; Jaimelee I. C. Synthesis of carbon phosphorus bonds, 2nd Ed, CRC Press **2004**.
- [9] Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta*, **1919**, 2, 635.
- [10] Kirsanov, A. V. *Isv. Akad. Nauk. SSSR* **1950**, 426.
- [11] Reviews: (a) Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 249. (b) Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2115. (c) Abreu, P. M.; Branco, P. S. J. *Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 675. (d) Davidson, B. S. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1771. (e) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 371. (f) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 685.
- [12] Yamaguchi, H.; Nakayama, Y.; Takeda, K.; Tawara, K.; Maeda, K.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. J. *Antibiot.* **1957**, 10, 195.
- [13] (a) Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Corbett, T. H.; Valeriote, F. A. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8195. (b) Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2593.
- [14] Lu, Z.; Harper, M.K.; Pond, C.D.; Barrows, L.R.; Ireland, C.M.; Van Wagoner, R.M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1436.
- [15] Gaumont A.C.; Gulea M.; Levillain J. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1371.
- [16] a) Mikolajczyk, M.; Balczewski, P. *Synthesis*, **1987**, 659. b) Dumagala, J.; Wemple, J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 1179.
- [17] a) Greene, T.W. ; Wuts, P.G.M. *Protective Group in Organic Synthesis*, 2nd Ed.,

Wiley New York, **1999**, p 503. b) Xiuo, X.Yi. ; Ngu, K.; Chao, C.; Patel, D. V. J. Org. Chem. **1997**, 62, 6968.

[18] Pope B.M, Yamamoto X, Tarbell D.S. Org. Synth. Coll, **1988**, 6, 418.

[19] a) MC Kay, F.C.; Albertson , N.V, J.Am. Chem.Soc.**1957**, 79, 4686, b) Anderson , G.W.; Mc Gregor , A.C. J.Am.Chem.Soc. **1957**, 79, 6180, c) Caprino, L.A. J. Am. Chem.Soc. **1957**, 79, 98

[20] Bodanszky M, Klanser Y. S, and Ondetti M.A, Peptide Synthesis, Wiley.New York, 26, **1976**.

[21] Tarbell D.S, Yamamoto, and Pope B.M, Natl.Acad.Sci.(USA), **1972**, 67, 720.

[22] Shendage D.M, Froechlich R, Haufe G, Org. Lett., **2004**, 6, 3675.

[23] Schnabel E, Liebigs Ann-Chem., **1967**, 188, 702.

[24] Ali A, Fahrenholz F, Weinstem B, Angew. Chem., Int.Ed. **1972** , 77,29

[25] Itoh M, Hgiwara D, Kamiya T, Tetrahedron Lett., **1975**, 49, 4393.

[26] Itoh M, Hgiwara D, et Kamiya T, Bull.Chem.Soc.Jpn. **1977**, 50, 718.

[27] Yajima H, Kawatani H, et Kiso Y, Chem.Pharm.Bull, **1970**, 7, 50.

[28] Begmman, M. ; Zervas, L. Ber, **1932**, 65, 3213.

[29] Farthing, A.C. J. Chem. Soc., **1950**, 3213.

[30] Carter H.E, Frank R.L, Johnson H.W.Organic Synthesis, **1955**, 5,167.

[31] Levenson C.H, Meyer R.B Jr., J. Med. Chem., **1948**, 27, 228.

[32] Carpino L. A., Han, G. Y. J. Org. Chem., **1972**, 37, 340

[33] Kidd D.A.A, King F.E , Nature,**1948**,162,776 ; J.Chem.Soc., **1949**, 3315

[34] Mathieu J, Panico R. Mécanismes Réactionnels en chimie Organique **1972**, Hermann Ed.n° 1357

[35] Fonken G.S et Johnson W.S, J.Am.Soc., **1959**, 74, 831.

[36] Roeske R.W, Chem.Ind (London)., **1952**, 1121; J.Org.Chem., **1963**, 28, 1251

[37] Taschner E, Chimiak A, Bator B, et Sokolowska T, Ann.Chem., **1961**, 646, 134.

[38] Curtius Th, Goebel F, J. Parket. Chem., **1988**, 37(2), 150.

[39] Brenner M, Huber W, Helv.chim.Acta, **1953**, 36,1109.

[40] Hanby W.E, Waley S.G, et Watson J, J.Chem.Soc., **1950**, 3239.

[41] Bunik, V.I.; Denton, T.T.; Xu, H.; Thompson, C.M.; Cooper, A.J.L.; Gibson, G.E.; Biochemistry, **2005**, 44, 10552.

[42] Ziora, Z.; Maly, A.; Lejczak, B.; Kafarski, P.; Holband, J.; Wojcik, G. Heteroatom. Chem. **2000**, 11, 232.

- [43] Hassen, Z.; Ben Akacha, A.; Zentour, H. Phosphorus, Sulfur and Silicon. **2003**, 178, 2241.
- [44] Mitrasov, Y.N.; Simakova, E.A.; Antonova, I.I.; Kondrateva, O.V.; Skvortsov, V.G. Russ. J. Gen. Chem. **2005**, 75, 1386.
- [45] Kaboudin, B. Tetrahedron Lett. **2000**, 41, 3169.
- [46] Kaboudin, B.; Nazari, R. Synth. Commun. **2001**, 31, 2245.
- [47] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S.; Sardarian, A.R. Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 4369.
- [48] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S. Tetrahedron Lett. **2002**, 43, 477.
- [49] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S. Tetrahedron Lett. **2002**, 43, 3653.
- [50] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S. Tetrahedron Lett. **2002**, 43, 3653.
- [51] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S. Phosphorus, Sulfur and Silicon. **2004**, 179, 1483.
- [52] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Sobhani, S. Synth. Commun. **2004**, 34, 1463.
- [53] Nesterov, V.V.; Kolodiazhnyi, O.I. Russ. J. Gen. Chem. **2005**, 75, 1161.
- [54] Guliako, I.; Nesterov, V.V.; Sheiko, S.; Kolodiazhnyi, O.I.; Freytag, M.; Jones, P.G.; Schmutzler, R. Heteroatom. Chem. **2008**, 19, 133.
- [55] Smyth, M. S.; Burke J. T. R. Tetrahedron Lett. **1992**, 33, 4137.
- [56] Wang, Z, Y.; Gu, Y.; Zapata, A.J.; Hammond, G.B. J. Fluorine Chem. **2001**, 107, 127.
- [57] Shobhani, S.; Maleki, M.F. Synlett, **2010**, 382-386.
- [58] Ryglowski, A.; Kafarski, P. Tetrahedron, **1996**, 52, 10685.
- [59] Sekine, M.; Satoh, M.; Yamagata, H.; Hata, T. J. Org. Chem. **1980**, 45, 4162-4167.
- [60] Staudinger, H.; Meyer, J. Helv. Chim. Acta **1919**, 635.
- [61] Bock, H.; Schnolle, M. Angew. Chem. Int. Ed. **1968**, 7, 636.
- [62] Murphy, P.J. Organophosphorus reagents. A practical Approach in chemistry. University of Wales. **2004**, p 151.
- [63] Bonarska, D.; Kleszczynska, H.; Sarapuk, J. Cell Mol. Biol. Lett. **2002**, 7, 929-935.
- [64] Palacios, F.; Alonso, C.; Rubiales, G. J. Org. Chem. **1997**, 62, 1146-1154.
- [65] Kirsanov, A.V. Récents progrès dans la chimie des phosphorimides, in : Chimie organique du phosphore, CNRS, 182, p 241.
- [66] a) Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. Tetrahedron **1981**, 37, 437-472 b) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. Tetrahedron **1992**, 48, 1353.

- [67] Tian, W. Q.; Wang, Y. A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4299-4308.
- [68] Bock, H.; Schnolle, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 636.
- [69] Molina, P.; LopezLeonardo, C.; LlamasBotia, J.; FocesFoces, C.; FernandezCastano, C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9629-9642.
- [70] Widauer, C.; Grutzmacher, H.; Shevchenko, I.; Gramlich, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1659-1664.
- [71] Alajarin, M.; Molina, P.; LopezLazaro, A.; FocesFoces, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 67-70.
- [72] Hillhouse, G. L.; Haymore, B. L. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 162, C23-C26.
- [73] Hillhouse, G. L.; Goeden, G. V.; Haymore, B. L. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 2064-2071.
- [74] Goerlich, J. R.; Farkens, M.; Fischer, A.; Jones, P. G.; Schmutzler, R. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1994**, 620, 707-715.
- [75] Rudert, R.; Buschmann, J.; Luger, P.; Gregson, D.; Trummlitz, G. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1988**, 44, 1083-1086.
- [76] Boubekour, L. les iminophosphoranes : synthèse, propriétés en coordination et application en catalyse, thèse de l'Ecole Polytechnique, Palaiseau, **2006**.
- [77] a) Eguchi, S.; Yamashita, K.; Matsushita, Y. *Synlett* **1992**, 295. (b) Eguchi, S.; Yamashita, K.; Matsushita, Y.; Kakehi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4006.
- [78] a) Kirsanov, A. V. *Isv. Akad. Nauk. SSSR* **1950**, 426 b) Zhmurova, I. N.; Kirsanov, A. V. *J. Gen. Chem. USSR* **1961**, 31, 3440 c) Zhmurova, I. N.; Kirsanov, A. V. *J. Gen. Chem. USSR* **1962**, 32, 2540 d) Zhmurova, I. N.; Kirsanov, A. V. *J. Gen. Chem. USSR* **1963**, 33, 1004.
- [79] Horner, L.; Oediger, H. *Annalen Der Chemie-Justus Liebig* **1959**, 627, 142-162.
- [80] Zimmer, H.; Singh, G. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 483-486.
- [81] Satio, T.; Hiraoka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 1645-1650
- [82] Zimmer, H.; Singh, G. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1579-1581.
- [83] Walker, C. C.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5626.
- [84] Singh, G.; Zimmer, H. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 417.
- [85] Mann, F.; Chaplin, E. *J. Chem. Soc.* **1937**, 527.
- [86] a) Sevsenko, V. I.; Bondarcuk, N. D.; Kirsanov, A. V.; *Zh. Obshc. Khim.* **1963**, 33, 1342 b) Sevsenko, V. I.; Bondarcuk, N. D.; Kirsanov, A. V. *Zh. Obshc. Khim.*, **1963**, 33, 1591.
- [87] Niolas, H. J.; Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4031-4032.

