

# REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

## UNIVERSITE DE TLEMCCEN



Faculté des sciences  
Département de chimie



### MEMOIRE

Présenté pour obtenir le diplôme **de MASTER**

En chimie

Option : Chimie bio-organique et thérapeutique

Présenté par :

**EPENIT-MONDJO RODY-DAVY**

### **PHOSPHONYLATION DES COMPOSES A LIAISONS C=X : ACCES AUX Bis- PHOSPHONATES ET ETUDES DE LEURS FONCTIONNALISATIONS**

Soutenu le 26 juin 2012 devant le jury composé de :

Pr KAJMA –MULENGI Joseph	Président	Université de Tlemcen
Pr ALLALI Hocine	Examineur	Université de Tlemcen
Pr BENABADJI Bakir	Examineur	Université de Tlemcen
Dr ARRAR Zoheir	Examineur	Université de Tlemcen
Dr DIB Mohamed El Amine	Examineur	Université de Tlemcen
Dr DRICI Wassila	Examineur	Université de Tlemcen
Mr BENDIABDELLAH Djamel	Examineur	Université de Tlemcen
Dr ATMANI Abdelkrim	Encadreur	Université de Tlemcen

---

# TABLE DES MATIERES

---

Mécanismes d'action des biphosphonates .....	3
LES BIS-PHOSPHONATES AZOTES .....	4
A. SYNTHÈSE DES BIS-PHOSPHONATES .....	5
1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	5
1.1. COUPLE $H_3PO_3/PCl_3$ OU $POCl_3$ .....	5
1.2. PHOSPHONYLATION DES IMINES .....	8
2. TRAVAUX REALISES.....	10
2.1. PROTECTION DE LA FONCTION AMINO DES ACIDES AMINES PAR L'ANHYDRIDE PHTALIQUE .....	11
2.2. PREPARATION DES OXOPHOSPHONATES.....	13
B. SYNTHÈSE DES IMINOPHOSPHONATES.....	17
1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	17
2. Résultats et discussions.....	19
2.1. SYNTHÈSE DES ACYLES AZIDES.....	19
2.2. SYNTHÈSE DES IMINOPHOSPHONATES.....	21
APPAREILLAGE .....	25
INFRA ROUGE .....	25
FUSION .....	25
SOLVANTS ET REACTIFS.....	25
PROTECTION DES AMINOACIDES .....	25
N-PHTALIMIDOGLYCINE .....	25
N-PHTALIMIDOALANINE.....	26
N-PHTALIMIDOVALINE .....	26
N-PHTALIMIDOLEUCINE .....	26
N-PHTALIMIDOPHENYLALANINE .....	27
CHLORURE DE PHTALYLGLYCYL.....	27
PREPARATION DES $\alpha$ -OXOPHOSPHONATES : (METHODE DE GRIFFITS).....	27
SYNTHÈSE DU TETRAETHYL-1-HYDROXY-2-(N-PHTALOYAMINO) ETHYLENE-1,1-BISPHOSPHONATE.....	28
SYNTHÈSE DE L'ACIDE 2-AMINO-1-HYDROXYETHYLENE-1,1-BIS- PHOSPHONATE .....	28
SYNTHÈSE DES ACYLES AZIDES .....	29
SYNTHÈSE DES IMINOPHOSPHONATES.....	29

---



## Dédicaces

---

Je dédis ce modeste travail à ma très chère mère à qui je dois un soutien moral et financier durant tout mon parcours académique et sur la réalisation de ce travail. A mon père qui sut toujours comment m'orienter dans ses conseils. A la famille Mondjo Epenit, à la famille Odzali, à la famille Kadari, à la famille Keddar, à la famille Chadouli, à la famille Larbi, à tous mes amis très proches et lointains : Noël Lengou, Idir l'ingénieur de Tizi, Youssef le philosophe de Tizi, Akim l'artiste de Bejaïa, Amirouche de Bouira, Alia de Skikda, Chehrzed Benkhelouf la politologue, Rizlan Benkhelouf, Dr Nori le chimiste, Dr Amel Fellah la chimiste, Oriundo, Djaffard, Nabil, Khalil Mangoussi et famille, Adolphe Ekouya et famille, Herman Paul, Prince Kanga, Kanta du Niger, Ynna BZ, Patience BZ, Welcom Léballi, Maurice Mboussa, ainsi que tous et toutes qui ont emprunté le même chemin que moi pour que j'y arrive à destination. A toi ma bien aimée et adorable Wassila Benkhelouf que mon cœur porte haut et fort, tu étais à mes côtés, tu étais patiente dans mes caprices, dans mes recherches tu étais là que dirai je encore de plus à ton égard ? Puisse de notre force et grand amour la vie nous ouvrir toutes ses portes.

