

UN/547-400/03 +  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ ABOUBAKR BELKAID - TLEMCCEN

Faculté des Sciences

Département de Chimie

Laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles

et Analyses

- COSNA -

---

**Synthèse de Précurseurs  
de Phosphonopeptides Chiraux**

Mémoire présenté par

**Assia KENICHE**

En vue de l'obtention du diplôme de

**Master de Chimie**

**Spécialité : Chimie Bio-Organique et Thérapeutique**



*Soutenu publiquement le 10 juin 2009 devant le jury composé de:*

Pr. Tabti B.	Président	UAB-Tlemcen
Pr. Ghalem S.	Examineur	UAB-Tlemcen
Pr. Bensaid O.	Examineur	UAB-Tlemcen
Dr. Arrar Z.	Examineur	UAB-Tlemcen
Dr. Atmani A.	Examineur	UAB-Tlemcen
Dr. Allali H.	Examineur	UAB-Tlemcen
Pr. J. Kajima Mulengi	Directeur de mémoire	UAB-Tlemcen



## Remerciements

Reçu le	28/10/2009
Date	28/10/2009
Code	3730

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique, Substances Naturelles et Analyses (COSNA) de la Faculté des Sciences, Département de Chimie, de l'Université de Tlemcen sous la direction de Monsieur le Professeur **J. KAJIMA MULENGI**.

Mes vifs et sincères remerciements vont tout d'abord vers Monsieur le Professeur **J.KAJIMA MULENGUI**, qui n'a ménagé aucun effort, pour me venir en aide et à tout moment, tant sur le plan scientifique, qu'humain.

Je voudrais aussi le remercier pour le temps qu'il m'a accordée et la patience qu'il m'a montrée tout au long de ce travail, d'avoir initié mes premiers pas dans la recherche, et de m'avoir fourni d'excellentes conditions logistiques. De plus, les conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer tout au long de mes études, la confiance qu'il m'a d'emblée accordée, ont été pour moi une source d'encouragement et de tenacité, me permettant d'aboutir à la réalisation de ce mémoire.

Je ne louerais jamais assez mon Professeur, pour l'esprit de recherche et l'art de la synthèse organique qui m'a inculquée, comment faire face à l'échec et comment s'en sortir.

Je n'oublierai jamais que devant mes précipitations, la phrase qui ne cessait de me répéter :

*« Faire les choses doucement mais sûrement »*

J'exprime ma profonde reconnaissance à Monsieur **B.TABTI**, Professeur à l'université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur de présider le jury.

Mes chaleureux remerciements vont également à tous les membres du jury : **Pr. GHALEM S., Pr.BENSAID O., Dr.ARRAR Z., Dr.ATMANI A., Dr.ALLALI H.**, qui ont accepté d'examiner ce travail.

Un immense merci à Monsieur D.Bendi pour toutes les analyses spectroscopiques effectuées.

Je remercie vivement l'ensemble du laboratoire, cette mosaïque de personnalités diverses et contrastées qui en font un laboratoire bien agréable.

Je remercie avec beaucoup d'amitié tous les membres de notre équipe de synthèse avec qui j'ai partagé un bureau, un ordinateur (parfois !), une paillasse, des manips (de temps en temps) ... bref le quotidien d'un chercheur.

## *Introduction générale*

## Introduction générale

### I. Le Cancer, l'ennemi intime...

Le cancer, par l'importance du nombre de personnes qu'il atteint, constitue un problème majeur de santé publique <sup>(1)</sup>. Suivant le type et le degré d'évolution du cancer, les traitements anticancéreux incluent, la chirurgie, l'irradiation et la chimiothérapie. Cette dernière consiste à injecter aux patients, le plus souvent par voie intraveineuse, des agents anticancéreux. Ceux-ci détruisent les cellules cancéreuses en agissant sur l'ADN, sur l'ARN ou sur les protéines des cellules, pour bloquer certaines étapes de la division cellulaire <sup>(2,3)</sup>.

Dans ce travail nous nous intéresserons de plus près aux agents alkylants et, plus précisément aux aziridines. Ces substances alkylantes se lient à l'ADN par une liaison covalente, ce qui provoque un blocage du processus biologique dans lequel l'ADN est impliqué <sup>(2,3)</sup>.

#### I.1. Qu'est ce que le cancer ?

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante, au sein d'un tissu sain de l'organisme <sup>(4)</sup>. On dit qu'il est monoclonal, c'est à dire que toutes les cellules d'un cancer proviennent, par divisions successives, d'une cellule progénitrice unique initiée par une anomalie génétique <sup>(5,6)</sup>. Les nouvelles cellules résultantes forment une masse qui envahit les tissus voisins : il s'agit d'une tumeur maligne <sup>(7)</sup> (un *néoplasme*), appelée couramment cancer <sup>(4)</sup>.

Le terme cancer recouvre un vaste ensemble de maladies, cataloguées selon les cellules et les tissus à partir desquels les cancers se forment. La tumeur développée dans un organe (tumeur primitive) va se greffer à distance sur d'autres organes (cerveau, poumon, foie, etc.) en passant par les voies lymphatiques ou sanguines. Ces tumeurs secondaires qui reproduisent la structure de la tumeur mère s'appellent les métastases <sup>(4)</sup>.

Il existe plus de cent types distincts de cancers et sous types présents dans des organes spécifiques <sup>(8)</sup>. Cette variété empêche de parler dans certains cas « du » cancer, car il y a de grandes différences entre les cancers de l'enfant ou de l'adulte, de l'homme ou de la femme, en fonction de facteurs déclencheurs, ainsi que de la localisation de la tumeur, spécialement lorsque cette dernière touche les organes reproducteurs <sup>(9)</sup>.

#### I.2. Transformation néoplasique :

L'organisme humain renferme un grand nombre de cellules (environ 100 billions), dont des milliards se divisent chaque jour <sup>(10)</sup>. Bien que toutes ces cellules puissent modifier leur composition génétique et se développer en tumeur maligne, cela n'arrive que rarement <sup>(11)</sup>.

#### I.2. Transformation néoplasique :

L'organisme humain renferme un grand nombre de cellules (environ 100 billions), dont des milliards se divisent chaque jour <sup>(10)</sup>. Bien que toutes ces cellules puissent modifier leur composition génétique et se développer en tumeur maligne, cela n'arrive que rarement <sup>(11)</sup>.

## Introduction générale

Une des raisons principales, qui font que la majorité des cellules ne produisent pas de tumeurs cancéreuses est le fait qu'une seule altération génétique ne suffit pas pour aboutir à la transformation maligne. En fait, il faut plus d'une mutation pour transformer une cellule normale en cellule cancéreuse. Ces mutations ne surviennent pas d'un coup mais progressivement, habituellement sur une période de plusieurs années <sup>(12-14)</sup>.

### I.2.1. Carcinogenèse :

La carcinogenèse est un processus complexe à plusieurs étapes, menant la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse <sup>(15)</sup>, suite à une accumulation d'altérations génétiques et de variations dans la prolifération. Tout ceci conduit à une perte de l'homéostasie cellulaire et tissulaire <sup>(16)</sup>. Cette transformation comporte au moins trois phases distinctes : l'initiation, la promotion et la progression <sup>(17)</sup>.

- **L'initiation** : l'initiation consiste en un processus irréversible et rapide, au cours de laquelle la structure génétique de l'ADN cellulaire est modifiée sous l'effet d'un carcinogène chimique, physique ou biologique <sup>(18,19)</sup>.
- **La promotion** : elle correspond à une exposition répétée de la cellule à des agents promoteurs (ou cocarcinogènes) tels que les hormones <sup>(20)</sup>. Elle entraîne l'expression de gènes anormaux ou mutants, même après une longue période de latence <sup>(21)</sup>.
- **La progression** : cette dernière correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique <sup>(8)</sup>.

### I.2.2. La génétique du cancer :

Le cancer est une maladie génétique, car on peut le mettre en relation avec des altérations de gènes spécifiques <sup>(22)</sup>, mais, dans la majorité des cas, ce n'est pas une maladie héréditaire. Mais les descendants d'un cancéreux sont plus prédisposés que d'autres à souffrir de la même pathologie, car les altérations génétiques responsables de la plupart des cancers surviennent dans l'ADN d'une cellule somatique pendant la transition en une cellule cancéreuse <sup>(23)</sup>. Deux types de gènes sont plus particulièrement impliqués dans l'apparition des cancers : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs mutés <sup>(24)</sup>.

## I.3. Etiologie :

Les agents, ou facteurs, jouant un rôle dans la carcinogenèse sont notamment les virus et les bactéries, les agents physiques ou chimiques, les facteurs génétiques ou familiaux, les facteurs alimentaires ou hormonaux. En général, ils agissent par mutation ou par l'introduction de nouveaux gènes dans les cellules (par exemple : virus) <sup>(25- 27)</sup>.

## **II. ETAT DE LA QUESTION :**

### II.1. Les Aziridines :

Plusieurs alcaloïdes portant un motif aziridine possèdent des activités anticancéreuses, antibactériennes, antileishmaniose <sup>(28)</sup> et/ou antimicrobiennes. Ils sont actifs contre certaines lignées cellulaires cancéreuses, des bactéries pathogènes, et/ou de micro-organismes. Cela indique que la présence du cycle d'aziridine dans des composés naturels et synthétiques est essentielle pour de telles activités <sup>(29,30)</sup>. Les aziridines sont connues pour composer une partie du squelette de divers produits naturels biologiquement actifs, comme le montrent les quelques exemples suivants <sup>(31)</sup> (Figure 1) :

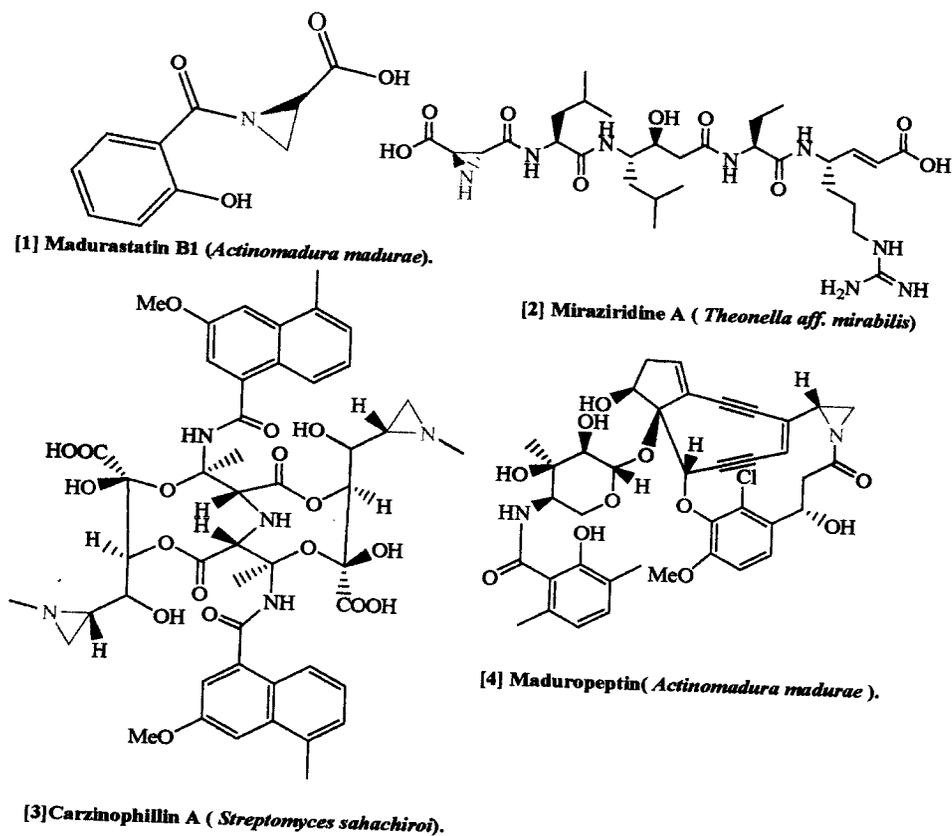


Figure (1) : Aziridines naturelles biologiquement actives.

## Introduction générale

La Miraziridine A (isolée à partir de l'éponge marine *Theonella* aff. *Mirabilis*), réunit dans une molécule trois éléments structurellement privilégiés, dont la séquence permet l'inhibition de l'activité protéolytique des sérines, cystéines et aspartyles protéases <sup>(32,33)</sup>. Ainsi, la Carzinophiline (isolée à partir de *Streptomyces sahachiroi*), est active contre des lignées de cellules cancéreuses et des bactéries Gram positif <sup>(34,35)</sup>. De même, le composé Maduropeptin (isolé à partir d'*Actinomadura madurae*) <sup>(36)</sup> présente une activité antibiotique contre les bactéries Gram positif, ainsi qu'une forte activité antitumorale *in vivo* vis-à-vis de la leucémie P388 et le mélanome B16 chez les souris <sup>(37)</sup>. Enfin, la madurastatine B1 (isolée à partir d'*Actinomadura madurae*), possède une forte activité antibactérienne, contre *Micrococcus luteus* <sup>(38)</sup>.

Dans le règne végétal, les aziridines sont également répandues en tant que métabolites, comme c'est le cas de deux composés, [5] et [6] (l'acide aziridine-2-carboxylique), qui ont été isolés à partir d'un champignon *Agaricus silvaticus* <sup>(39)</sup>.

D'autre part, différentes plantes renferment le motif aziridine. Par exemple, la 1-méthyl-aziridine [7] a été détectée par CPG/SM, dans une plante de la famille des *Alliaceae*, *Allium cepa* <sup>(40)</sup>. *Nicotiana tabacum*, de la famille des *Solanaceae*, contient la 4-(1-aziridinyl)-3-buten-2-one [9] <sup>(41)</sup>.

Des alcaloïdes naturels d'origine végétale contenant le motif aziridine [6,8-15] ont été détectés et isolés à partir du distillat et du résidu dans les extractions de matière sèche de *Petasites japonicus*, une plante appartenant à la famille des *Asteraceae* <sup>(42)</sup>.

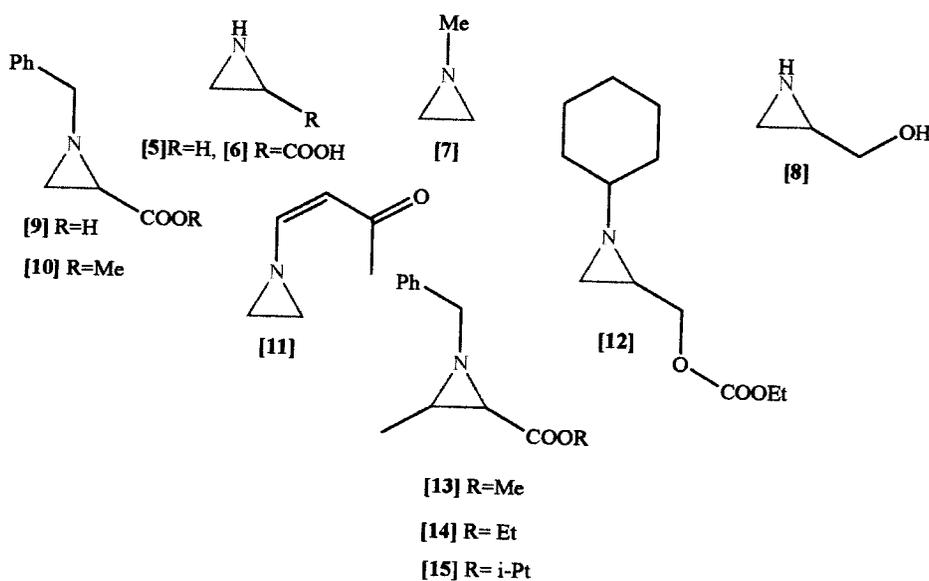


Figure (2) : Aziridines d'origine végétale.

Parmi l'arsenal thérapeutique qui a été développé afin de traiter les cancers, figure la classe des aziridines, de la famille des alkylants<sup>(43)</sup>. Ces médicaments sont largement utilisés dans la chimiothérapie anticancéreuse<sup>(44)</sup>, tel que le thiotépa® [16], qui est un médicament destiné à traiter les cancers de la vessie, du sein et les lymphomes<sup>(45)</sup>.

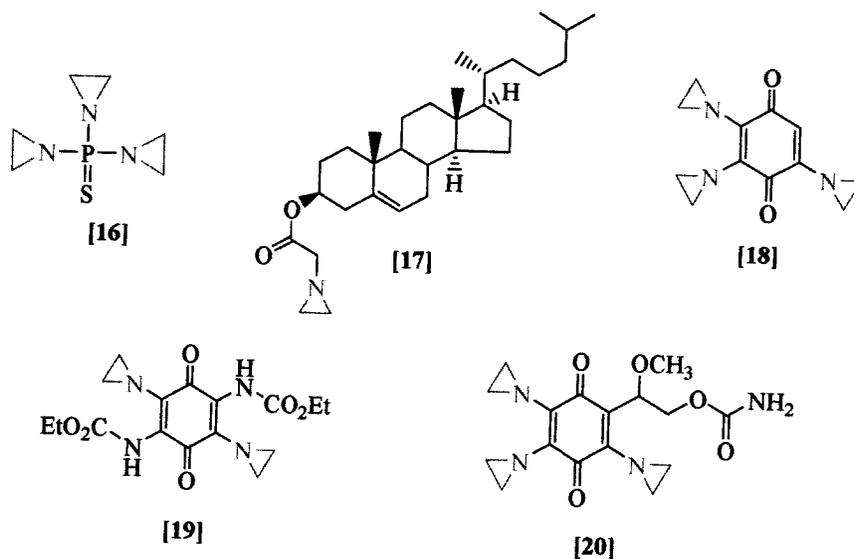
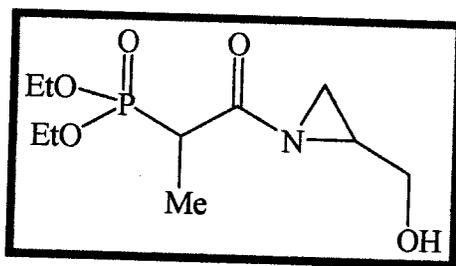


Figure (3) : Aziridines synthétiques.

D'autre part, la triaziquone [18], la diaziquone (AZQ) [19], la carboquone [20], qui sont des agents antitumoraux, associant des cycles aziridines à une quinone, sont évaluées aux essais cliniques contre une large gamme de tumeurs solides<sup>(46)</sup>. Cholestérol d'aziridine [17] présente une forte activité contre l'adénocarcinome mammaire<sup>(47)</sup>.

#### IV. Objectif et plan de travail :

Notre attention s'est portée sur la mise au point d'une synthèse courte et efficace, de la N-diéthylphosphonoaziridine de structure suivante :



## **Introduction générale**

---

Pour atteindre cet objectif, ce travail passe par la préparation d'un iminophosphorane provenant de l'acide 2-bromopropionique, cet intermédiaire est engagé sans aucune isolation, dans une réaction avec l'alcoolate du glycidol afin d'obtenir la N-diéthylphosphonoaziridine. De la synthèse de l'imino-phosphorane à la molécule cible, la réaction se déroule dans le même ballon.

Dans son ensemble, notre travail se subdivise de la manière suivante :

Un premier chapitre qui présente une vue générale, sur les différentes méthodes de préparation, des produits obtenus de chaque étape de notre synthèse.

Un deuxième chapitre traite le thème concerné, et enfin nous terminons par une conclusion, permettant de donner les éventuelles perspectives que ce travail ouvre.