- [88] a) Bittner, S.; Assaf, Y.; Pomerantz, M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 99-101 b) Bittner, S.; Assaf, Y.; Krief, P.; Pomerantz, M.; Ziemnicka, B. T.; Smith, C. G. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1712-1718 c) Bittner, S.; Pomerantz, M.; Assaf, Y.; Krief, P.; Xi, S. K.; Witczak, M. K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1-5.
- [89] Shaabani, A.; Rahmati, A.; Naderi, S. *Monatshefte für Chemie*, **2007**, 138, 553-557
- [90] Ylides and imines of phosphorus; Ed. A. William Johnson, Wiley, **1993**.
- [91] Carite, C.; Alazard, J.P.; Ogino, K.; Thal, C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(48), 7011-7014.
- [92] Hassner, A.; Galle, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3733-3739.
- [93] Briggs, E. M.; Brown, G. W.; Dawson, W. T.; Jirney, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 641.
- [94] Sasaki, T.; Egushi, S.; Okano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5912-5913.
- [95] Sheldrick, W. S.; Schomburg, D.; Schmidpeter, A.; von Criegern, T. *Chem. Ber.* **1980**, 113, 55.
- [96] Lu, W. C.; Liu, C. B.; Sun, C. C. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 1078-1083.
- [97] Lu, W. C.; Sun, C. C.; Zang, Q. J.; Liu, C. B. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 311, 491-498.
- [98] Staudinger, H.; Hauser, E. *Helv. Chem. Acta* **1921**, 4, 861.
- [99] Lambert, P. H.; Vaulthier, M.; Carrie, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1224.
- [100] Lambert, P. H.; Vaulthier, M.; Carrie, R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5352-5356.
- [101] Molina, P.; Díaz, I.; Tárraga, A. *Tetrahedron.* **1995**, 51, 5617.
- [102] Ramzani, A.; Ashtari, M.; Souldozi, A.; Ahmadi, Y. *Phosphorus, sulfur and silicon.* **2012**, 187, 1064-1073.
- [103] Saxon, E.; Luchansky, S. J.; Hang, H. C.; Yu, C.; Lee, S. C.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14893-14902.
- [104] Vicario, J.; Aparicio, D.; Palacios, F. *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* **2011**, 186, 638-643.
- [105] Palacios, F.; Ochoa de Retana, A. M.; Pagalday, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 913-919.
- [106] Palacios, F.; Vicario, J.; Maliszewska, A.; Aparicio, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2682-2685.
- [107] Rassukana, Y. V.; Onys'ko, P. P.; Sinitsa, A. D. *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* **2008**, 183, 578-582.
- [108] Onys'ko, P. P.; Kim, T. V.; Kiseleva, E. I.; Pustovit, Yu. M.; Sinitsa, A. D. *Russ. J.*

Gen. Chem. **2005**, 75, 1197-1203

[109] Onys'ko, P. P.; Rassukana, Yu. V.; Sinitsa, A. D. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 2-24

[110] Onys'ko, P. P.; Rassukana, Yu. V.; Sinitsa, A. D. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2008**, 183, 399-405

[111] Onys'ko, P. P.; Kim, T. V.; Kiseleva, E. I.; Sinitsa, A. D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, 74, 1868-1878

[112] Rassukana, Y. V.; Onys'ko, P. P.; Sinitsa, A. D. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2008**, 183, 578-582.

[113] Rassukana, Y. V.; Sinitsa, A. D.; Onys'ko, P. P. *Russ. Chem. Bull. Inter Ed.* **2005**, 54, 2648-2651.

[114] Hanby W.E, Walay S.G, et Watson J, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3239.

[115] Memmou, F. *Magister. Université A. B. de Tlemcen*, **2005**.

[116] Jelaiel, N.; Said, N.; Touil, S.; Efrit, M. L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2010**, 185, 2382-2392.

[117] Saito, T.; Hiraoka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 1645-1650.

[118] Saito, T.; Hiraoka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 784-791.

[119] Arrieta, A.; Aizpurua, J.M.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3365-3368.

[120] Bräse, S.; Knepper, C.; Gil, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int Ed.* **2005**, 44, 5188-5240.

[121] Bonini, C.; Chiummiento, L.; Debonis, M.; Funicello, M.; Lupatteli, P.; Suanno, G.; Berli, F.; Campner, P. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 6580.

[122] Zbiral, E.; Bauer, E.; Stroh, J. *Monatsh. Chem.* **1971**, 102, 168.

[123] Chalmers, M.E.; Kosolapoff, G.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5278

[124] Kobayashi, S.; Nagawama, S.; Busujima, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9221.

[125] Zhang, C.; Mjalli, A.M.M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5457

[126] Hubert, C.; Oussaid, B.; Etemad-Mogadem, G.; Koenig, M.; Garrigues, B. *Synthesis*, **1994**, 51

[127] Frisch, M. J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; M.A. Cheeseman, M.A.; Zakrzewski, V.G.; Montgomery, J.A.; Stratmann, Jr., R.E.; Burant, J.C.; Dapprich, S.; J.M.Millam, A.D.; Daniels, K.N.; Kudin, O.; Farkas, J.; Tomasi, V.; Barone, M.; Cossi, R.; Cammi, B.; Mennucci, C.; Pomelli, C.; Adamo, S.; Clifford, J.; Ochterski, G.A.; Petersson, P.Y.; Ayala, Q.; Cui, K.; Morokuma, P.; Salvador, J.J.; Dannenberg, D.K.; Malick, A.D.; Rabuck, K.; Raghavachari, J.B.; Foresman, J.; Cioslowski, J.V.; Ortiz, A.G.;

Baboul, B.B.; Stefanov, G.; Liu, A.; Liashenko, P.; Piskorz, I.; Komaromi, R.; Gomperts, R.L.; Martin, D.J.; Fox, T.; Keith, M.A.; Al-Laham, C.Y.; Peng, A.; Nanayakkara, M.; Challacombe, P.M.W.; Gill, B.; Johnson, W.; Chen, M.W.; Wong, J.L.; Andres, C.; Gonzalez, M.; Head-Gordon, E.S.; Replogle, J.A. Pople, Gaussian 98, Revision A.11, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2001**.

[128] Missaoui D, “ Thèse de Magister”, Université de Saida, **2009**.

[129] Rivial, J.L. ; Elements de chimie quantique à l’usage des chimistes; C.N.R.S éditions, **1994**.

[130] MacLeod, G.; Ames, J. J. Food Sci., **1987**, 52, 42–46.

[131] Vernin, G.; Metzger, J. J. Bull. Soc. Chim. Belg. **1981**, 30, 553–588.

[132] Pattenden, G.; Mulqueen, B.; Falck, J. Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 5705–5708

[133] Wipf, P.; Fritch, P. Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 5377–5400.

[134] Pattenden, G.; Boden, C.; Ye, T. Synlett. **1995**, 417–419.

[135] Kwiatkowski, S.; Crocker, P. J.; Chavan, A. J.; Imai, N.; Haley, B. E.; Watt, D. S.; Ho, R.-j. Tetrahedron Lett. **1990**, 31, 2093.

[136] Boyce, R. J.; Mulkueen, G. C.; Pattenden, G. Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 5705.

[137] Ramasamy, K. S.; Bandaru, R.; Averett, D. J. Org. Chem. **2000**, 65, 5849.

[138] Yamakuchi, M.; Matsunaga, H.; Tokuda, R.; Ishizuka, T.; Nakajima, M.; Kunieda, T. Tetrahedron Lett. **2005**, 46, 4019.

[139] Vorbru`ggen, H. ; Krolikiewicz, K. Tetrahedron Lett. **1981**, 22, 4471.

[140] Wipf, P.; Wang, X. J. Comb. Chem. **2002**, 4, 656.

[141] Busacca, C. A.; Dong, Y.; Spinelli, E. M. Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 2935.

[142] Padmavathi, V.; Reddy, B. C. O.; Mohan, A. V. N.; Padmaja, A. J. Heterocycl. Chem. **2007**, 44, 459.

[143] North, M.; Pattenden, G. Tetrahedron. **1990**, 46, 8267.

[144] Katritzky, A. R.; Cai, C.; Suzuki, K.; Singh, S. K. J. Org. Chem. **2004**, 69, 811.

[145] Kamila, S.; Biehl, E. R. J. Heterocycl. Chem. **2007**, 44, 407.

[146] For general syntheses of thioamides, see: (a) Hurd, R. N.; Delamater, G. Chem. Rev. **1961**, 61, 45. (b) Bauer, W.; Kuhlein, K. Houben- Weyl’s Methoden der Organischen Chemie; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1985**; Vol. E5, pp 1218-1279. (c) Schaumann, E. In Comprehensive Organic Synthesis; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 6, pp 419-434. (d) Jagodzinski, T. S. Chem. Rev. **2003**, 103, 197.