A mes frères et sœurs que mon cœur affectionne je vous le dédis aussi : Mondjo Patou Rock, Ipepet Bienvenue, Liliane Mondjo, et tout consort.

A Mr RHAMOUNI (univ-Tiaret), Mme Kasmi (univ-Tiaret), à tous mes enseignants qui m'ont donné le savoir.

---

## Remerciements

---

Mes remerciements s'adressent à vous Mr A.ATMANI, à qui ce travail a vu le jour, vous m'avez durement mené, vous m'avez guidé sans relâche malgré que de fois je baissais les bras mais vous étiez là et toujours là depuis le premier jour jusqu'au dernier, je ne saurai comment vous remercier. Mr A.ATMANI consacra son temps à ce travail mm parfois je brillais par le retard il était toujours là à m'attendre, il s'épuisa mais ne lâcha pas prise de cela me fut née un grand enseignement qui est la patience, le sérieux et la persévérance. Mr A.ATMANI je ne saurai en dehors de mille fois merci sinon je prierai le tout miséricordieux et tout miséricordieux pour gratifier d'avantage dans cette vie et dans une autre.

Mes remerciements s'adressent aussi à vous tous Messieurs de m'honorer en ajoutant votre touche de génie sur ce mémoire.

---

## INTRODUCTION

---

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

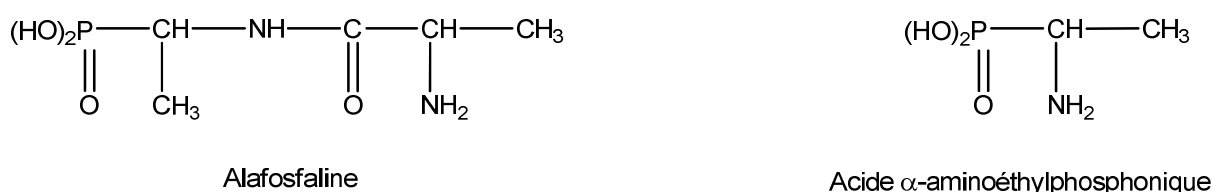


Schéma 1

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.

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.

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 et leurs dérivés [1].

Ce mémoire s'intéresse à la synthèse des cétophosphonates, pour l'étude de leurs réactivités. Cette réactivité concerne l'action des nucléophiles phosphorés sur ces cétones particulières, avec l'objectif d'atteindre de nouveaux bis-phosphonates.

Le deuxième volet concerne la condensation des iminophosphoranes avec l'acétylphosphonate comme prototype, afin d'aboutir aux iminophosphonates, forme oxydée de type alafosfaline.

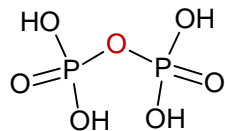
Les résultats que nous présentons dans ce mémoire se rapportent aux deux classes décrits ci-dessus.

La première partie de ce travail est consacrée aux bis-phosphonates. Elle comporte quelques méthodes de synthèses issues de la littérature, suivie de nos propres résultats.

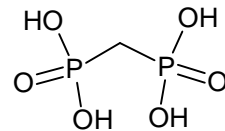
Dans la seconde partie nous nous sommes intéressés à la synthèse de quelques iminophosphonates.

# SYNTHESE DES BIS-PHOSPHONATES Et DES IMINOPHOSPHONATES

Les Bisphosphonates (BPs) sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques dans lesquels un atome d'oxygène a été remplacé par un atome de carbone.