### Références :

1. A. D.González, P.G.López, L.A.Herrera, J.L.Medina-Franco, A.G.Fierro, M.Candelaria, *Molecular Cancer*, **2008**, 7, 82.
2. L.V.Crowley, *An introduction to human disease: Pathology and Pathophysiology Correlations*, Jones & Bartlett Publishers, **2004**, p.232.
3. C.Avendaño, J.C.Menéendez, *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, Elsevier, **2008**, p.154.
4. LAROUSSE MEDICALE, **2000**, p.160.
5. W.G.Woods, R.N.Gao, J.J.Shuster, *N. Engl. J. Med*, **2002**, 346, 1041.
6. F.H. Schilling, C.Spix, F.Berthold, *N. Engl. J. Med*, **2007**, 346, 1047.
7. R.A.Weinberg, *The biology of cancer*, Garland Science, **2006**, p.27.
8. D.Hanahan, R.A.Weinberg, *Cell*, **2000**, 100,57.
9. B.Hoerni, *Les cancers de A à Z*, Frison-Roche, **2001**, p.12.
10. G.H.Malkmus, P.Shockey, S.D. Shockey, *the hallelujah diet: experience the optimal health you were meant to have*, Destiny Image Publishers, **2006**, p.62.
11. S.M.Cohen, L.B.Ellwein, *Science*, **1990**, 249, 503.
12. G.K.Klintworth, A.Garner, J.G.Heathcote, *Garner and Klintworth's Pathobiology of Ocular Disease*, Informa Health Care, **2008**, p.1166.
13. L.J.Casarett, C.D.Klaassen, J.Doull, *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, McGraw-Hill Professional, **2001**, p.324.
14. D.E.Brash, *Trends Genet*, **1997**, 13, 410.
15. J.S.Fang, R.D.Gillies, R.A.Gatenby, *Semin Cancer Biol*, **2008**, 18, 330.
16. R.Franco, O.Schoneveld, A.G.Georgakilas, M.I.Panayiotidis, *Cancer Letters*, **2008**, 6, 266.
17. T.L.Vincent, R.A.Gatenby, *Int.J.Oncol*, **2008**, 32, 729.
18. R.W.Ruddon, *Cancer biology*, Oxford University Press US, **2007**, p.28.
19. A.Oaknin, M.P.Barretina, *Clin Transl Oncol*, **2008**, 10, 804.
20. C.A.Braun, C.M.Anderson, *Pathophysiology: Functional Alterations in Human Health*, Lippincott Williams & Wilkins, **2006**, p.157
21. R.G.McKinnell, R.E.Parchment, A.O.Perantoni, G.Pierce, I.Damjanov, *The biological basis of cancer*, Cambridge University Press, **2006**, p.83.
22. F.Bunz, *Principles of Cancer Genetics*, Springer, **2008**, p.2.
23. A.Torkamani, G.Verkhivker, N.J.Schork, *Cancer Lett*, **2008**, 10, 1116.

24. R.Fodde, R.Smits, *Science*, **2002**, 298, 761.
25. Z.Raikov, E.Raikova, V.Ivanov, *Trakia Journal of Sciences*, **2005**, 3, 55.
26. A.Oaknin, M.P.Barretina, *Clin Transl Oncol*, **2008**, 10, 804.
27. S.B.Pattle, P.J.Farrell, *Expert Opin Biol Ther*, **2006**, 6, 1193.
28. A.P.Sucre, R.Vicik, M.Schultheis, T.Schimeister, H.Moll, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2006**, 50, 2439.
29. S.S.Murphree, A.Padwa, *Prog. Heterocyc Chem*, **2001**, 13, 52.
30. V.C.Vederas, *Can.J.Chem*, **2006**, 84, 1197.
31. J.Y.Goujon, D.Gueyrard, P.Compain, O.R.Martina, N.Asano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 1969.
32. Y.Nakao, M.Fujita, K.Warabi, S.Matsunaga, N.Fusetani, *J. Am. Chem. Soc*, **2000**, 122, 10462.
33. N.Schaschke, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2004**, 14, 855.
34. T.Hata, F.Koga, Y.Sano, K.Kanamori, A.Matsumae, R. Sugawara, T. Hoshi, T. Shima, S. Ito, S.Tomizawa, *J. Antibiot*, **1954**, 7,107.
35. J.W. Lown, C. Hanstock, *J. Am. Chem. Soc*, **1982**, 104, 3213.
36. M. Ohbayashi, H. Kamei, T. Miyaki, M. Konishi, H.Kawaguchi, S. Forenza, *J. Antibiot*, **1991**, 44, 403.
37. D.R. Schroeder, K.L.Colson, S.E.Klohr, N.Zein, D.R.Langley, M.S.Lee, J.A. Matson, T.W. Doyle, *J.Am. Chem. Soc*, **1994**, 116, 9351.
38. K.I. Harada, K. Tomita, K.Fujii, K. Masuda, Y.Mikami, K. Yazawa, H. Komaki, *J. Antibiot*, **2004**, 57,125.
39. L.Nilsson, G. Noori, R.Bergman, E.Kesler, O.Sterner, B.Wickberg, *Acta Chem.Scand*, **1983**, 37,929.
40. A.Vikram, H.Hamzehzarghani, A.C.Kushalappa, *Can. J. Plant Pathol*, **2005**, 27, 194.
41. J.Liu, W.Lai, G.Cai, Y.Lin, *Fujian Fenxi Ceshi*, **2002**, 11,1599.
42. T.Kurihara, M.Takase, *Tohoku Yakka Daigaku Kiyo*, **1957**, 4,149.
43. Par P.A.Pizzo, D.G.Poplack, *Principles and practice of pediatric oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, **2005**, p.299.
44. M. Mladenovic, T.Schirmeister, S.Thiel, W.Thiel et B.Engels, *Chem.Med. Chem*, **2007**, 2, 120.
45. D.E.Thurston, *Chemistry and pharmacology of Anticancer Durgs*, CRC Press, **2006**, p.56.

## **Introduction générale**

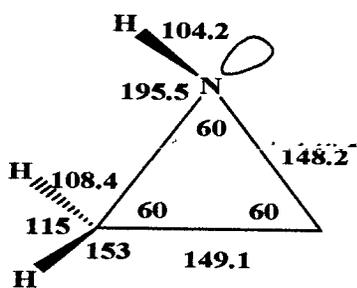
---

46. M.Naito, Y.Matsuba, S.Sato, H.Hirata, T.Tsuruo, *Clin.Cancer.Res*, **2002**, *8*, 582.
47. M.E. Wall, G.S.Abernethy, F.I.Carroll, D.J.Taylor, *J. Med. Chem*, **1969**, *12*, 810.

**I-Introduction :**

Les aziridines sont des hétérocycles à trois atomes comportant un atome d'azote et deux de carbone <sup>(1)</sup>. Elles sont dérivées de la molécule de base aziridine ; ces produits sont isolables et, dans certains cas, il est même possible de les distiller <sup>(2)</sup>.

La caractéristique primaire des aziridines est la contrainte géométrique provoquée par le cycle à trois membres. En effet, les atomes hybridés  $sp^3$  tendent à s'organiser dans une géométrie tétraédrique avec des angles de  $108^\circ$  mais, dans un cycle à trois, les angles entre les atomes diminuent à  $60^\circ$ , ce qui crée une grande tension angulaire et augmente l'énergie de ces molécules <sup>(3,4)</sup>, (Schéma 1) <sup>(5)</sup>.



[1]

(Schéma 1) : Structure de l'aziridine : (longueur de la liaison en pm, angles en degrés)

a. Classification générale :

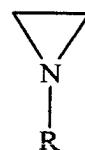
A partir du milieu des années 1960, les aziridines ont été partagées en deux groupes : les aziridines activées [2] et celles qui ne le sont pas [3]. Cette classification a été faite selon la substitution sur l'atome d'azote, (Schéma 2) <sup>(6)</sup>.



[2]

[activée]

G= COR, CO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R, SOR,  
PO(R)<sub>2</sub>, PO(OR)<sub>2</sub>



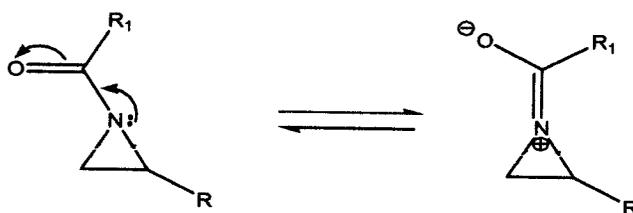
[3]

[non activée]

R= H, Alkyle, Aryle

(Schéma 2).

Les aziridines activées, sont celles qui portent un groupe attracteur sur l'azote. Dans ce type d'aziridines, il existe une faible résonance entre la paire d'électrons sur l'azote, et le C=O voisin (liaison amide 'déformée'), (Schéma 3) <sup>(6)</sup>.



(Schéma 3).

Les aziridines non-activées contiennent un azote basique, souvent porteur d'un groupe donneur ; et l'ouverture du cycle se fait seulement après protonation (quaternisation), ou après formation d'un adduit avec un acide de Lewis <sup>(7)</sup>.

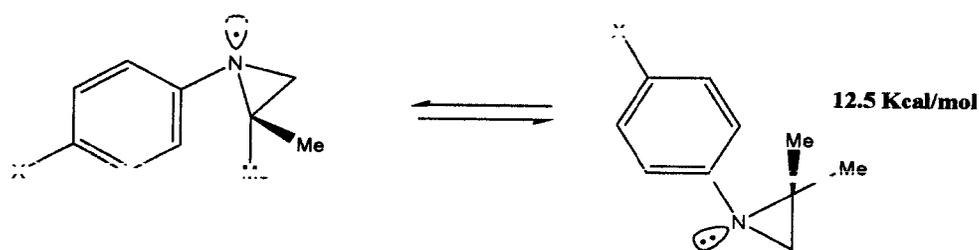
*b. Basicité des aziridines :*

Les aziridines substituées ou non sur l'azote, ont respectivement des propriétés comparables à celles des amines tertiaires ou secondaires. Le pka de l'aziridine est de 7.98<sup>(4)</sup>, ce qui correspond à une basicité plus faible que celle de la diméthylamine (pka=10,87) <sup>(8,9)</sup>, mais plus forte que celle de l'aniline (pka= 4.62) <sup>(5)</sup>.

La protonation de l'azote conduit à des sels d'aziridinium, ce qui fragilise le cycle <sup>(2)</sup>, augmente sa réactivité et conduit souvent à son ouverture. En présence d'un acide fort, l'aziridine peut exploser, car il y a d'abord formation de sels d'aziridinium, suivie de réactions en chaîne d'ouverture de cycle et de polymérisation<sup>(10)</sup>.

*c. Barrière d'inversion :*

L'incorporation d'un azote dans un cycle à trois éléments élève le niveau de la barrière énergétique d'inversion, du fait de la contrainte supplémentaire imposée à l'état de transition plan<sup>(11,12)</sup>. Pour la plupart des aziridines, la barrière du potentiel d'inversion pyramidale est de 12 kcal/mol. Bien que cela soit trop faible pour séparer les énantiomères, cela permet néanmoins, d'obtenir des spectres RMN distincts pour des aziridines stéréoisomères (Schéma 4) <sup>(13)</sup>.

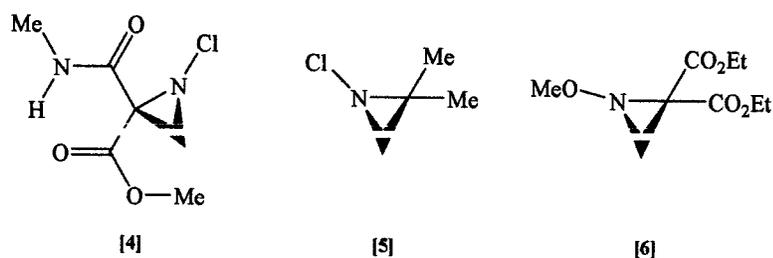


(Schéma 4).

Barrière de 12,5 kcal/mol pour X=OMe

Suivant X la barrière d'inversion varie de 30 à 50 kJ/mol<sup>(13)</sup>.

Certaines aziridines substituées donnent des énantiomères isolables, la majorité étant des *N*-chloro [4] et [5] ou des *N*-alkoxyaziridines [6] avec de fortes barrières d'inversion (Schéma 5)<sup>(14)</sup>.



(Schéma 5).

Ainsi, la (-)-(*E*)-1-chloro-2-méthoxycarbonyl-2-méthylcarbamoylaziridine [4] existe exclusivement sous la configuration(*E*)<sup>(6)</sup>.

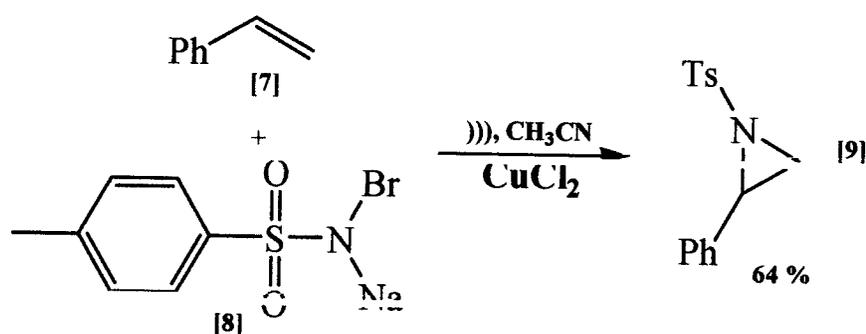
## II. Méthodes de synthèse des aziridines :

Malgré les nombreuses utilités synthétiques des aziridines, elles sont beaucoup moins utilisées que leurs homologues époxydes. Deux raisons expliquent cette différence. Le caractère basique de l'azote de l'aziridine rend plus labile cette dernière, puisque comme mentionné plus haut, la formation d'un ammonium active fortement l'aziridine aux attaques nucléophiles. Les aziridines doivent être conservées dans des conditions légèrement basiques pour améliorer leur stabilité. L'autre raison réside dans les méthodes d'accès aux aziridines, parmi lesquelles on peut citer :

### II.1. Aziridination d'oléfine sous ondes ultrasonores :

L'utilisation d'ultrasons pour promouvoir des processus chimiques, définit la sonochimie <sup>(15)</sup>. L'activation par les ultrasons est couramment utilisée dans divers domaines de la chimie <sup>(16)</sup>. En synthèse organique, de très nombreuses réactions ont ainsi été réalisées avec des rendements élevés, des temps de réaction réduits et sous des conditions plus douces que les conditions classiques <sup>(17)</sup>. Le transfert d'énergie ultrasonique, est intimement lié au phénomène de cavitation <sup>(18)</sup>, qui peut s'expliquer par des considérations thermiques, électriques ou par la théorie de l'état plasma <sup>(19)</sup>.

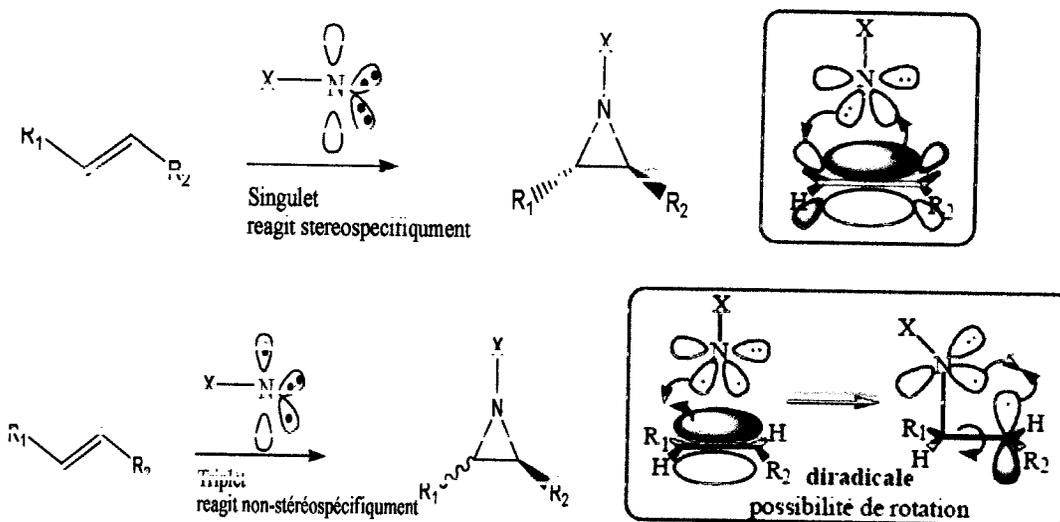
La première aziridination d'oléfines sous l'irradiation d'ultrasons a été annoncée en 2001. Le styrène [7] subit une aziridination sous ondes ultrasonores en présence de bromoamine-T [8] et  $\text{CuCl}_2$  (Schéma 6). Un bon rendement en aziridine [9] a été obtenu en 20 minutes et à température ambiante <sup>(20,15)</sup>.



(Schéma 6).

### II.2. Addition des nitrènes sur les alcènes:

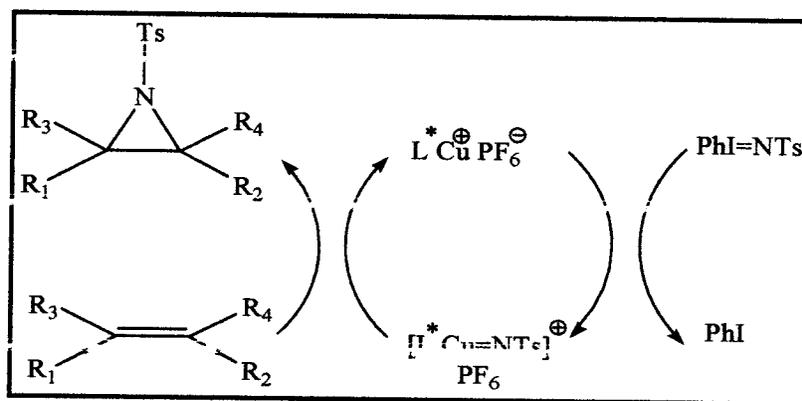
La synthèse des aziridines peut être réalisée par le recours à l'addition des nitrènes libres sur les alcènes ; cette addition est en général faiblement contrôlée sur le plan de sa stéréochimie, et des mélanges de *cis* et *trans*-aziridines sont obtenus (Schéma 7). Ce résultat s'explique sur la base de l'interconversion rapide entre les états singulet et triplet du nitrène <sup>(21,22)</sup>.



(Schéma 7).

Depuis les années 90, une attention particulière a été dirigée vers l'application de nitrènes stabilisés par un métal dans la synthèse des aziridines. Les premiers travaux sur cette méthode ont été réalisés par Evans et coll. <sup>(23)</sup>, Jacobsen et coll <sup>(24,25)</sup> ainsi que par Katsuki et coll. <sup>(26)</sup>, qui avaient utilisé les bis-oxazolines, les 1,2-diamines et les complexes salen.

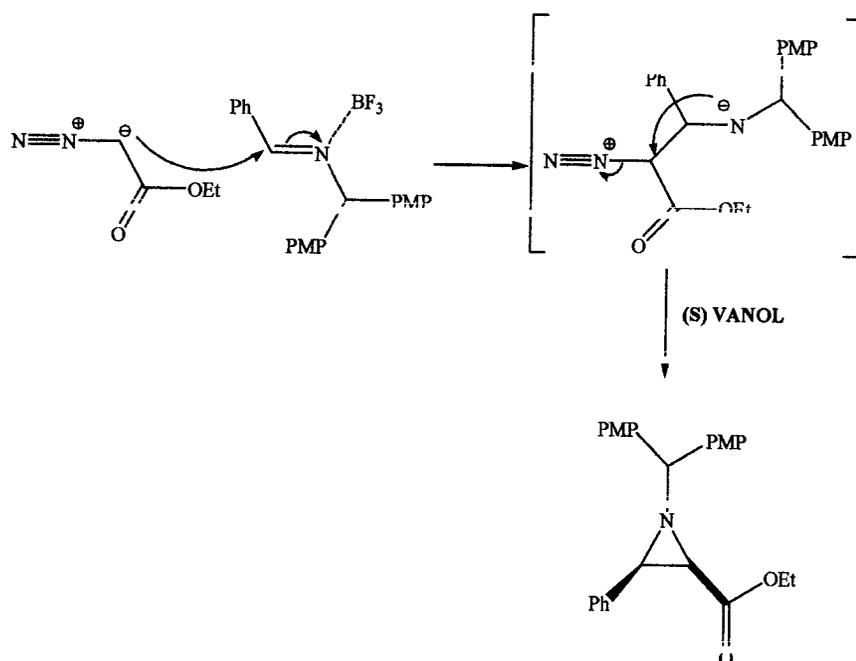
Evans a utilisé des ions métalliques de basse valence dans la catalyse de réactions d'aziridination d'alcènes avec  $\text{PhI}(\text{NTs})$  <sup>(27,28)</sup>. Les sels de cuivre (I) ou (II) ont été des catalyseurs très effectifs pour la préparation d'une grande variété d'aziridines racémiques, puis asymétriques <sup>(28,29)</sup>. Le tosylamide a été synthétisé par la méthode de Dauban<sup>(30)</sup>, qui permet de générer la source de nitrene  $\text{PhI}(\text{NTs})$  *in situ*. Ce dérivé se condense ensuite sur l'alcène, pour former l'aziridine correspondante (Schéma 8).



(Schéma 8).

II.3. A partir des imines :

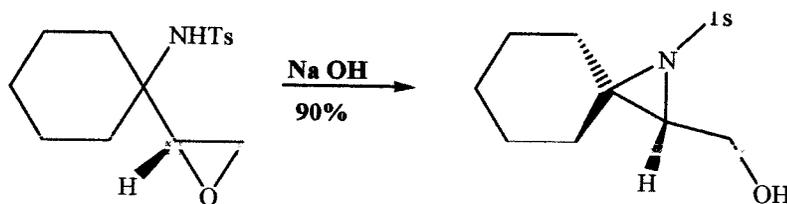
Les plus récents progrès dans la synthèse des aziridines, consistent en l'utilisation de ligands ou catalyseurs chiraux pour former des aziridines chirales. Une stratégie inverse à la formation d'un nitrène pour l'attaque sur un alcène a été optimisée en termes de stéréosélectivité par l'utilisation d'une fonctionnalité diazo en conjonction avec une imine <sup>(31)</sup>. L'utilisation d'un catalyseur binaphthol chiral, le VANOL, permet d'obtenir des aziridines chirales à partir des imines aromatiques, avec des excès énantiomériques entre 79 et 93% (Schéma 9) <sup>(32)</sup>.