- [147] (a) Wenker, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1079. (b) Bach, G.; Zahn, M. *J. Prakt. Chem.* **1959**, 8, 68. (c) Roggero, J.; Metzger, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2533. (d) Handrick, G. R.; Atkinson, E. R.; Granchelli, F. E.; Bruni, R. *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 762.
- [148] (a) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 574. (b) Hudlicky, M. *Org. React.* **1988**, 35, 513.
- [149] Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesarezi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7048.
- [150] (a) Atkins, G. M., Jr.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4744. (b) Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A.; Williams, W. M. *Org. Synth.* **1977**, 56, 40.
- [151] Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380.
- [152] Mahler, S. M.; Serra, G. L.; Antonow, D.; Manta, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8143.
- [153] (a) Wipf, P.; Miller, C. P.; Venkatraman, S.; Fritch, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6395. (b) Wipf, P.; Fritch, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12358. (c) Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 907. (d) Wipf, P.; Fritch, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5397.
- [154] Ino, A.; Murabayashi, A. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 1897.
- [155] Wipf, P.; Venkatraman, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4659.
- [156] Mitsunobu, O. *Synthesis.* **1981**, 1.
- [157] (a) Galéotti, N.; Montagne, C.; Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2807. (b) Takahata, H.; Ohkura, E.; Ikuro, K.; Yamazaky, T. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 285. (c) Wipf, P.; Miller, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6267.
- [158] (a) Ritter, T. K.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 615. (b) Knapp, S.; Yang, C.; Haimowitz, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7101.
- [159] Aitken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S. T. *E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 935.
- [160] Fu, B.; Du, D.-M.; Xia, Q. *Synthesis.* **2004**, 221.
- [161] Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2004, 15, 3433 Corrigendum in *Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 1409. Corrigendum in Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2005**, 16, 1409.
- [162] Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Pérez-Ballester, S. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 9688.
- [163] Tomalia, D. A.; Paige, J. N. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3949.

- [164] Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K.-T.; Hansen, D. *Synlett*. **1991**, 257.
- [165] (a) Leflemme, N.; Marchand, P.; Gulea, M.; Masson, S. *Synthesis*. **2000**, 1143. (b) Pfund, E.; Lequeux, T.; Masson, S.; Vazeux, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 843. (c) Abrunhosa, I.; Gulea, M.; Levillain, J.; Masson, S. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, 12, 2851. (d) Dominguez, Z. J.; Marchand, P.; Gulea, M.; Masson, S. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340/4, 579. (e) Abrunhosa, I.; Delain-Bioton, L.; Gaumont, A.-C.; Gulea, M.; Masson, S. *Tetrahedron*. **2004**, 60, 9263.
- [166] Liu, B.; Davis, R.; Joshi, B.; Reynolds, D. W. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4595.
- [167] Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Foresti, E.; Galarini, R.; Santeusano, S.; Serra-Zanetti, F. *Synthesis*. **1995**, 1397.
- [168] Castan, F.; Denonne, F.; Bigg, D. C. H. *Synthesis*. **1993**, 1081.
- [169] Gaumont A.C.; Gulea M.; Levillain J. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1371
- [170] (1) (a) *Pseudo-peptides in Drug Discovery*; Nielsen, P. E., Ed.; John Wiley & Sons: New York, **2004**. (b) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3219-3232. (c) Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. *Chem. Biodiversity*. **2004**, 1, 1111-1239.
- [171] (a) *Protective Groups in organic Synthesis*, 3rd ed.; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Eds.; John Wiley & Sons: New York, **1999**. (b) Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2056-2083.
- [172] "Trimethylsilyl-substituted Diazoalkanes I. Trimethylsilyldiazomethane," Dietmar Seyferth, Horst Menzel, Alan W. Dow, and Thomas C. Flood, *Journal of organometallic Chemistry*, **1972**, 44, 279-290.
- [173] Sehat, N. et al. *Lipids*, **1998**, 33, 217-221.
- [174] "Methodology Test for Total CLA and CLA Isomers, (Internet Document)," William W. Christie Scottish Crop Research Institute, Invergowrie, Dundee (DD2 5DA), Scotland, Jean Louis Sebedio and Pierre Juaneda Unité de Nutrition Lipidique, 17 rue Sully, B.V. 1540, 21034 Dijon Cedex, France
- [175] Rimmer, D. A.; Johnson, P. D.; Brown, R. H. *Journal of Chromatography*. **1966**, 755, 245-250.
- [176] Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29(5), 1475-8
- [177] Darcy D.; Duebelbeis, Dennis O.; Snell, Brian E. *Global. J. Agric. Food Chem.* **1996**, 44(11), 3570-3575.
- [178] El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557-6602

- [179] Prasad, K.V.S.R.G.; Barathi, K.; Haseena B. B. IJPSRR, 2011, 81 Joullié, M.; Lassen, K. ARKIVOC, **2010**, 189-250.
- [180] Fischer, E.; Otto, E. Ber. Deutsch. Chem. Ges. **1903**, 36, 2106
- [181] Gawne, G.; Kenner, G. W.; Sheppard, R. C. J. Am. Chem. Soc. **1969**, 91, 5670
- [182] Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Evin, G.; Castro, B. Tetrahedron Lett. **1990**, 31, 205
- [183]] You SL; Razavi H; Kelly JW. Angew. Chem. Int. Ed., **2003**, 42(1), 83-85.
- [184] Stevens, C. M.; Watanabe, R. J. Am. Chem. Soc. **1950**, 72, 725.
- [185] Tsuji, J. Tetrahedron **1986**, 42, 4361.
- [186] Trost, B. M.; van Vranken, D. L. Chem. Rev. **1996**, 96, 395.
- [187] Guibé, F. Tetrahedron. **1997**, 53, 13509.
- [188] Guibé, F. Tetrahedron. **1998**, 54, 2967.
- [189] Me₂NH·BH₃ proved to be more efficient than PhSiH₃ for Alloc deprotection of secondary amines: Fernandez-Forner, D.; Casals, G.; Navarro, E.; Ryder, H.; Albericio, F. Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 4471.
- [190] Dessolin, M.; Guillerez, M.-G.; Thieriet, N.; Guibe´, F.; Loffet, A. Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 5741.

PARTIE EXPERIMENTALE

Réactifs et solvants: Les produits chimiques commerciaux sont utilisés sans purification à l'exception du triéthylphosphite et du triméthylphosphite qui sont distillés, puis stockés sur fils de sodium. Le toluène est également distillé avant utilisation pour les réactions de condensation.

Chromatographie: Les réactions sont suivies par chromatographie sur couche mince. Les plaques CCM sont révélées par lampe UV à 254 nm ou à l'iode.

Chromatographie sur colonne: la chromatographie sur colonne utilise comme support solide le gel de silice et comme éluant différents mélange de solvants selon le cas examiné. En général, l'éluant qui donne les meilleurs résultats sur la couche mince est reconduit sur la colonne.

Points de Fusion: Les points de fusion sont déterminés sur banc chauffant Kofler.

RMN: Les spectres RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P sont enregistrés au Laboratoire de chimie thérapeutique (Université de Paris Descartes. France) sur les appareils à transformée de Fourier modèle Bruker AC 300 (à 300 MHz pour le proton, à 75 MHz pour le carbone 13 et 121 MHz pour le phosphore 31) ou modèle Bruker AC 400. Les spectres RMN ^1H , ^{13}C pour la deuxième partie sont enregistrés à l'institut de recherche en biomédecine (Université de Barcelone-Espagne) sur les appareils à transformée de Fourier modèle Bruker Bruker AC 400 (à 400 MHz pour le proton, à 100 MHz pour le carbone 13). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

HPLC : Les phases analytiques réservés ont été réalisées sur un module de séparation Waters Alliance 2695 en utilisant un XBridge BEH 130 colonne C18 Waters (4.6 x 100 mm, 3.5 mm) et Waters 2998 PDA avec un détecteur à barrette de diodes avec MeCN (0.036% de TFA) et H₂O (0.045% de TFA).

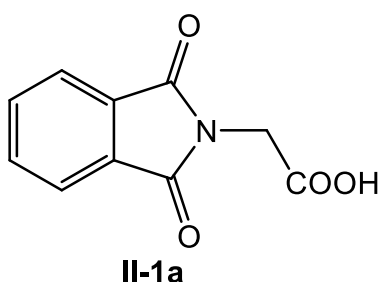
IR: Les spectres infrarouges ont été obtenus sur un appareil 'Mattson Genesis II FTIR' dans le chloroforme, ou sous forme de pastilles de KBr, les fréquences principales sont données en nombres d'ondes cm^{-1} .

PROTECTION DES AMINOACIDES

PROTECTION DE LA FONCTION AMINE

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 0.042 mole d'acide aminé et 0.042 mole d'anhydride phtalique dissoute dans 50 ml d'acide acétique glaciale. On porte le mélange à reflux pendant 2 heures. Après on distille l'excès de l'acide acétique glaciale et on laisse le mélange refroidir. Après cristallisation le produit est filtré, rincé par l'eau distillée, puis recristallisé par un mélange éthanol/eau (4 :1).

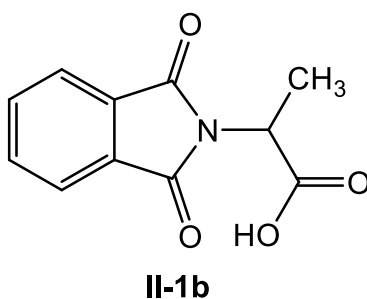
N-Phtalimidoglycine



$C_{10}H_9NO_4$, Rdt:80-90%, M=205g/mol, Tf=196°C.

