

À mes parents;

Ma sœur, et mes frères;

Mes amis et toute ma famille.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe de synthèse organique du laboratoire de chimie organique, substances naturelles et analyse (COSNA).

J'exprime ma profonde gratitude à tous ceux qui m'ont soutenue ; en particulier Mr A. ATMANI pour m'avoir guidé, écouté, conseillé et encouragé tout en long de la réalisation de ce travail. Sa rigueur scientifique et sa motivation m'ont appris à m'initier la recherche. La confiance qu'il m'a accordée, a été pour moi une source d'encouragement tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement le Docteur H. Allali, le Docteur Z. Arrar, le Professeur B. Tabti, le Professeur O. Bensaid, le Professeur S. Ghalem et le Professeur J. Kajima Mulengi d'avoir acceptés de juger ce travail.

Un immense merci à toute l'équipe du laboratoire pour sa disponibilité et l'ambiance générale qui en résulte.

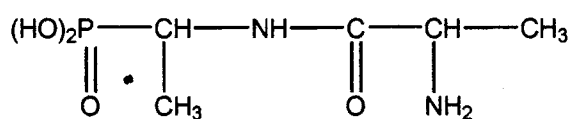
SOMMAIRE

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE 1	4
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	5
1. PRÉPARATION DES α -CÉTOPHOSPHONATES	5
1. 1. Synthèse des α -acylphosphonates insaturés	5
1. 2. Synthèse des α -Acylphosphonates saturés	6
1. 2. 1. Réaction de type Arbuzov	5
1. 2. 2. Oxydation par les chromates	7
1. 2. 3. Oxydation par des complexes chiraux	9
2. RÉACTIVITE DES α -CÉTOPHOSPHONATES	10
2. 1. Transformation en hydroxyphosphonates	10
2. 2. Préparation des hydrazones α -phosphonylées N-fluoro-alkylées	13
2. 3. Couplage avec les aldéhydes et les cétones	13
2. 4. Synthèse de dérivés 1,1-difluorés	15
2. 5. Synthèse des acides carboxyliques α -chlorés	15
2. 6. Synthèse des carbocycles insaturés	16
2. 7. Préparation des acides phosphoniques mono-esters α,β -insaturés	16
2. 8. Action d'allylindium	17
2. 9. Synthèse énantiosélective des α -hydroxyphosphonates	17
2. 10. Préparation d'analogues phosphorylé de proline	18
2. 11. Préparation des anions d'acyle	18
2. 12. Accès aux imines α,β -insaturés	19
2. 13. Synthèse des α - et β -amino phosphonates	20
2. 14. Synthèse des β -hydroxy- γ -aminophosphonates	21
CHAPITRE 2	22
MISE AU POINT D'UNE NOUVELLE METHODE POUR LA SYNTHÈSE DES α - CÉTOPHOSPHONATES	22
2. 1. Protection de la fonction amine	23
2. 1. 1. Par le groupe t-butoxycarbonyle (Boc)	23
2. 1. 2. groupement benzyloxycarbonyle (carbobenzoxy) (Cbz)	23
2. 1. 3. Par l'anhydride phtalique	24

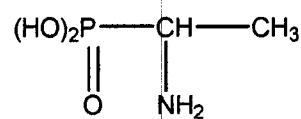
2. 2. Protection de la fonction acide	24
2. 3. Protections effectuées	24
2. 4. Synthèse des α -cétophosphonates	25
CONCLUSION	34
PARTIE EXPERIMENTALE	35
1. Protection des aminoacides	36
2. Synthèse des oxophosphonates	37
BIBLIGRAPHIE	

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les champs d'application des phosphates, phosphonates et autres phosphines, sont extrêmement nombreux et touchent pratiquement l'ensemble des aspects de la vie de tous les jours (Schéma 1). Par exemple, l'alafosfaline (qui est un dipeptide de l'acide α -aminophosphonique) est connu pour son pouvoir antibactérien.



Alafosfaline



Acide α -aminoéthylphosphonique

Schéma 1

Pilier de la chimie en général depuis des décennies, la chimie du phosphore continue de connaître un essor remarquable, la situant au cœur de nombreuses avancées issues de la recherche publique ou privée.

Découvert en 1669 par H. Brand, le phosphore est l'un des principaux éléments de l'écorce terrestre (environ 0.1%). Absent à l'état naturel sous sa forme élémentaire, il est omniprésent, en tant que constituant moléculaire, aussi bien dans le monde animal ou végétal que dans de nombreux composés inorganiques se trouvant à la surface de la terre. Élément irremplaçable de molécules biochimiques, comme les acides nucléiques et les nucléotides, les associations riches en énergie qu'il peut donner au cours des oxydations cellulaires le rend indispensable. Ainsi, on le retrouve non seulement comme élément indispensable à la respiration cellulaire, mais aussi à toutes les fonctions de la cellule. D'une manière générale, biologie et santé sont les témoins d'avancées remarquables dans la chimie du phosphore. Deux aspects semblent prédominer:

L'accès à des nouvelles molécules bio-actives et le développement d'outils de synthèse. Dans le premier cas, la recherche s'appuie non seulement sur l'élaboration et le screening de nouveaux pharmacophores, mais aussi sur la préparation d'analogues phosphores de principes biologiquement actifs reconnus, dans le but de

moduler cette activité au travers des propriétés physico-chimiques originales. Ceci conduit à l'émergence de nouvelles molécules aux propriétés antibiotiques, antalgiques, anticancéreuses, ou antivirales avérées. Si le chemin conduisant à la commercialisation d'un médicament est toujours long, le potentiel thérapeutique est indéniablement présent. Qu'ils interviennent en tant que synthons, intermédiaires réactionnels ou simples réactifs, les composés organophosphorés s'avèrent très précieux à la synthèse organique.

De nombreuses recherches ont ainsi été consacrées à la préparation et à l'étude biologique de structures comportant un motif phosphoré. C'est pourquoi nous sommes intéressés à ce type de composés et plus particulièrement aux phosphonates [1].

Si de nombreuses méthodes de synthèses des α -amino-phosphonates et α -Hydroxy-phosphonates ont été décrites dans la littérature, l'adjonction de groupes fonctionnels variés (Y,Z) sur la chaîne phosphonée (Schéma 2) a fait apparaître de nouvelles possibilités d'applications dans le domaine biologique [2].

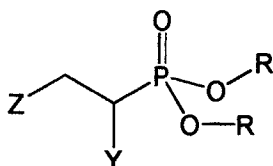


Schéma 2

Les phosphonates fonctionnalisés avec des groupements amino et les groupement hydroxy ont attiré une attention considérable ces dernières années pour leurs rôles dans des processus biologiques comme agents antibactériens [3], inhibiteurs d'enzymes [4], agents anti VIH [5], agents anti tumoraux [6]. En particulier, β -amino- α -Hydroxyphosphonates de type 1 et γ -amino- β -Hydroxyphosphonates de type 2 sont des mimes des phosphates qui résistent bien à l'hydrolyse par les phosphatases (Schéma 3) [7].



Schéma 3

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 [8-10].

Dans ces composés, la liaison P-O est remplacée par une liaison P-C plus stable, ce qui empêche leur hydrolyse par les phosphatases. Des données cristallographiques ont permis de prédire les positions relatives des atomes d'oxygène du groupement phosphoryle et d'autres positions fixes pour les groupements phosphate et phosphonate (Schéma 4).



Schéma 4

La variation des distances entre a et b et a' et b' est de 0.8% seulement, la distance la plus longue se retrouvant dans les phosphonates [10]. Le pourcentage de variation des distances entre d'autres points est encore plus faible. Des calculs ont été réalisés avec plusieurs types de composés, et des écarts similaires ont toujours été trouvés.

Ainsi, le terme isostérique peut être utilisé. L'encombrement stérique d'un phosphonate est donc très proche de celui d'un phosphate. Toutefois, il faut noter une différence de pKa entre les deux groupements. En effet, le deuxième pKa d'un phosphonate est en général de 0.5 à 1.5 unités moins acide que celui d'un phosphate, et de ce fait, il empêche les interactions au niveau du site actif entre l'oxygène du groupement phosphoryle et les sites de liaisons ou d'interaction.

CHAPITRE 1

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

1. PRÉPARATION DES α -CÉTOPHOSPHONATES

Les dialkyl oxophosphonates ont été obtenus pour la première fois par Kabachnik et Rossiiskaya en 1945 par la réaction de chlorure d'acyle avec du trialkylphosphite [11]. La réaction continue aisément à la température ambiante et même en refroidissant par l'addition lentement du trialkylphosphite aux chlorures d'acyle [12].

1. 1. Synthèse des α -acylphosphonates insaturés

La réaction de Michaelis-Arbuzov est la méthode classique la plus utilisée pour la préparation des α -acylphosphonates. Cette réaction met en jeu un trialkylphosphite et un chlorure d'acide. Elle donne de bons résultats avec les chlorures d'alcanoyle et aroyle. Les différentes versions de cette réaction, qui se distinguent par la nature de l'agent d'acylation et de la structure du phosphite, ont été couvertes récemment par la revue de McKenna et de Kashemirov en 2002 [13]. Plus récemment, cette réaction a été appliquée avec succès aux chlorures d'acyle insaturés [14-15].

Le traitement d'un certain nombre de chlorures d'acide α,β -insaturés avec le triméthylphosphite fournit les acylphosphonates avec des rendements variable (Schéma 5) après distillation sous pression réduite [16].

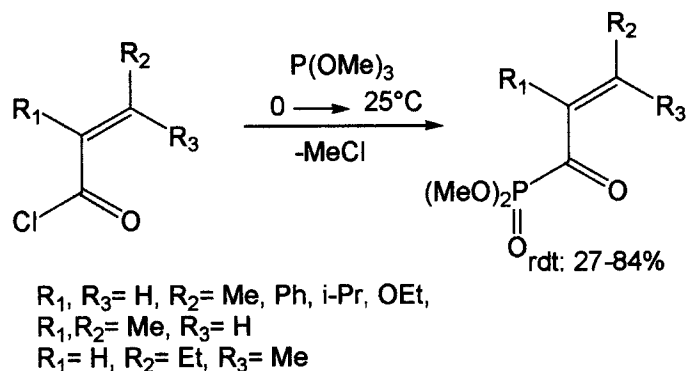


Schéma 5

Les tentatives d'utiliser la réaction d'Arbuzov pour synthétiser les acylphosphonates dérivés d'acides cinnamiques se sont révélées sans succès; par contre, le recours à un procédé en deux étapes a été efficace. La première consiste à ajouter le diméthylphosphite au cinnamaldéhyde en présence d'une base. L'alcool allylique résultant est oxydé suivant les conditions de Parikh-Doering (Schéma 6) [16].

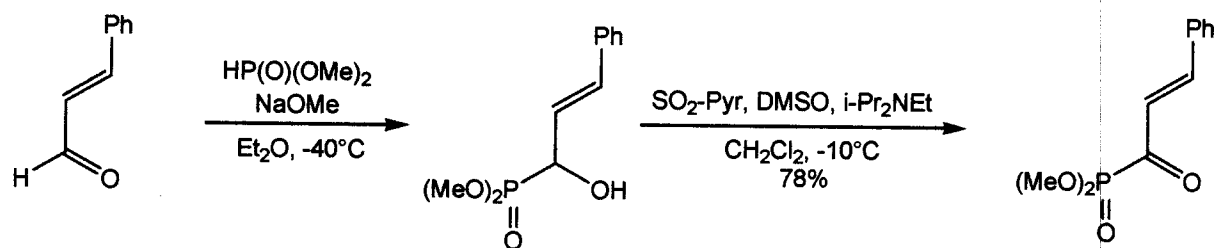
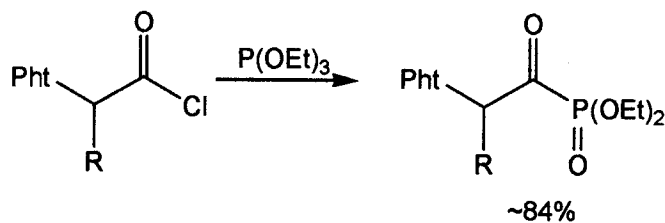


Schéma 6

1. 2. Synthèse des α-Acylphosphonates saturés

1. 2. 1. Réaction de type Arbuzov

Les réactions du triéthyl phosphite (disponible dans le commerce) avec les chlorures du phtalylglycine, N-phtalyl-L-alanine, N-phtalyl-L-valine, N-phtalyl-L-leucine et N-phtalyl-L-phénylalanine conduisent à des mélanges complexes de plusieurs produits. Ceci peut être évité par distillation du triéthyl phosphite sur sodium, avec comme conséquence la formation des diéthyl 1-oxo-2-(N-phtalylamino) alcanephosphonates [17] correspondants avec des rendements et puretés satisfaisants (Schéma 7).



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

Schéma 7

Dans l'éther, le tétrahydrofurane ou le benzène, les chlorures d'arylacétyle [18] réagissent à 0°C pour conduire aux α-cétophosphonates. L'analyse spectroscopique IR et RMN (¹H, ¹³C, ³¹P) de ces composés montre l'existence d'un mélange de deux tautomères cétonique et énolique (Schéma 8).

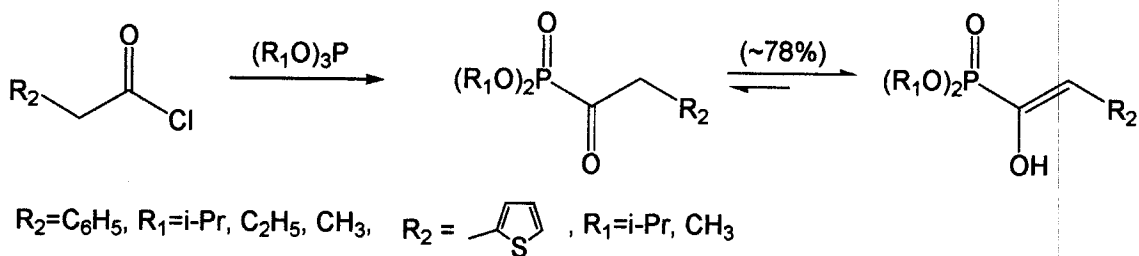


Schéma 8

L'encombrement stérique du motif phosphore influe sur la proportion relative de la forme énolique. Cette proportion décroît en allant du groupe méthyle (96%) à l'éthyle (88%) et à l'isopropyle (80%).

La phosphorylation des chlorures facilement disponibles de l'acide 1-méthyl-2,2-dichloro-cyclo-propanecarboxylique avec des dérivés du phosphore tri et tétravalent, permet la formation d'un nouveau type de phosphonates contenant des cyclopropanes [19] (Schéma 9).