(Schéma 9).

II.4. A partir des époxydes :

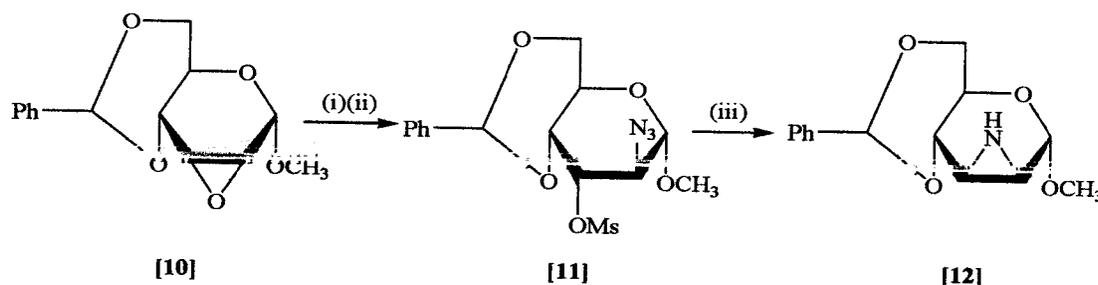
La transformation époxyde-aziridine représente une route très attractive dans la synthèse des aziridines chirales, particulièrement dans la chimie des époxy-alcools par application du réarrangement de Payne, qui peut être adapté à la synthèse d'aziridines (Schéma 10) <sup>(33,34)</sup>.



(Schéma 10).

II.5. A partir du pyranose :

Les précurseurs azido-sulfonates dans la série pyranose sont d'habitude préparés par le clivage des époxydes avec un azide minéral, suivi par une méthylation ou une tosylation. Cette approche a été utilisée pour la préparation, du méthyle 4,6-O-benzylidène-2,3-didéoxy-2,3-épimino- $\alpha$ -D-mannopyranoside [12], qui était obtenu en trois étapes à partir du pyranose [10]. Le processus réactionnel inclut l'azidolyse, la méthylation et la réduction par le Nickel de Raney (Schéma 11) (35,36)



(i)  $\text{NaN}_3, \text{NH}_4\text{Cl}$ ; (ii)  $\text{MsCl}$ , pyridine; (iii)  $\text{N}_2\text{H}_4$ , Raney Ni, MeOH, 83%  
(Schéma 11).

III- Estérification :

Pour effectuer des transformations chimiques satisfaisantes de substances organiques au cours d'une synthèse, il faut souvent bloquer une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule, afin d'éviter leur participation dans des réactions parasites indésirables.

III.1. Protection de la fonction acide :

Les acides carboxyliques sont généralement protégés sous forme d'esters<sup>(37)</sup>. L'estérification acido-catalysée des acides carboxyliques avec les alcools, est souvent appelée estérification de Fischer (Schéma 12) :

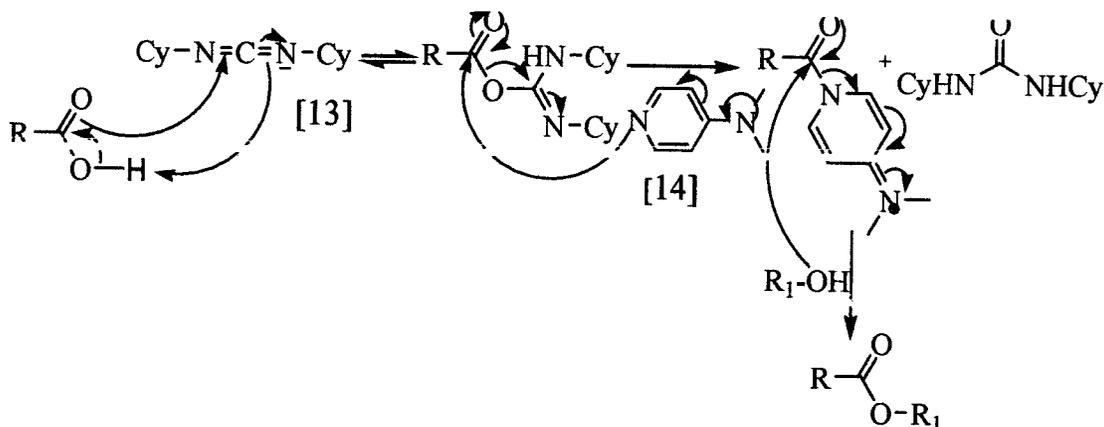


(Schéma 12).

Il s'agit d'un équilibre, et il existe deux techniques permettant de mener la réaction à son terme. L'une consiste à utiliser un large excès d'alcool, ce qui est faisable dans le cas des alcools simples et relativement peu coûteux<sup>(38)</sup>. La seconde méthode, consiste à faire avancer

la réaction par élimination irréversible de l'eau, en utilisant par exemple une distillation azéotropique<sup>(39)</sup>.

Lorsque les quantités d'acide sont très faibles, ou la réaction d'estérification classique est difficile, on prépare souvent les esters correspondants par une méthode qui fait intervenir le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) [13]<sup>(40)</sup>, et un réactif tel qu'une pyridine. La plus couramment utilisée est la 4-DMAP (*N*-diméthylaminopyridine) [14]. L'azote de cette pyridine étant plus nucléophile que l'oxygène, il se forme alors un intermédiaire plus réactif que l'acide de départ (Schéma 13)<sup>(41,42)</sup>.



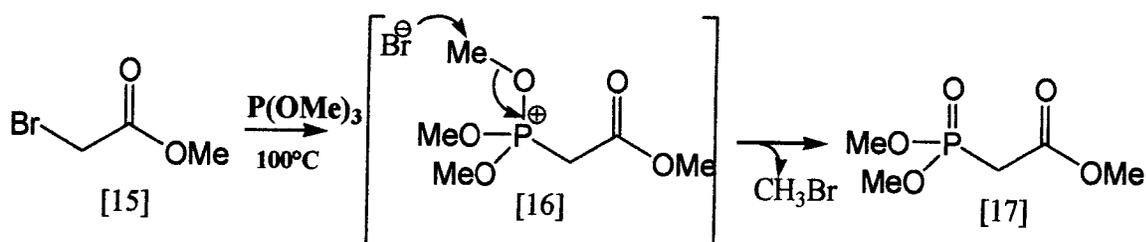
(Schéma 13).

### IV. Les phosphonates :

Les phosphonates sont des composés répandus dans beaucoup de systèmes biologiques. Les analogues phosphonates des phosphates naturels (phosphates glycosidiques, nucléotidiques, phospholipides, phosphates produits par la glycolyse) ont des propriétés chimiques et biologiques différentes, ce qui leur confère des applications biologiques et médicales assez diversifiées<sup>(43-45)</sup>. Dans ces composés, la liaison P-O est remplacée par une liaison P-C plus stable, ce qui empêche leur hydrolyse par les phosphatases<sup>(45)</sup>.

#### IV.1. Réaction d'Arbuzov :

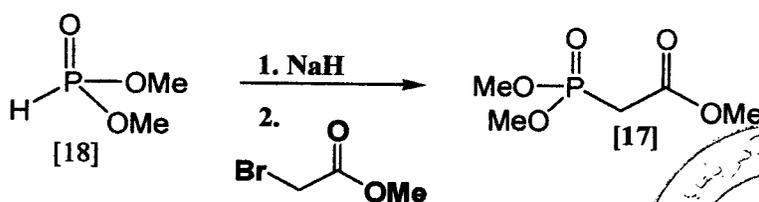
Pour avoir accès aux phosphonates, la réaction la plus communément mise en oeuvre est la réaction de Michaelis-Arbuzov<sup>(46)</sup>, mettant en jeu un trialkyle phosphite, et un halogénure d'alkyle [15]. La réaction procède en deux étapes : addition du phosphore sur l'électrophile [15], et formation du sel de phosphonium [16] qui subit, à reflux, une déalkylation, conduisant au phosphonate correspondant [17] (Schéma 14).



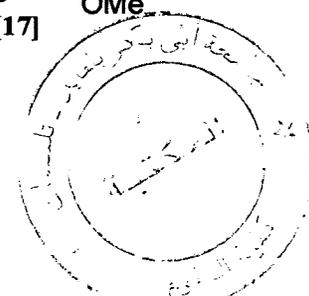
(Schéma 14).

IV.2. Réaction de Michaelis-Becker :

La méthode de Michaelis-Becker<sup>(47)</sup>, procède par substitution nucléophile avec l'anion du diméthylphosphite [18], souvent formé par traitement de l'oxyde de phosphite avec l'hydruide de sodium (Schéma 15).

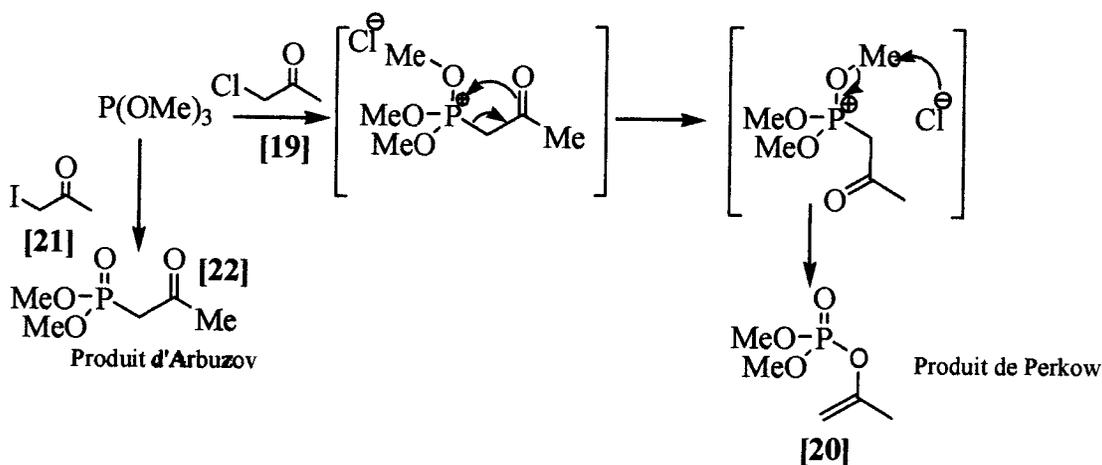


(Schéma 15).



IV.3. Utilisation d'α-halogénocétone : réaction de Perkow

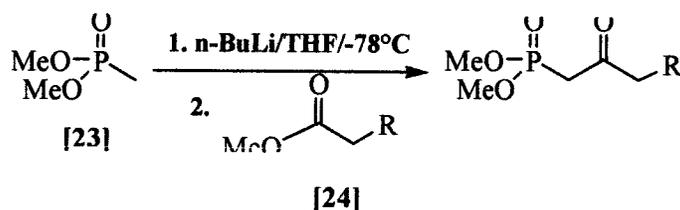
Le traitement de l'α-chloro-cétone [19] par le triméthyle phosphite conduit principalement à un réarrangement de Perkow<sup>(48)</sup>, qui fournit l'énolate de phosphore [20] correspondant. Cette réaction peut être évitée par l'utilisation de l'iodure [21], comme l'ont décrit Noyori et al.<sup>(49)</sup>, qui permet la formation du phosphonate [22] désiré (Schéma 16).



(Schéma 16).

### IV.4. Acylation d'anions alkylphosphonates :

La réaction la plus fréquemment utilisée pour la préparation de  $\beta$ -cétophosponates, est la condensation de Dieckmann, dans laquelle l'anion du méthylphosphonate [23] réagit avec un ester [24]. Malheureusement, la plupart du temps, ces conditions nécessitent l'emploi d'un excès de nucléophile, résultant souvent dans une seconde addition du nucléophile sur la cétone ainsi formée et l'obtention de l'alcool tertiaire correspondant <sup>(50)</sup> (Schéma 17).



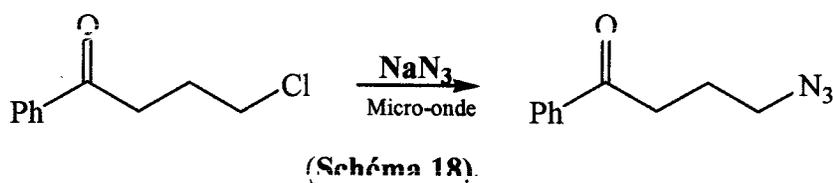
### V. Les azides :

La plupart des azides organiques sont explosifs, car ils sont thermiquement instables et se décomposent en libérant brutalement l'azote moléculaire. Cependant, mis à part ce comportement, les azotures sont couramment utilisés en synthèse, car ils sont stables vis-à-vis de l'oxygène, de l'eau ainsi que d'une multitude de conditions réactionnelles <sup>(51)</sup>.

#### V.1. Synthèse assisté par micro onde :

L'irradiation des milieux réactionnels par les micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée en synthèse organique <sup>(52)</sup>, car elle offre des réactions avec des rendements élevés, des temps de réaction réduits et une meilleure sélectivité comparée au chauffage conventionnel.

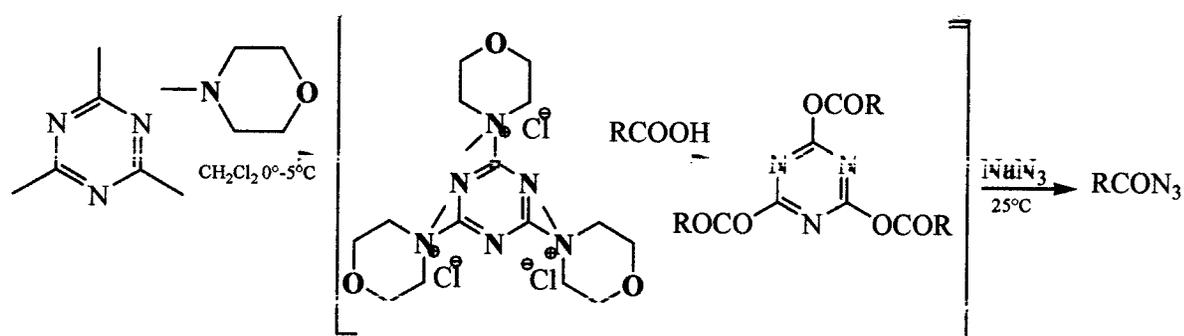
La  $\gamma$ -Chlorobutyrophénone a été synthétisée à partir de la halocétone correspondante, en présence de l'azoture de sodium dans le DMSO. Le mélange réactionnel est irradié avec les micro-ondes pendant 8min, pour aboutir à un rendement de 95% <sup>(53)</sup> (Schéma 18).



### V.2.A partir d'acide carboxylique :

Les acylazides connaissent une utilisation répandue, en tant qu'intermédiaires réactionnels en chimie organique <sup>(54)</sup>. Ils sont utiles pour la préparation de composés hétérocycliques via des réactions de cycloaddition <sup>(55)</sup>, d'amides par *N*-acylation et des isocyanates par le réarrangement thermique de Curtius. Les isocyanates, à leur tour, subissent une conversion facile pour engendrer des uréthanes, des urées et d'autres dérivés <sup>(56,57)</sup>.

L'utilisation du chlorure cyanurique, pour la conversion directe d'acides carboxyliques en acylazides, est réalisée en présence de l'azoture de sodium et de la *N*-méthylmorpholine<sup>(58)</sup>. Il est important de noter que le chlorure cyanurique constitue un réactif sûr et peu coûteux par rapport aux autres réactifs cités dans la littérature, et qui recourent à l'utilisation de substances dangereuses et onéreuses comme le triphosgène <sup>(59)</sup>, (Schéma 19).



(Schéma 19)

## VI. Les iminophosphoranes :

Il existe de nombreuses approches synthétiques envisageables pour accéder aux iminophosphoranes. Les deux principales méthodes sont la réaction de Staudinger et la réaction de Kirsanov. Dans la très grande majorité 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.

### VI.1.Méthode de Staudinger :

La méthode de Staudinger est l'approche la plus directe pour préparer les iminophosphoranes, et de loin la plus utilisée <sup>(60,61)</sup>. Cette méthode, dont les premiers éléments

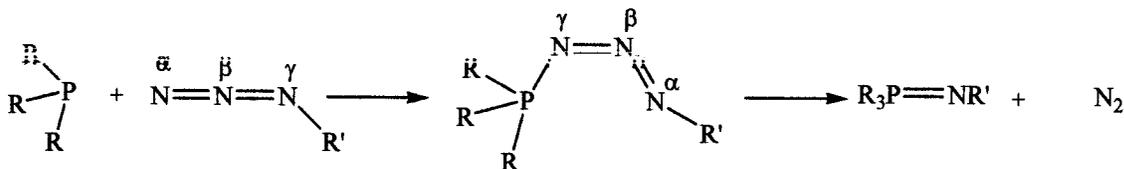
connus dans la littérature remontent à 1919, repose sur la condensation d'un azide et d'une phosphine <sup>(62)</sup>, (Schéma 20).



(Schéma 20).

Elle est extrêmement efficace et n'est limitée que par la nature de l'azide. De plus, elle présente l'avantage d'être « propre », puisque le seul sous produit de la réaction est le diazote gazeux qui se dégage du milieu réactionnel. Cependant, elle souffre d'un inconvénient majeur lié à l'utilisation des azides, qui peuvent devenir explosifs en cas de mauvaise manipulation.

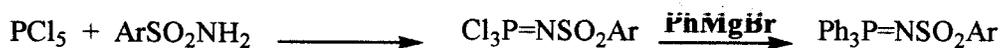
La première étape de la réaction de Staudinger, repose sur une attaque nucléophile de l'azote terminal  $N_\gamma$ , conduisant à un phosphazide linéaire, non détectable en général. Ce dernier se dissocie en diazote et iminophosphorane, via un état de transition à quatre centres <sup>(63)</sup> (Schéma 21).



(Schéma 21).

## VI.2. Méthode de Kirsanov :

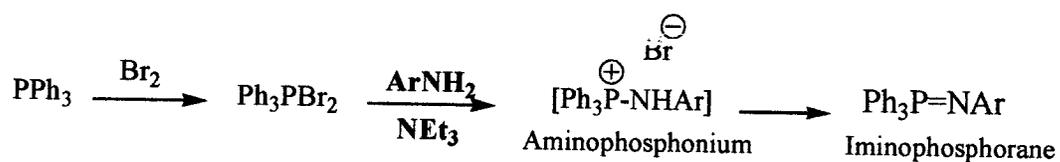
Le principe de base de cette réaction a été découvert par Kirsanov en 1950, à la suite du mélange du pentachlorure de phosphore et du phénylsulfonamide <sup>(64-67)</sup>. Le *N*-phénylsulfonylimino-P, P, P-trichlorophosphorane obtenu, a été converti en *N*-phénylsulfonylimino-P, P, P-triphénylphosphorane, par action du bromure de phénylmagnésium (Schéma 22).



(Schéma 22).

## Chapitre I: Données bibliographiques

La version moderne de cette réaction est due à Horner et Oedigr, qui ont adapté la réaction aux phosphines tertiaires, bien plus commodes à manipuler que le pentachlorure de phosphore <sup>(68)</sup>. Ils ont montré que la bromation d'une phosphine, suivie du piégeage de produit bromé avec diverses amines aromatiques en présence de deux équivalents de triéthylamine, permettaient d'obtenir les N-aryliminophosphoranes correspondants avec d'excellents rendements (Schéma 23).



(Schéma 23).