IR (cm^{-1}): 3500-2300 (OH de la fonction acide), 1830 (C=O phtalimido), 1720 (C=O carboxyle), 1650-1505 (double liaison C=C).

N-Phtalimidoalanine

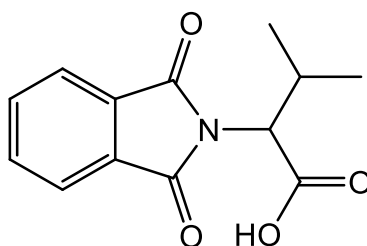


C₁₁H₉NO₄, Rdt =76%; M =219.09g/mol; Tf =130°C

IR (cm⁻¹): 3500-2500 (OH de la fonction acide); 1780 (C=O phtalimido); 1700 (C=O carboxyle).

RMN ¹H (Ace-d₆) : 1.73 (d, J=8, 3H, CH₃) ; 5.05 (q, J=8, 1H) ; 7.94 (s, 4H) ; 10.45 (s, 1H).

N-Phtalimidovaline



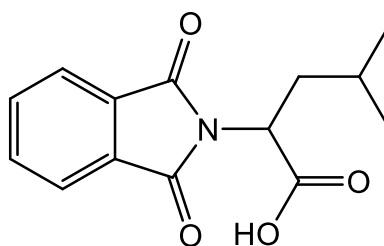
II-1c

C₁₃H₁₃NO₄, Rdt =75%; M =247.15g/mol; Tf =118°C

IR (cm⁻¹): 3500-2500 (OH de la fonction acide), 1780 (C=O phtalimido), 1730 (C=O carboxyle), 720 (C=C aromatique).

RMN ¹H (Ace-d₆) : 0.98 (d, J=6, 6H); 2.87 (m, 1H); 4,66 (d, J=8, 1H); 7.99 (m, 4H); 10.62 (s, 1H).

N-Phtalimidoleucine

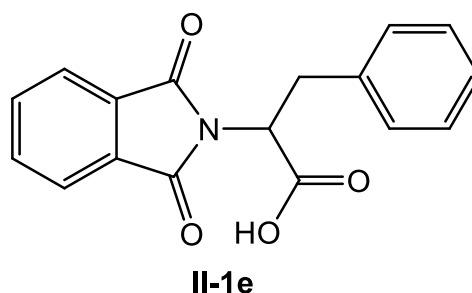


II-1d

C₁₄H₁₅NO₄, Rdt =79%; M =261.27g/mol; Tf =290°C

IR (cm⁻¹): 3500 - 2900 (OH de la fonction acide), 1780 (C=O phtalimido), 1711 (C=O carboxyle), 720 (double liaison C=C).

N-Phtalimido phénylalanine



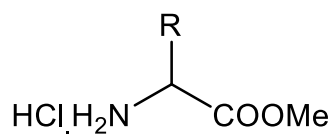
C₁₇H₁₃NO₄, **Rdt** =83%; **M** =295.19g/mol; **Tf** =181°C

IR (cm⁻¹): 3500 - 2900 (OH de la fonction acide), 1775 (C=O phtalimido), 1721 (C=O carboxyle), 720 (double liaison C=C).

RMN ¹H (Ace-d₆) : 3.5 (d, J=7.5, 2H); 5.24 (t, J=7.5, 1H); 7.25 (s, 5H); 7.79 (s, 4H); 9.71 (s, 1H).

PROTECTION DE LA FONCTION ACIDE

Dans un ballon sec et sous courant d'azote, on introduit 150 ml du méthanol sec. La solution est refroidie est refroidie à 0°C puis on verse 23 ml de chlorure d'acétyle gouttes à gouttes dans la solution précédente. La solution est agitée pendant 5 min, ensuite l'acide aminé (114 mmol) est ajouté en une seule portion, puis le mélange est chauffé lentement sous reflux pendant 2 heures. On laisse refroidir le mélange à température ambiante, et le solvant est chassé sous pression réduite pour obtenir le produit désiré avec un bon rendement.



C₃H₈ClNO₂: **R=H**, **M**=125.55, **Rdt**: 94%, **Pf (°C)**: 173-175.

IR (cm⁻¹): 1749.79 (C=O), 1259.02 (C-O), 2700-3400 (NH₃⁺).

C₄H₁₀ClNO₂: **R=CH₃**, **M**= 139.58, **Rdt**: 100%, **Pf (°C)** : 130-132

IR (cm⁻¹): 1744.69 (C=O), 1254.15 (C-O), 2715-3500 (NH₃⁺).

C₆H₁₄ClNO₂: **R= CH(CH₃)₂**, **M**= 167.63, **Rdt**: 100%, **Pf (°C)**: 96-100.

IR (cm⁻¹): 1752.86 (C=O), 1256.39 (C-O), 2680-3390 (NH₃⁺).

C₇H₁₆ClNO₂: R= CH₂CH(CH₃), M= 181.66, Rdt: 98%, Pf (°C): 136-138.

IR (cm⁻¹): 1739.26 (C=O), 1229.26 (C-O), 2700-3400 (NH₃⁺).

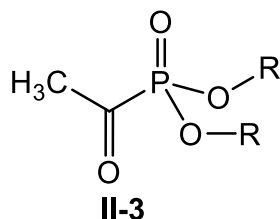
C₁₀H₁₄ClNO₂: R=CH₂Ph, M= 215.68, Rdt: 100%, Pf (°C): 145-147.

IR (cm⁻¹): 1756.90 (C=O), 1236.95 (C-O), 2700-3450 (NH₃⁺).

SYNTHESE DES A-OXOPHOSPHONATES

SYNTHESE DES α -ACETYLPHOSPHONATES

Dans un tricol, muni d'une ampoule d'addition, et sous courant d'argon, on mélange 4.7 ml de chlorure d'acétyle dilué dans 20 ml de DCM. On refroidie à 0°C, puis on ajoute goutte à goutte 10.3 ml de triethylphosphite, et on laisse le mélange sous agitation toute la nuit, puis on évapore le solvant. Le produit désiré est obtenu avec un rendement de. Aspect physique: liquide transparent.



C₄H₉O₄P, R= Me, M= 152.09, Rdt=80-90%.

IR (cm⁻¹): 1699.97 (C=O), 1258.79 (P=O), 1032.73 (P-O-C)

C₆H₁₃O₄P, R= Et, M=180.14, Rdt=80-90%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 4.16-4.26 (m, 4H), 2.47 (d, J_{P-H}= 3Hz, 3H), 1.35 (t, J= 6Hz, 6H).

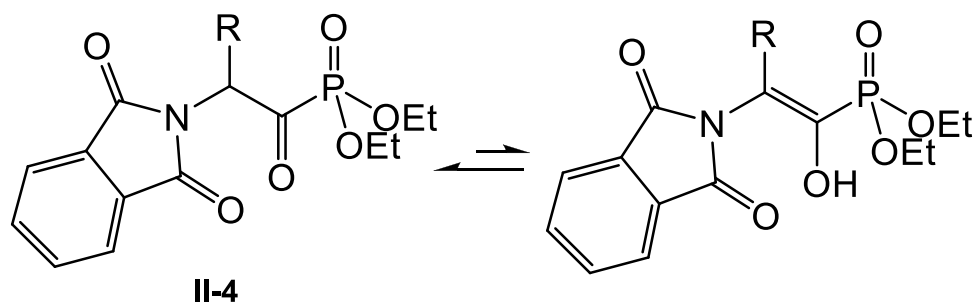
RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 208.8 (d, J_{P,C}= 170 Hz), 63.7 (d, J_{P,C}= 6.8 Hz, 2C), 30.6 (d, J_{P,C}= 58.9 Hz), 16.4 (d, J_{P,C}= 5.3Hz, 2C).

RMN ³¹P (CDCl₃): δ = -2.9 (s).

SYNTHESE DES α -OXO-(N-PHTALIMIDO) ALCANE PHOSPHONATES

Dans un bicol muni d'une ampoule à décanter sec et sous courant d'azote, on mélange 0.05mol d'acide aminé protégé et 10ml de toluène, et on ajoute 7.5ml de chlorure de thionyle goutte à goutte et on porte le mélange à reflux pendant 1heure 30mn. On distille l'excès du chlorure de thionyl et du toluène, et on ajoute 3ml de triméthylphosphite dans 5ml de toluène sous un bain de glace, et on le laisse sous agitation toute la nuit ; et finalement on chasse le

solvant en excès par évaporation.



R = H: C₁₄H₁₆NO₆P, Rdt =98%; M = 324 g/mol; Huile jaune

IR (cm⁻¹): 3424 (O-H); 2985 (C-H); 1780 (C=O phtalimido); 1722 (C=O); 1671 (C=C); 1469 (C-N); 1248 (P=O); 1115 (P-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃) : 0.90 (t, J=7, 6H) ; 2.26 (s, 1H) ; 4.09-4.21 (m, J=7, 4H); 4.42 (s, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.88 (s, 4H)

R = CH₃: C₁₅H₁₈NO₆P, Rdt = 98%; M =336g/mol; Huile jaune.

IR (cm⁻¹): 3261 (O-H); 2932 (C-H); 1776 (C=O phtalimido); 1718 (C=O); 1671 (C=C); 1497 (C-N); 1256 (P=O); 1102 (P-O-C).

RMN ¹H (δ ppm) : 1.6 (t, J=7, 6H) ; 1.73 (d, J=8, 3H); 4.15 (m, J=7, 4H); 5.04 (q, J=8, 1H); 7.27 (s, 1H) ; 7.88 (s, 4H)

R= (CH₃)₂CH- C₁₇H₂₂NO₆P, Rdt =100%; M = 364g/mol; Huile jaune.