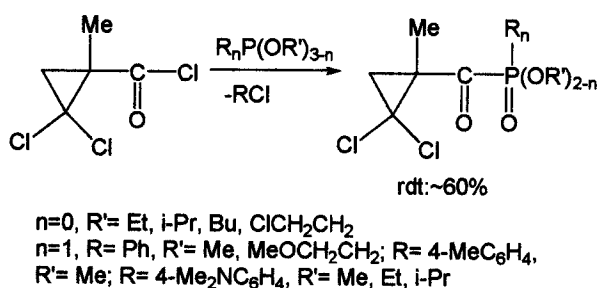


Schéma 9

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

1. 2. 2. Oxydation par les chromates

Contrairement au grand nombre de méthodes existantes pour la conversion des alcools en composés carbonylé, peu de méthodes sont connues pour la préparation des α -cétophosphonates diéthyliques à partir des α -hydroxy-phosphonates. L'oxydation constitue une méthode alternative à celle habituellement utilisée (Michaelis-Arbuzov) pour la synthèse des acylphosphonates, puisqu'elle débute à

partir, des α -hydroxyphosphonates facilement accessibles et stable. L'oxydation par les réactifs $\text{CrO}_3/\text{AlO}_3$ [20-21] exige des temps de réaction longs, un rapport molaire élevé pour l'oxydant/substrat, ou un traitement spécial pour l'activation des réactifs. De nouvelles méthodes pour la préparation des phosphonates α -fonctionels à partir des diéthyl α -hydroxyphosphonates ont été publiées ces dernières années. L'utilisation de plusieurs oxydants tels que le chromate de pyridinium (PCC), le dichromate de nicotinium (NDC), le dichromate de pyridinium (PDC) et le dichromate d'isonicotinium (IDNC) ont permis un accès facile aux α -cétophosphonates, à partir des : 1-hydroxyalkyl, benzyl, furylméthyl, naphthylméthyl, crotyl, et cinnamylphosphonates (Schéma 10) [21-26].

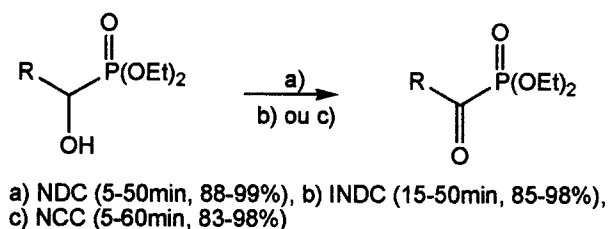


Schéma 10

L'absence de sous-produits dus au clivage de la liaison CO-P , le traitement facile de la manipulation ainsi que les temps de réaction relativement courts sont les grands intérêts de cette méthode.

Le système oxydant constitué de bichromate de pyridinium et de triméthylchlorosilane est utilisé pour préparer les α -cétophosphonates par un procédé «one pot» en deux étapes [27-28]. Cette procédure consiste à préparer les α -hydroxyphosphonates par l'action des dialkyl phosphites sur les aldéhydes suivi de leur conversion en cétophosphonates correspondants (Schéma 11).

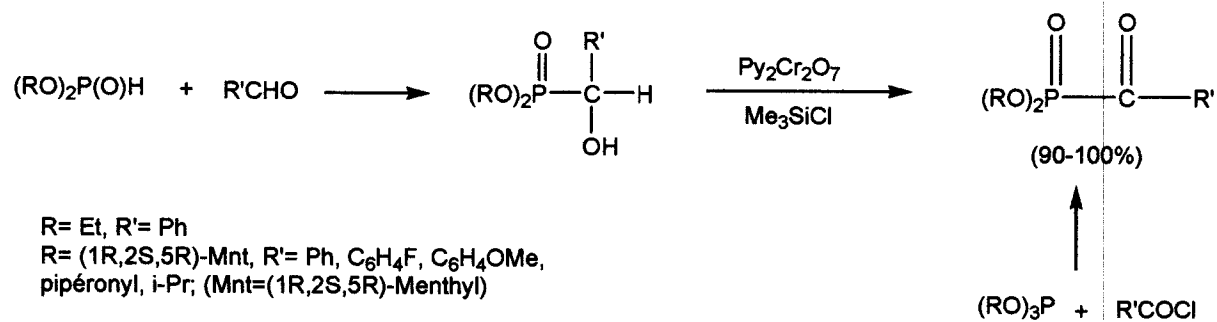


Schéma 11

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

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

L'utilisation de matériaux en phase solide en tant que catalyseurs basiques a été développée avec succès ces dernières années. Des systèmes font intervenir l'addition de KF ou de CsF sur le mélange du dérivé carbonylé et du dialkyl phosphite (Schéma 12). Un tel procédé est très flexible et s'adapte à une grande variété de composés carbonylés pour produire des dialkyles α -hydroxyalkylphosphonates. L'oxydation de l'hydroxyphosphonate dans les conditions de Dess-Martin, conduit à l' α -oxophosphonate [29], qui sera engagé directement pour la fluoration en α, α -difluorophosphonate.

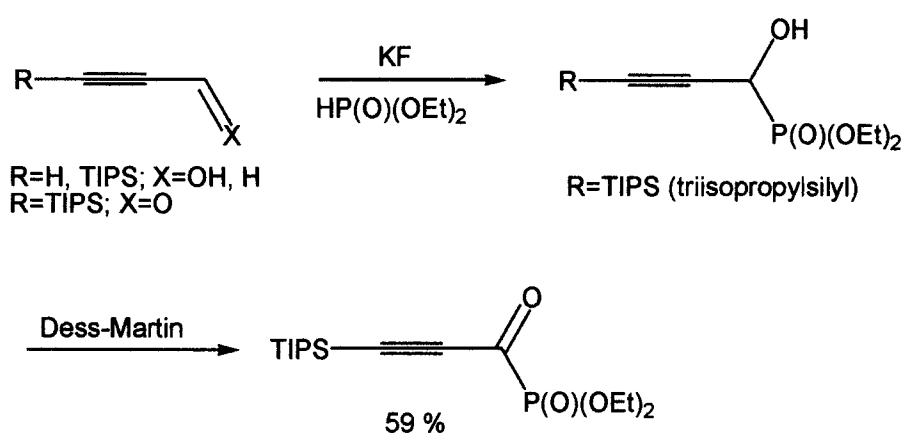


Schéma 12

1. 2. 3. Oxydation par des complexes chiraux

Récemment, une nouvelle stratégie sur l'oxydation aérobie du dibenzyl phénylhydroxyméthylphosphonate a été développée (Schéma 13). Elle utilise des complexes chiraux de méthylate de vanadyle (V) porteur de N-salicylidène- α -aminocarboxylates, comme catalyseurs modèles. Les conditions optimales sont obtenues avec le 3,5-dibromo analogue du méthylate de Vanadyle (V). Ce protocole fonctionne bien pour une série d' α -aryl et α -

hétéroaryl α -hydroxyphosphonates et s'annonce prometteur pour des applications potentielles en chimie biomédicale [30].

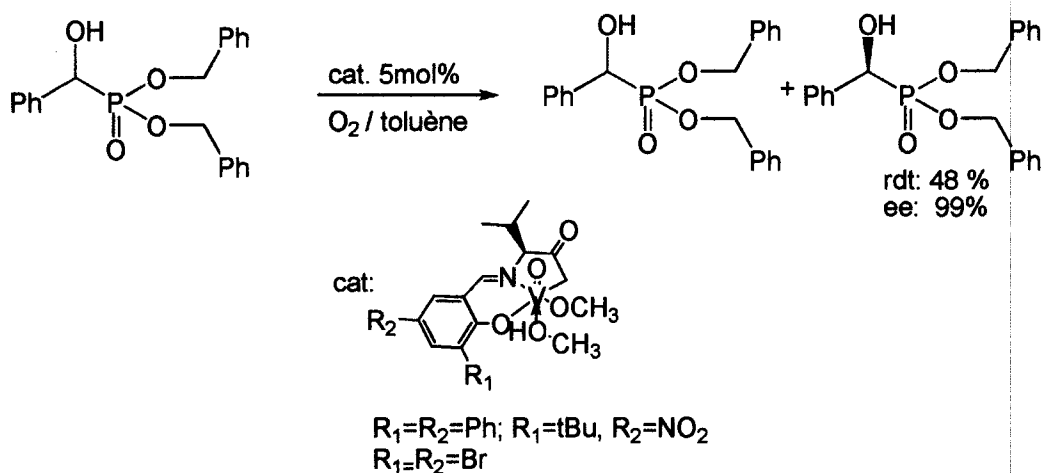


Schéma 13

2. RÉACTIVITÉ DES α -CÉTOPHOSPHONATES

2. 1. Transformation en hydroxyphosphonates

La réduction des α -cétophosphonates par les alkylphosphines, comme la triméthylephosphine ou encore la diphenyl méthylphosphine [31], conduit dans des conditions douces aux α -hydroxyphosphonates correspondants avec d'excellents rendements (Schéma 14).

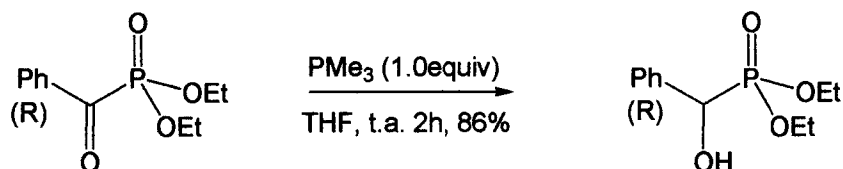


Schéma 14

Les différentes phosphines utilisées, montrent que les substituants aliphatiques sur la phosphine sont nécessaires pour que la réduction puisse se produire. Il convient de noter que dans le cas des α -cétophosphonates β,γ -insaturés, la réduction aura lieu sur

le carbonyle avec de bons rendements et la double liaison carbone-carbone (Schéma 15) reste inchangée dans ces conditions de réaction.

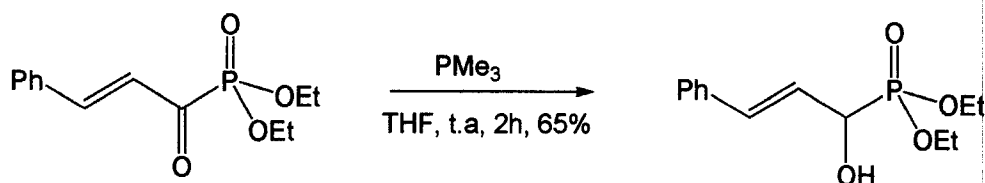


Schéma 15

Une étude récente utilise le complexe chiral NaBH_4 -L-Proline, pour la réduction des diméthyl α -cétophosfonates [32]. La réduction par le borohydrure de sodium entraîne déjà une induction asymétrique sur l'atome de carbone en α , avec un faible excès de l'énantiomère R, après hydrolyse en hydroxyphosphonate correspondant. A cause de la double induction asymétrique, la réduction par le complexe chiral NaBH_4 -L-Proline (Pro), conduit plutôt à une pureté énantiomérique élevée, après hydrolyse.

Les hydroxyphosphonates obtenus sont isolés sous forme de diastéréoisomères purs et sont transformés en acide hydroxyphosphonique optiquement actifs par hydrolyse. La configuration R d'un d'entre eux a été déterminée par diffraction des rayons X (Schéma 16).

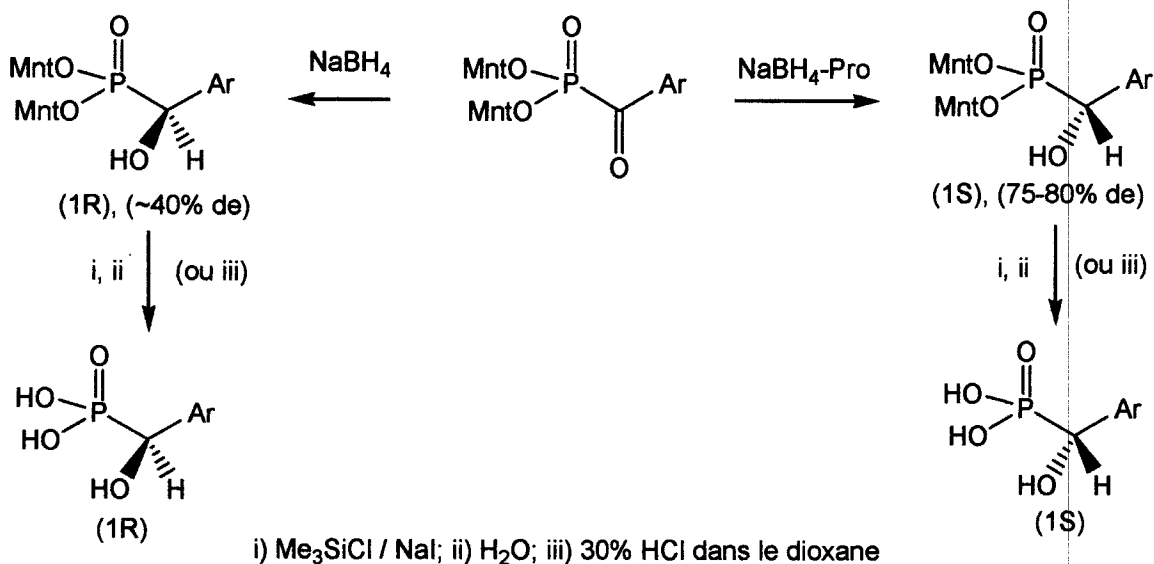


Schéma 16

Concernant l'hydrogénation catalytique par l'hydrogène moléculaire, et à l'exception des échecs, en présence de Nickel de Raney, la littérature ne dispose pas d'exemple concernant les α -oxophosphonates. Elle a été appliquée uniquement dans le cas de 1-benzoyloxyalcèphosphonates. Des composés modèles tels que les esters diéthyliques des acides benzoylphosphoniques substitués et le diéthyl acétylphosphonate ont été sujet à cette hydrogénation moléculaire. Les réactions ont été effectuées à la pression d'hydrogène de 1 atm en présence de palladium, dans le méthanol ou éthanol [33]. Avec 5–10mol% de palladium sur carbone, le diéthyl benzoylphosphonate est facilement hydrogéné dans le méthanol à ébullition. Pour une conversion à 100%, le rendement en diéthyl [hydroxy(phényl)méthyl] phosphonate atteint 96% en 1,5 h. A température ambiante, la conversion atteint 92% en 1 h, mais la sélectivité du processus est considérablement réduite, et le rendement en produit désiré ne dépasse pas les 81% (Schéma 17).