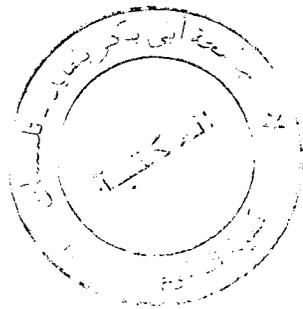
### Références:

1. A.Dureault, I.T.ranschepain, J.C.Depezay, *J.Org.Chem*, **1989**, *54*, 5324.
2. J.Sweeney, *Chem.soc.rev*, **2002**, *3*,247.
3. J.M.Concellon, F.Riego, *Journal of organic chemistry*, **2003**, *68*, 6407.
4. R.K.Bansal, *Heterocyclic Chemistry*, New Age International, **1999**, p.10.
5. A.Speicher, S.Hauptmann, H.Suschitzky, J.Suschitzky, *The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications*, Wiley-VCH, **2003**, p.28.
6. G. E. Ham, *J.Org.Chem*, **1964**, *29*, 3052.
7. F.A.Davids, H.Liu, P.Zhou, T.Fang, G.V.Reddy, Y.Zhang, *J.Org.Chem*, **1999**, *64*, 7559.
8. J.Clayden, S.Warren, N.Greeves, P.Wothers, *Chimie organique*, De Boeck Université, **2002**, p.1124.
9. S.A. Lawrence, *Amines: synthesis, properties and applications*, Cambridge University Press, **2004**, p.123.
10. W. L. F. Armarego, Christina Li Lin Chai, *Purification of laboratory chemicals*, Butterworth-Heinemann, **2003**, p.117.
11. J.C.TAI, N.L.Allinger, *J.Amer.Chem.Soc.*, **1976**, *98*, 7928
12. F.Momicchioli, L.Baraldi, M.C.Bruni, *Chem.Phys*, **1982**, *70*, 161
13. J.D.Andose, J.M.Lehn, K.Mislow, J.Wagner, *J.Am.Chem.Soc*, **1970**, *92*, 4050.
14. (a) S.J.Brois, *J.Am.Chem.Soc*, **1968**, *90*, 506.  
(b) S.J.Brois, *J.Am.Chem.Soc*, **1970**, *92*, 1079.  
(c) V.F.Rudchenko, O.A.D'yachenko, A.B.Zolotoi, L.O.Atovmyan, I.I.Chervin, R.G.Kostyanovsky, *Tetrahedron lett*, **1982**, *38*, 961
15. R.Cella, H.A.Stefani, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2619.
16. (a) S.Koda, M.Miyamoto, M.Toma, T.Matsuoka, M.Maebayashi, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2009**, *16*, 655.  
(b) D.Li, C.Mub, S.Cai, W.Lin, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2009**, *16*, 605.  
(c) F.Dang, N.Enomoto, J.Hojo, K.Enpuku, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2009**, *16*, 649.  
(d) R.Chanda, N.H.Inceb, P.R.Gogatec, D.H.Bremnera, *Separation and Purification Technology*, **2009**, *67*, 103.
17. J.T.Li, X.T.Meng, Xin-Li Zhai, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2009**, *16*, 590.
18. H.Ghodbane, O.Hamdaoui, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2009**, *16*, 593.
19. K.Bougrin, A.Loupy, A.Petit, R.Benhida, J.L.Fourrey, B.Daou, M.Soufiaoui, *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 4875.

- 20 B.M.Chanda, R.Vyas, A.V.Bedekar, *J.Org.Chem*, **2001**, 66, 30.
21. A. Mishra, S.N.Rice, W.Lwowski, *J.Org.Chem*, **1968**, 33, 481.
22. A.K.Yudin, *Aziridines and epoxides in organic synthesis*, Wiley-VCH, **2006**, p.120.
23. D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, *J.Am.Chem.Soc*, **1994**, 116, 2742.
24. R.W.Quan, Z.Li, E.N.Jacobsen, *J.Am.Chem.Soc*, **1993**, 114, 8156.
25. Z.Li, R.W.Quan, E.N.Jacobsen, *J.Am.Chem.Soc*, **1995**, 117, 5889.
26. H.Nishikori, T.Katsuki, *Tetrahedron Lett*, **1996**, 37, 9245.
27. D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, *J.Org.Chem*, **1991**, 56, 6744.
28. D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, B.A.Anderson, D.M.Barnes, *J.Am.Chem.Soc*, **1993**, 115, 5328.
29. Z.Li, K.R.Conser, E.N.Jacobsen, *J.Am.Chem.Soc*, **1993**, 115, 5326.
30. P.Dauban, L.Saniere, A.Tarrade, R.H.Dodd, *J.Am.Chem.Soc*, **2001**, 123, 7707.
31. R.Bartnik, G.Mloston, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2569.
32. Z.Lu, Y.Zhang, W.D.Wulff, *Journal of the American chemical society*, **2007**, 129, 7185.
33. G.B. Payne, *J. Org. Chem*, **1962**, 27, 3819.
34. J. Moulines, P.Charpentier, J.P.Bats, A.Nuhrich, A.M.Iamidey, *Tetrahedron Lett*, **1992**, 33, 487.
35. J.S.kora, J.Karban, I.Cisarova, S.Hilgard, *Carbohydrate Research*, **2008**, 343, 2789.
36. D.Horton, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Academic Press, **2006**, p.30.
37. M.Mikolajczyk, P.Balczewski, *Synthesis*, **1987**, 10, 659.
38. J.Otera, *Esterification: methods, reactions, and applications*, Wiley-VCH, **2003**, p.2.
39. R.Milcent, *Chimie organique : stéréochimie, entités réactives et réactions*, EDP Sciences Editions, **2007**, p.329.
40. H.Ulrich, *Chemistry and Technology of carbodiimides*, John Wiley and Sons, **2007**, p.113.
41. A.Hassner, V.Alexanian, *Tetrahedron Letters*, **1978**, 46, 4475.
42. N.Rabasso, *Chimie organique: Généralités, études des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques*, De Boeck Université, **2006**, p.230.
43. R.Engel, *Chem.Rev*, **1977**, 77, 349.
44. G.M.Blackburn, *Chem.Ind*, **1981**, p.134.
45. D.F.Wiemer, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 16609.
46. A.K.Bhattacharya, G.Thyagarajan, *Chem. Rev*, **1981**, 81, 415.

47. K.H.Worms, M.S.Dunker, *Organic Phosphorous Compounds*, **1976**, 7, 27.
48. G.B.Borowitz, I.J.Borowitz, *Handbook of Organophosphorous Chem*, Engel Dekker, **1992**, p.115.
49. M.Kitamura, M.Tokunga, R.Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 2931.
50. P.Sampson, V.Roussi, G.Drtina, *J. Org. Chem*, **1986**, 51, 2525.
51. S.Bräse, C.Gil, K.Knepper, V.Zimmerman, *Angew.Chem.Int.*, **2005**, 44, 5188.
52. (a) U.R.Pillai, F.S.Demessie, R.S.Varma, *J. Mat. Chem*, **2002**, 12, 3199.  
(b) L.Perreux, A.Loupy, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9199.  
(c) R.S.Varma, *Pure Appl. Chem*, **2001**, 73, 193.  
(d) P.Lidstrom, J.Tierney, B.Wathey, J.Westman, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225.  
(e) A.D.Ortiz, A.Hoz, F.Langa, *Green.Chem*, **2000**, 2, 165.
53. P.N.D.Singh, S.Muthukrishnan, R.S.Murthy, R.F.Klima, S.M.Mandel, M.Hawk, N.Yarbrough, A.D.Gudmundsdo, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 9169.
54. (a) S.Patai, *The Chemistry of the Azido Group*, Chichester Interscience; New York; **1971**, p.397.  
(b) W.I.owski, F.F.V.Scriven, F.I.Orlando, *Azides Nitrenes*, Academic, **1984**, p.205.  
(c) H.W.Moore, D.M.Goldish, Wiley Chichester, **1983**, 1, 321.
55. A.R. Katritzky, K.Widyan, K.Kirichenko, *J.Org.Chem*, **2007**, 72, 5802.
56. P.I.aszlo, F.Polla, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3701.
57. C.Grundmann, *Methode .Org. Chem*, **1965**, 10, 777.
58. V.K.Gumaste, B.M.Bhawal, A.R.Deshmukh, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1345.
59. P.M.Fresneda, M.Castaneda, M.A.Sanz, P.Molina, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1655.
60. H.Staudinger, J.Meyer, *Helv. Chim. Acta*, **1919**, 2, 635.
61. Y.G.Gololobov, I.N.Zhmurova, L.F.Kasukhin, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 437.
62. Y.G.Gololobov, I.F.Kasukhin, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 1353.
63. H.Bock, M.Schnolle, *Angew.Chem. Int. Ed.*, **1968**, 7, 636.
64. A.V.Kirsanov, *Isv. Akad. Nauk. SSSR* **1950**, 426.
65. I.N.Zhmurova, A.V.Kirsanov, *J.Gen.Chem.USSR*, **1961**, 31, 3440.
66. I.N.Zhmurova, A.V.Kirsanov, *J.Gen.Chem.USSR*, **1962**, 32, 2540.
67. I.N.Zhmurova, A.V.Kirsanov, *J.Gen.Chem.USSR*, **1963**, 33, 1004.
68. I.Horner, H.Oediger, *Annalen Der Chemie-Justus Liebig*, **1959**, 627, 142.

# Chapitre II : Thématique



- **Introduction :**

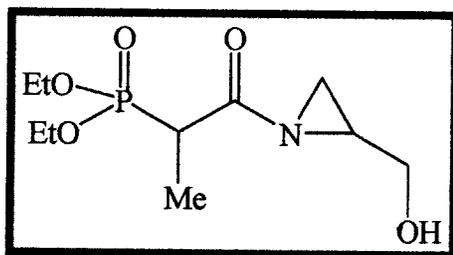
L'avancement des produits tels que, la diaziquone (AZQ) <sup>(1)</sup>, la Triaziquone <sup>(2)</sup> dans différents essais cliniques, et l'existence d'un nombre élevé de médicaments associant un motif aziridine <sup>(3)</sup>, laissent présumer un grand avenir à cette famille d'agent alkylant dans la recherche pharmaceutique. Le point commun de ces produits, est ce cycle hétérocyclique relativement simple, mais qui permet une grande variété d'activité biologique.

L'intérêt biologique et la grande diversité structurale des aziridines, en font une cible de choix pour notre recherche, après les résultats déjà obtenus dans notre laboratoire <sup>(4)</sup>.

**I. Présentation du projet de synthèse :**

**I.1. Objectif :**

L'objectif de ce travail est une contribution à la chimie des aziridines, par la synthèse d'une molécule inédite, non encore rencontrée dans la littérature, il s'agit de la «*N-diéthylphosphonopropionyl-2-hydroxyméthylaziridine*» (schéma1). Pour arriver à ce résultat, nous avons conçu une stratégie originale et efficace, qui repose sur deux étapes clés : la formation de l'azide et l'imino-phosphorane, ainsi que la réaction d'Arbuzov qui permet l'association du motif phosphoré.



(Schéma 1).

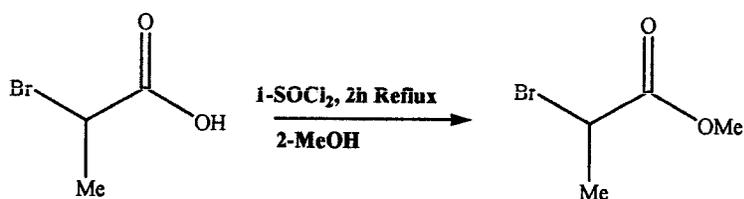
L'imino-phosphorane est obtenu à partir de l'acylazide ; cet intermédiaire est engagé, sans aucune isolation, dans une réaction avec l'alcoolate du glycidol racémique pour aboutir à la *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridine. De la synthèse de l'imino-phosphorane à la molécule cible, la réaction se déroule dans le même ballon.

**II. Approche synthétique:**

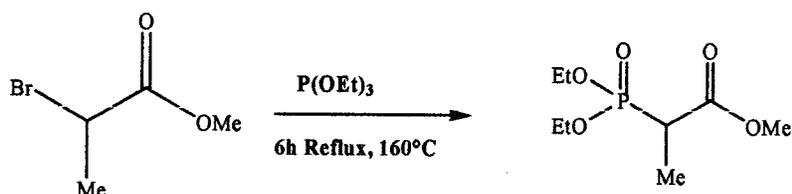
Une approche synthétique a été développée au sein de l'équipe de synthèse organique et analyses <sup>(4)</sup>. Nos travaux rejoignent ces travaux antérieurs, puisqu'ils s'appuient sur une approche commune : obtenir des synthons clés en peu d'étapes, puis arriver au produit

cible en n'ayant besoin que des purifications nécessaires, avec très peu de solvants. L'ensemble de notre processus se décrit de la manière suivante :

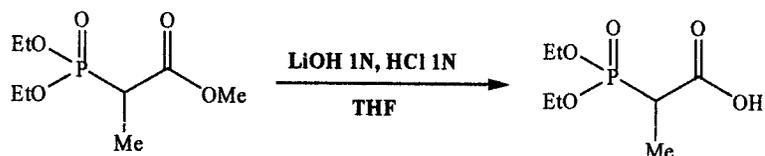
- Protection de la fonction acide carboxylique.



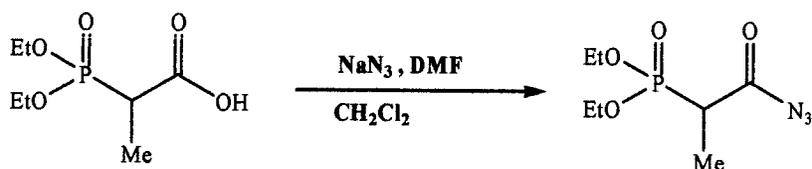
- Synthèse du phosphonate.



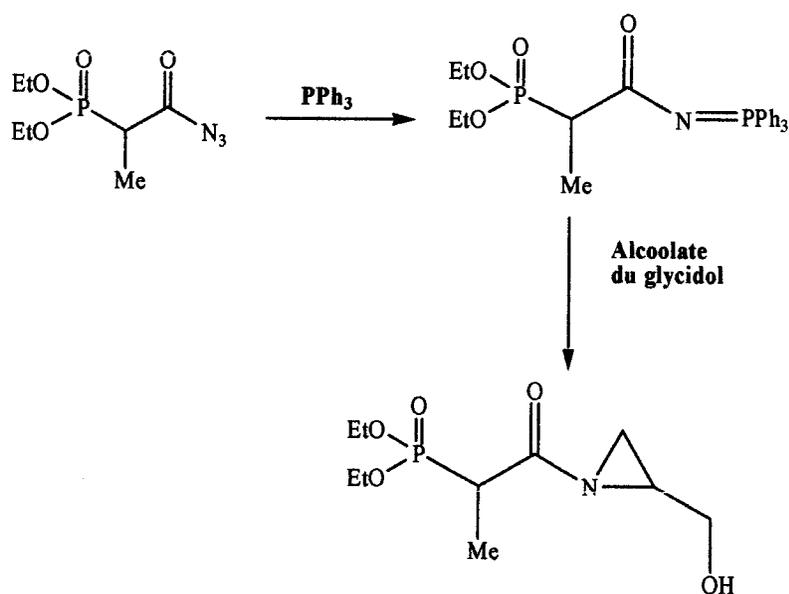
- Hydrolyse.



- Synthèse du *N*-acylazide.



- Synthèse de l'aziridine.



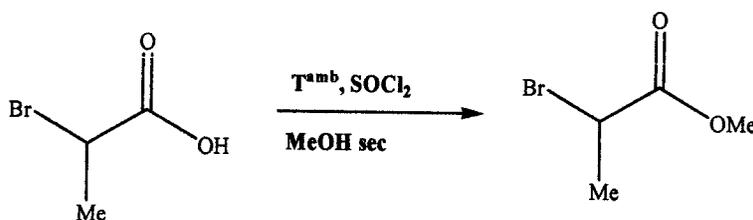
### II.1.Synthèse du 2-bromopropionate de méthyle :

La première étape de notre schéma réactionnel consiste à estérifier le réactif de base, en l'occurrence, l'acide 2-bromopropionique, sous forme d'ester méthylique. Cette exigence, est justifiée pour la réussite de la réaction d'Arbuzov ultérieure, qui nécessite des conditions anhydres. Or, la fonction acide carboxylique, fortement polaire et protique, est souvent associée à une hydratation de la substance qui la porte. Cela peut devenir gênant par la suite, lors des opérations d'extraction, car le produit peut, soit former une émulsion avec la phase aqueuse, soit être fortement soluble dans l'eau. Cela aurait pour conséquence des extractions difficiles, une consommation élevée de solvants pour qu'elles soient efficaces, ou encore un séchage difficile du produit de la réaction.

En revanche, avec l'ester, on élimine tous ces inconvénients. On obtient un produit plus facile à isoler (par extraction), à purifier (par distillation) car plus volatile, cette dernière propriété le rend également facilement analysable par CPG.

Pour cela, deux méthodes d'estérification ont été retenues, la première consiste à préparer un chlorure d'acide, en utilisant le chlorure de thionyle, que nous additionnons goutte à goutte sur l'acide 2-bromopropionique, à température ambiante, suivi d'un reflux de 2h sous agitation continue, puis on ajoute un excès de méthanol sec à froid (Méthode A).

La seconde stratégie consiste à introduire le chlorure de thionyle, en quantité catalytique, dans une solution contenant l'acide en large excès de méthanol sec; cette réaction dure 24h à température ambiante (Méthode B).



(Schéma 2).

Le produit obtenu après extraction, lavages, évaporation des solvants et distillation finale, a été isolé sous forme d'un liquide incolore avec un rendement de 79,2% pour la méthode A et de 33,45% pour la méthode B.

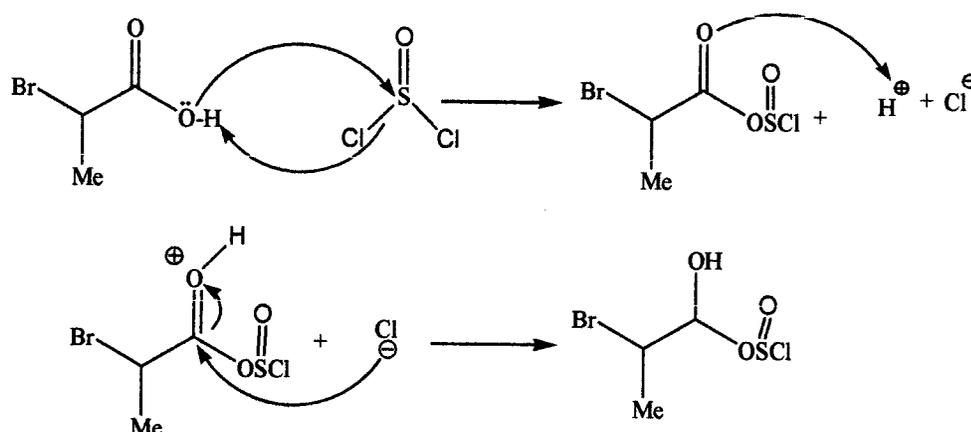
II.1.1. Mécanisme de la formation du 2-bromopropionate de méthyle :

La méthode traditionnelle de transformation des acides carboxyliques en agent acylants capables de convertir des alcools en esters est réalisée par la formation d'un chlorure d'acyle<sup>(5,6)</sup>.

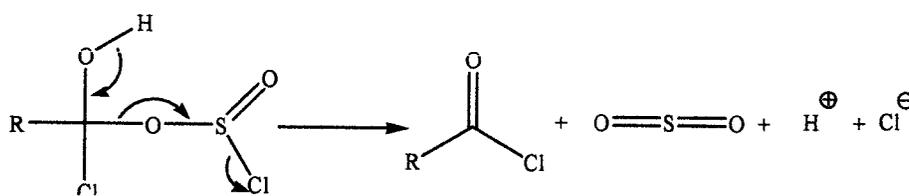
La transformation de l'acide 2-bromopropionique en chlorure propanoyle, fait appel à l'utilisation du chlorure de thionyle,  $\text{SOCl}_2$ , dans le but de convertir l'hydroxyle de l'acide en un bon groupe partant. Au cours de la réaction, du dioxyde de soufre ( $\text{SO}_2$ ) est libéré, ce qui oriente la réaction vers la formation du produit. Le méthanol est ensuite ajouté lentement et à froid au milieu réactionnel.

L'addition suivie d'élimination par catalyse acide se déroule comme suit :

• **Etape 1 : addition**



• **Etape 2 : Elimination**



(Schéma 3).

II.2. Synthèse du diéthylphosphonopropionate de méthyle :

L'introduction du phosphore dans notre substrat est réalisée selon la réaction de Michaelis-Arbuzov<sup>(7)</sup>, ce qui permet d'obtenir le diéthylphosphonopropionate de méthyle. La

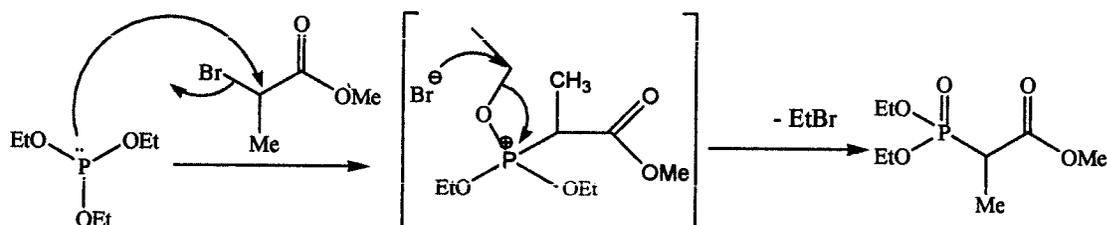
réaction s'effectue par addition du triéthylphosphite sur le 2-bromopropionate de méthyle à 110°C, en absence de solvant, puis en maintenant la température à 160°C pendant 6h.