IR (cm⁻¹): 1776 (C=O phtalimido); 1718 (C=O); 1671 (C=C); 1497 (C-N); 1256 (P=O); 1102 (P-O-C).

R= (CH₃)₂CHCH₂-: C₁₈H₂₄NO₆P, Rdt =100%; M = 378g/mol; Huile jaune.

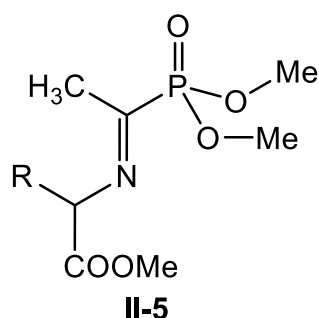
IR (cm⁻¹): 3261 (O-H); 2932 (C-H); 1776 (C=O phtalimido); 1718 (C=O); 1671 (C=C); 1497 (C-N); 1256 (P=O); 1102 (P-O-C).

R=C₆H₅CH₂-: C₂₁H₂₂NO₆P, Rdt =100%; M = 414g/mol; Huile jaune.

IR (cm⁻¹): 3425 (O-H); 2933 (C-H); 1775 (C=O phtalimido); 1716 (C=O); 1667 (C=C); 1468 (C-N); 1500-1450 (cycle aromatique); 1254 (P=O); 1101 (P-O-C).

RMN ¹H (CDCl₃) : 1.4 (t, J=7, 6H) ; 3.6 (d, J=7.5, 2H); 4.25 (m, J=7, 4H); 5.10 (q, J=7.5, 1H,); 7.42 (s, 1H) ; 7.28 (s, 5H); 7.8 (s, 4H).

ACTION DES AMINOESTERS SUR LES CETOPHOSPHONATES (IMINO- PHOSPHONATE)



Procédé A: via α -amino ester

Tentative 1 : Dans un ballon muni d'un réfrigérant, et sous courant d'azote, on mélange 27 mmols d' α -amino esters avec 27 mmoles d' α -acétyl phosphonates dans le toluène en présence du tami moléculaire. On laisse le mélange réactionnel à reflux et sous agitation. Après évaporation, Nous avons obtenu un produit brut sous forme d'une huile avec des rendements moyens. Nous ne sommes pas parvenus à élucider la nature de ces produits.

C₇H₁₄NO₅P: R = H, M= 223.16;

C₁₀H₂₀NO₅P: R = CH(CH₃)₂, M= 265.24;

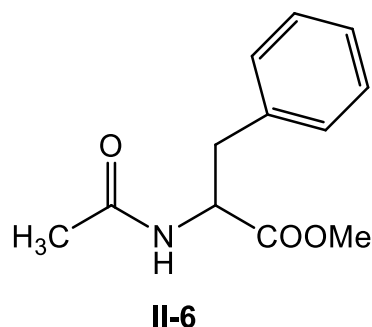
C₁₁H₂₂NO₅P: R = CH₂CH(CH₃)₂, M= 279.27.

C₁₄H₂₀NO₅P : R= CH₂Ph, M= 313.29,

Tentative 2: Dans un ballon muni d'une garde, et sous courant d'argon, on mélange 4.91 mmols d' α -amino phényl alanine méthyl ester avec 4.91 mmols d' α -acétyl phosphonates dans 20 ml de toluène en présence du tami moléculaire. On laisse le mélange réactionnel à température ambiante et sous agitation toute la nuit. Après filtration et évaporation, les analyses spectroscopiques montrent que le produit obtenu est un mélange complexe.

Tentative 3: Dans un ballon muni d'une garde, et sous courant d'argon, on mélange 3.63 mmols d' α -amino phényl alanine méthyl ester avec 3.63 mmols d' α -acétyl phosphonates dans 20 ml de toluène en présence de 3.2 g du tami moléculaire. On laisse le mélange réactionnel à température ambiante et sous agitation toute la nuit. Après filtration et évaporation, le produit obtenu est lavé dans le pentane pour obtenir l'acetamide correspondant sous forme d'un solide blanc.

Acétamide



C₁₂H₁₅NO₃, Rdt: 30%, M= 221.25

IR (cm⁻¹): 3200 - 3300 (NH), 1650 -1690 (CO).

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 7-7.2 (m, 5H), 5.9 (br s, 1H), 4.8 (d, J= 4.5Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3 (m, 2H), 1.9 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 172.29, 169.80, 136.01, 129.41, 128.76, 127.31, 53.29, 52.51, 38.00, 23.31.

Tentative 4: Dans un ballon muni d'une garde, et sous courant d'argon, on mélange 4 mmols d' α -amino phényl alanine méthyl ester avec 0.73 g d' α -acétyl phosphonates dans 20 ml de toluène en présence de 2.6 g du sulfate de cuivre CuSO₄. On laisse le mélange réactionnel à température ambiante et sous agitation toute la nuit. Après filtration et évaporation, le produit obtenu est traité successivement avec H₂O, solution de NaCl saturé, puis lavé avec le pentane. Nous avons obtenu des traces que nous n'avons pas pu identifier.

Tentative 5 : Dans un tricol muni d'une garde, et sous courant d'argon, on met 10 ml de toluène sec, 0,88g d'acétylphosphonates dilué dans 5 ml de toluène sec, 0,87g d'aminophénylméthylester, 3,2g de Tami moléculaire 3 A° et 5% de PPTS. On laisse la réaction tourner pendant 48h. Après filtration et évaporation, On a obtenu un mélange complexe qu'on n'a pas pu purifié (le produit est dégradé sur la colonne).

Tentative 6: le même mode opératoire suivie dans la tentative 4, mais on a changé le tami moléculaire par le sulfate de magnésium MgSO₄, On a obtenu un mélange complexe qu'on n'a pas pu purifier. Les analyses spectroscopiques de ce complexe montrent toujours la présence de l'acétamide correspondant.

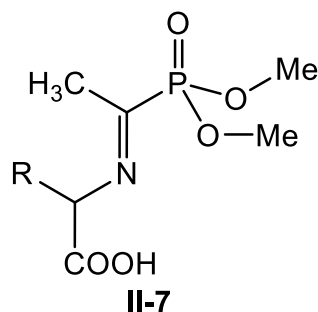
Tentative 7 : Dans un tricol muni d'une garde, et sous courant d'argon, on met 266 mg (1.2 eq) d'aminophenylmethylester, 0.223 mg d'acétylphosphonates, 70 μL d'acide acétique, 3 ml d'éther, et 300 mg du Tami moléculaire 3 A°. On laisse la réaction tourner pendant une nuit. Le mélange réactionnel est neutralisé par triéthyl amine, lavé avec de l'eau (2 fois), puis avec une solution de NaCl saturé. Le produit obtenu est un mélange complexe qu'on n'a pas pu purifier.

Tentative 8 : Dans un tricol muni d'une garde, et sous courant d'argon, on met 1g d'aminophenylmethylester, 1 g d'acétylphosphonates, 95 μL d'acide acétique (0.3 eq), 10 ml d'éther, et 1.34 g du MgSO_4 . On laisse la réaction tourner pendant une nuit. Le produit obtenu est un mélange complexe et les analyses spectroscopiques montrent toujours la formation de l'acétamide correspondant.

Tentative 9 : Dans un tricol muni d'une garde, et sous courant d'argon, on met 1g d'aminophenylmethylester, 1 g d'acétylphosphonates, 95 μL d'acide acétique (0.3 eq), 10 ml d'éther, 1.34 g du MgSO_4 et 2.36 g (2 eq) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. On laisse la réaction tourner à température ambiante pendant une nuit. Le mélange réactionnel est neutralisé par le triéthyl amine, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium. Après séchage et évaporation, le produit obtenu est un mélange complexe. Le spectre RMN ^1H montre toujours la formation de l'acétamide correspondant.

Tentative 10 : Dans un tricol sous courant d'argon, On mélange 0.205 g d'acétamide, 2.31 ml de THF sec et 89 ml de pyridine. On place le milieu sous agitation à température ambiante. On introduit goutte à goutte 117 μL de chlorure d'oxalyle, puis on additionne 173 μL de triéthyl phosphite. On laisse la réaction tourner pendant une nuit. Après filtration et évaporation, l'analyse spectroscopique du produit brut obtenu montre que la réaction n'a pas marché et le produit de départ reste dans le milieu réactionnel.

Procédé B : via α -amino acide

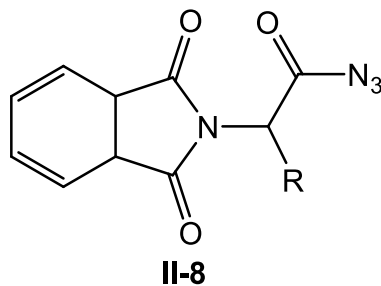


Dans un ballon muni d'une garde, et sous courant d'azote, on introduit 16.44 mmoles d'acide amino, 16.44 mmoles de α -acétyl méthyl phosphonates, et 20 ml du toluène. On place le mélange réactionnel à reflux sous agitation pendant 3h. Après filtration et évaporation, Les données IR ne correspondent aucunement à celles attendues pour le produit désiré.