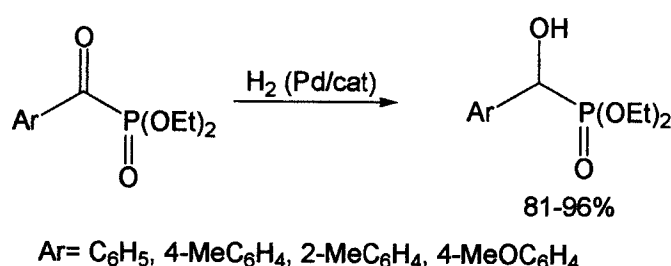
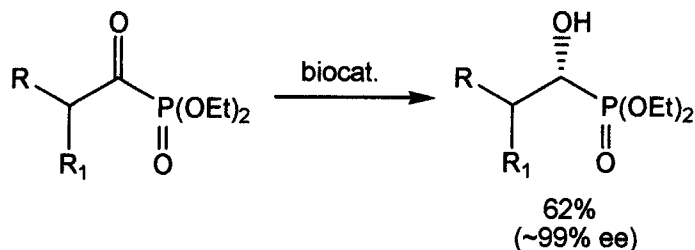


Schéma 17

Pour les biocatalyseurs, cinq espèces différentes des micro-organismes, à savoir, *Rhodotorula rubra*, *Rhodotorula glutinis*, *Cladosporium* sp. *Verticillium* sp. et la levure du boulanger, peuvent être utiles pour la réduction énantiosélective d'une variété de 1-oxoalkylphosphonate diéthylique (rdt : 62% et 99% ee). Afin d'éviter la décomposition du substrat, les bio-réductions ont été effectuées dans des conditions anhydres [34], employant des cellules lyophilisées immobilisées sur la célite R630. Le choix de cette dernière assure la protection du biocatalyseur contre la toxicité du solvant tout en maintenant des conditions anhydres (Schéma 18).



(a) R, R₁ = H, (b) R = Me, R₁ = H; (c) R, R₁ = Me; (d) R = C₆H₅CH₂CH₂, R₁ = H

Schéma 18

2. 2. Préparation des hydrazones α -phosphonylées N-fluoro-alkylées

L'action des hydrazines fluoroalkylées sur les α -cétophosponates conduit aux hydrazones α -phosphonylées (Schéma 19), qui présente un intérêt dans la synthèse des phosphopyrazole [35]. L'étude spectroscopique montre que la seule configuration obtenue est Z, à cause de l'établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire qui stabilise la structure.

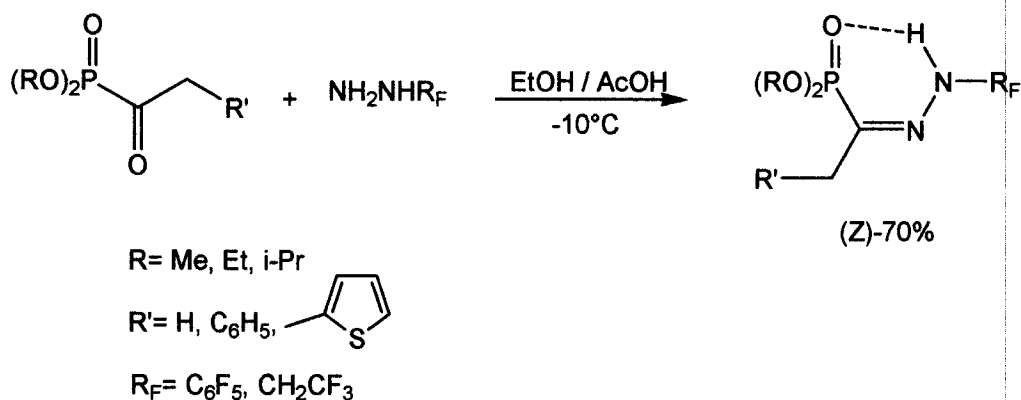


Schéma 19

2. 3. Couplage avec les aldéhydes et les cétones

Le couplage des aldéhydes et des cétones avec les acylphosponates se fait en présence des lanthanides comme le samarium ou le SmI₂ selon une méthode indirecte [36]. Elle est constituée de trois étapes différentes comme indiqué dans Schéma 20 : i) réaction des acylphosponates avec des aldéhydes pour former des acyloxy-phosponates, ii) élimination réductrice des acides carboxyliques, suivie de condensation avec des cétones, et iii) oléfination de Horner-Emmons.

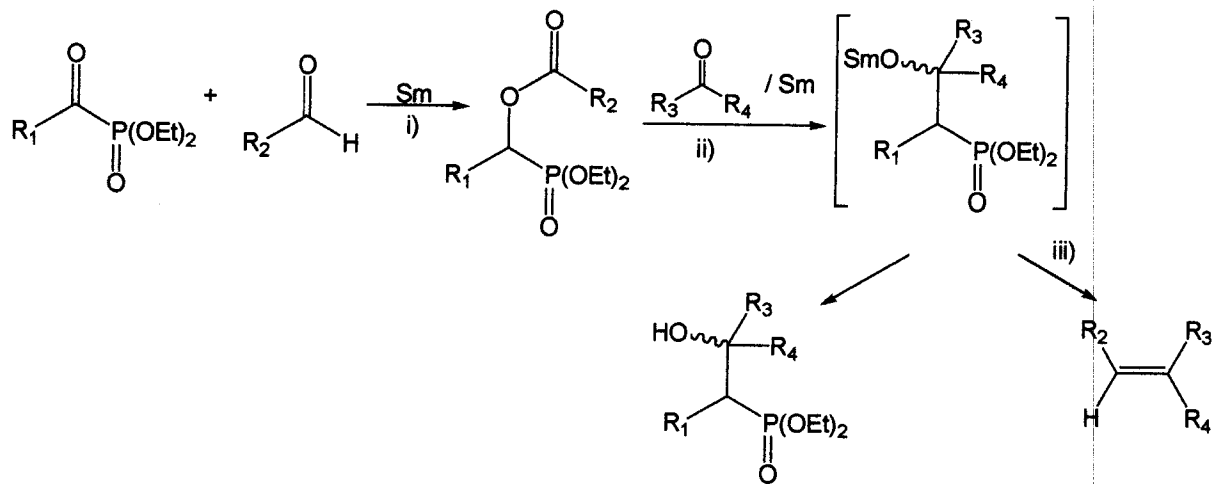


Schéma 20

Les acyloxyphosphonates formés subissent une élimination réductrice en présence de SmI_2 pour donner les β -hydroxyphosphonates diéthyliques correspondants avec des rendements raisonnables (40-64%). Les β -hydroxyphosphonates peuvent être convertis en oléfines directement avec des bases (réaction de Horner-Wadsworth-Emmons). Néanmoins toutes les tentatives pour produire les oléfines directement à partir des acyloxyphosphonates et les composés carbonylés, avec un excès de SmI_2 dans des solvants polaires, ont échoué même à des températures élevées.

D'ailleurs, si chaque étape a lieu successivement, la réaction globale pourrait être effectuée en «one pot». Cette étude révèle, que les deux premières réactions fonctionnent bien et produisent les β -hydroxyphosphonates avec de bons rendements (Schéma 21).

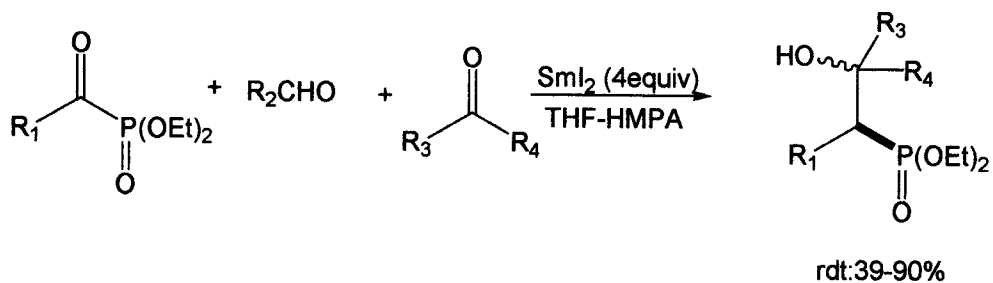


Schéma 21

La cyclohexanone représente la cétone cyclique utilisée; par contre une grande variété d'aldéhydes (saturé et insaturé, à chaîne acyclique ou aromatique) a été testée.

2. 4. Synthèse de dérivés 1,1-difluorés

La conversion des 1-oxoarylphosphonates par le trifluorure de (diéthylamino) sulfure (DAST) conduit au 1,1-difluoroarylphosphonates avec de bons rendements (Schéma 22).

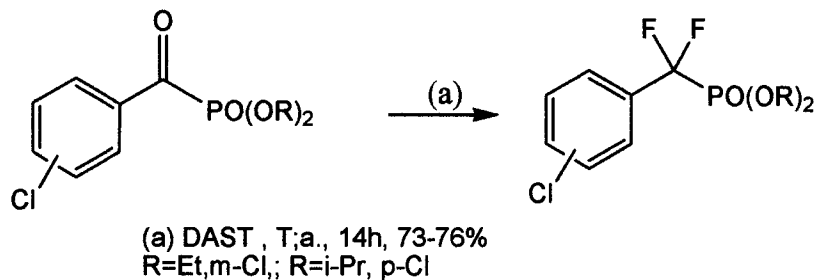


Schéma 22

Ces dérivés difluorés peuvent être transformés à leur tour en bisphosphonates, de nouveaux inhibiteurs de la phosphoglycérate kinase (3-PGK). Ces bisphosphonates, exigent l'utilisation de produits de départ bifonctionnels ayant une réactivité électrophile sur deux sites. Cette condition est réunie dans les chlorures 3- et 4- (chlorométhyl) benzoyles [37].

2. 5. Synthèse des acides carboxyliques α -chlorés

Les acides carboxyliques α -chlorés ont fait l'objet de plusieurs études, en raison de leur importance dans plusieurs domaines, en particulier en agrochimie. La chloration des α -acylphosphonates [38] par le chlorure de sulfuryle, puis l'hydrolyse par le peroxyde d'hydrogène et le bicarbonate de sodium constitue une nouvelle méthode d'accès à ces produits. Elle se déroule à température ambiante sans aucune compétition de chloration de la chaîne aliphatique (Schéma 23).

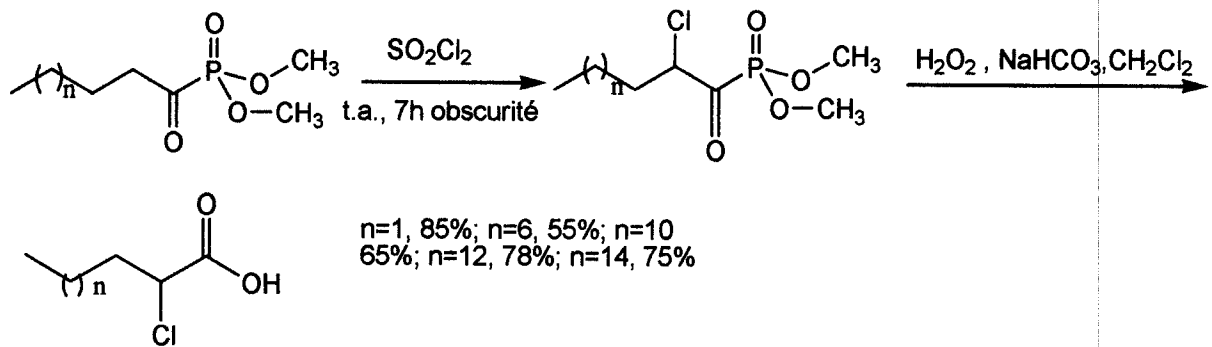


Schéma 23

2. 6. Synthèse des carbocycles insaturés

Les α -acylphosphonates β,γ -insaturés peuvent être utilisés comme précurseurs pour la synthèse de carbocycles insaturés de petite taille. Dans la séquence décrite par le Schéma 24, l'irradiation de l'intermédiaire diazo mène à la formation d'un carbène. Ce dernier subit à son tour une réaction intramoléculaire pour donner les cyclopropènes phosphonates [39]. Ces derniers pourront être des diénophiles intéressants dans des réactions de Diels-Alder.

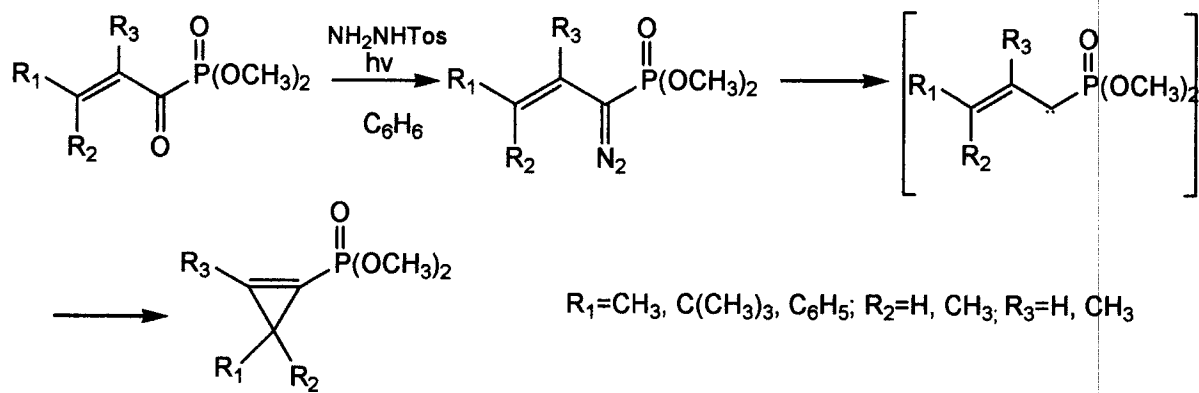


Schéma 24

2. 7. Préparation des acides phosphoniques mono-esters α,β -insaturés

Les α -cétophosphonates sont aussi utilisés comme précurseurs pour la synthèse des acides phosphoniques monoesters α,β -insaturés [40]. Ils sont obtenus par action du diméthyl benzoylphosphonate sur le bromure du benzyltriphenylphosphonium.

Après séparation, les deux isomères sont monohydrolysés séparément au reflux en utilisant du NaI dans la butan-2-one (Schéma 25).

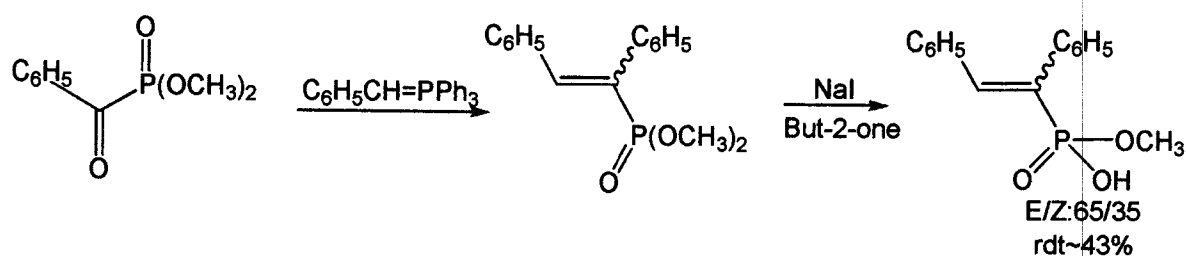


Schéma 25

2. 8. Action d'allylindium

Lors des études sur le métabolisme des isoprénoïdes, des phosphonates analogues de farnésyl pyrophosphate ont été utilisés. Ceci a suscité l'intérêt pour la synthèse des α -hydroxyphosphonates substitués. Comme la synthèse des α -hydroxyphosphonates tertiaires est peu connue, l'addition d'un allylindium sur des acylphosphonates en présence d'acide acétique [41] a été développée avec succès (Schéma 26).