Pyrophosphate



Bisphosphonate

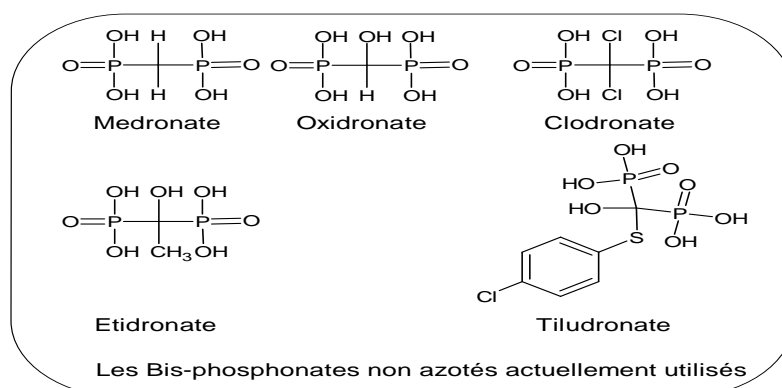
Schéma 2

Ce sont des composés organiques synthétiques, caractérisés par une structure contenant le groupement P-C-P. Ils sont connus des chimistes depuis le milieu du 19<sup>ème</sup> siècle, la première synthèse a été effectuée par le russe N Menshutkin en 1865. Mais ce n'est qu'à partir des années 1950 que la propriété de ces composés fut vraiment exploitée par l'industrie. Les BPs possèdent une forte capacité à complexer les métaux, ils ont la propriété de se lier avec des ions métalliques tels que  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  ou  $\text{Fe}^{2+}$  par coordination d'un atome d'oxygène de chaque groupe phosphonate avec le cation. Ce n'est que durant ces quarante dernières années que les BPs ont été utilisés comme médicaments et en particulier dans le traitement de pathologies associées au métabolisme osseux.

## Mécanismes d'action des biphosphonates

Il existe deux familles de médicaments : les biphosphonates non azotés et les biphosphonates azotés.

### LES BIS-PHOSPHONATES NON AZOTES





## LES BIS-PHOSPHONATES AZOTES

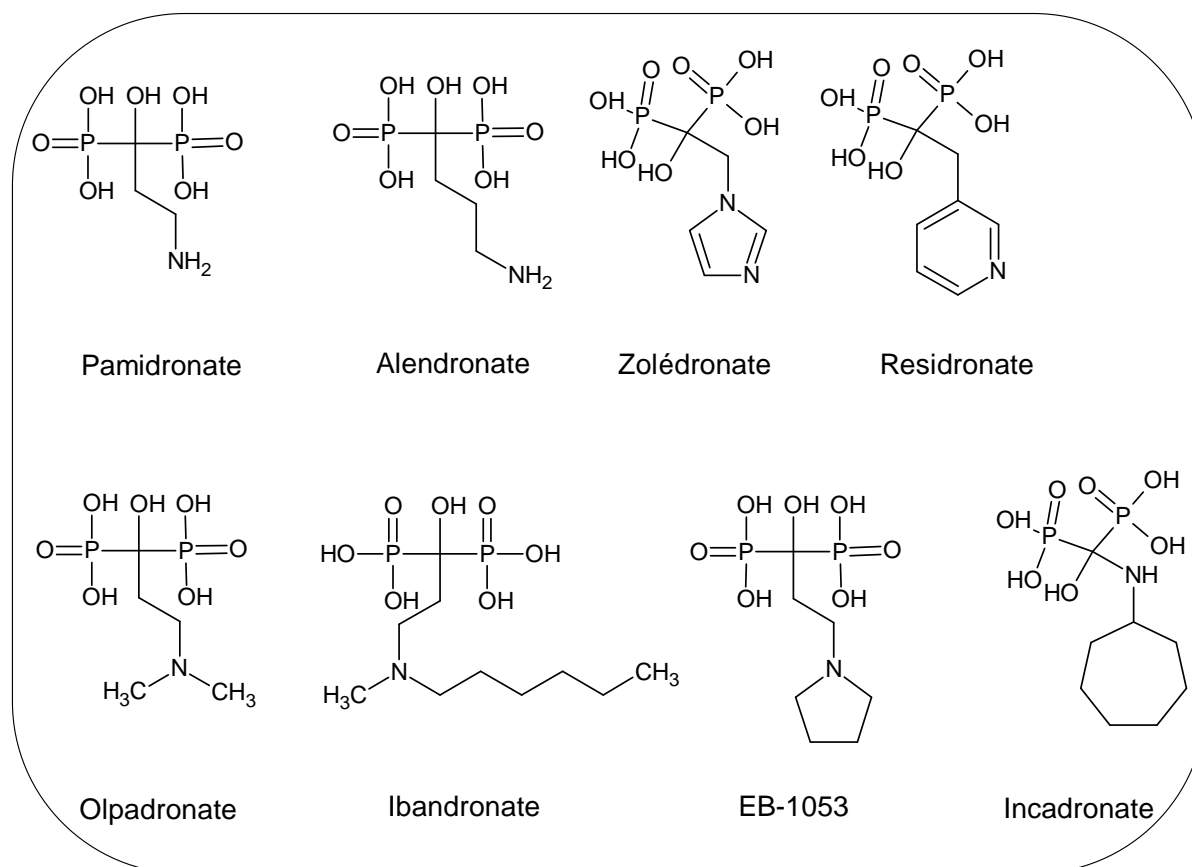


Schéma 3

Les bisphosphonates non azotés s'incorporent, dans l'ostéoclaste, aux molécules d'ATP lors de leur formation et les rendent non hydrolysables. L'ATP non hydrolysable ne peut pas participer aux fonctions métaboliques cellulaires. Il en résulte un blocage des processus enzymatiques ATP dépendants qui aboutit à la mort cellulaire ou apoptose des ostéoclastes.