$C_9H_{18}NO_5P$: $R = CH(CH_3)_2$, $M = 251.22$,

$C_{13}H_{18}NO_5P$: $R = CH_2Ph$, $M = 299.26$

SYNTHÈSE D'ACÉTYL AZIDE



Dans une ampoule à décanter, on introduit 1.6 ml de chlorure de thionyl, 2 ml de DMF, 10 ml de toluène. Après 3-5 min, deux phases séparées paraissent. Dans un ballon muni d'une garde, on additionne la phase organique obtenue sur 20 mmoles de phthalimidoacétamide, 40 mmols de NaN_3 , 2 mmoles de bromure de tetrabutylammonium, et 20 ml de DCM. On laisse la réaction sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Le mélange réactionnel est rincé successivement avec une solution à 5% d HCl (3×25 ml), une solution saturée de NaCl (25 ml). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, et le solvant est chassé sous vide.

$C_{10}H_8N_4O_3$, $R = H$, **Rdt**: 85 %, **M**= 232.20, **Tf**=92°C

IR (cm^{-1}): 2155.40 (N_3), 1710.18(C=O), 1613.97(C=C).

RMN 1H : (δ ppm, **J**=Hz, $CDCl_3$): 4.5 (s, 2H) ; 7.83 (m, 4H).

$C_{11}H_{10}N_4O_3$, $R=CH_3$, **Rdt**: 88%, **M**= 246.22, **Tf**=92°C

IR (cm^{-1}): 2145.15 (N_3), 1730 (C=O phtalimido), 1718 (C=O acyle)

RMN 1H ($CDCl_3$): 1.68 (d, $J=8Hz$; 3H) ; 3.02 (q, $J=8Hz$, 1H); 7.83 (m, 4H).

$C_{17}H_{14}N_4O_3$, $R=CH_2Ph$, **Rdt**: 95%, **M**= 322.32, **Tf**=70°C

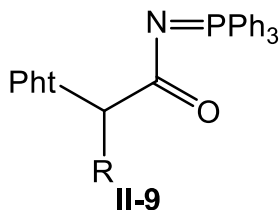
IR (cm^{-1}): 2360.45 (N_3), 1720 (C=O phtalimido), 1716 (C=O acyle)

RMN 1H ($CDCl_3$): 3.66 (d, 6H, $J=8Hz$; 2H) ; 5.14 (t, $J=8Hz$, 1H); 7.20 (m, 5H); 7.75 (m, 4H).

SYNTHESE DES IMINOPHOSPHORANES

METHODE DE STAUDINGER

A une solution d'acyle azide correspondant (2mmol) dans le toluène (10mL) à 0°C, on ajoute 2,2mmole de triphénylphosphine par petites portions. Le mélange obtenu est agité pendant 2h. Le dichlorométhane est ensuite évaporé, et la poudre blanche obtenue est lavé par l'éther.

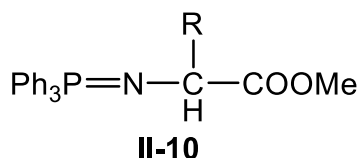


$C_{28}H_{21}N_2O_3P$, $R=H$, **M**=452g/mol, **Rdt**=78%.

IR (cm^{-1}): 1767.79 (C(O)Pht), 1711(C(O)Gly), 1608.26(double liaison C=C).

RMN 1H ($CDCl_3$): $\delta=4.56$ (s, 2H), 7.5 (m, 4H), 7.7 (m, 15H).

MÉTHODE DE KIRSANOV



Dans un tricol muni d'une ampoule d'addition, et sous courant d'azote, on introduit 1.43g du triphenylphosphine dilué dans 10 ml de CCl_4 , on ajoute goutte à goutte une solution du brome (8 mmol) dans 5 ml de CCl_4 sous agitation à -10 °C. Lorsque le mélange devient

jaune, on additionne successivement 16 mmol de TEA et 8 mmol de l'ainoester dilué dans 10 ml de CCl₄. Après agitation à -10°C pendant 30 min, on porte le mélange réactionnel à reflux pendant 30 min sous agitation. Le mélange réactionnel refroidi est filtré, puis on chasse le solvant sous pression réduite pour obtenir les iminophosphoranes avec des rendements moyens.

R= CH₂CH (CH₃)₂ : C₂₅H₂₈NO₂P, M = 405.47, Rdt= 54%.

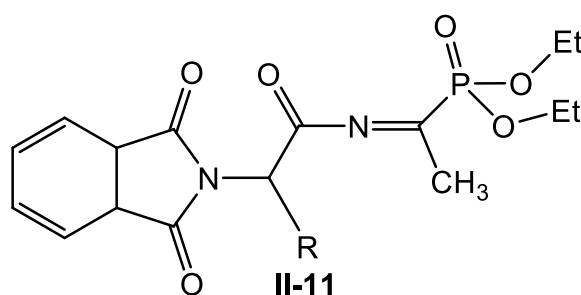
IR (cm⁻¹): 1740.94(C=O), 1437.35(C-N), 1118.14(P=N).

R=CH₂Ph: C₂₈H₂₆NO₂P, M= 439.49, Rdt=43%.

IR (cm⁻¹): 1737.85(C=O), 1437.56(C-N), 1118.61(P=N).

REACTIVITE DES IMINOPHOSPHORANES VIS-A-VIS LES A-ACETYLE PHOSPHONATES

PROCEDE A : SYNTHESE DE N-PHTALIMIDO-IMINOPHOSPHONATE



A une solution d'acyle azide correspondant (2mmol) dans le toluène (10mL) à 0°C, on ajoute 2,2mmole de triphénylphosphine par petites portions. Le mélange obtenu est agité pendant 30mn jusqu'à l'arrêt total du dégagement d'azote. On ajoute une solution de l'acétylphosphonate (2mmol) et on laisse agiter pendant 1h. Cette solution est reprise avec l'hexane pour précipiter l'oxyde de triphényle oxyde. Après filtration le résidu est évaporé à sec pour donner une huile légèrement jaune qui cristallise avec le temps. Le rendement brut est quantitatif.

R=H : C₁₆H₁₉N₂O₆P, M = 340.27, Rdt : 90%.

IR (cm⁻¹): 1609.07 (C=N) ; 1267.81 (P=O) et 1113.25 (P-O-C).

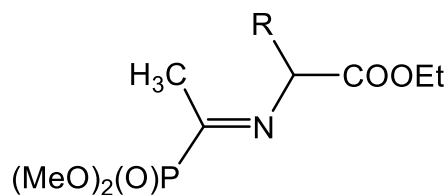
R=CH₃: C₁₇H₂₁N₂O₆P, M= 340.27, Rdt: 85%.

IR (cm⁻¹): 1609.91 (C=N) ; 1264.34 (P=O) et 1111.05 (P-O-C).

R=CH₂Ph: C₂₃H₂₅N₂O₆P, M= 340.27, Rdt: 88%.

IR (cm⁻¹): 1608.45 (C=N) ; 1268.83 (P=O) et 1113.25 (P-O-C).

PROCÉDÉ B

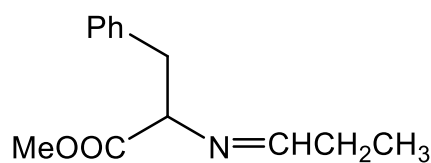


II-12

Dans un ballon sous courant d'azote, on dissout 11 mmoles d'imino phosphoranes II-10 dans 10 ml de DCM, puis on additionne 11 mmols des α -acétyl phosphonates. On laisse le mélange à température ambiante sous agitation toute la nuit, puis on évapore le solvant. Le produit brut obtenu est une huile collante. Les données IR ne correspondent aucunement à celles attendues pour le produit désiré.

PRÉPARATION DES AMINOPHOSPHONATES

SYNTHÈSE DE L'IMINE



II-14

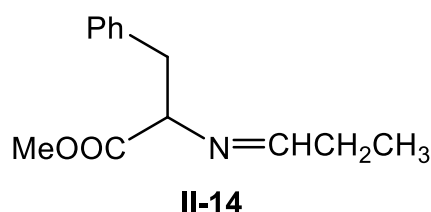
Procédé A : via iminophosphorane

Dans un ballon sous courant d'azote, on mélange 11 mmoles d'imino phosphoranes avec 10 ml de propanal. On laisse le mélange à température ambiante sous agitation toute la nuit, puis on évapore le solvant. Le produit brut de l'imine correspondant est obtenu avec un bon rendement.

Procédé B : via amino ester

Mode opératoire 1 : Dans un ballon sous courant d'azote, on mélange 55 mmoles d' α amino ester avec 0.4 g de propanal. On laisse le mélange à température ambiante sous agitation toute la nuit, puis on évapore le solvant. Le produit brut de l'imine correspondant est obtenu avec un rendement de 95%.

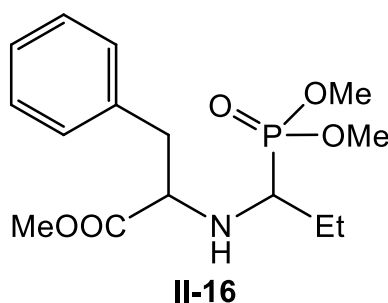
Mode opératoire 2 : Dans un ballon sous courant d'azote, on mélange 33 mmoles d' α amino ester avec 0.3 g de propanal dilue dans 10 ml de DCM. On met le mélange à reflux sous agitation pendant 6h, puis on évapore le solvant. Le produit brut de l'imine correspondant est obtenu avec un rendement de 64%, et avec une pureté supérieure que la première méthode.



$C_{13}H_{17}NO_2$, $M = 219.28$.