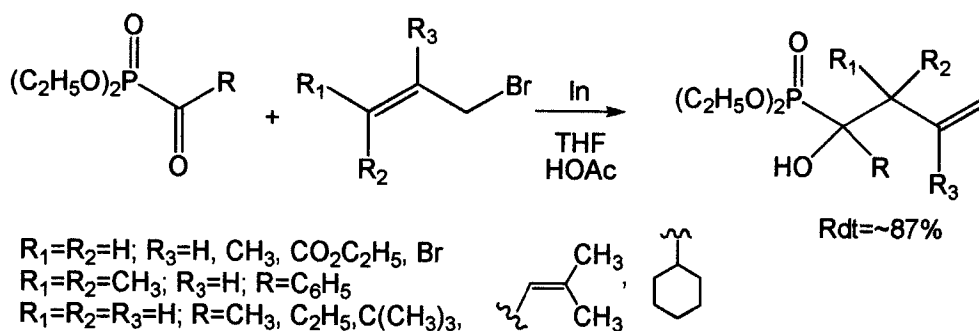
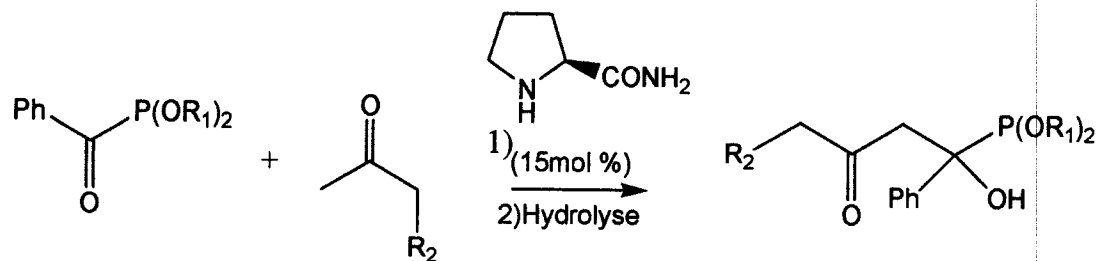


Schéma 26

2. 9. Synthèse énantiosélective des α -hydroxyphosphonates

Concernant la réaction aldol croisée des cétones activées, les progrès récents dans la catalyse asymétrique par la proline ont montré que le glyoxylate est un bon substrat pour ce type de réaction. Ces résultats ont été exploités pour la synthèse asymétrique d' α -hydroxyphosphonates optiquement actifs [42]. En raison de la réactivité des α -cétophosphonates envers les attaques nucléophiles et de l'élimination du groupe

phosphonate, ils peuvent être considérés comme équivalents synthétiques des chlorures d'acide (Schéma 27).



R₂=Me, R₁=Me, 87%, 59%ee; Et, 83%, 69%ee
i-Pr, 62%, 74%ee; R₂=OMe, R₁=i-Pr, 93%, 85%ee

Schéma 27

2. 10. Préparation d'analogues phosphorylé de proline

Une préparation à grande échelle de l'analogue racémique de la proline phosphorylée [43] est réalisée avec un rendement de 50%. Elle se fait par le biais de la transformation de l'acylphosphonate obtenu par l'action du chlorure de chlorobutyryle sur le trialkylphosphite en oxime. La réduction de cette dernière par le zinc et l'acide formique, suivie de la cyclisation donne la proline correspondante (Schéma 28).

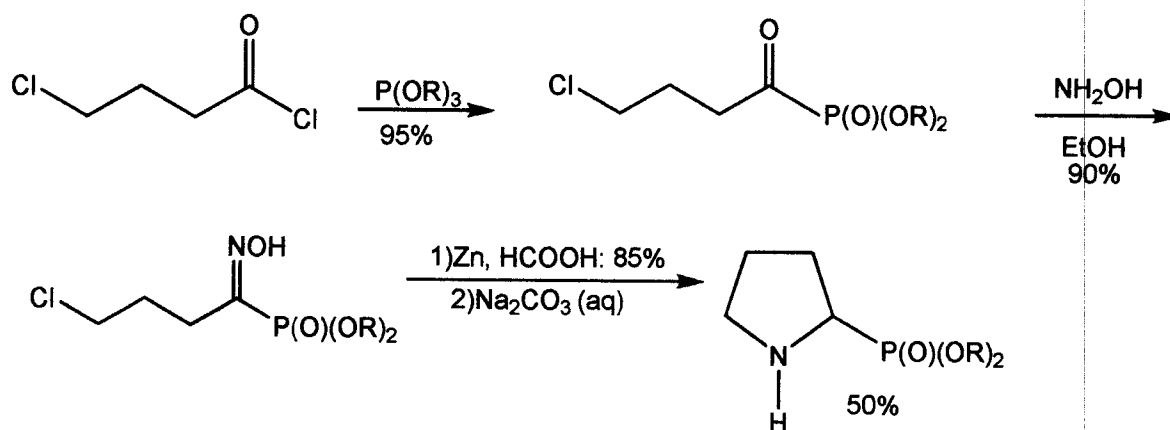


Schéma 28

2. 11. Préparation des anions d'acyle

Les acylphosphonates sont des précurseurs efficaces d'anion acyle, générés par l'action des ions cyanure [44], via un réarrangement phosphonate-phosphate. Ces

intermédiaires réagissent aisément avec les aldéhydes pour fournir des produits benzoïne croisé. De cette façon, il est possible de synthétiser une variété de benzoïnes portant des substituants aromatique-aromatique, aromatique-aliphatique, et aliphatique-aromatique (Schéma 29).

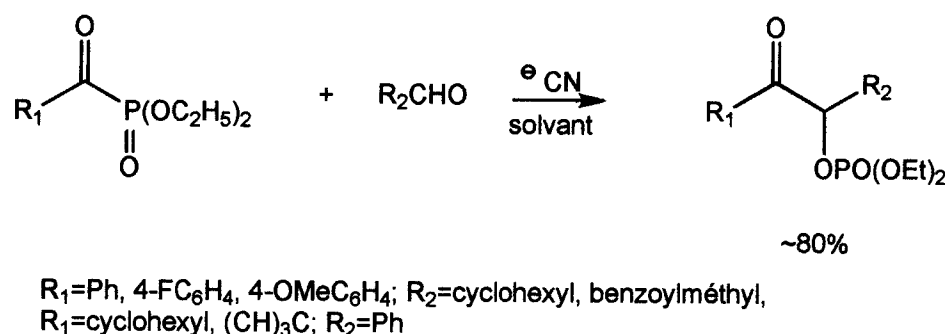


Schéma 29

Cette nature carbanionique des intermédiaires générés par le réarrangement phosphonate-phosphate est exploitée pour la cyanosilylation de divers alkyl- et arylphosphonates [45]. La réaction a lieu dans des conditions modérées en termes de température et temps de réaction et fonctionne sans catalyseur. L'hydrolyse acide des triméthyl-silyloxy-cyanophosphonates mène aux α -hydroxy- α -cyanophosphonates avec des rendements élevés (Schéma 30).

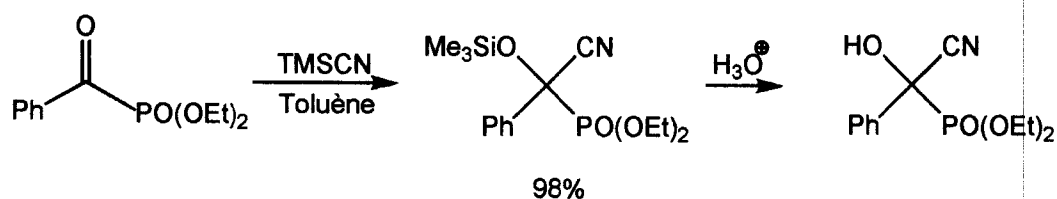


Schéma 30

La protonation des équivalents d'anions acyle [46] fournit les cyanohydrines O-phosphates correspondantes avec de bons rendements. Ces cyanophosphates sont des précurseurs très intéressants pour la synthèse de divers composés d'intérêt tels que les α -hydroxy, β -amino acides et diols.

La trifluorométhylation par l'agent CF_3TMS constitue [47] une extension générale à cette étude. Les phosphonates d'acyle réagissent facilement avec le CF_3TMS en présence de K_2CO_3 dans le DMF à température ambiante, pour donner le 1-alkyl-2,2,2-trifluoro-1-triméthylsilyloxyéthyl-phosphonate avec 70-90% de rendement. L'emploi des benzoylphosphonates comme produit de départ conduit avec de bons rendements aux 1-aryldifluoroéthényl phosphates (87-97%) (Schéma 31).

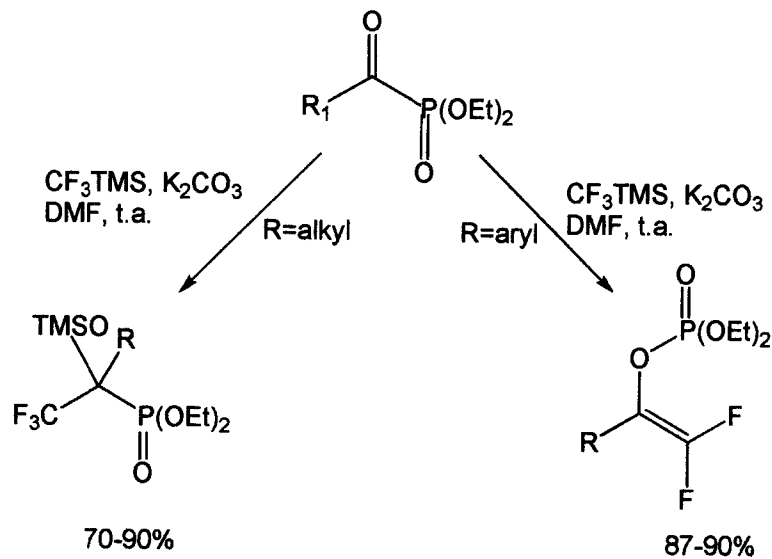


Schéma 31

2. 12. Accès aux imines α,β -insaturés

Les α -cétophosponates β,γ insaturés peuvent être engagés pour la synthèse efficace des imines α,β -insaturées via une réaction d'aza-Wittig [48]. La réduction sélective-1,2 de tels azadiènes fournit les α -aminophosphonates β,γ -insaturés, analogues phosphorylés des vinylglycines, qui sont hydrogénés pour conduire aux α -aminophosphonates saturés (Schéma 32).

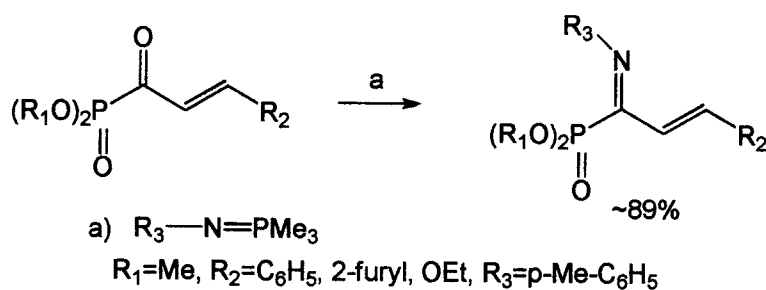


Schéma 32

2. 13. Synthèse des α - et β -amino phosphonates

Le cheminement réactionnel suivant a été proposé pour arriver à la synthèse des esters α -aminophosphoniques : l'addition nucléophile des phosphites aux aldéhydes constitue une des voies d'accès parmi les plus simples aux dérivés d'acides α -hydroxyphosphoniques. Appliquée aux α -aminoaldéhydes, cette réaction permet l'accès facile aux α -hydroxy- β -aminophosphonates. Ces derniers sont transformés en N-Boc-aziridines qui sont alors soumises à une hydrogénation catalytique (Schéma 33) [49].

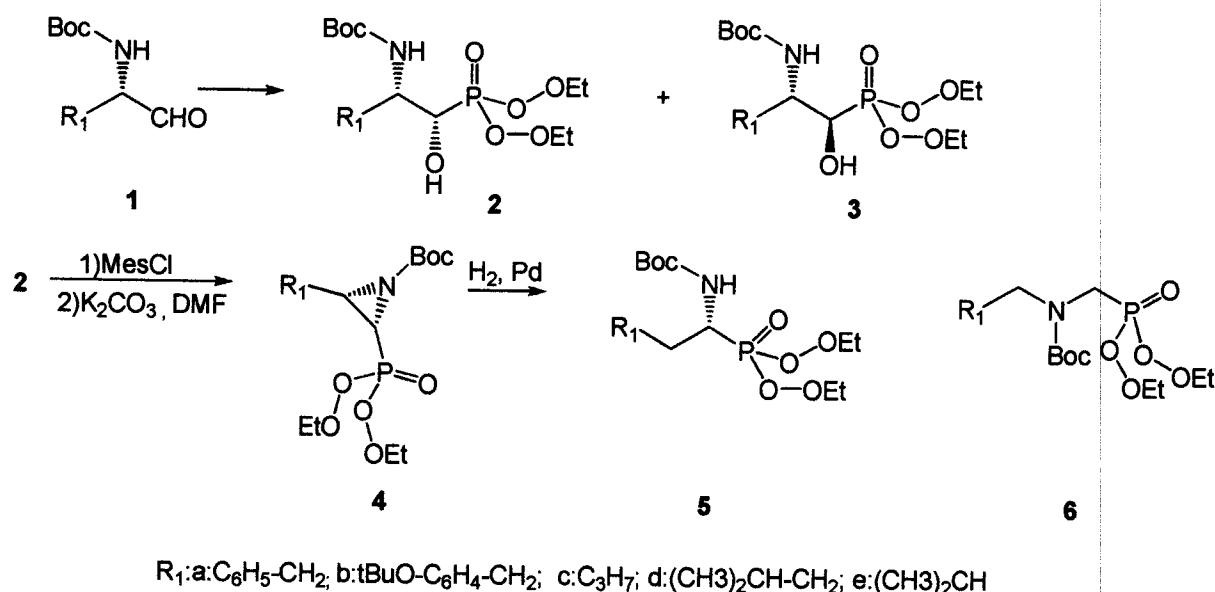


Schéma 33

2. 14. Synthèse des β -hydroxy- γ -aminophosphonates

La réaction de l'ester benzylique avec quatre équivalents de l'anion diméthyl phosphonate de lithium à $-78^\circ C$ dans le THF donne le β -cétophosphonate correspondant, avec un excellent rendement (Schéma 34) [50].