En effet, la réaction avec le triéthylphosphite libère le bromure d'éthyle qui peut entrer en compétition avec le 2-bromopropionate de méthyle pour réagir avec le triéthylphosphite. Il est donc recommandé de mener la réaction à température élevée, avec le montage ouvert à l'atmosphère pour permettre au produit secondaire volatil de s'échapper.

Par ailleurs, la réaction étant exothermique, tout refroidissement brutal doit être évité afin de supprimer les réactions parasites.

### II.2.1 Mécanisme de la formation du diéthylphosphonopropionate de méthyle :

La réaction procède en deux étapes : substitution de l'halogénure par le phosphore nucléophile, et formation du sel phosphonium qui subit à reflux, une déalkylation, conduisant au diéthylphosphonopropionate de méthyle.



(Schéma 4).

Afin de trouver les meilleures conditions opératoires à la réalisation de la réaction d'Arbuzov, la manipulation a été reconduite trois fois. La première a été portée à une température de 150°C pendant cinq heures, après avoir au préalable chauffé le mélange réactionnel pendant trois heures à la même température. Au cours de cette réaction, il s'est formé des mélanges de produits, comme a été illustré dans les chromatogrammes de la CPG.

La seconde, a duré 6h à une température se situant entre 140-150°C, alors que la troisième a été maintenue à 160°C pendant 6h. Le produit de réaction était également constitué de mélanges comme dans le premier cas.

Après purification, le produit a été obtenu par distillation sous vide (12mmHg) sous forme d'une huile incolore, débarrassé de traces de triéthylphosphite. Les rendements des différents essais effectués, sont regroupés dans le tableau suivant :

Essais	Conditions et durée	Rendements
<b>Essai 1</b>	T = 150°C, 8h	90,2%
<b>Essai 2</b>	T = 140-150°C, 6h	79,1%
<b>Essai 3</b>	T = 160°C, 6h	94,9%

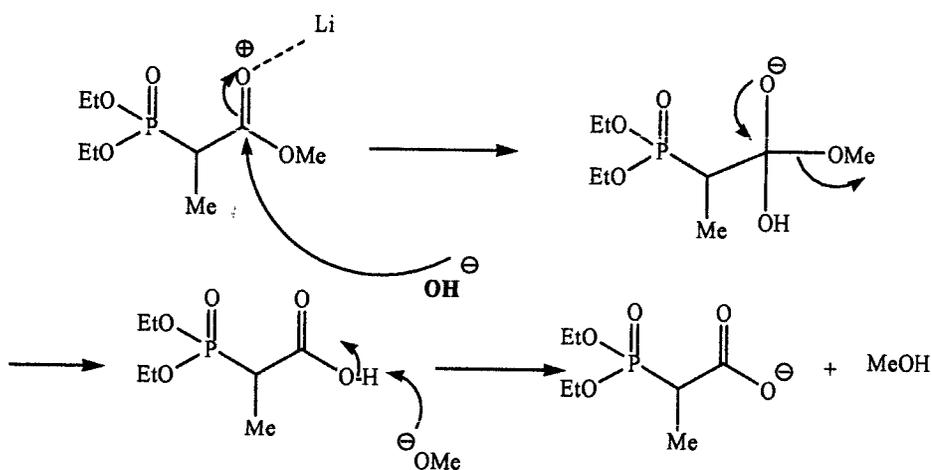
• Discussion :

Il est bien clair, que la modification des conditions opératoires, influence considérablement le rendement ; cependant le meilleur rendement a été obtenu en maintenant la réaction à une température stable pendant les 6h, ce qui limite la formation de produits secondaires.

**II.3. Synthèse de l'acide diéthylphosphonopropionique :**

L'ester méthylique est simplement utilisé comme groupe protecteur temporaire de la fonction carboxyle. La synthèse d'azide qui suit nécessite la libération de la fonction C-terminale. Par conséquent, nous avons effectué une hydrolyse de l'ester en présence de LiOH, en utilisant le THF comme solvant. Puis, après acidification avec une solution HCl 1N, et en saturant la phase aqueuse avec une solution aqueuse de NaCl, nous avons récupéré le produit de réaction. Ce dernier était partiellement soluble en phase aqueuse, ce qui nous a obligés à procéder à une extraction en continue.

*II.3.1. Mécanisme de la formation du diéthylphosphonopropionate de méthyle :*



(Schéma 5).

Ainsi, la déprotection de l'ester méthylique s'est déroulée dans des conditions aqueuses basiques, et l'acide est libéré sous forme d'une huile jaune visqueuse. Les rendements des différents essais effectués, sont regroupés dans le tableau suivant :

Procédés	Conditions	Rendements
<b>Procédé A</b>	T <sup>amb</sup> , une journée	81,1%
<b>Procédé B</b>	T <sup>amb</sup> , trois jours	73,6%

- Discussion :

D'après les résultats obtenus, le rendement de la réaction d'hydrolyse de la fonction ester, dans les mêmes conditions alcalines, conduit au même produit, avec des rendements différents. Par conséquent, la durée optimale pour la conduite de cette réaction doit être limitée à une journée, car son dépassement fait chuter les rendements, ce qui implique sans doute l'apparition de réactions parasites indésirables. Nous n'avons pas pu identifier les produits secondaires formés dans ce cas précis.

### II.4. Synthèse du N-acylazide :

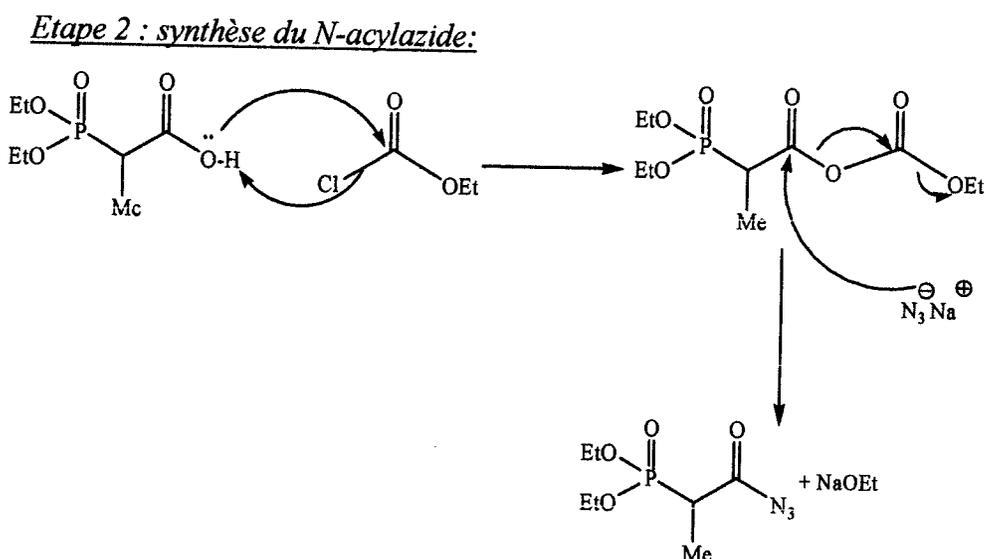
#### II.4.1. Synthèse via l'anhydride :

La synthèse de l'acylazide à partir de l'acide diéthylphosphonopropionique se déroule en deux étapes. La première consiste à préparer l'anhydride correspondant, par traitement de l'acide carboxylique avec le chloroformiate d'éthyle dans le dichlorométhane sec en présence de la triéthylamine sèche, et le tout est agité pendant deux heures à 0°C. Ensuite, on ajoute du DMF sec, suivi de l'azoture de sodium au mélange ; le tout est porté à 48°C dans un bain d'huile pendant deux jours.

#### 1. Mécanisme de formation du N-acylazide :

##### Etape 1 : activation in situ de l'acide diéthylphosphonopropionique :

L'acylation de l'acide diéthylphosphonopropionique avec le chloroformiate d'éthyle a pour but de donner l'anhydride mixte. La triéthylamine présente dans le milieu piège le HCl libéré. En effet, l'acide se condense sur le chloroformiate pour conduire à un anhydride mixte (RCO-O-CO<sub>2</sub>Et), et l'azoture de sodium effectue une substitution par addition-élimination pour conduire à l'azide.



(Schéma 6).

- Discussion :

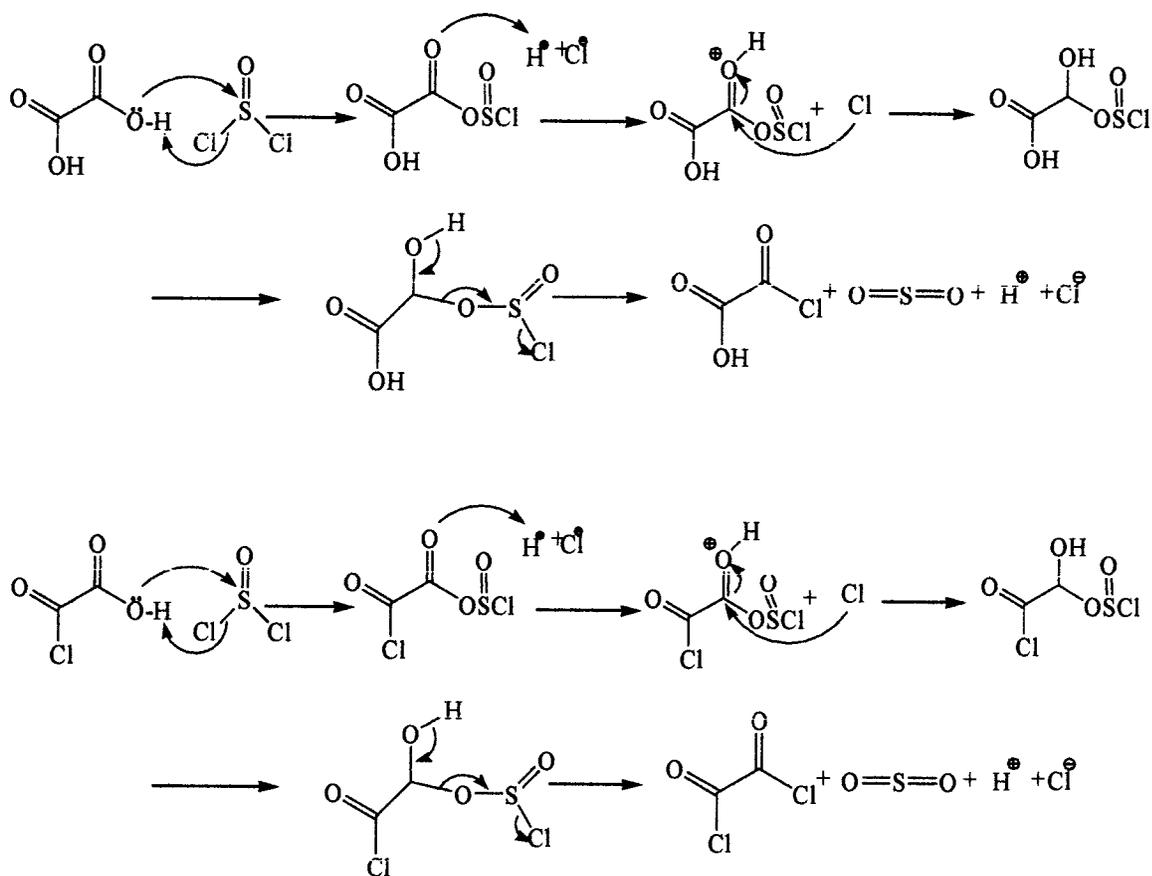
Nous n'avons pas abouti au produit désiré par cette méthode, car en examinant le spectre infrarouge, nous n'avons pas observé la bande caractéristique de la fonction azide qui se situe dans l'intervalle 2100-2270  $\text{cm}^{-1}$ . L'échec de ce processus peut trouver son explication dans ce que disent certains auteurs sur les anhydrides d'acides<sup>(8)</sup>. En effet, les anhydrides d'acides ne peuvent pas transférer plus de 50% de l'acide carboxylique d'origine sur un nucléophile. Les autres 50% sont libérés, selon le pH, sous forme d'acide carboxylique ou d'ion carboxylate et sont ainsi perdus pour l'acylation. C'est donc une réaction coûteuse en réactif de départ pour peu que l'on utilise un anhydride d'acide d'accès difficile.

#### II.4.2. Synthèse via le chlorure d'acyle:

##### 1. Synthèse du chlorure d'oxalyle :

Avant la synthèse de l'acylazide, nous avons d'abord procédé à la synthèse du chlorure d'oxalyle. Pour cela, on mélange un large excès de chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$ , sur l'acide d'oxalique anhydre, et le tout est porté à reflux pendant 11h. En fin de réaction, le chlorure d'oxalyle est récupéré par distillation à une température de 61°C, avec un rendement de 93.51%.

a. Mécanisme de la formation du chlorure d'oxalyle :



(Schéma 7).

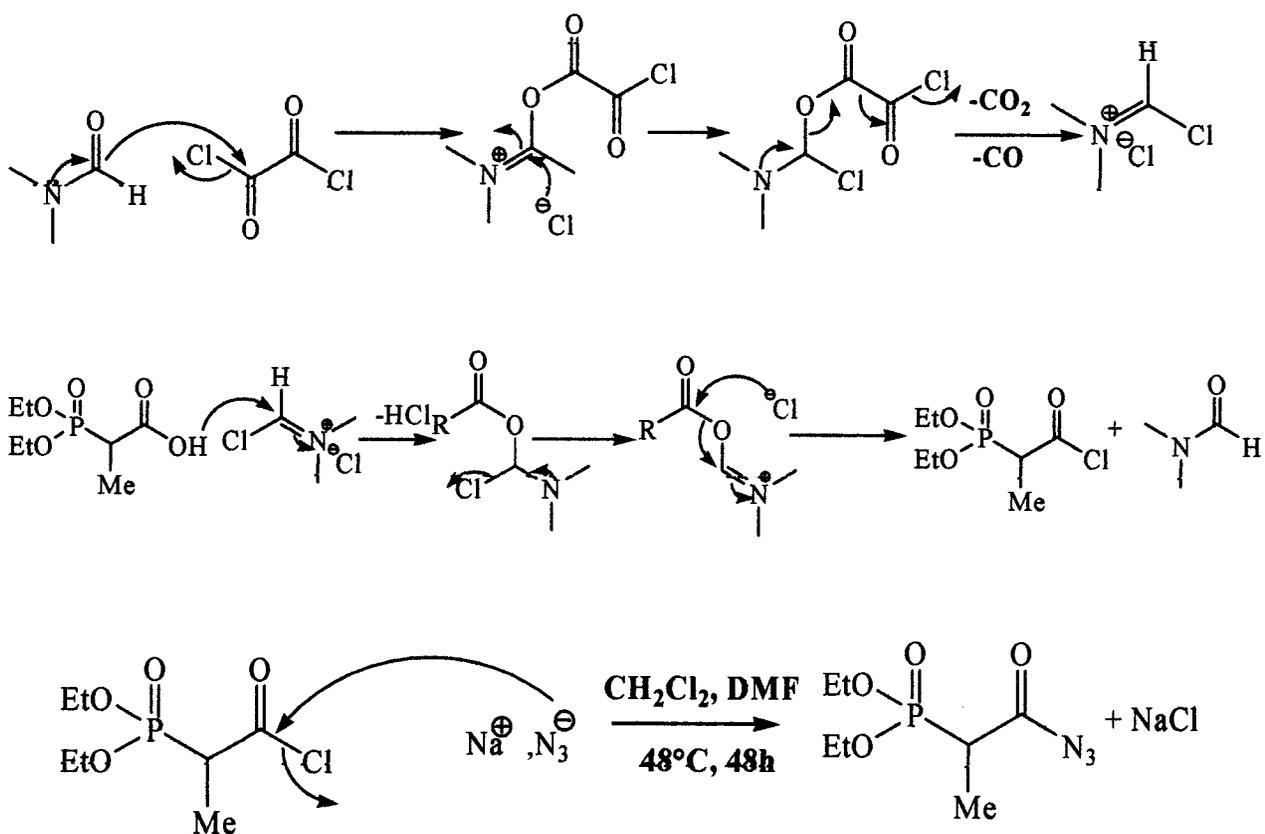
2. Synthèse du *N*-acylazide via le chlorure d'acyle :

La synthèse du chlorure d'acyle est réalisée par traitement de l'acide diéthylphosphonopropionique avec le chlorure d'oxalyle, en solution dans le dichlorométhane sec, et en présence d'une quantité catalytique de DMF. Ensuite, on additionne goutte à goutte le chlorure d'oxalyle à température ambiante. Le tout est porté à reflux pendant 2h, et on termine par distiller l'excès de solvant, pour garder le chlorure d'acyle seul dans le ballon. Enfin, ce dernier subit une réaction de substitution de l'halogène par l'azoture de sodium dans le DMF. A la fin de cette opération, le tout est porté à 48°C pendant deux jours. Après extraction et évaporation des solvants, l'azide est obtenu sous forme d'un liquide brun, avec un rendement de 89,55%.

a. Mécanisme de la synthèse du *N*-acylazide via le chlorure d'acyle

Une modification de la méthode utilisant le chlorure de thionyle pour préparer les chlorures d'acyle, recourt au chlorure d'oxalyle avec le DMF comme catalyseur. Le chlorure d'oxalyle réagit avec le DMF pour donner un intermédiaire cationique très électrophile, tout en dégageant le CO et le CO<sub>2</sub>.

Les deux premières étapes consistent en une substitution nucléophile de Cl sur le groupement carbonyle, via l'intermédiaire tétraédrique. L'intermédiaire réactif est très électrophile et il réagit rapidement avec l'acide carboxylique, ce qui donne un autre intermédiaire qui capte Cl<sup>-</sup> pour donner le chlorure d'acyle et régénérer le DMF.



(Schéma 8).

II.5.3. Synthèse via la méthode de PALOMO : passage direct de l'acide vers l'azide

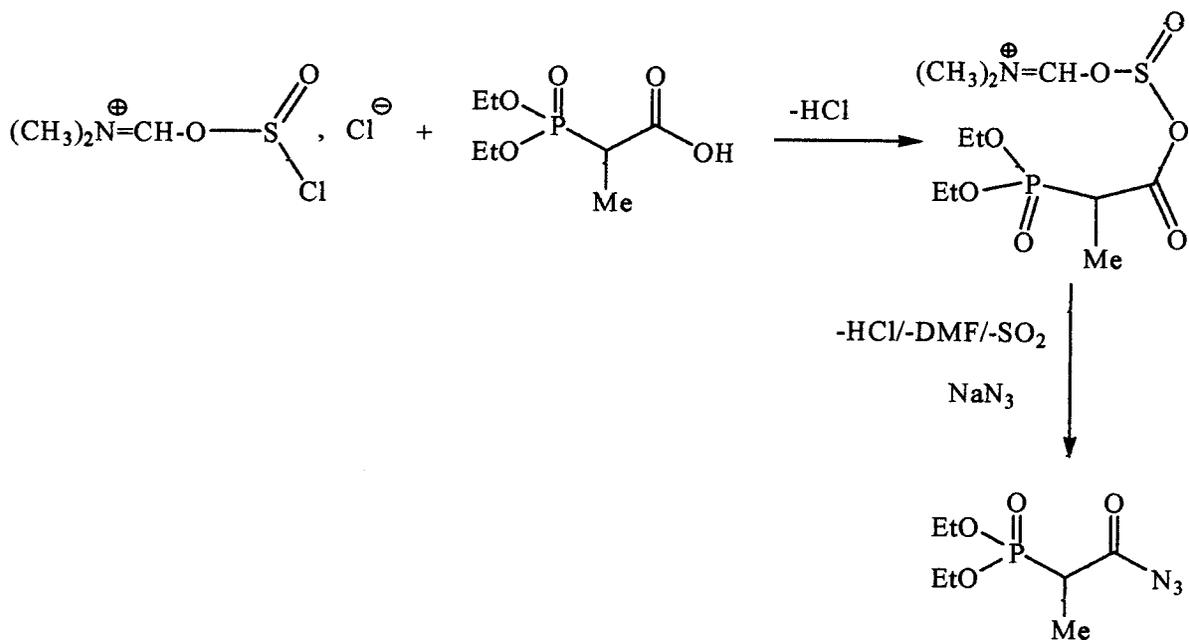
Cette méthode est plus satisfaisante que les deux autres citées plus haut, car elle met en jeu des conditions réactionnelles qui permettent une activation in situ de la fonction carboxylique. Cette dernière est ensuite directement transformée en acylazide<sup>(9)</sup>. Nous avons pris l'habitude de l'appeler méthode de Palomo, d'après le nom de l'auteur qui l'a exploité avec le plus de fréquence<sup>(10)</sup>.