IR (cm^{-1}): 1741.63 (C=O), 1642.37 (C=N), 1624.56 (C=C), 1267.54-1275.86 (C-O-C)

SYNTHÈSE DE L'A AMINOPHOSPHONATES



Mode opératoire 1 : Dans un tricol muni d'une ampoule d'addition, et sous courant d'azote, on introduit 15 mmoles d'imine **I-12**, puis on ajoute goutte à goutte 0.13 ml de diméthyle phosphite dilué dans DCM. On laisse le mélange sous agitation à température ambiante toute la nuit. Le solvant de la reaction est chasse sous pression reduite. Le residu huileux obtenu est dissous dans 25 ml de DCM, lave successivement avec 5 ml H_2O , 5 % HCl (5 ml), H_2O (5 ml), 5% $NaHCO_3$ (2 \times 5 ml) et en fin avec H_2O (5ml). La phase organique est séchée par $MgSO_4$. Un produit huileux est obtenu en 67% après l'évaporation du solvant.

Mode opératoire 2 : Dans un tricol muni d'une ampoule d'addition, et sous courant d'azote, on mélange 55 mmoles de α -amino phényl alanine méthyl ester avec 0.4 g de propanal, puis on aditionne 0.5 ml de diméthyl phosphite dilué dans 5 ml de DCM. On laisse

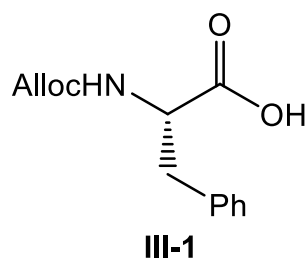
le mélange sous agitation à température ambiante toute la nuit. Un produit huileux est obtenu avec un rendement de 42 % après évaporation.

C₁₅H₂₄NO₅P, M= 329.33

IR (cm⁻¹): 3300-3200 (NH), 1740.41 (CO), 1250.14 (P=O), 1052.30 (P-O-C).

DEUXIEME PARTIE

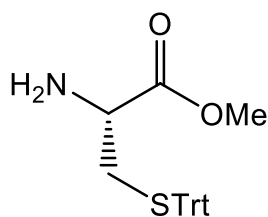
SYNTHESE DE N-ALLOC PHENYLALANINE III-1



L-Phe-OH (3,31g, 20,0mmol) est dissous dans une solution de NaOH 2N (10ml). La solution est refroidie dans un bain d'eau glacée puis le chloroformiate d'allyle (2,45 mL, 1,15 éq) et la solution NaOH 2N (11,5ml, 1,15éq) sont ajoutés goutte à goutte simultanément. Après la fin de l'addition, le bain est enlevé et l'agitation s'est poursuivie pendant 45min à température ambiante. Une émulsion blanche s'est formée. Le mélange réactionnel est acidifié à pH ~ 2 par l'addition d'une solution de HCl 2N, puis l'acétate d'éthyle (150mL) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle (150ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 3,5g (rendement quantitatif 70%) du composé désiré. Le produit brut est utilisé dans l'étape suivante sans aucune purification. Les données de ces composés étaient identiques à ceux décrits précédemment.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8.26 (bs, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 5H), 5.95 - 5.80 (m, 1H), 5.32-5.12 (m, 2H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.20 (dd, J₁ = 14.0, J₂ = 5.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J₁ = 14.0, J₂ = 6.2 Hz, 1H).

SYNTHESE DE TRITYL CYSTEINE METHYLE ESTER III-3



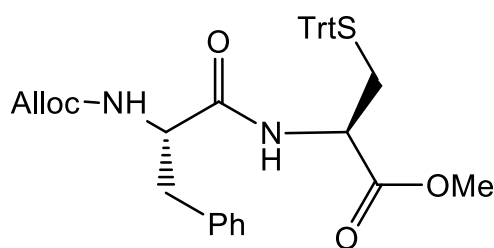
67%

III-3

Le Fmoc-L-Cys (Trt)-OH (10,0g, 17,1 mmol) est dissous dans CH₂Cl₂/MeOH 4:1 (150 ml). La solution est refroidie dans un bain d'eau glacée puis TMSCHN₂ (2,0M dans l'hexane, 10 ml, 1,15éq) est ajouté lentement pendant l'agitation. À la fin de l'addition, le bain d'eau glacée est enlevé et la solution est agitée à température ambiante pendant 30 min. Les volatiles sont éliminés sous vide. Le résidu qui est sous forme d'un solide blanc est repris dans EtOAc (150 ml) et la solution est lavée avec une solution de NaHCO₃ saturé (150 ml), puis de l'eau (150 ml) et finalement avec une solution de NaCl (150mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner l'ester méthylique brut **III-2**. L'ester brut est dissous dans le CH₂Cl₂ (150ml) puis le pipéridine (15ml) est ajouté et la solution est agitée à température ambiante pendant 1h. Les volatiles sont éliminés sous vide et le résidu est azéotropiquement évaporé avec le PhMe (3 x 20ml). La purification par chromatographie sur colonne (hexane / EtOAc 70:30 à 30:70) a donné 4,94g (77%) du composé désiré sous forme d'une huile jaune pâle.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7.45 - 7.37 (m, 6H), 7.32-7.17 (m, 9H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 4.8, 1H), 2.65 - 2.57 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 4.8, 1H), 2.55 - 2.45 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 7.8, 1H), 1.75 (br s, 2H).

SYNTHESE DE DIPEPTIDE ALLOC-PHE-CYS(TRT)-OME III-4



93%

III-4

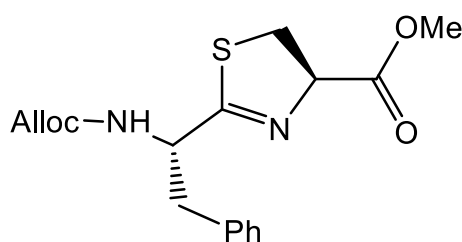
Le Alloc-L-Phe-OH brut **III-1** (1,15 g, 4,6 mmol, 1,4 éq) est dissous dans le CH₂Cl₂ sec (10 ml) sous atmosphère d'azote. On a ajouté une solution de H-Cys (Trt)-OMe (1,25 g, 1 éq) dans le CH₂Cl₂ sec (10 ml) via une canule à la première solution. Le HBTU (2,51 g, 2 éq) est ajouté en une seule portion pendant l'agitation. Une addition lente de DIPEA (2,3 ml, 4 éq) est suivi. La solution est agitée à température ambiante pendant 1 h, puis il est dilué avec de l'acétate d'éthyle (50 ml) et lavée avec une solution de NaHCO₃ saturé (50 ml), une solution saturée de NH₄Cl (2 x 50 ml), et finalement avec une solution de NaCl (50 ml). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur colonne (hexane / EtOAc 80:20 à 60:40) a donné le composé désiré sous forme d'un solide blanc (1,46 g, 74%). **m.p.** 111–115 °C.

IR (cm⁻¹): 3314, 3059, 2918, 1744, 1725, 1666, 1536, 1494, 1443, 1213, 1034, 743, 700.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.56 (dd, J = 5.0, 12.5, 1H), 2.64 (dd, J = 5.8, 12.5, 1H), 3.02 (dd, J = 7.1, 13.9, 1H), 3.08 (dd, J = 6.3, 13.9, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.44 (ddd, J = 5.0, 5.8, 7.6, 1H), 4.54 (d, J = 5.6, 2H), 5.16 – 5.32 (m, 3H), 5.79 – 5.95 (m, 1H), 6.11 (d, J = 7.6, 1H), 7.10 – 7.46 (m, 20H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170.6, 170.4, 155.8, 144.4, 136.3, 132.7, 129.6, 129.6 (2C), 128.9 (2C), 128.2, 127.2, 127.1, 118.0, 67.1, 66.1, 56.0, 52.8, 51.5, 38.8, 33.6.

SYNTHÈSE DE N-ALLOC THIAZOLINE MÉTHYLE ESTER III-5



III-5

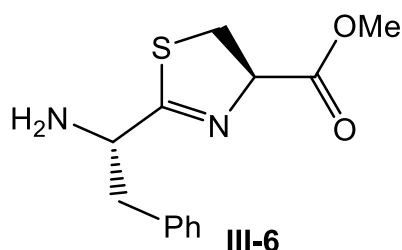
Le PPh₃O (6.87g, 3eq) est dissous dans le CH₂Cl₂ sec (80ml) sous atmosphère d'azote. La solution est refroidie dans un bain d'eau glacée puis le Tf₂O (2,07mL; 1,5éq) est ajouté goutte à goutte. L'agitation continua à 0°C pendant 15 minutes: un précipité blanc s'est formé. Le mélange est ensuite refroidi à -20°C et une solution de Alloc-Phe-Cys (Trt)-OMe (5g, 8,23

mmol, 1éq) dans du CH₂Cl₂ (60mL) est ajoutée en 40min. L'agitation continua à -20 °C pendant 2h, puis la réaction est stoppée par l'addition de NaHCO₃ aqueux saturé (150 ml). On a laissé le mélange se réchauffer à la température ambiante sous agitation. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec le CH₂Cl₂ (3 x 70 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaCl saturé (350 mL), séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous pression réduite. La purification du produit brut par Chromatographie sur colonne (hexane / EtOAc 90:10 à 70:30) a donné le composé désiré sous forme une huile incolore (1,9 g, 76%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36 –7.24 (m, 5H), 5.99 – 5.89 (m, 1H), 5.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.36 – 5.14 (m, 3H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.61–4.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 8.8, 11.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.0, 11.2 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 6.0, 14.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 6.4, 13.6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 175.2, 170.7, 155.3, 135.7, 132.6, 129.6 (2C), 128.4 (2C), 126.9, 117.6, 77.8, 65.7, 54.3, 52.7, 39.7, 35.4.