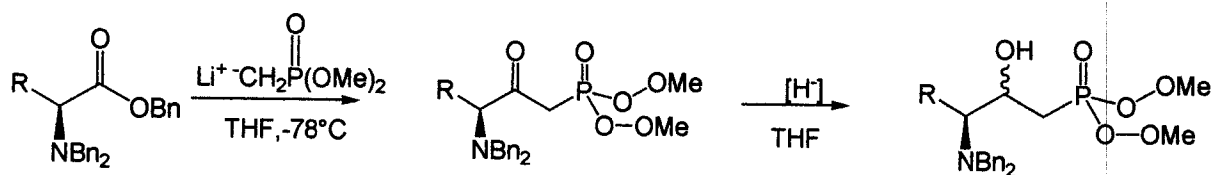


Schéma 34

CHAPITRE 2

MISE AU POINT D'UNE NOUVELLE METHODE POUR LA SYNTHÈSE DES α -CÉTOPHOSPHONATES

Avec les exemples que nous avons sélectionnés dans la partie bibliographique, nous voulons montrer le potentiel synthétique des oxophosphonates ; aussi bien sur le plan de leurs préparation que de leurs applications. De cette étude, il ressort un certains nombre de points, que nous allons énumérer ci-dessous :

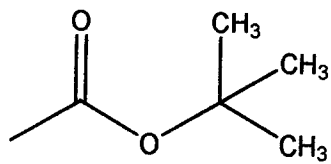
1. L'intérêt des phosphonates fonctionnels portant des groupements hydroxyle, amine ou encore fluoré est incontestable.
2. L'utilisation de la réaction d'Arbuzov conduit généralement à des mélanges complexes de produits.
3. La réaction aldol croisée et la préparation d'anion acyle à partir des cétophosphonates.

L'objectif de notre travail consiste donc, à mettre au point une méthode, qui peut contribuer à améliorer les conditions d'obtention de ces produits (point 2), avec la possibilité d'utiliser le point 3 et en observant bien sur, le point 1 qui est d'une grande importance.

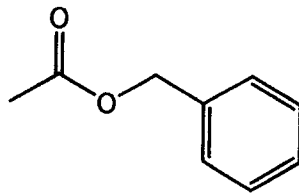
Mais dans un premier temps et dans un but pédagogique, il fallait tout d'abord vérifier le point 2. Pour cela, nous proposons la synthèse des α -oxophosphonates à partir des α -aminoacides.

Pour effectuer des transformations chimiques satisfaisantes avec des aminoacides, il est souvent nécessaire de protéger les deux ou l'une des fonctions réactives de la molécule (les groupes amino, hydroxy, thiol ou carboxylique). Chaque groupement protecteur présente une spécificité de stabilité, de fixation et d'élimination en fonction des conditions opératoires.

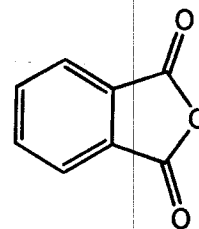
Le groupe acide carboxylique peut être converti facilement en une fonction ester par simple estérification. D'autre part la fonction amine doit être protégée par un groupe qui soit stable vis-à-vis de la plupart des manipulations chimiques et qui peut être facilement enlevé dans des conditions douces. Les groupes tels que le t-butoxycarbone (Boc), le benzyloxycarbone (Cbz) et l'anhydride phtalique satisfont à ce genre d'exigence et comptent parmi les groupes les plus utilisés (Schéma 35).



t-butoxycarbonyl (Boc)



benzyloxycarbonyl (Cbz)



L'anhydride phtalique

Schéma 35

2. 1. Protection de la fonction amine

2. 1. 1. Par le groupe t-butoxycarbonyl (Boc)

Le groupe t-butoxycarbonyl (Boc) compte parmi les groupements protecteurs qui ont été utilisés par Carpino [51] pour protéger la fonction amine. La première utilisation de ce groupement pour la protection des aminoacides au cours d'une synthèse peptidique, est réalisée par McKay et Albertson [52] et Andersen et McGregory [53]. Le Boc est obtenu par action de l'acide aminé sur le dicarbonate de tertio butyle (Schéma 36).

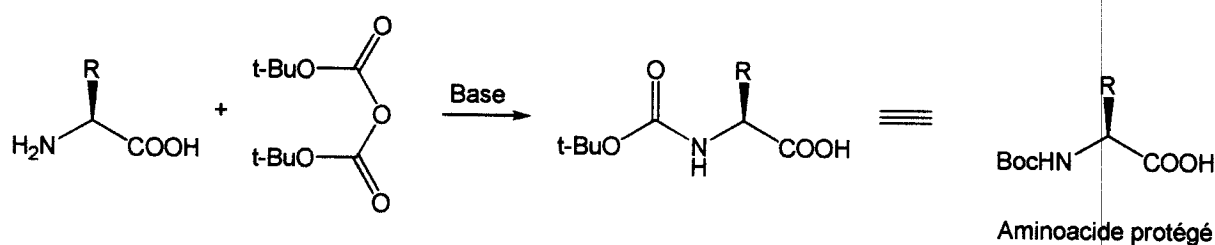


Schéma 36

2. 1. 2. groupement benzyloxycarbonyl (carbobenzoxy) (Cbz)

Le groupe Cbz est le groupe protecteur le plus utilisé pour la fonction amine. De plus, il est un très bon groupe partant, dont l'élimination est très aisée. Le groupe Cbz est relativement stable dans des conditions acides, et peut être éliminé par plusieurs méthodes. Il est obtenu par l'action de l'acide aminé sur le chlorure de benzyloxycarbonyl (Schéma 37).

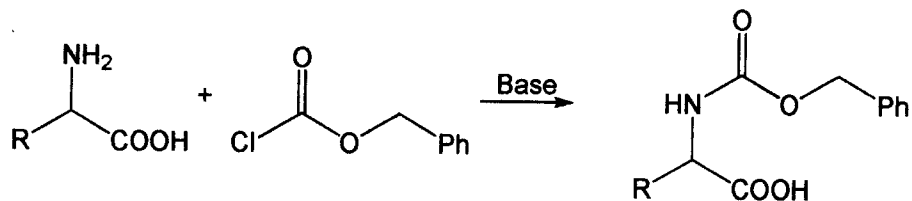


Schéma 37

2. 1. 3. Par l'anhydride phtalique

L'anhydride phtalique a été choisi pour protéger la fonction amine des aminoacides utilisés dans notre étude.

2. 2. Protection de la fonction acide

Les acides carboxyliques sont généralement protégés sous forme d'esters : Esters benzyliques, esters méthyliques, esters éthyliques, esters tert-butyliques.

2. 3. Protections effectuées

Pour atteindre notre objectif, c'est la fonction amine des aminoacides qui est concernée par la protection que nous réalisons par l'anhydride phtalique (Schéma 38).

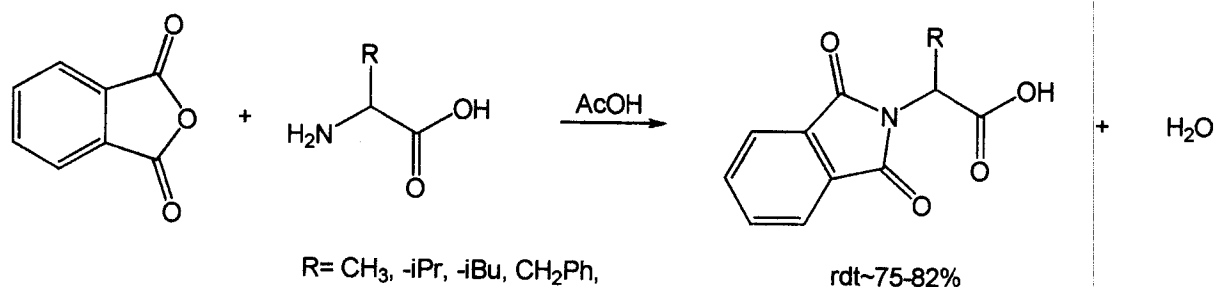


Schéma 38

La condensation de l'acide amino avec l'anhydride phtalique dans l'acide acétique glacial sous un reflux de deux heures fournit un phtalimidoacide qui est ensuite recristallisé dans un mélange eau-éthanol. Les spectres IR des produits obtenus confirment la présence du groupe phtalimido : on observe deux bandes caractéristiques entre 1750-1790 cm⁻¹ correspondant au C=O du phtalimido. Le groupement OH de la fonction acide, s'observe à 3250-3200 cm⁻¹ par une bande très caractéristique.

2. 4. Synthèse des α -cétophosphonates

La méthode la plus communément utilisée est la réaction de Michaelis–Arbuzov [54], mettant en jeu un trialkylphosphite et un halogénure d'alkyle. La réaction procède en deux étapes : addition du phosphore sur l'électrophile et formation du sel de phosphonium qui subit une déalkylation, conduisant au cétophosphonate correspondant (Schéma 39).

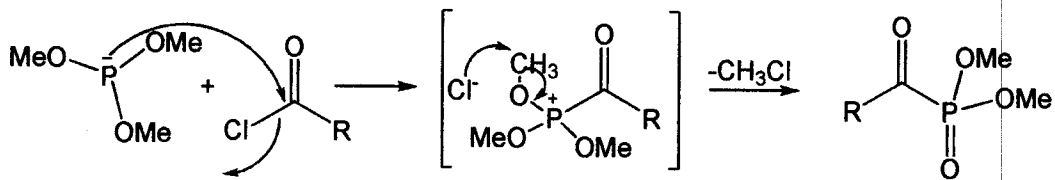
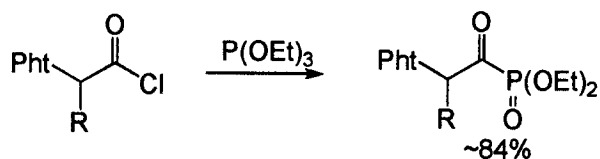


Schéma 39

Les réactions du triéthyl phosphite (disponible dans le commerce) avec les chlorures du phtalylglycine, N-phtalyl-L-alanine, N-phtalyl-L-valine, N-phtalyl-L-leucine et N-phtalyl-L-phénylalanine conduisent à des mélanges complexes de plusieurs produits. Ceci peut être évité par distillation du triéthyl phosphite sur sodium, avec comme conséquence la formation des diéthyl 1-oxo-2-(N-phtalylamino) alcanephosphonates [17] correspondants avec des rendements et puretés satisfaisants (Schéma 40).



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

Schéma 40

Cette réaction consiste à préparer le chlorure d'acide correspondant à l'acide carboxylique par traitement avec du SOCl₂, puis l'addition du P(OMe)₃ pour aboutir à l' oxophosphonate désiré (Schéma 41).

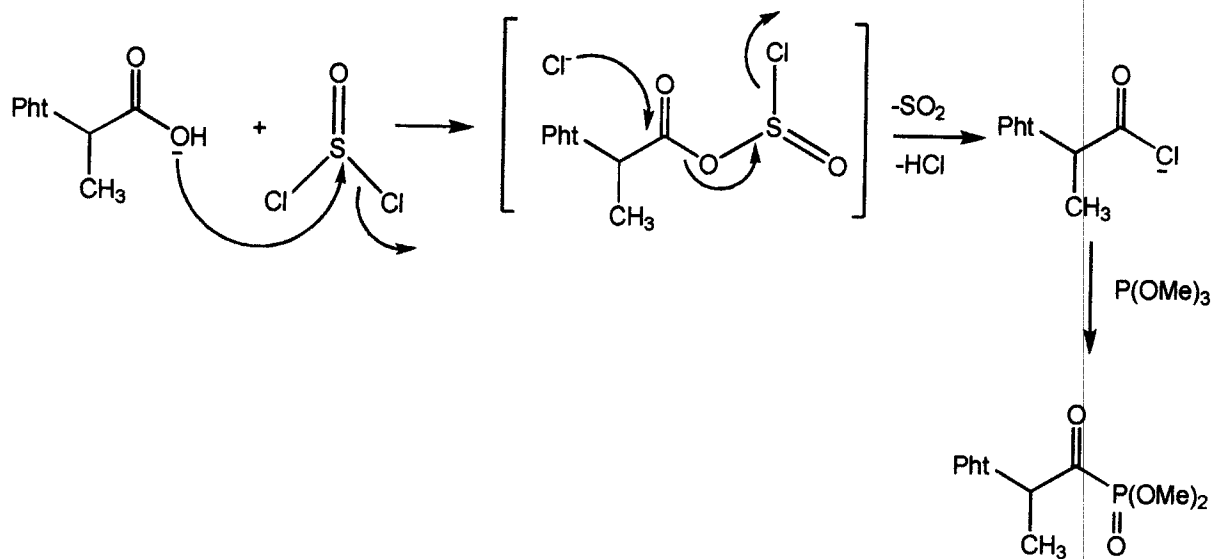


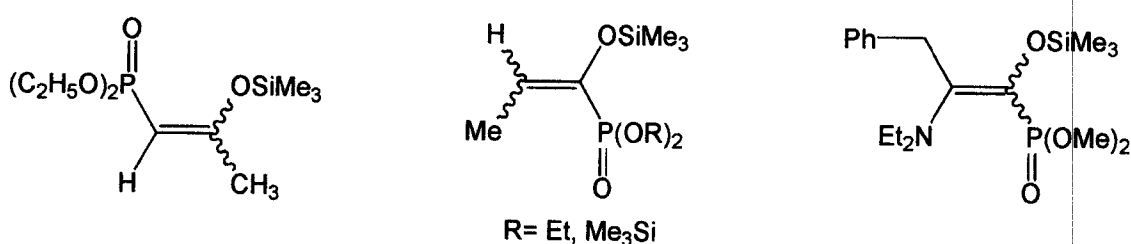
Schéma 41

Le produit obtenu est un mélange complexe. Le rendement brut de cette réaction est très quantitatif, cependant après purification sur colonne de gel de silice, le rendement en produit pur baisse de façon très nette (50%).

Dans un projet en cours de réalisation, nous utilisons ce type de molécules (α -oxophosphonates) dans des séquences en trois à quatre étapes. Ces rendements ne facilitent guère la réalisation de cette tâche.

Devant une telle situation, nous devons soit améliorer les rendements ou trouver un autre moyen plus efficace pour obtenir ces molécules avec une bonne pureté et de façon quantitatif.

Comme nous utilisons les chlorures d'acide, nous pensions tout d'abord aux cétènes. Après une étude bibliographique approfondie sur les cétènes, nous avons constaté que malgré les diverses utilisations des cétènes en chimie, l'action des nucléophiles phosphorés n'a été, à notre connaissance, que très peu étudiée. On trouve deux références pour l' α -siloxyvinylphosphonates [55,56] et deux autres pour le groupement phosphoryle en position β [57, 58].