- La réaction se déroule en deux étapes :

La première consiste en la préparation du chlorure de *N,N*-diméthylchlorosulfite de méthaniminium. Ce réactif est formé à partir d'une réaction préalable entre le chlorure de thionyle et le diméthylformamide.



La seconde étape consiste à faire réagir le réactif obtenu ci-dessus avec l'acide carboxylique.

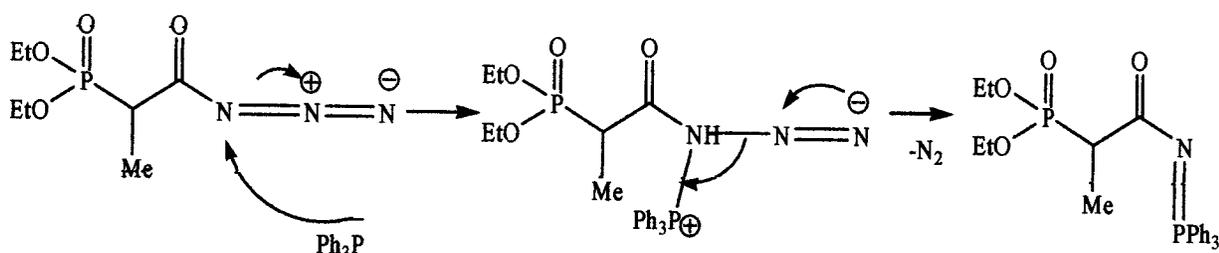


(Schéma 9).

A la fin de la réaction et après extraction et évaporation du solvant, l'azide est obtenu sous forme d'un liquide brun avec un rendement de 73,90%, alors qu'après une purification ultérieure sur colonne de gel de silice, le rendement tombe à 40%. Le spectre IR de l'azide obtenu confirme la présence de la fonction azide: on observe en effet une bande caractéristique dans la zone de  $2100-2400\text{cm}^{-1}$  correspondant à cette fonction avec, en même temps, la disparition de la bande caractéristique de la fonction acide carboxylique.

**V. Synthèse de la *N*-diéthylphosphonopropionyl-2-hydroxyméthylaziridine :**

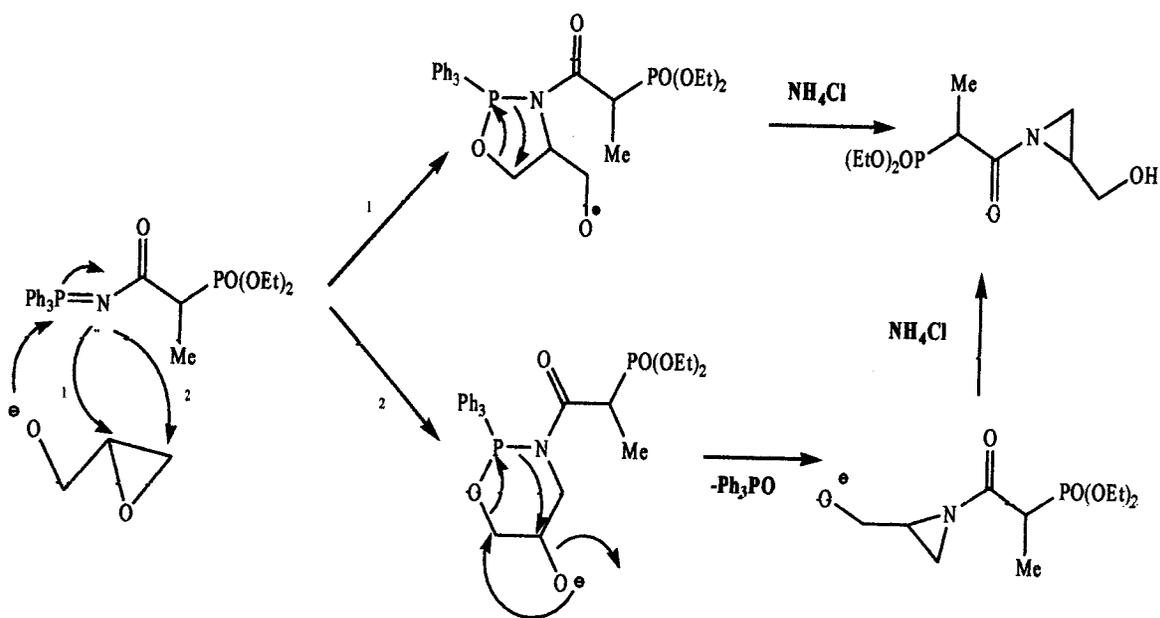
Les iminophosphoranes constituent des intermédiaires clés dans notre synthèse de la *N*-acyl-2-hydroxyméthylaziridines. Nous avons obtenu celui qui nous intéressait par la réaction entre l'acylazide et la triphénylphosphine.



(Schéma 10).

Ce processus aboutit à la formation d'un intermédiaire cyclique. Nous avons examiné sur des modèles moléculaires la possibilité de formation de deux cycles différents, l'un à cinq et l'autre à six chaînons. Cependant, il nous a semblé que le cycle à cinq chaînons était plus favorisé que son homologue à six chaînons. En effet, vu la taille des atomes qui sont impliqués dans la formation des deux cycles, et à cause de la gêne stérique provenant des diverses conformations du cycle à six chaînons, le cycle à cinq prédomine, sans exclure totalement son homologue à six chaînons.

V.1.Mécanisme de la formation de l'aziridine :



(Schéma 11).

Dans une deuxième étape, l'alcoolate du glycidol est préalablement formé suite à l'action de l'hydrure de sodium sur l'époxyalcool. L'anion ainsi engendré effectue une attaque nucléophile sur le phosphore, suivie d'une ouverture de l'époxyde à cause d'une autre attaque, produite celle-là par la charge portée par l'atome d'azote.

La synthèse de la *N*-diéthylphosphonopropionyl-2-hydroxyméthylaziridine, consiste à faire réagir l'imino-phosphorane provenant de l'acide avec l'alcoolate du glycidol, en engendrant d'abord une oxazaphosphalidine. Cette dernière, qui n'est pas isolée, est à l'origine de l'ouverture du cycle époxyde du glycidol pour conduire à l'aziridine.

Ensuite, l'ouverture du cycle de cet époxy alcool à partir de l'oxazaphosphalidine intermédiaire, a permis d'obtenir une aziridine doublement fonctionnée. Ce nouveau produit diffère des précédents qui ont été synthétisés dans notre laboratoire par le fait qu'il porte une fonction phosphonate et une autre hydroxyméthyle. Il se présente, après purification, sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 52,38%.

**Références :**

1. B.Smith, A.C.Doran, S.Mclean, F.D.Tingley, B.T.Neill, S.M.Kajiji, *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001**, 298, 1252.
2. M.Naito, Y.Matsuba, S.Sato, H.Hirata, T.Tsuruo, *Clin.Cancer.Res.*, **2002**, 8, 582.
3. a).D. E. Thurston, *Chemistry and Pharmacology of Anticancer Drugs*, CRC Press, **2006**, p.56.  
b). C.Avendaño, J.C.Menéndez, *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, Elsevier, **2008**, p.154.  
c). G. M.Blackburn, *Nucleic acids in chemistry and biology*, Royal Society of Chemistry, **2006**, p.311.
4. W.Medjahed, A.Tabet Zatla, J. Kajima Mulengi, F.Z.Baba Ahmed, H.Merzouk, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1211.
5. M.Miyano, C.R.Dorn, *J.Org.Chem.*, **1972**, 37, 268.
6. A.R.Fersh, W.P.Jencks, *J.Am.Chem.Soc.*, **1970**, 92, 5432.
7. A.K.Bhattacharya, G.Thyagarajan, *Chem.Rev.*, **1981**, 81, 415.
8. R.Brückner, J.Suffert, J.M.Lehn, *Mécanismes réactionnels en chimie organique: Méthodes synthétiques, stéréochimie et réactions modernes*, De Boeck Université, **1999**, p.215.
9. C.Palomo, A.Arrieta, J.M.Aizpurua, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 26, 3365.
10. a) A.L.Palomo, G.Ferrer, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 26, 2161.  
b) A.L.Palomo, G.Ferrer, *An.R.Soc.Esp.Fis.Quim.*, **1969**, 55, 163.  
c) A.L.Palomo, *An.R.Soc.Esp.Fis.Quim.*, **1969**, 65, 1167.  
d) A.L.Palomo, E.Torrens, *Afinidad*, **1971**, 28, 975.

# *Conclusion générale*

*Un regard vers l'avenir...*

## Conclusion générale :

La recherche sur la synthèse des hétérocycles est très répandue dans le domaine de la chimie organique, autant parce qu'elle requiert une planification synthétique particulière, que parce que les hétérocycles sont souvent des pièces maîtresses de cibles synthétiques d'intérêt biologique.

Notre travail est une contribution à la chimie des aziridines, composés fort répandus dans la littérature de la synthèse organique par leurs diverses utilisations. D'autre part, il s'agit aussi de substances, qui sont à l'origine de propriétés biologiques des composés qui englobent leur squelette dans leur structure. A ce titre, nous avons choisi de préparer la *N*-diéthylphosphonopropionyl-2-hydroxyméthylaziridine à partir de l'acide 2-bromopropionique et du glycidol.

La voie de synthèse mise en oeuvre a permis d'obtenir la molécule cible en peu d'étapes, et dans le même ballon de réaction. Notre travail s'est articulé en deux phases :

La première débute par un acide bromé, protégé sous forme d'ester, que nous avons mis en réaction avec le triéthyle phosphite via la réaction d'Arbuzov. Cela nous a fourni le phosphonate de manière quasi-quantitative. Ce dernier composé mène, après hydrolyse, à un *N*-acylazide lequel, opposé à la triphénylphosphine, engendre un iminophosphorane.

La deuxième étape, consiste à mettre en réaction l'imino-phosphorane avec l'alcolate du glycidol, préalablement formé sous l'action de l'hydrure de sodium sur l'époxyalcool. Cette réaction engendre un intermédiaire, qui évolue en *N*-acylhydroxyméthylaziridine.

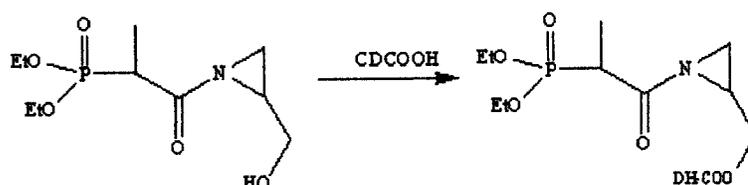
Un problème particulièrement intéressant reste toutefois en suspens, c'est la séparation des stéréoisomères obtenus, provenant du réactif de départ, qui est un produit commercial racémique. Nous envisageons d'étudier cette question dans la poursuite de nos travaux.

Les résultats obtenus nous permettent de retenir la *N*-acylhydroxyméthylaziridine comme un outil particulièrement précieux pour effectuer des transformations sur les deux fonctions présentes, le groupe phosphonate et l'hydroxyle. C'est cet aspect qui constitue le fondement de nos perspectives

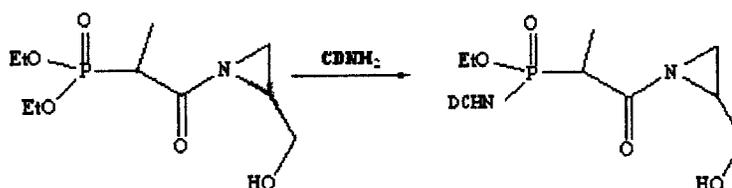
- *Un regard vers l'avenir...*

Les aziridines représentent des agents chimiothérapeutiques d'un grand intérêt dont les activités anticancéreuses et antibiotiques sont largement démontrées. Ces molécules sont des agents alkylants, se fixant par liaison covalente et entraînant des lésions de l'ADN. Afin d'améliorer leur biodisponibilité et cibler leurs activités thérapeutiques, nous proposons les perspectives suivantes :

- Il serait intéressant de greffer par estérification sur l'alcool, une  $\beta$ -cyclodextrine modifiée (CDCOOH) dans le but d'obtenir des dérivés originaux. Ces derniers pourront s'avérer d'excellentes prodrogues des aziridines, dont les activités sur le système immunitaire sont très prometteuses.

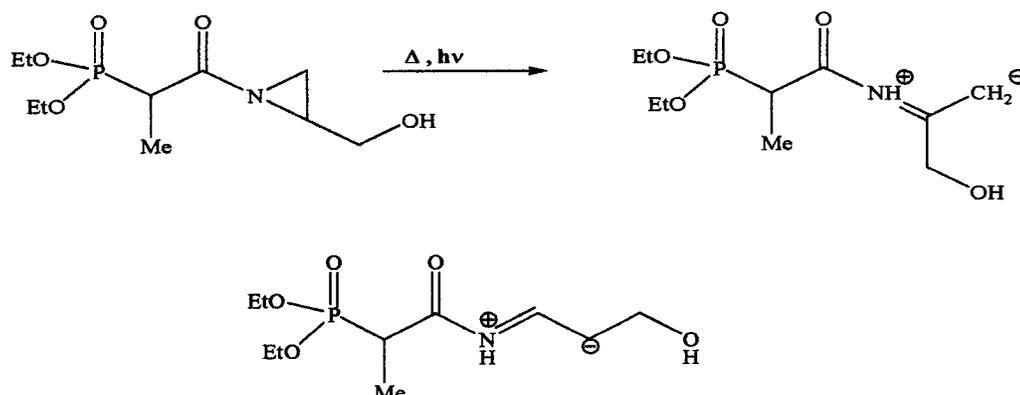


- De plus, en changeant le groupe phosphonate (remplacer le groupe éthyle par dodécyle par exemple), nous pourrions obtenir des composés amphiphiles très intéressants. Il est également possible d'envisager de faire réagir la fonction phosphinyle avec un dérivé de  $\beta$ -cyclodextrines aminées, pour conduire à un composé dont le motif aziridine serait disponible pour d'autres réactions.

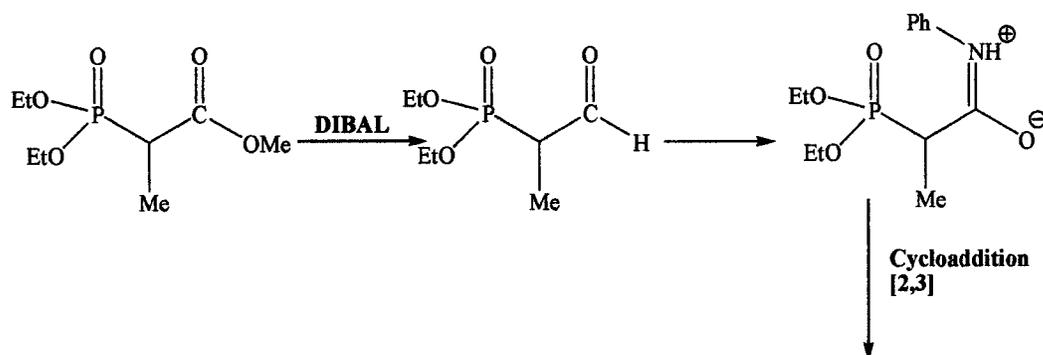


- Dans une autre approche, la vectorisation de l'aziridine par le greffage des acides gras essentiels semble être une voie d'avenir, pour l'amélioration d'un large éventail d'activités antimicrobiennes et antifongiques.

- Ainsi, en dehors de greffages, il est envisagé de soumettre le cycle aziridine à des réactions d'ouverture thermique, afin d'obtenir des ylures d'azométhine, intermédiaires réactionnels utiles pour l'élaboration de cycles à cinq chaînons par le biais de la cycloaddition dipolaire 2,3.



Les mêmes cycloadditions peuvent être abordées à partir de l'aldéhyde que l'on peut obtenir à partir de l'ester de départ. Cet aldéhyde peut être facilement converti en nitroène, et cette dernière constitue un bon dipôle à opposer à divers dipolarophiles.



*Créer, inventer, découvrir de nouvelles réactions, de nouvelles conditions de synthèse, de nouvelles espèces chimiques qui seront peut-être les réactifs de demain, tel est notre formidable défi en tant que chimistes de synthèse organique.*

## *Partie expérimentale*

## GENERALITES

### ***A-Résonance Magnétique Nucléaire :***

Les spectres RMN-<sup>31</sup>P ont été enregistrés à l'université Denis Diderot Paris 7 (France) sur un appareil BRUKER AC. 300MHz.

Les spectres RMN-<sup>1</sup>H ont été enregistrés à l'université Es Sénia (Oran) sur un appareil BRUKER AC, à 300MHz.

### ***B-Infra-Rouge :***

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été enregistrés au centre de mesures du laboratoire COSNA sur un spectromètre « Mattson Genesis II FTIR », et les valeurs de fréquences sont exprimées cm<sup>-1</sup>. Les produits huileux ont été traités directement dans des cellules sous forme de film.

### ***C- Chromatographie :***

Les chromatographies analytiques sont effectuées sur plaques de silice sur support plastique 60 F<sub>254</sub>SDS, de 0.25mm d'épaisseur avec détection UV à 254 et 365nm ou par des vapeurs d'iode.

La chromatographie sur colonne est effectuée sur gel de silice. Différents éluants ont été utilisés, plus particulièrement le mélange acétate d'éthyle/hexane. Les solvants commerciaux de qualité analytique ont été engagés dans les séparations sans purification préalable.

# Synthèse du 2-bromopropionate de méthyle

## I. Purification du Méthanol :

### I.1. Séchage primaire du méthanol :

Après avoir introduit 100g de chaux vive (CaO) dans un tricol de 2L, on y ajoute 1L de méthanol et on porte à reflux pendant 2h, en protégeant l'appareillage de l'humidité atmosphérique. On distille ensuite l'alcool à pression normale dans les mêmes conditions.

**Observation :** L'oxyde de calcium réagit avec l'eau pour former l'hydroxyde de calcium (chaux éteinte) selon :

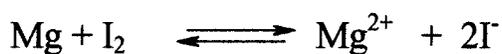
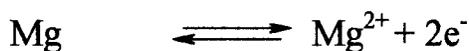
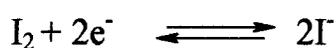


### I.2. Traitement du méthanol avec l'iode et le magnésium :

On pèse 1g d'iode qu'on introduit dans un tricol de 2L, on y ajoute 5g de magnésium, puis 100ml de méthanol obtenu de la précédente distillation ; ce mélange est porté à reflux jusqu'à disparition de la couleur marron brun. On refroidit légèrement et on ajoute à ce mélange les 900ml de méthanol restant, le tout est distillé à nouveau dans des conditions anhydres et le distillat est recueilli sur tamis moléculaire 4Å.

**N.B. :**

- Les 5 g de magnésium ont été gardés toute une nuit dans l'étuve à une température de 100°C, afin de les débarrasser de toute trace d'eau.
- L'iode sert à activer le magnésium par oxydation.



### **III. Distillation du chlorure de thionyle :**

Avant la synthèse du 2-bromopropionate de méthyle, le chlorure de thionyle est préalablement distillé à pression atmosphérique à une température de 73°C, sous courant d'azote en protégeant le montage de l'humidité atmosphérique.

### **IV. Synthèse du 2-bromopropionate de méthyle :**

#### IV.1. Mode opératoire:

- Procédé A :

A 130,7mmoles d'acide 2-bromopropionique placé dans un bicol de 250ml sous courant d'azote, et muni d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant à reflux surmonté d'une garde de chlorure de calcium, sont ajoutées sous agitation magnétique à température ambiante 196,05mmoles du chlorure de thionyle fraîchement distillé. En fin d'addition, le mélange réactionnel est porté à reflux durant 2h. Une fois le mélange refroidi, 261,14mmoles de méthanol sont ajoutées goutte à goutte sous agitation magnétique, en prenant soin de ne pas laisser s'emballer la réaction exothermique qui a lieu dans le ballon.

On évapore l'excès de méthanol et de chlorure de thionyle, on transvase le contenu du ballon dans une ampoule à décanter, et on y ajoute 50 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec 20ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5%, puis 20ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis elle est séchée sur du sulfate de calcium. Ensuite, on filtre, puis évapore sous vide, et le résidu est enfin distillé sous pression réduite à la trompe à eau.

- Procédé B :

Après avoir introduit 200ml de MeOH anhydre dans un ballon de 250 ml, on y ajoute 65,36mmol d'acide 2-bromopropionique à température ambiante sous agitation magnétique.