PROCÉDURE POUR LE CLIVAGE DU GROUPEMENT ALLOC EN UTILISANT LE Pd(PPh₃)₄ (SYNTHÈSE DE III-6)



A une solution du substrat **III-5** (0,287mmol) dans le DCM (25ml) sont ajoutés (0,028 mmol, 33,2mg) de Pd(PPh₃)₄ et (1,72 mmol, 0,21 ml) de PhSiH₃. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à ce que la fin de la réaction (contrôlé par HPLC, 4h). Après la fin de la réaction, le mélange est lavé avec une solution de NaHCO₃ saturé (2,50 ml), et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄. L'évaporation des substances volatiles suivie par un chromatographie sur colonne (acétate d'éthyle / hexane 50:50 à 100:00) puis (hexane / MeOH 90:10) a donné le produit désiré avec un rendement de 93%. HPLC,

Gradient: 15 à 30% MeCN: 8 min. 2 pics à 5.464 min et 5.726 min.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7.22 – 7.14 (m, 5H), 5.01 (t, 1H), 4.06 – 4.03 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂=10 Hz, 1H), 3.49 (dd, J₁ = 4 Hz, J₂=10 Hz, 1H) 3.40 (dd, J₁ = 4 Hz, J₂=4 Hz, 1H), 2.81 (t, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ: 29.67, 30.90, 34.68, 42.09, 52.67, 128.59, 128.99, 129.37, 136.81, 171.05.

HRMS m/z: calculé pour C₁₃H₁₆N₂O₂S (M+H) 265.34, trouvé 264.95.

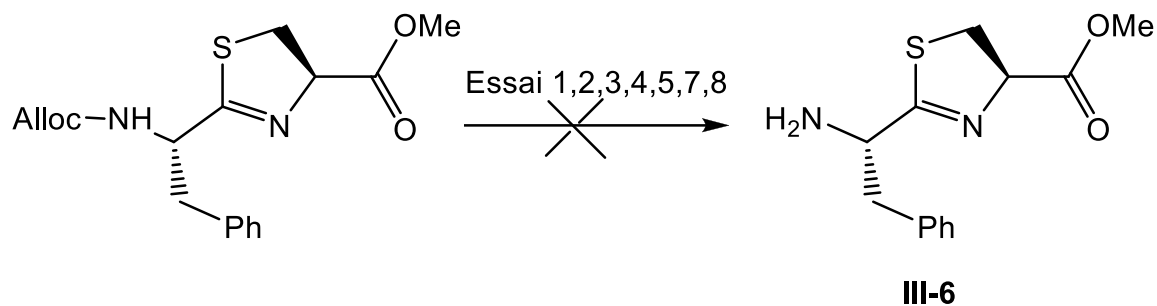
Procédure générale des tentatives pour le clivage du groupement Alloc en utilisant autre catalyseurs (Voir le tableau III-6).

Tableau III-6

Essai	substrat	Conditions de réaction	Rendement (%) de III-VI^a
1	III-V	Pd(PPh ₃) ₄ , (Et) ₂ NH, DCM	Mélange complexe
2	III-V	(CH ₃ CO ₂) ₂ Pd ²⁺ , PhSiH ₃ , DCM	-
3	III-V	(C ₁₇ H ₁₄ O) ₂ Pd, PhSiH ₃ , DCM	-
4	III-V	C ₁₆ H ₂₄ Cl ₂ Ir ₂ , PhSiH ₃ , DCM	-
5	III-V	(COD) ₂ Ni, PhSiH ₃ , DCM	-
6	III-V	(COD) ₂ Ni, DCM	-
7	III-V	(COD) ₂ Ni, PhSiH ₃ , PPh ₃ (0.2 eq), DCM	-
8	III-V	AuCl ₃ , PhSiH ₃ , DCM	-
9	III-V	AuCl ₃ , DCM	-

^a Détection avec HPLC

Procédure A: En introduisant le catalyseur avec le nucléophile

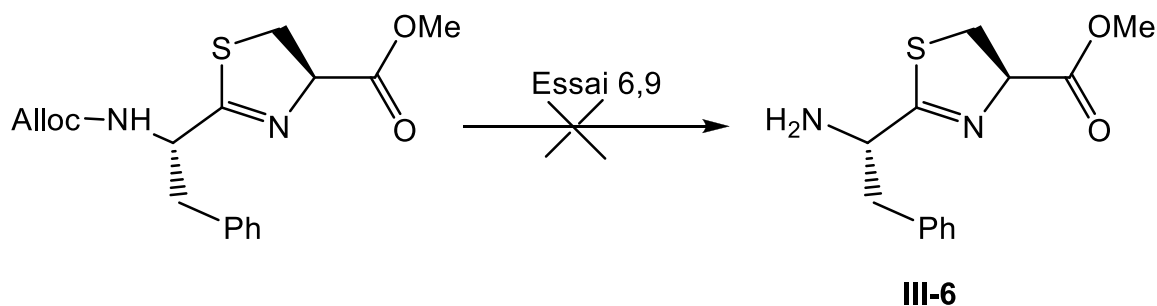


SCHEMA 55

A une solution du substrat **III-5** (0,086mmol) dans le DCM (6 ml) sont ajoutés le catalyseur (10% en mole) et le nucléophile (6eq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3-4 heures. La réaction est suivie par le HPLC. Gradient: 15 à 30% MeCN: 8 min. La HPLC montre que les réactions en utilisant ces catalyseurs n'ont pas marché (Voir le tableau III-5).

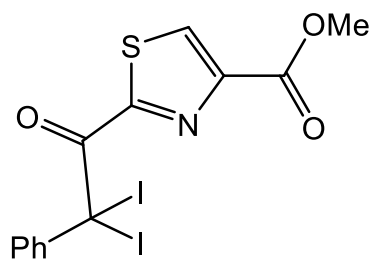
Procédure B : En introduisant le catalyseur sans le nucléophile

A une solution du substrat **III-5** (0,086 mmol) dans le DCM (6 ml) est ajouté le catalyseur (10% en mole). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 - 4 heures. La réaction est suivie par la HPLC. Gradient: 15 à 30% MeCN: 8 min. Le HPLC montre que les réactions en utilisant ces conditions n'ont pas marché (Voir le tableau III-5).



SCHEMA 56

Procédure de clivage du groupement Alloc par l'iode (Synthèse de thiazole III-7)



III-7

A une solution du composé **III-5** (0,114mmol) dans le diméthylsulfoxyde (3mL), on ajoute une quantité catalytique d'iode (0,068mmol, 0.6eq). La solution rouge est chauffée à (130 ° C) pendant 22 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec une solution 1M d'acide chlorhydrique (5ml) et extrait avec de l'acétate d'éthyle. L'excès d'iode est détruit par l'addition d'une solution de thiosulfate de sodium (10ml) puis lavé avec de l'eau (20mL) puis avec une solution de NaCl (20mL). Le mélange brut est purifié par chromatographie sur colonne (hexane / EtOAc 80:20 à 50:50) pour donner le produit **III-7** (11.3 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8.6 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 3.9 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ: 32.1, 52.72, 129.33, 130.17(2C), 132.09, 134.15(2C), 135.24, 149.68, 160.95, 163.31, 184.96, 190.60.

ملخص العمل المنجز الذي تتضمنه هذه الأطروحة يتمحور حول موضوعين مختلفين. الموضوع الأول يتركز حول تحضير و فاعلية مركبات الاكيتوفوسفونات و اليمينوفوسفوغان. خطة العمل النوعية لانجاز هذه المهمة تركزت حول المحاولات لتحضير مركبات ألفا-ايمينوفوسفونات باستراتيجية تشمل منهجية عمل مقارنة بين طريقتين مختلفتين، الأولى منها عبارة عن عملية تفاعل بسيطة مباشرة بين مركبات ألفا-أمينو استر و مركبات ألفا-أستيل فوسفونات، أما الطريقة الأخرى فهي من خلال مركبات اليمينوفوسفوغان. خلال الفصل الثاني من هذه الأطروحة ، دراسة نظرية باستعمال نظرية الكثافة الوظيفية أثبتنا و تأكدنا من خلالها من النتائج المتحصل عليها في الفصل الأول. الموضوع الثاني لهذه الأطروحة تركز حول تحضير مركبات حلقيّة من نوع تيازولين، و الذي توج بتطوير طريقة فعالة لتحضير مركبات 2-فينيل ايتان تيازولين

ABSTRACT The work done in this thesis has focused on two different topics. The first one concerns the preparation and reactivity of ketophosphonates and iminophosphoranes. The substrate to achieve this task is focused on trying to generate α -iminophosphonates with a strategy of comparative method in two ways: the first method by a simple condensation between different α -amino esters with α -acetylphosphonates, and the other via iminophosphoranes. In the second section, a theoretical DFT study is conducted to justify the results obtained in the experimental part. The second part of this work focuses on the preparation of thiazoline. The study led to the development of an efficient method for synthesis of 2-phenylethane-amino thiazoline.

RESUME Le travail effectué au cours de cette thèse a porté sur deux thèmes différents. Le premier d'entre eux concerne la préparation des oxophosphonates et des iminophosphoranes et leurs réactivités. Le substrat type pour réaliser cette tâche, s'est porté sur la tentative de générer des α -iminophosphonates avec une stratégie qui consiste une méthode comparative selon deux voies : d'abord selon une simple condensation entre différents α -aminoesters avec les α -acétylphosphonates, et l'autre via iminophosphoranes. Dans une deuxième section, une étude théorique DFT est effectuée pour justifier les résultats obtenus dans la partie expérimentale. Le deuxième volet de ces travaux s'intéresse à la préparation des thiazolines. L'étude réalisée a abouti à la mise au point d'une méthode efficace de synthèse de 2-phénylethane amino thiazolines.