Au départ, notre intention était tout simplement de tester l'action des nucléophiles phosphorés sur les cétones et de vérifier si le produit obtenu se trouve sous la forme énolique ou la forme cétonique. Le substrat type pour réaliser cette étude, s'est porté sur le chlorure d'acétyle ; avec une stratégie qui consiste à mener une méthode comparative selon deux voies :

- D'abord selon la voie classique d'Arbuzov (Schéma 41), suivie ;
- De la génération du cétène pour l'utiliser avec les dialkylphosphites (Schéma 42).

1. Selon la première voie :

Selon cette méthode le cétophosphonate est obtenu quantitativement avec une grande pureté, et confirmé par les analyses IR et ^1H RMN.

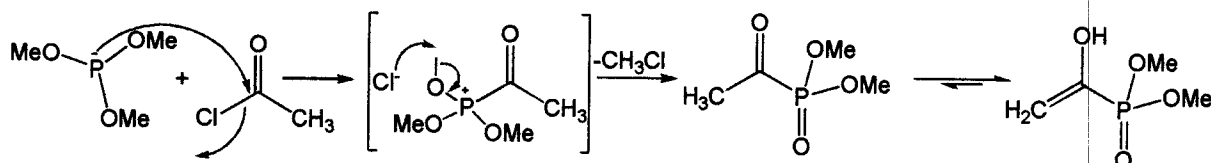
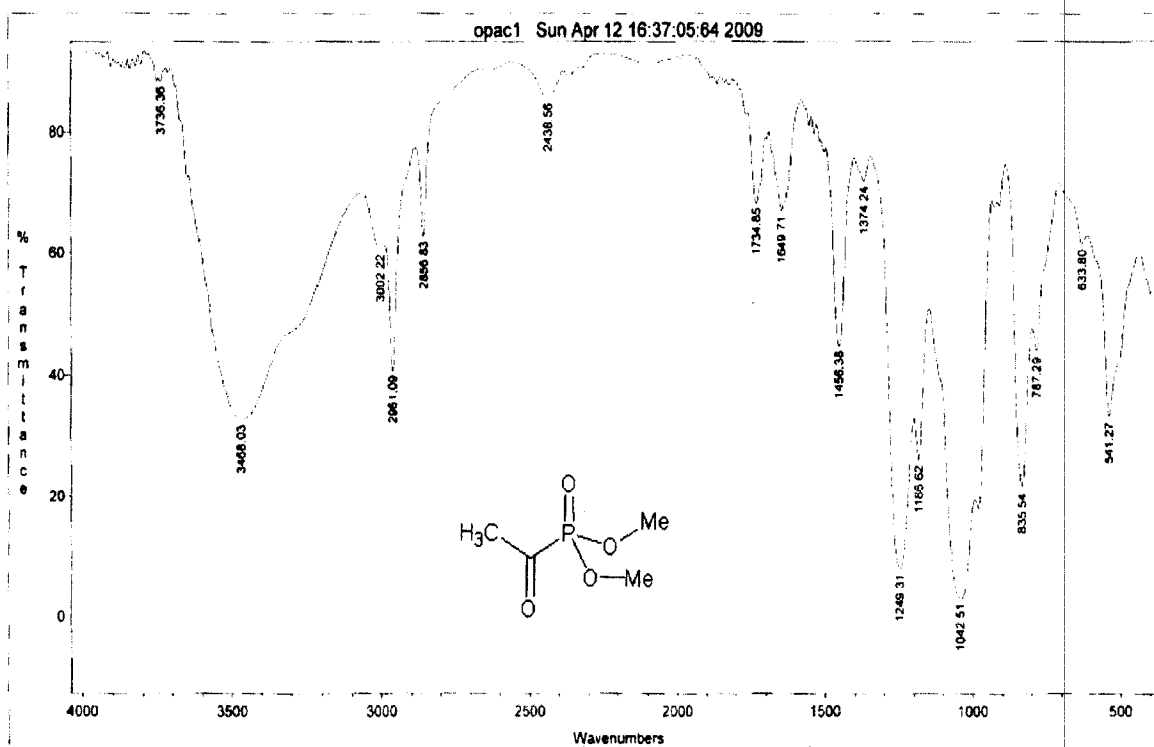
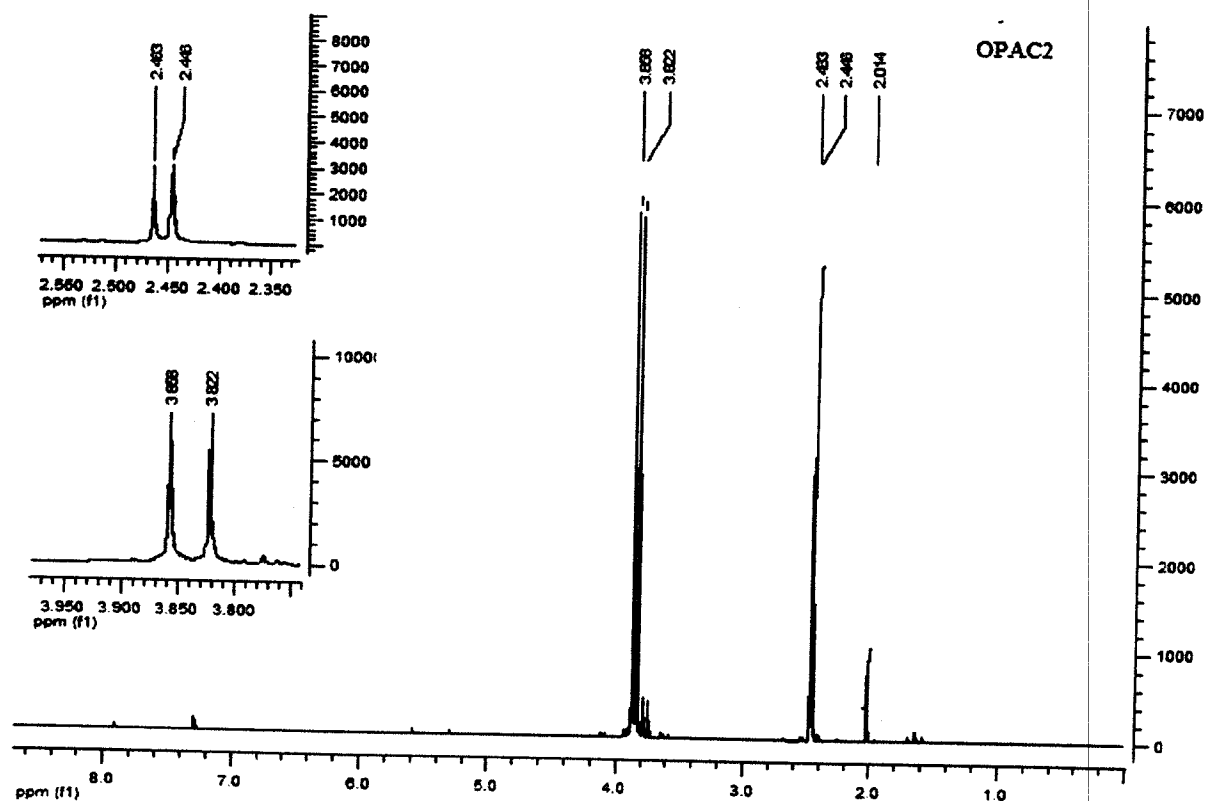


Schéma 41

Spectre IR



Spectre H.RMN



Le spectre ¹H RMN et IR montrent bien des traces de la forme énolique.

2. Selon la méthode aux cétènes :

Cette méthode consiste, tout d'abord à générer le cétène à partir du chlorure d'acide en présence de la triéthylamine, pour l'utiliser avec le dialkylphosphite. La réaction doit se faire à une température très basse. Les conditions offertes, nous ont permis d'opérer à une température de -15°C (Schéma 42).

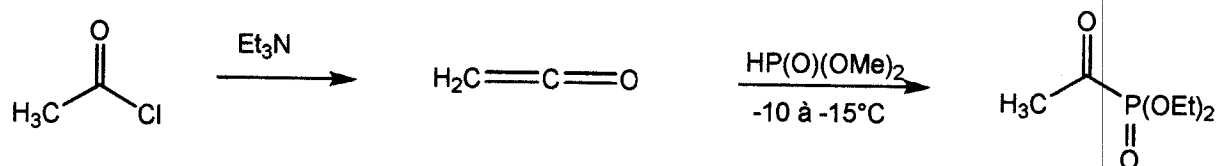
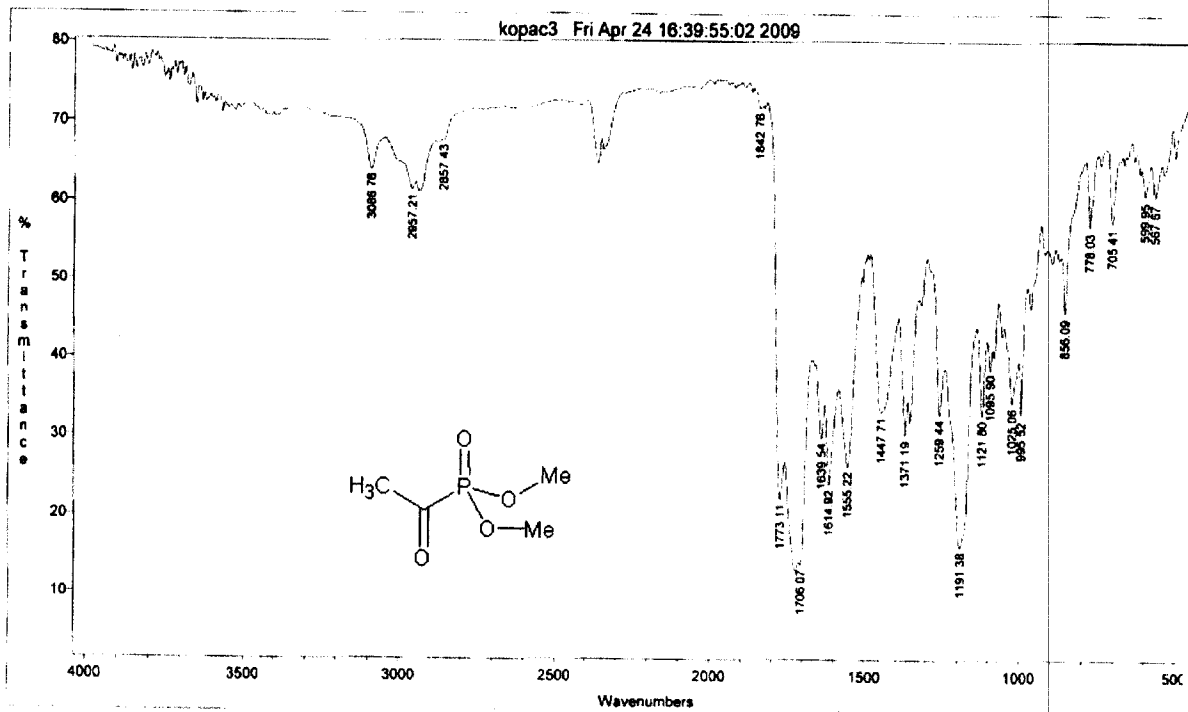


Schéma 42

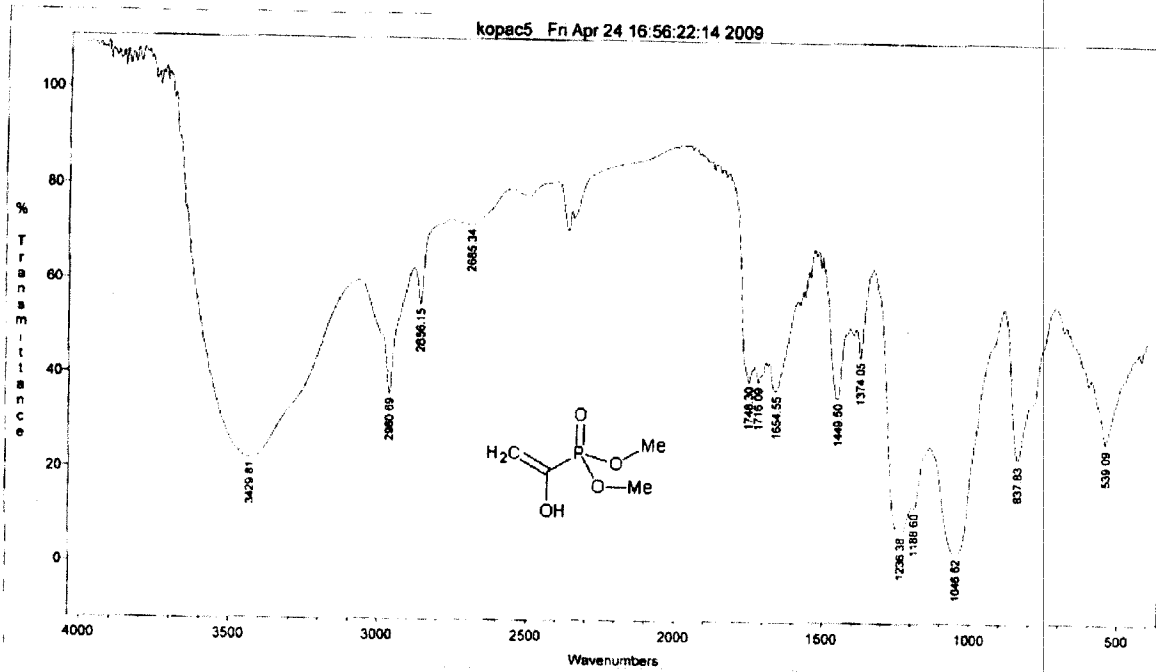
A notre très grande satisfaction, les produits isolés montrent bien la formation du produit désiré ; même si leur pureté reste inférieure par rapport à ceux de la première méthode. Lors de la purification sur colonne de gel de silice, nous avons isolé deux produits : le premier, très

majoritaire, représenté par le spectre IR ci-dessous et qui montre bien qu'il s'agit de la forme cétonique.