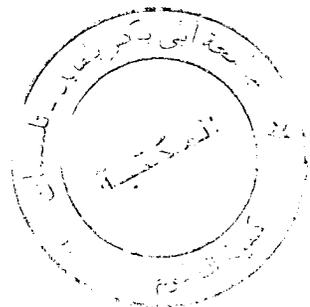
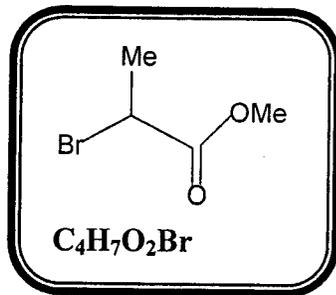
On laisse barboter l'azote dans le milieu réactionnel, on obture le ballon avec un bouchon à jupe. Puis à l'aide d'une seringue, on ajoute 9,59mmol de chlorure de thionyle. Cette réaction dure 24h à température ambiante.

Après ce temps, on ajoute 50ml de dichlorométhane, puis on transvase le contenu du ballon dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée successivement avec 30ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5%, puis 30ml d'une solution saturée de chlorure

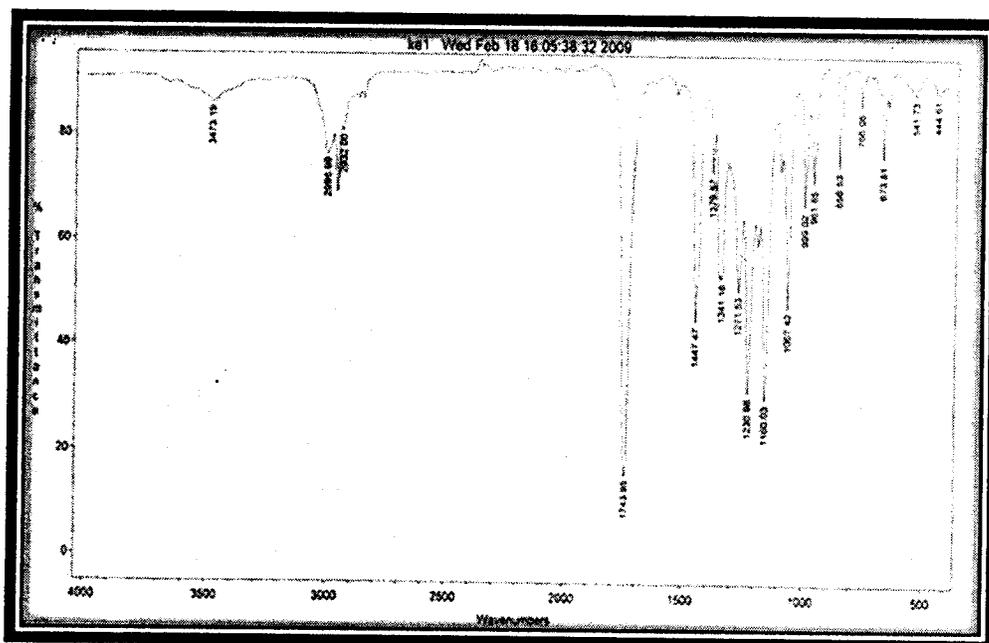
de sodium; elle est ensuite séchée sur du sulfate de calcium CaSO<sub>4</sub>, filtrée, puis évaporée sous vide, et le résidu est enfin distillé.

IV.2. Caractéristiques physico-chimiques:

1. Caractéristiques	*Produit extrêmement lacrymogène, *Aspect : solution incolore, *Odeur suffocante.
2. Masse molaire	167.01g/mol.
3. Rendement(Rdt)	<b>Procédé A : 79,19% Procédé B : 33,45%</b>
4. Ebullition (Teb)	50 °C sous 12mmHg.
5. Temps de rétention (t <sub>R</sub> )	7.22 mn CPG sur une colonne DB 35.



IV.3. Données spectrales :



IR(Cm<sup>-1</sup>) : 1743,95 (C=O) ; 1160,03 (C-O) ; 673,81(C-Br).

# Synthèse du diéthylphosphonopropionate de méthyle

## I. Distillation du triéthylphosphite :

Avant la synthèse du diéthylphosphonopropionate de méthyle, le triéthylphosphite est distillé à pression atmosphérique sur sodium, en conditions anhydres et à une température de 132°C.

## II. Synthèse du diéthylphosphonopropionate de méthyle :

### II.1. Mode opératoire:

Dans un tricol sec de 250ml balayé par un courant d'azote, on introduit 35,9mmoles de 2-bromopropionate de méthyle. Le ballon est muni d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, d'un thermomètre et d'une ampoule à addition contenant 35,9mmoles de triéthylphosphite fraîchement distillé. On porte d'abord l'ester à 120°C avec un chauffe ballon, puis le triéthylphosphite est additionné lentement sur une durée de 35 min. Il se déclenche une réaction exothermique. En fin d'addition, le mélange réactionnel est porté à reflux.

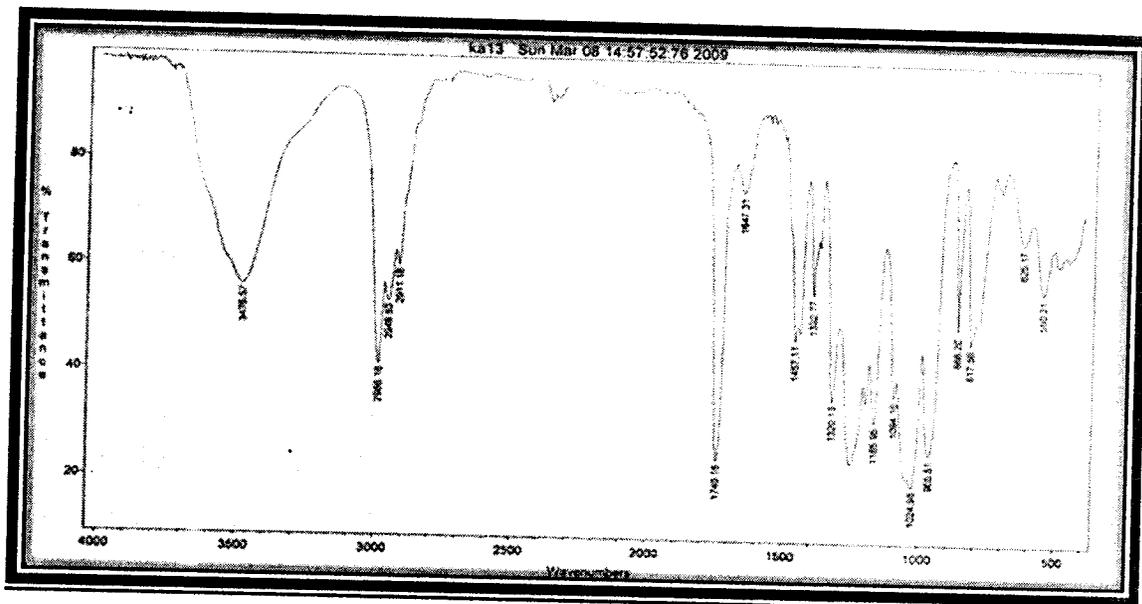
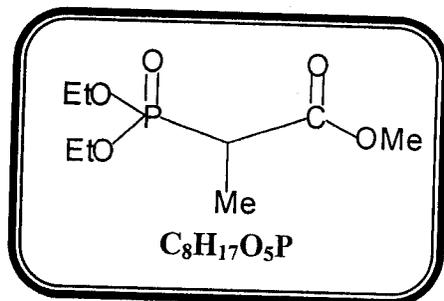
Afin de trouver les meilleures conditions opératoires à la réalisation de la réaction d'Arbuzov, la manipulation a été reconduite trois fois. La première a été portée à une température de 150°C pendant 5h, après avoir au préalable chauffé ce mélange réactionnel pendant trois heures à la même température.

La seconde, a duré 6h à une température située entre 140-150°C, alors que la troisième a été maintenue à 160°C pendant 6h. D'après le chromatogramme, apparaissent des pics indiquant la présence de produits secondaires, pour cela une distillation sous vide du mélange a été effectuée afin de purifier le produit désiré.

### II.2. Caractéristiques physico-chimiques:

1. Caractéristiques	* Aspect : huile incolore.      * Odeur piquante.
2. Masse molaire	224.2g/mol.
3. Rapport frontale	Rf = 0.32 ;      AcOEt/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 : 1)
4. Rendement(Rdt)	Essai 1: 90,23%; Essai 2: 79.13% Essai 3 : 94,90%
5. Ebullition (Teb)	140°C sous 12mmHg.
6. Temps de rétention (t <sub>R</sub> )	24.25 mn sur une colonne CPG DB 35

### II.3. Données spectrales:



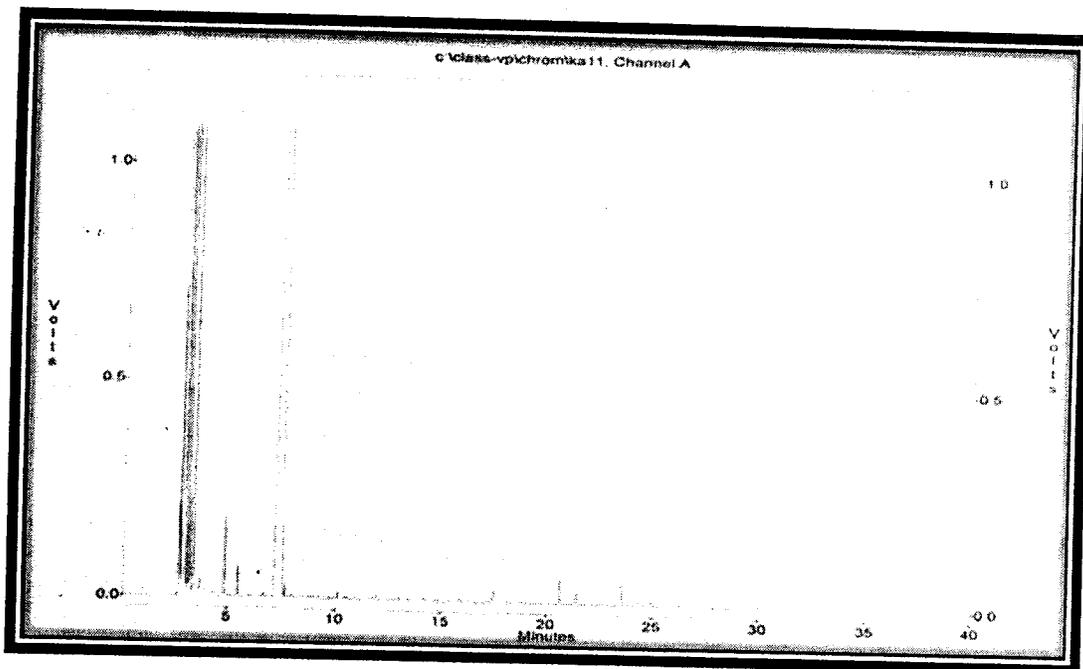
IR( $cm^{-1}$ ): 1740.16 (C=O) ; 1165.95 (C-O) ; 1024.98 (P=O) ; 965.51(P-O) ; 2986.18(C-H).

### II.4. Suivi de la réaction d'Arbuzov par CPG:

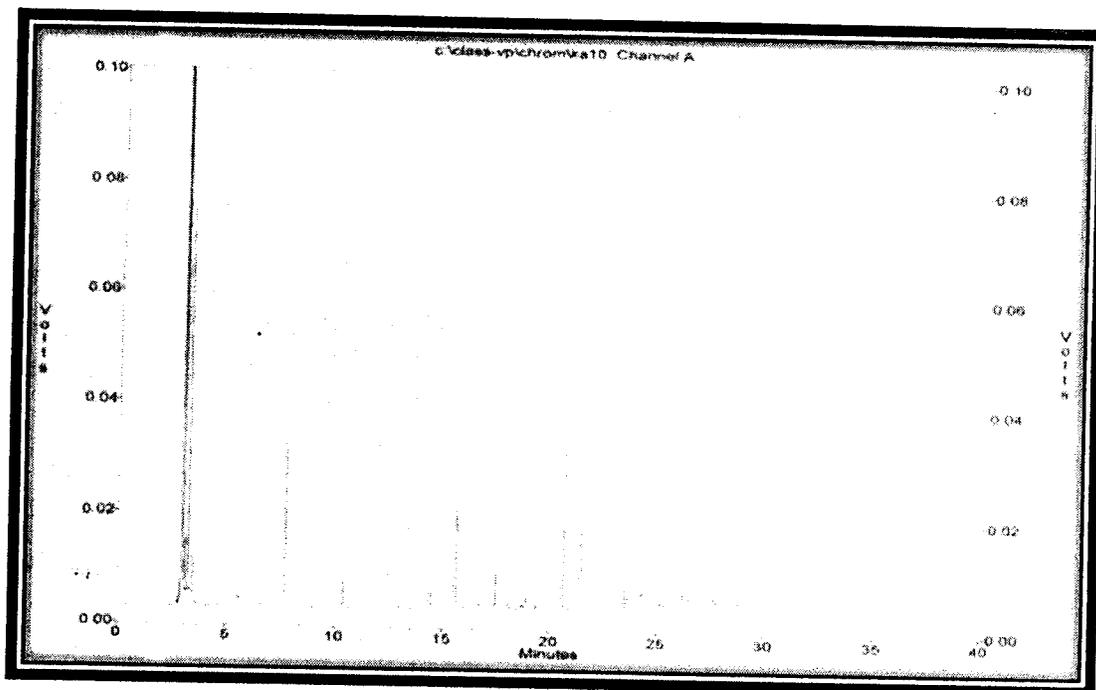
- Conditions de programmation :

Press unite KPA. Gaz N <sub>2</sub> Inject.Mode :Split Oven Temperature 60°C		
Column Parameters	Column Calaktor	Velocity 18 cm/sec
Type : DB-35	Set.P.Press 100	Col flow: 0.7 ml /min
Length: 35m	Set.P.Flow 3.0	Split Ratio : 32
ID: 0.25mm	Septum Purge 1.8ml/min	Split flow 23 ml /min
Film: 0.25 μm		Detector: Fid

- Chromatogramme du 2-bromopropionate de méthyle :

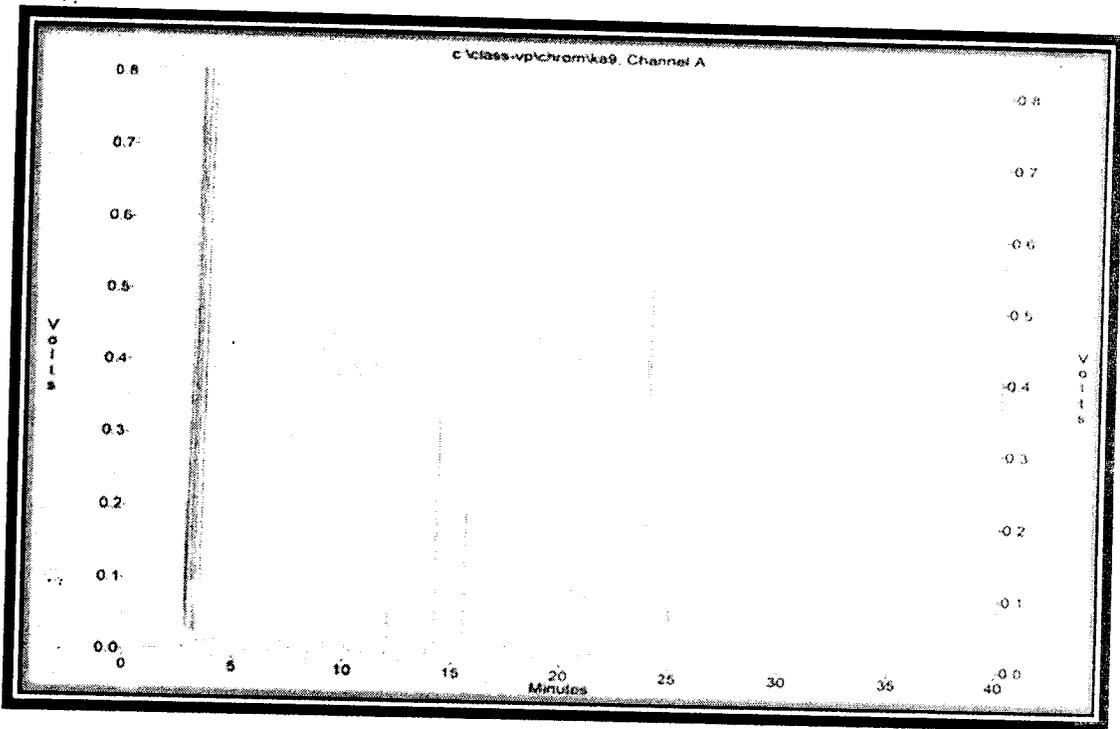


- Chromatogramme du diéthylphosphite:



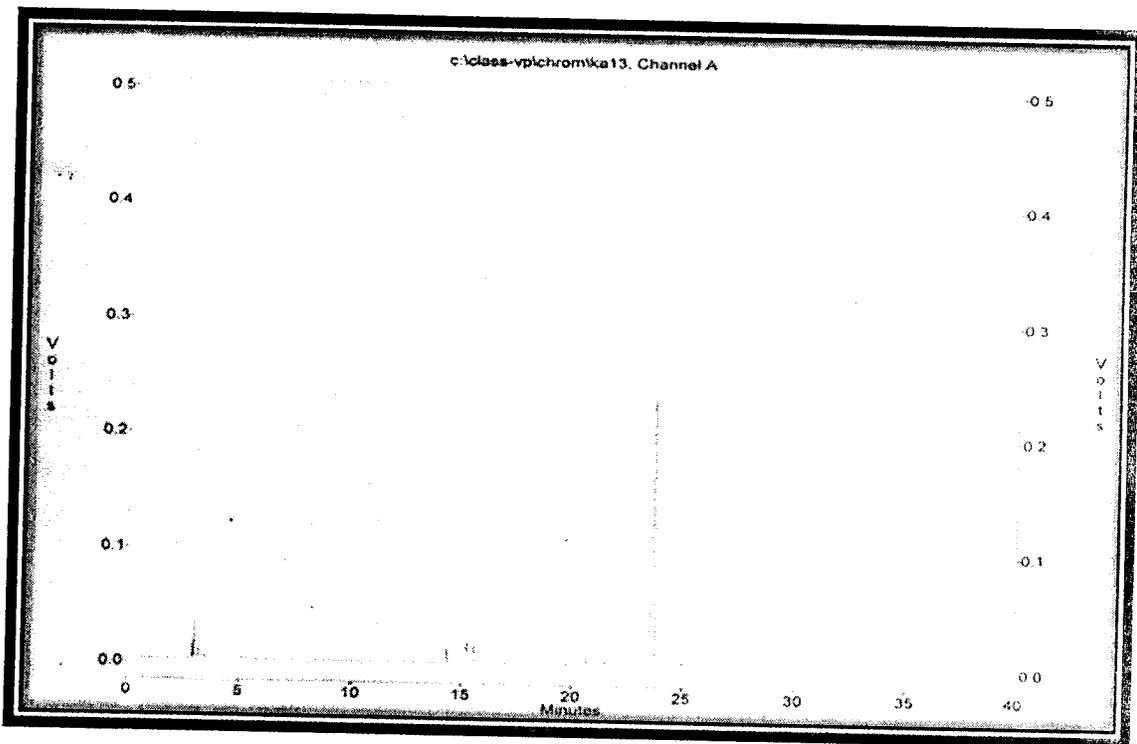
Bien que le triéthylphosphite commercial ait été purifié, on constate selon le chromatogramme que plusieurs pics reflètent l'existence d'une diversité de produits, ce qui nous explique la présence de produits inconnus dans le produit de réaction lors avant sa purification.

- Chromatogramme du diéthylphosphonopropionate de méthyle avant purification :



Après cela, nous avons procédé à la purification du phosphonate par distillation sous vide, qui a abouti au produit pur confirmé par le chromatogramme suivant.

- Chromatogramme du diéthylphosphonopropionate de méthyle après purification :



# Synthèse de l'acide diéthylphosphonopropionique

## I.1. Mode opératoire:

- Procédé A :

Dans un ballon de 250ml placé dans un bain de glace, on introduit 23,9mmoles d'ester dans un mélange THF/eau (81ml : 40ml). Sous agitation magnétique, on y ajoute une solution de LiOH 1N (24,4mmoles). Après agitation de ce mélange à 0°C pendant 1h, on laisse reposer toute une nuit à température ambiante. Puis le tout est lavé à l'acétate d'éthyle.

La phase aqueuse est prélevée, et acidifiée avec une solution de HCl 1N jusqu'à obtention d'un pH=2 ; elle est ensuite extraite avec l'acétate d'éthyle, puis saturée avec une solution NaCl, et extraite une dernière fois. Les phases organiques combinées sont séchées sur CaSO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées à sec sous vide.

- Procédé B : Cette méthode est la même que la précédente sauf qu'elle dure trois jours.

## I.2. Extraction en continu:

Afin de récupérer le produit qui est soluble dans l'eau, nous avons utilisé une technique d'extraction en continu. Le principe de toute extraction repose sur l'utilisation du coefficient de partage.