Spectre IR

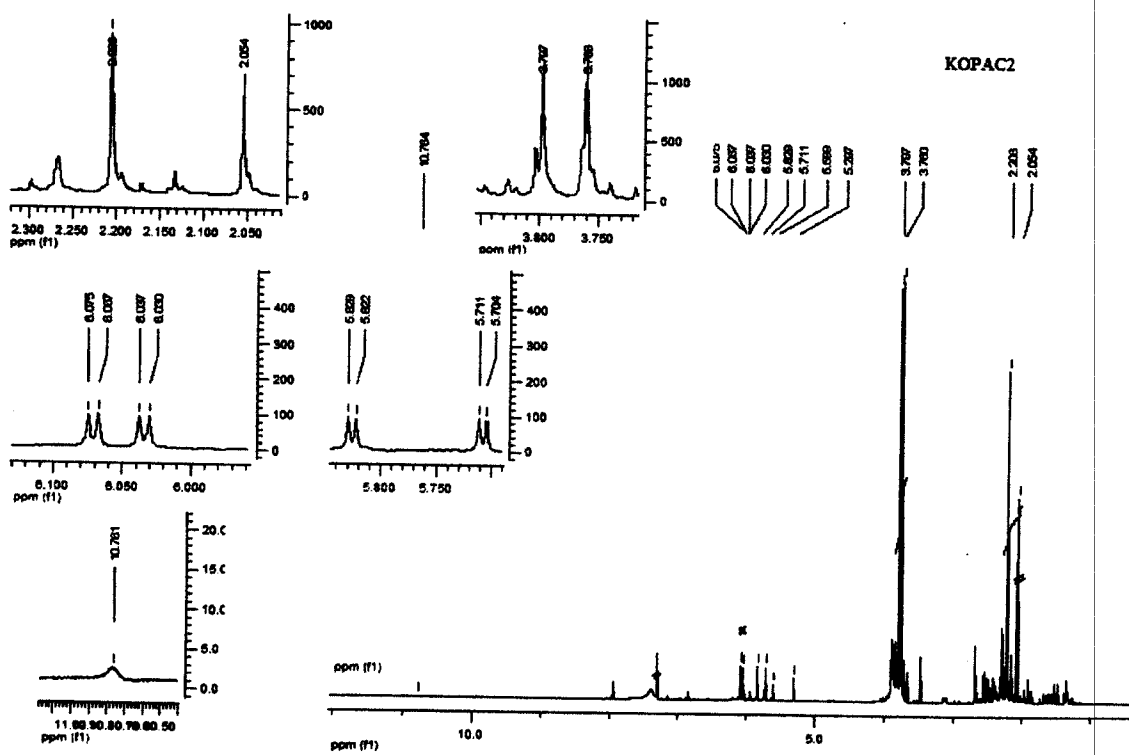


Le second, très minoritaire, avec la présence de la bande OH montre bien qu'il s'agit de la forme énolique.



Ces résultats sont confirmés par l'analyse RMN du proton. Le spectre ^1H RMN ci-dessous a été enregistré pour le produit brut et montre la contamination du produit par des impuretés.

Spectre H.RMN



En présence de ce résultat que nous considérons comme positif, nous avons tenté de reproduire ces résultats avec d'autres précurseurs de cétones tels que les α -aminoacides (Schéma 43).

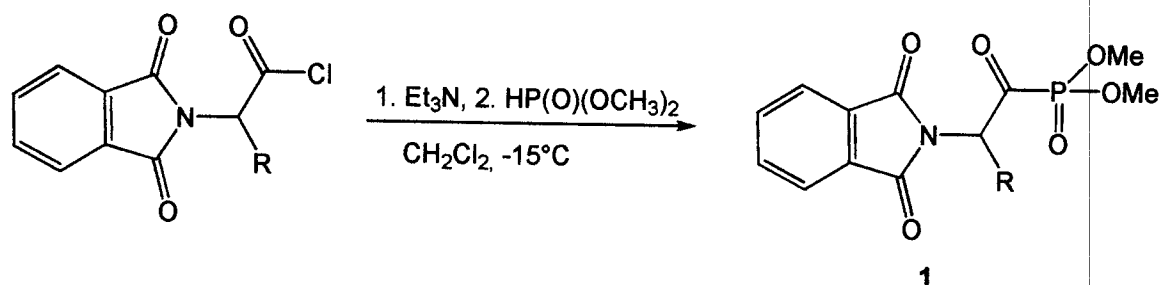
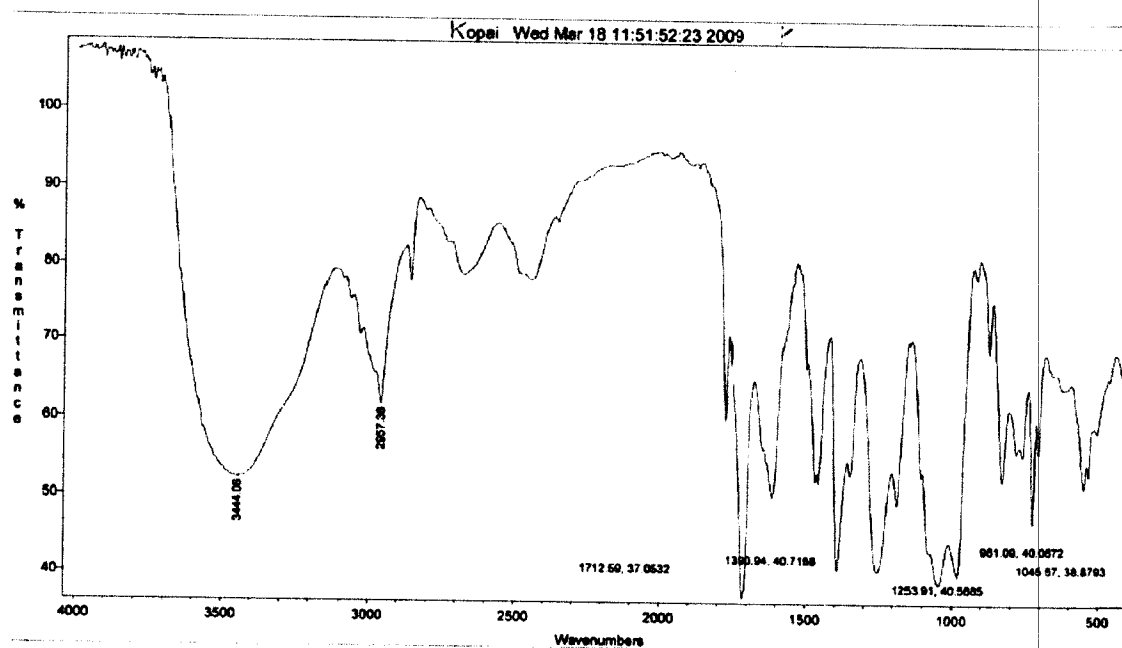


Schéma 43

Les rendements en produits bruts sont élevés et les spectres IR confirment bien la présence des bandes caractéristiques de la fonction cétone et du groupement phosphoryle, ainsi que la bande relative à la forme énolique. Les travaux sont toujours en cours pour la confirmation de ces résultats par RMN.

Spectre IR du produit 1a



Oxophosphonates	R ₁	rendement
1a	CH ₃	100%
1b	CH ₂ Ph	80%

Dans le cadre de ce mémoire, nous nous contentons des seuls résultats confirmés par l'analyse ¹H RMN, que nous considérons comme importants; c'est-à-dire ceux réalisés avec le chlorure d'acétyle ou le cétène.

Concernant la voie d'Arbuzov, la cétone obtenue, peut être traitée par une base avec piégeage de l'énolate résultant par le chlorotriméthylsilane pour aboutir à une nouvelle classe d'énoxysilane (Schéma 44).

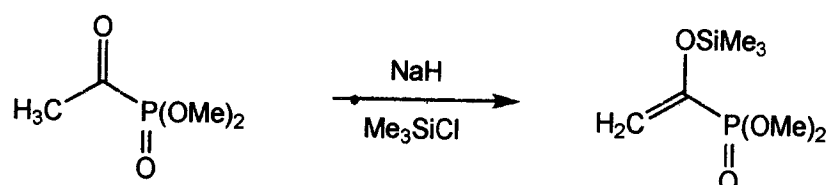


Schéma 44

Comme nous l'avons déjà signalé, la littérature ne dispose pas de travaux sur l'action des nucléophiles phosphorés sur les cétènes. Il nous appartient donc de développer la chimie de ces énoxysilanes. Une première approche consiste à utiliser divers électrophiles (aldéhydes saturés, insaturés, imines, orthoesters et autres...), avec comme objectif d'introduire divers fonctions sur ces phosphonates. Du même coup, nous essayerons de générer ces énoxysilanes directement à partir des cétènes et des phosphites silylés (Schéma 45).

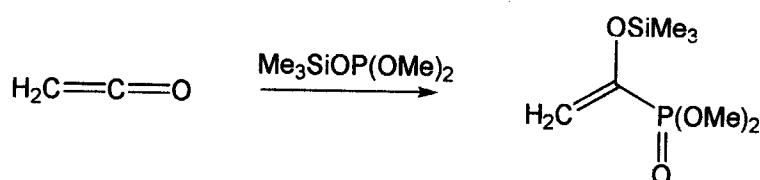


Schéma 45

Le deuxième résultat important de ce travail et celui qui conduit à la forme cétonique, lorsqu'on utilise les cétènes. Nous voulons exploiter ce résultat par l'utilisation d'un catalyseur chiral ; de la même façon qu'il a été utilisé avec les alcools [59] (Schéma 46).

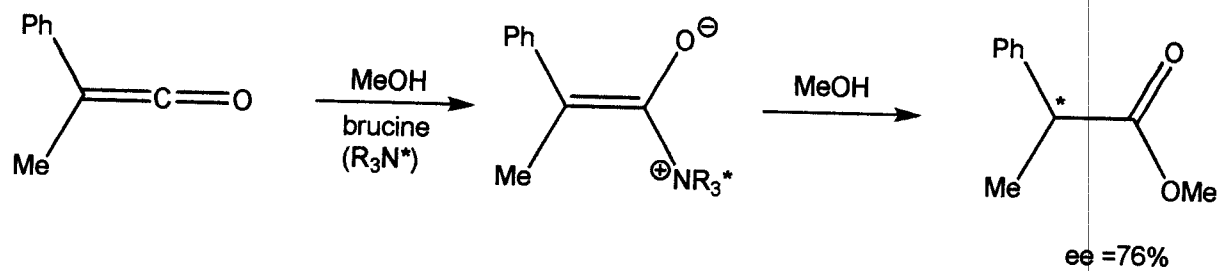


Schéma 46

Notre application sera représentée par le schéma 47.

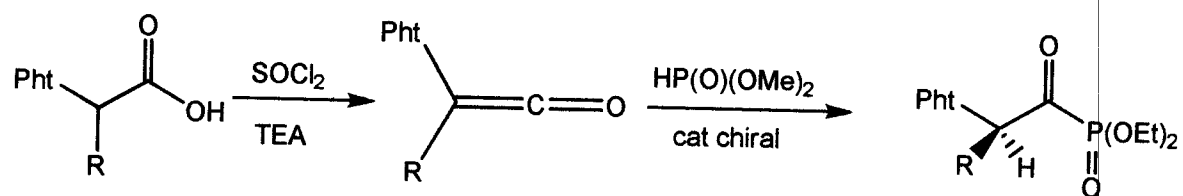


Schéma 47

CONCLUSION

Pour la méthode aux cétones, malgré que le spectre ^1H RMN, montre bien des impuretés, et qui apparaissent nettement sur le spectre IR sous forme de bandes P-H du dialkylphosphite à 2440 et 2612 cm^{-1} , nous pensons qu'une optimisation maximale des conditions de réaction, pourra nous conduire à des produits avec une pureté irréprochable.

Cette méthode facile à mettre en œuvre et dont le potentiel synthétique est important mérite une étude approfondie, car elle nous paraît prometteuse.

Elle va nous permettre d'explorer à la fois la chimie des énoxysilanes ; avec toutes les possibilités offertes pour la fonctionnalisation des phosphonates, et de valoriser aussi, nos α -cétophosphonates dès la première étape. Cette aspiration est reliée à l'utilisation d'un auxiliaire chiral, qui peut mener à une synthèse énantiosélective.

PARTIE EXPERIMENTALE

A- Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres RMN-¹H ont été obtenus à l'université Es-Sénia. Oran sur un appareil BRUKER AC, à 300MHz.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne, le solvant d'analyse étant le CDCl₃ ou le DMSO-d₆ selon le cas. Les caractéristiques sont mentionnées dans l'ordre suivant : déplacement chimique, multiplicité, constante de couplage (Hz), intégration et attribution. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : massif ou multiplet.

B- Infra-Rouge

Les spectres dans l'Infra-rouge ont été obtenus au centre de mesure du laboratoire COSNA sur un appareil « Mattson Genesis II FTIR ». Les échantillons étaient traités soit en solution dans le chloroforme ou sous forme de pastilles de KBr. Les principales fréquences d'absorption sont données en nombre d'onde (cm⁻¹).

C- Chromatographie sur couche mince

L'évolution de la réaction, ainsi que la pureté des produits sont contrôlées par chromatographie sur couche mince de gel de silice. Différents éluant ont été utilisés. Les taches ont été révélées avec une lampe UV ou avec de la vapeur d'iode.

D- Chromatographie sur colonne

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

C-Purification des réactifs

Les réactifs utilisés au cours des différentes réactions ont été distillés à pression atmosphérique.

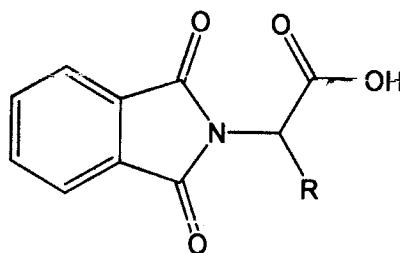
1. Protection des aminoacides

Les acides aminés utilisées sont : DL-alanine; DL-phénylalanine; DL-valine; L-leucine.

On mélange 0.16 mol d'acide aminé avec 0.16 mol d'anhydride phtalique dissoute dans 50ml d'acide acétique glaciale et on porte le mélange à reflux pendant 2heures. Ensuite, on laisse refroidir le mélange et le solide cristallisé est filtré sous vide. La purification des produits se fait par recristallisation dans un mélange éthanol /eau.

AA protégé	Phtalimido alanine	Phtalimido valine	Phtalimido-L-leucine	Phtalimido phénylalanine
Rendements	46 %	78 %	60 %	74 %

a- N-phtalimidoalanine.



R= CH₃: C₁₁H₉NO₄, M=219.09g/mol, Rdt=46 %.

I.R (cm⁻¹) : 3500-2500 (O-H de l'acide), 1780 (C=O phtalimido), 1700 (C=O carboxyle).

RMN-¹H (δ: ppm, J: Hz, Ace-d₆) : 1,73 (d, J= 8Hz, 3H, CH₃), 5,05 (q, J = 8Hz, 1H, CH), 7,94(s, 4H, Ft), 10,45 (s, 1H, CO₂H).

b- N-phtalimidophénylalanine.

R= CH₂Ph: C₁₇H₁₃NO₄, M=295.19g/mol, Rdt=74 %.

I.R (cm⁻¹) : 3000-2400 (O-H de l'acide), 1780 (C=O phtalimido), 1700 (C=O carboxyle).

RMN-¹H (δ : ppm, J : Hz, CDCl₃) : 3, 6 (d, J= 7,5, 2H, CH₂), 5, 24 (t, J= 7,5, 1H, CH), 7,25 (s, 5H, Ph), 7, 79 (s, 4H, Ft), 9,71 (s, 1H, CO₂H).

c- N-phtalimidovaline.

R=CH₂CH(CH₃)₂: C₁₃H₁₃NO₄, M=247.15g/mol, Rdt=78 %.

I.R (cm⁻¹) : 3500-2500 (O-H de l'acide), 1780 (C=O phtalimido), 1730 (C=O carboxyle), 720 (aromatique).

RMN-¹H (δ : ppm, J : Hz, Ace-d₆) : 0,98 (d, J= 6Hz, 3H, CH₃), 1,21 (d, J= 6z, 3H, CH₃), 2,82 (m, 1H, CH), 4,66 (d, J= 8Hz, 1H, CH-CO), 7,99 (s,4H,Ft), 10,62 (s, 1H,CO₂H).

d- N-phtalimidoleucine.

R= CH(CH₃)₂: C₁₄H₁₅NO₄, M=261.27g/mol, Rdt=60 %.

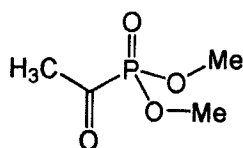
IR (cm⁻¹) :3400-2500 (O-H de la fonction acide) ; 1778-1752 (C=O Phtalimido) ; 1712 (C=O carboxyle) ; 1609 (doublet aromatique) ; 718 (cycle aromatique).

2. Synthèse des oxophosphonates

Procédé A : Elle se fait selon la réaction d'Arbusov :

2) À partir les chlorures d'acyles

Dans un bicol muni d'une ampoule à décanter, d'une garde desséchante, et sous courant d'azote on mélange 0.036mol de chlorure d'acyle dans 10ml de dichlorométhane sec. On refroidit à 0 °C, puis on ajoute goutte à goutte 0.036 mol de triméthylphosphite dilué avec 10 ml de CH₂Cl₂, et on laisse le mélange sous agitation toute la nuit, puis on évapore le solvant.



1

1a: C₄H₉O₄P, M= 152 g/mol, Rdt= 100 %.

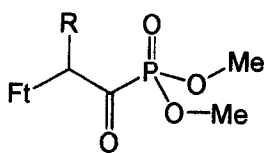
IR (cm^{-1}) : 1220-1250 (P=O) ; 1020-1060 (P-O-C) ; 1712 (C=O carboxyle) ; 650-700 (P-C) ; 2800-3000 (C-H de CH_3).

RMN- ^1H (δ : ppm, Ace-d_6) : 2,43(s, 3H, CH_3), 3,822 (d, , 3H, CH_3), 3,888 (d, 3H, CH_3).

2) À partir d'acides aminés

Procédé A : Préparation in-situ

Dans un bicol muni d'une ampoule à décanter, et sous courant d'azote, on mélange 0,036 mol d'acide aminé protégé dilué dans 10ml de dichlorométhane sec, avec 0.108 mol de chlorure de thionyl, et on porte le mélange à reflux pendant 1 h 30min. Puis on distille l'excès de SOCl_2 . On refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte 0,036 mol de triméthylphosphite dilué aussi dans 10 ml de CH_2Cl_2 , et on laisse le mélange sous agitation toute la nuit, puis on évapore le solvant; pour obtenir les résultats suivants :



2a: R= CH_3 : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{P}$, M=311,09 g/mol, Rdt =100 %, liquide jaune.

IR (cm^{-1}) : 1220-1250 (P=O) ; 1020-1060 (P-O-C) ; 1778-1752 (C=O Phtalimido) ; 1712 (C=O carboxyle) ; 1609 (doublet aromatique) ; 650-700 (P-C).

Procédé B : Après l'isolation du chlorure d'acide

Dans un tricol, on introduit 0.018 mol d'acide aminé protégé dans 10 ml de toluène, et on ajoute goutte à goutte 0.018 mol de chlorure de thionyl et on porte le mélange à reflux pendant 2h. Puis on évapore le solvant pour obtenir le chlorure d'acide correspondant avec un rendement de 41%.

Dans un autre bicol muni d'une ampoule à décanter, d'une garde desséchante, et sous courant d'azote, on introduit $5,09 \cdot 10^{-3}$ mol du chlorure d'acide obtenu ci-dessus avec 10ml de dichlorométhane. On refroidit à 0°C , et on ajoute goutte à goutte $5,09 \cdot 10^{-3}$ mol de triméthylphosphite dilué dans 5ml de dichlorométhane, et on laisse le mélange sous agitation toute la nuit, puis on évapore le solvant.

2b: R= CH₂Ph: C₁₉H₁₈NO₆P, M=387 g/mol, Rdt =100 %, liquide jaune.

IR (cm⁻¹): 1220-1250 (P=O); 1020-1060 (P-O-C); 1778-1752 (C=O Phthalimido); 1712 (C=O carboxyle); 1609 (doublet aromatique); 650-700 (P-C).

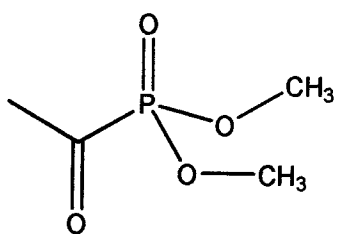
Procédé B : Méthode des cétones.

1) A partir de chlorure d'acyle.

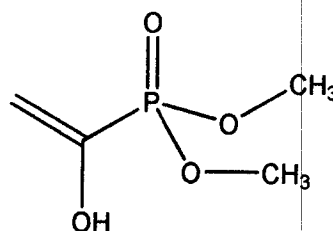
Dans un tricol muni d'une ampoule à décanter, d'une garde desséchante, et sous courant d'azote on mélange 0,05mol de chlorure d'acyle avec 10ml de dichlorométhane. On refroidit à -15 °C, puis, on ajoute goutte à goutte 0.05 mol de triméthylamine. Après 15 min, on ajoute goutte à goutte 0.05 mol de diméthylphosphite dilué avec 10 ml de CH₂Cl₂, et on laisse le mélange sous agitation toute la nuit, puis on filtre le chlorhydrate et on évapore le solvant. L'élimination de la forme énolique du produit obtenu est contrôlé par CCM, en utilisant le mélange (acétate de méthyle-dichlorométhane) (4 :2), et la purification de produit est faite par chromatographie sur colonne.

1a: C₄H₉O₄P, M= 152 g/mol, Rdt= 71 % (forme cétonique).

IR (cm⁻¹): 1220-1250 (P=O); 1020-1060 (P-O-C); 1716 (C=O); 650-700 (P-C); 2800-3000 (C-H de CH₃). RMN-¹H (δ : ppm, Ace-d₆): 2,20(s, 3H, CH₃); 3,760 (d, 3H, CH₃); 3,797 (d, 3H, CH₃).



1a



1b

1b: C₁₉H₁₈NO₆P, M=387 g/mol, Rdt =25 % (forme énolique).

IR (cm⁻¹): 1220-1250 (P=O); 1020-1060 (P-O-C); 650-700 (P-C); 3200-3430 (OH de la forme énolique).

2) A partir d'acides aminés

Dans un tricol muni d'une ampoule à décanter, d'une garde desséchante, et sous courant d'azote on mélange $5,09 \cdot 10^{-3}$ mol du chlorure d'acide obtenu ci-dessus avec 10ml de dichlorométhane. On refroidit à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis on ajoute goutte à goutte $5,09 \cdot 10^{-3}$ mol de TEA. Après 15 min, on additionne goutte à goutte $5,09 \cdot 10^{-3}$ mol de diméthylphosphite, et on laisse le mélange sous agitation toute la nuit, puis on filtre le chlorhydrate, on évapore le solvant pour obtenir les résultats suivants.

2a: R=CH₃: C₁₃H₁₄NO₆P, M=311,09 g/mol, Rdt=90 %, liquide jaune.

IR (cm⁻¹): 1220-1250 (P=O); 1020-1060 (P-O-C); 1778-1752 (C=O Phtalimido); 1712 (C=O carboxyle); 1609 (doublet aromatique); 650-700 (P-C).

2b: R= CH₂Ph: C₁₉H₁₈NO₆P, M=387 g/mol, Rdt =80 %, liquide jaune.

IR (cm⁻¹): 1220-1250 (P=O); 1020-1060 (P-O-C); 1778-1752 (C=O Phtalimido); 1712 (C=O carboxyle); 1609 (doublet aromatique); 650-700 (P-C).

BIBLIGRAPHIE

- [1] Xavier Morise, La revue trimestrielle du Réseau ECRIN –n°53-Abstract.
- [2] A. Atmani, Thèse de doctorat d'état. 2001, Université Aboubekr Belkaid Tlemcen.
- [3] Allen, J.G.; Arthenton, F.R. ; Hall, M. J.; Hassall, C. H.; Holmes, S. W.; Lambert, R. W.; Nisbet, L. J.; Ringrose, P. S. *Nature.*, 1978, 272, 56.
- [4] a) Allen, M.C. ; Fuhrer, W. ; Tuch, B.; Wade, R.; Wood, J. M. J. *Med. Chem.*, 1989, 32, 1652.
- b) Smith, W. W.; Barllett, P. A. J. *Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 4622.
- [5] a) Powers, J. C.; Boduszek, B. ; Oleksyszyn, j. *PCT Int . Appl. WO* 1995, 9, 529.
- b) Alonso, E.; Solis, A.; del Pozo, C. *Synlett.*, 2000, 698.
- [6] Stigers, K. D.; Soth, M. J.; Nowick, J. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1999, 3, 714.
- [7] Mario Ordonez, Ricardo de la Cruz, Mario Fernandez-Zertuche and Miguel-Angel Munoz-Hernandez, *Tetrahedron : Asymmetry.*, 2002, 559, 13.
- [8] Engel, R. *Chem. Rev.* 1977, 77, 349.
- [9] Blackbrun, G. M. *Chem. Ind. London.*, 1981, p.134.
- [10] Wiemer, D. F. *Tetrahedron.*, 1997, 53, 16609.
- [11] Kabachnik, M.I., and Rossiiskaya, P.A., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1945, 364; *Chem. Abstr.*, 1946, 40, 4688e.
- [12] Kabachnik, M.I., Rossiiskaya, P.A., and Shepeleva, E.S., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 163, 1947, *Chem. Abstr.*, 1948, 42, 4132i.
- [13] C.E. McKenna, B.A. Kashemirov, Recent Progress in Carbonyl phosphonate Chemistry, in: J.-P. Majoral (Ed.), vol. 1, Springer-Verlag, Berlin., 2002, 201.
- [14] M. Depature, J. Diewok, J. Grimaldi, J. Hatem, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 275.
- [15] S.W.A. Bligh, N. Choi, C.M. McGrath, M. McPartin, T.M. Woodroffe, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 2587.
- [16] D.A. Evans, J.S. Johnson, E.J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 1635.
- [17] Z. Ziora, A. Maly, B. Lejczak, P. Kafarski, J. Holband, G. Wo'jcik, *Heteroatom. Chem.*, 2000, 11, 232.

- [18] Z. Hassen, A. Ben Akacha, H. Zentour, *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.*, **2003**, 178, 2241.
- [19] Y.N. Mitrasov, E.A. Simakova, I.I. Antonova, O.V. Kondratéva, V.G. Skvortsov, *Russ. J. Gen. Chem.*, **2005**, 75, 1386.
- [20] B. Kaboudin, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 3169.
- [21] B. Kaboudin, R. Nazari, *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 2245.
- [22] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, A.R. Sardarian, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4369.
- [23] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 477.
- [24] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3653.
- [25] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, S. Ghassamipour, Z. Amoozgar, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 891.
- [26] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.*, **2004**, 179, 1483.
- [27] V.V. Nesterov, O.I. Kolodiazhnyi, *Russ. J. Gen. Chem.*, **2005**, 75, 1161.
- [28] I. Guliako, V.V. Nesterov, S. Sheiko, O.I. Kolodiazhnyi, M. Freytag, P.G. Jones, R. Schmutzler, *Heteroatom. Chem.*, **2008**, 19, 133.
- [29] Z. Wang, Y. Gu, A.J. Zapata, G.B. Hammond, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 107, 127.
- [30] V.D. Pawar, S. Bettigeri, S.-S. Weng, J.-Q. Kao, C.-T. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 6308.
- [31] W. Zhang, M. Shi, *Chem. Commun.*, **2006**, 1218.
- [32] I. Guliako, V.V. Nesterov, S. Sheiko, O.I. Kolodiazhnyi, M. Freytag, P.G. Jones, R. Schmutzler, *Heteroatom. Chem.*, **2008**, 19, 133.
- [33] N.S. Gulyukina, G.N. Bondarenko, A.D. Averin, V.I. Isaeva, E.D. Finashina, L.M. Kustov, I.P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, 43, 1180.
- [34] M. Brzezinska-Rodak, E. Zymancyzyk-Duda, P. Kafarski, B. Lejczak, *Biotechnol. Prog.* **2002**, 18, 1287.
- [35] Z. Hassen, B. Hajjem, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2006**, 181, 987.
- [36] K. Takaki, Y. Itono, A. Nagafuji, Y. Naito, T. Shishido, K. Takehira, Y. Makioka, Y. Taniguchi, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 475.

- [37] N.A. Caplan, C.I. Pogson, D.J. Hayes, G.M. Blackburn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **2000**, 421.
- [38] C.V. Stevens, B. Vanderhoydonck, *Tetrahedron.*, **2001**, 57, 4793.
- [39] A.E. Wroblewski, W. Maniukiewicz, W. Karolezak, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.I.*, **2000**, 1433.
- [40] H. Lahrache, S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1635.
- [41] D.Y. Kim, D.F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2803.
- [42] S. Samanta, C.-G. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 7442.
- [43] K. Moonen, I. Laureyn, C.V. Stevens, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 6177.
- [44] A.S. Demir, O. Reis, A.C. Igdir, I. Esiringu, S. Eymur, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 10584.
- [45] A.S. Demir, O. Reis, M. Kayalar, S. Eymur, B. Reis, *Synlett.*, **2006**, 3329.
- [46] A.S. Demir, O. Reis, I. Esiringu, B. Reis, S. Baris, *Tetrahedron*, **2007**, 63,160.
- [47] A.S. Demir, S. Eymur, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 8527.
- [48] F. Palacios, X. Vicarion, A. Maliszewska, D. Aparicio, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72,2682.
- [49] C. Pousset, M. Larcheveque, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5257.
- [50] L.A. Carpino *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 98.
- [51] F.C. McKay, N.F. Albertson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 6186.
- [52] G.W. Anderson, A.C. McGreggo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 6180.
- [53] A. Bhattacharya, K. Thyagarajan, *Chem. Rev.*, **1981**, 81, 415.
- [54] M. M., Kabachnik, Yu. A. Khomutova. I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Bull.*, **1999**, 48, 2352 (Eng. Transl).
- [55] A. Yu., Rulev, L. I. Larina, M. G. Voronkov, *Molecules.*, **2001**, 6, 892.
- [56] T. Bottin-Strzalka, J. Seyden-Penne, M-J. Pouet, M-P. Simonnin *Org. Magn. Reson.* **1982**, 19, 69.
- [57] M-P. Simonnin, C. Charrier, *Org. Magn. Reson.*, **1969**, 1, 27.
- [58] T. Tidwell., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1.