Le coefficient de partage est une constante d'équilibre, ceci implique que pour l'utiliser, il faut que l'équilibre soit atteint. Pour atteindre cet équilibre, on doit agiter et donc mélanger de manière suffisante les deux phases non miscibles. Pour ces deux phases, nous avons utilisé une ampoule à décanter. Il arrive parfois, comme cela a été notre cas, que le coefficient de partage soit faible pour espérer récupérer la totalité de notre produit dans la phase organique. C'est pourquoi nous avons eu recours à une extraction en continu dans laquelle le solvant organique extrait progressivement le composé organique contenu dans la phase aqueuse par une répétition de cycles d'extraction. Nous présentons dans la l'appareil d'extraction en continu de la phase aqueuse par un solvant organique.

Dans le premier essai, nous avons utilisé l'acétate d'éthyle, qui est moins dense que la phase aqueuse, alors que dans le deuxième, nous avons utilisé le chloroforme qui est plus dense que l'eau. Le principe est le même dans les deux cas, le solvant distillé se condense dans le réfrigérant, puis traverse la phase aqueuse (de haut en bas ou de bas en haut suivant le cas) en se chargeant en composé à extraire. Le solvant passe ensuite dans le ballon où le



# Synthèse du N-acylazide

## I. Purification des solvants:

- Le dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :

Le solvant commercial est purifié par lavage avec une solution à 5% de carbonate de sodium, suivi d'un autre lavage avec de l'eau. Ensuite, on le sèche sur le chlorure de calcium anhydre pendant une nuit. Après, le solvant est distillé pour recueillir la fraction qui passe à 40-41°C, et enfin il est gardé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

- La triéthylamine :

La triéthylamine est séchée sur de la potasse en pastille.

- Le diméthylformamide:

Le diméthylformamide est séché sur le sulfate de calcium anhydre.

- La pyridine :

La pyridine est séchée sur potasse en pastille.

## II. Synthèse du N-acylazide :

### II.1. Mode opératoire:

- Procédé A :

Dans un ballon de 250ml parcouru par un courant d'azote, muni d'un réfrigérant surmonté d'une garde de chlorure de calcium, et placé dans un bain de glace, on introduit 40ml de dichlorométhane sec, 11,30mmol. de triéthylamine sèche, ainsi que 9,51mmol. d'acide phosphonopropionate de diéthyle.

A l'aide d'une ampoule à addition et sous agitation magnétique, on additionne 9,58mmol. de chloroformiate d'éthyle. Ce mélange est agité pendant 2h à 0°C. Après ce temps, on ajoute 8ml de DMF sec, puis on additionne 9,51moles d'azoture de sodium  $\text{NaN}_3$  par petites fractions. En fin d'opération, le tout est porté à 48°C pendant 48h.

A la fin de ce temps, 50ml d'eau froide sont ajoutés, et on sépare la couche organique ; la phase aqueuse est extraite trois fois avec 30ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée trois fois successivement avec 30ml d'une solution de HCl à 10%, trois fois avec 30ml

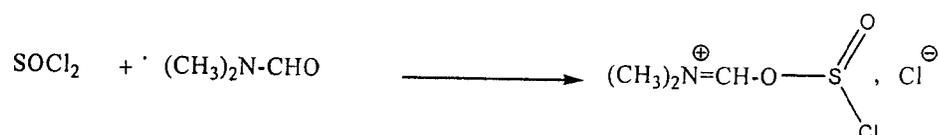
d'une solution de bicarbonate de sodium à 10%, et une fois avec une solution aqueuse saturée de NaCl. Enfin, elle est séchée sur le sulfate de calcium, filtrée, puis évaporée sous vide, avec le bain maintenu à une température maximale de 40°C.

N.B. : Nous n'avons pas abouti à l'azide par cette méthode.

- Procédé B : Méthode de PALOMO :

- \* Etape (1) : préparation du réactif de PALOMO

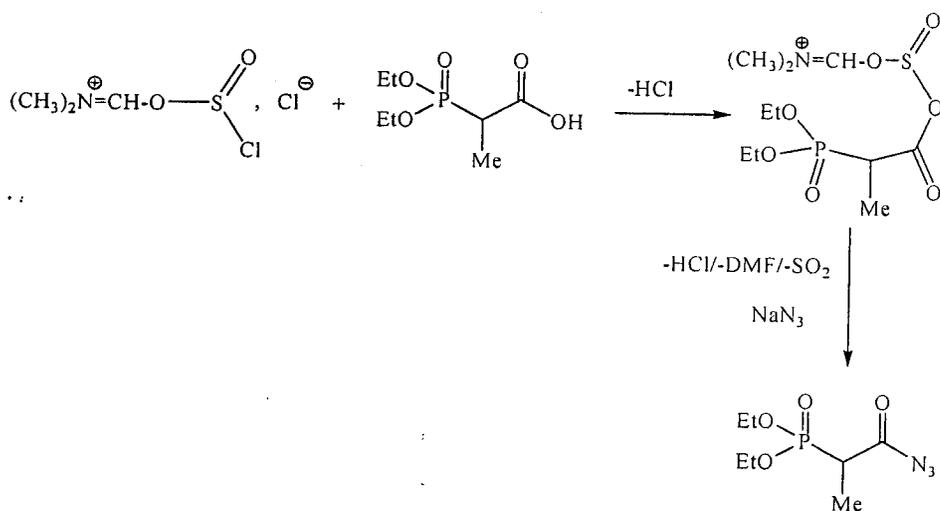
Dans une ampoule à décanter de 50ml, on introduit dans l'ordre 4,75ml de benzène anhydre, 9,51mmoles de DMF et 10,46 de SOCl<sub>2</sub> fraîchement distillé.



Après environ 4min. on observe une décantation de deux phases avec le réactif d'activation du carboxyle qui occupe la phase inférieure.

- \* Etape (2) :

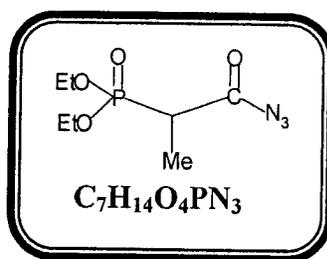
Ce réactif est additionné à une solution contenant 9,51mmoles d'acide diéthylphosphonopropionique, 19,02mmoles d'azoture de sodium, 9,51mmoles de tétrabutylammonium et 19,02mmoles de pyridine dans le dichlorométhane sec.



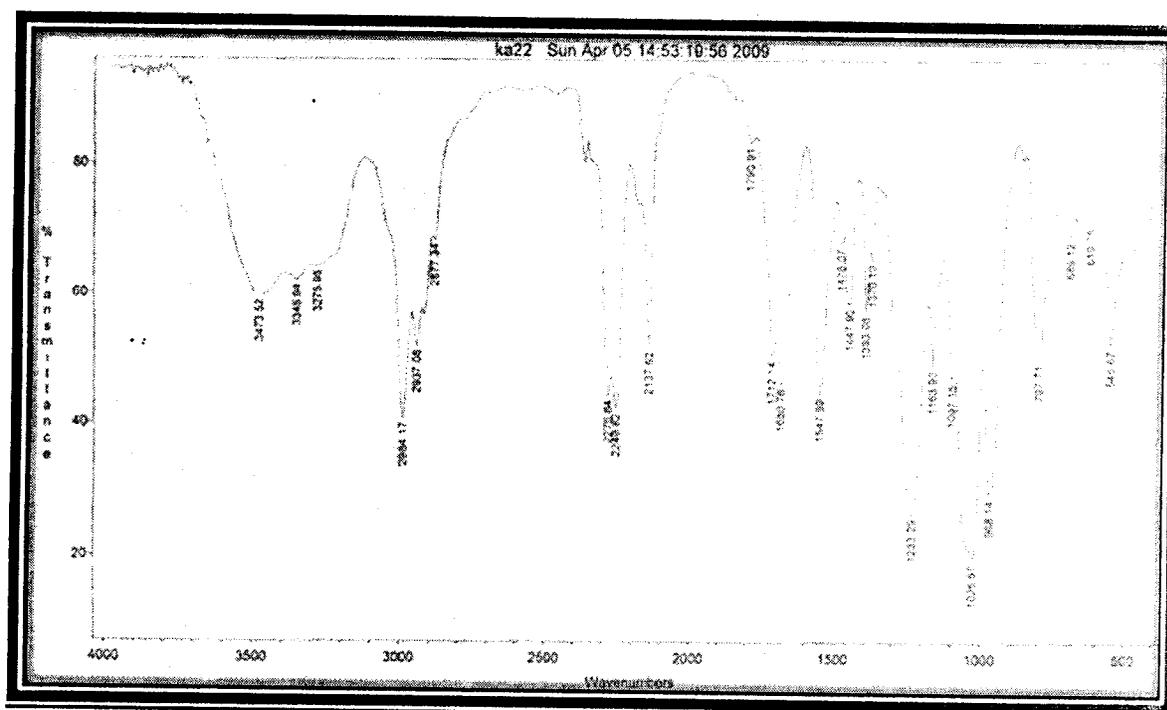
On laisse ce mélange sous agitation magnétique toute une nuit à température ambiante. En fin de réaction, on ajoute 50ml d'eau froide, puis on lave six fois de suite avec une solution à 5% d'HCl, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. Une fois séchée sur CaSO<sub>4</sub>, la phase organique est filtrée, pour être enfin évaporée sous vide.

B.1. Caractéristiques physico-chimiques:

1. Caractéristiques	* Aspect : huile jaune, * Odeur piquante.
2. Masse molaire	235.21g/mol.
3. Rendement (Rdt)	<b>Procédé B : 73.90%</b>



B.2. Données spectrales:



IR : (cm<sup>-1</sup>) : 2137.62 (N<sub>3</sub>), 1712.14 (C=O) ; 1025.29 (P=O) ; 968.14 (P-O).

- Procédé C :

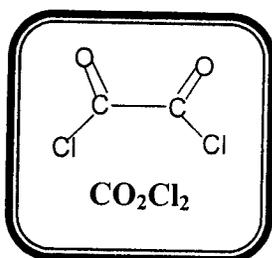
C.1.Synthèse du chlorure d'oxalyle:

Après introduction sous courant d'azote de 40g d'acide d'oxalique anhydre dans un bicol muni d'un réfrigérant surmonté d'une garde de chlorure de calcium, 100ml de chlorure de thionyle sont ajoutés à l'aide de l'ampoule à addition, puis le mélange est porté à reflux pendant 11 heures.

En fin de réaction, le chlorure d'oxalyle est recueilli par distillation à pression normale de 61°C.

C.3.Caractéristiques physico-chimiques:

1. Caractéristiques	* Aspect : liquide jaune, * Odeur suffocante.
2. Masse molaire	127g/mol.
4. Rendement	<b>Procédé C</b> : Rdt = 93.51%



C.2. Synthèse du N-acylazide via le chlorure d'acyle ::

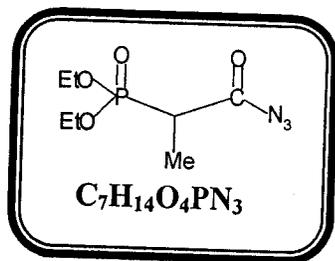
Dans un ballon de 250ml, on place sous courant d'azote respectivement 14,2mmoles d'acide diéthylphosphonopropionique, du dichlorométhane sec (50ml) ainsi qu'une quantité catalytique de DMF. Puis on y ajoute goutte à goutte 21,3mmoles de chlorure d'oxalyle à température ambiante.

Le tout est porté à reflux pendant 2h, puis enfin on distille l'excès de solvant. Après cela, on ajoute 11,9ml de DMF sec, puis 14,2mmoles d'azoture de sodium par petites fractions. En fin d'opération, le tout est porté à 48°C pendant deux jours dans un bain d'huile.

A la fin de la réaction, 50ml d'eau froide sont ajoutés au mélange réactionnel, et on sépare la couche organique ; on extrait la phase aqueuse six fois avec 30ml de CHCl3. La phase organique est lavée six fois avec 30ml d'une solution de HCl à 10%, trois fois avec 30ml d'une solution de NaHCO3 à 10%, et une fois avec une solution saturée de NaCl; elle est ensuite séchée sur CaSO4, filtrée, puis évaporée sous vide

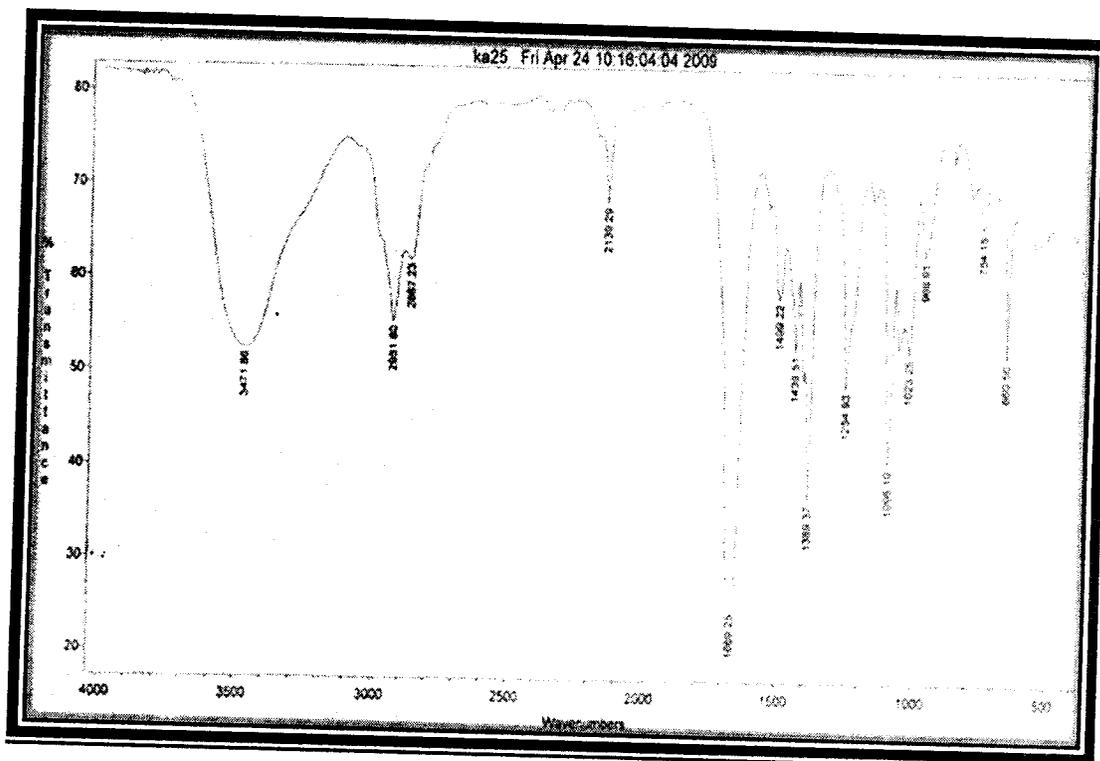
### C.3. Caractéristiques physico-chimiques:

1. Caractéristiques	* Aspect : huile jaune, * Odeur piquante.
2. Masse molaire	235.21g/mol.
3. Rendement (Rdt)	Procédé C : 89,55%



### C.3. Données spectrales:

- Procédé C :



IR : ( $cm^{-1}$ ) : 2124.80 ( $N_3$ ), 1670.54 ( $C=O$ ), 1029.45 ( $P=O$ ), 978.84 ( $P-O$ ).

# Synthèse du N-diéthylphosphonopropionyl-2-hydroxyméthylaziridine

## I. Purification:

On traite l'éther dans une ampoule à décanter avec une solution de sulfate de fer II en milieu sulfurique. Pour 1L d'éther, on a préparé une solution de 5g de sulfate ferreux dans 20ml d'eau, additionnée de 1ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré.

On agite, on décante, puis la phase aqueuse inférieure est éliminée, ensuite l'éther est séché sur du sulfate de calcium anhydre. Après filtration, on distille en veillant à ce qu'il n'y ait aucune fuite dans l'appareillage.

## II. Synthèse de l'aziridine :

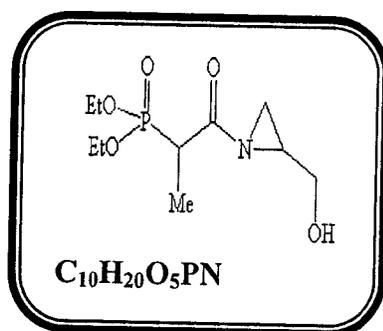
### II.1. Mode opératoire:

Dans un ballon et sous courant d'azote, le N-acylazide (4,25mmoles) est placé en solution dans le dichlorométhane sec (100ml). La solution est refroidie à 0°C, puis la triphénylphosphine (4,25mmoles) est ajoutée par petites fractions. On laisse la température remonter au niveau ambiant, et on agite pendant 2h. Dans un autre ballon, sous atmosphère inerte, on introduit l'hydrure de sodium à 50% (4,59mmoles), en solution dans l'éther anhydre (50ml) ; on agite pendant 45min à froid, puis on ajoute goutte à goutte du glycidol (5mmoles) et on laisse agiter pendant 30 min. On transvase, sous courant d'azote, le contenu du deuxième ballon dans une ampoule à addition, et on l'additionne goutte à goutte au mélange réactionnel précédent, en maintenant la température à 0°C pendant toute l'addition. Ensuite l'ensemble est chauffé à reflux pendant 90 min.

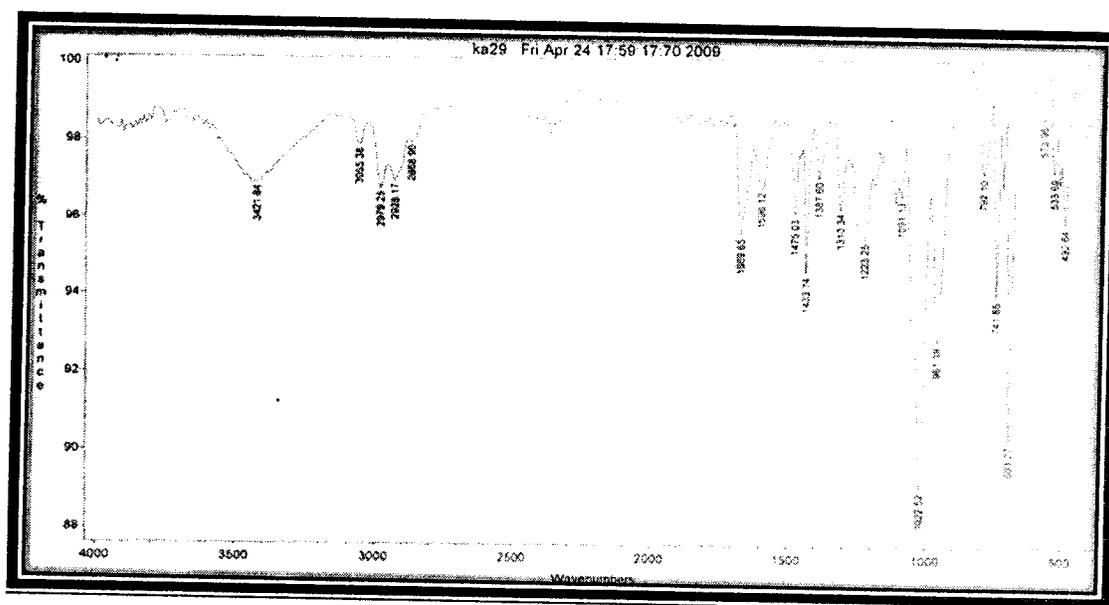
On ajoute au mélange une solution de NH<sub>4</sub>Cl à 10%, puis on extrait avec du dichlorométhane (3×25ml). Les phases organiques sont réunies et séchées sur CaSO<sub>4</sub>. On évapore le solvant et on redissout le mélange dans l'éther anhydre, l'oxyde de triphénylphosphine se dépose, et il est éliminé par filtration. On recommence l'opération autant de fois qu'il faut jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dépôt d'oxyde.

## II.2. Caractéristiques physico-chimiques:

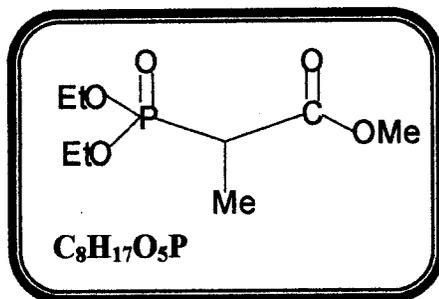
1. Caractéristiques	* Aspect : liquide * Odeur piquante.
2. Masse molaire	265.244g/mol.
3. Rendement	Procédé C : 52,38%



## II.3. Données spectrales:



IR : ( $cm^{-1}$ ) : 3473.52 (O-H), 1669.65 (C=O) ; 1022.52 (P=O)



Your comment here