Les bisphosphonates azotés inhibent la farnesyl pyrophosphate synthétase (FPPS) qui est une enzyme clé de la voie de l'acide mévalonique. Le blocage de cette voie empêche la formation de deux composants : farnesyl pyrophosphate (FPP) et geranyl pyrophosphate (GGPP) qui participent à la prénylation des protéines. La prénylation est la fixation d'une chaîne carbonée hydrophobe (chaîne grasse) sur une protéine de type GTPase, essentielle à la fonction de l'ostéoclaste. Il en résulte une diminution de l'activité puis une apoptose des ostéoclastes.

## Relation structure activité dans les Bis-phosphonates Géminés

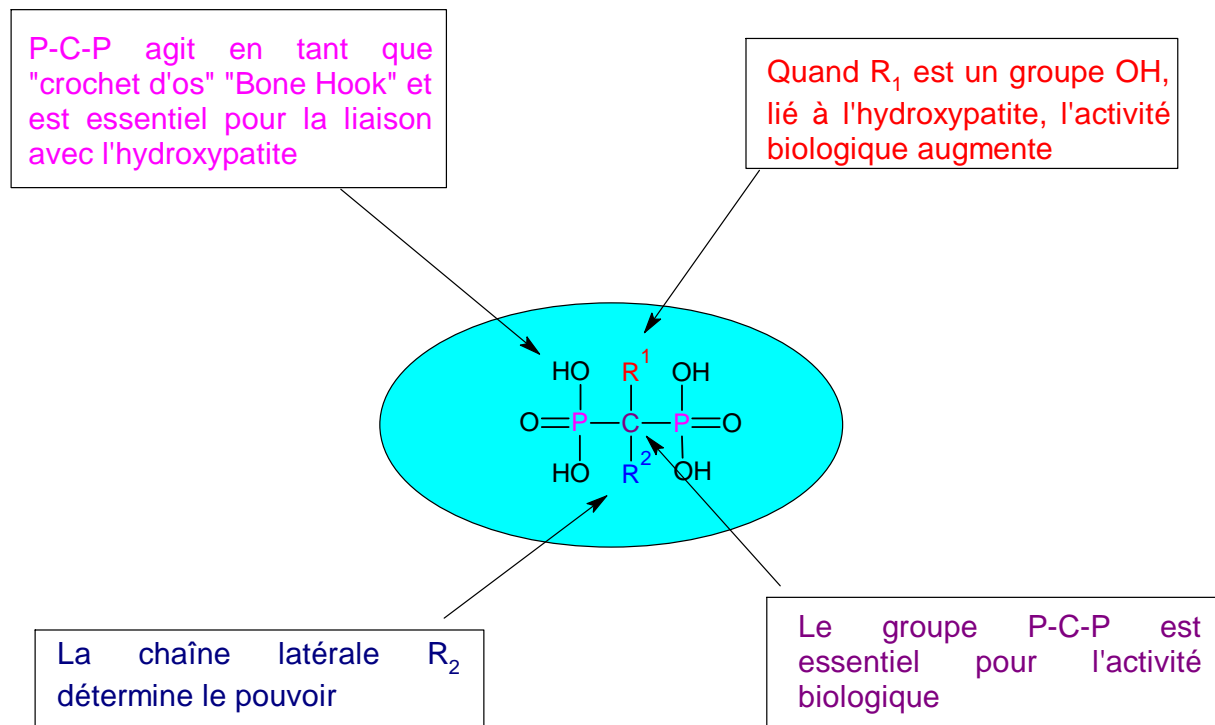


Schéma 4

### A. SYNTHÈSE DES BIS-PHOSPHONATES

#### 1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

La littérature des bis-phosphonates est très riche en méthode de synthèse. Après étude de cette bibliographie, nous avons classé les plus importantes en cinq groupes de méthodes. Et pour chaque groupe, nous avons cité quelques exemples.

##### 1.1. COUPLE $H_3PO_3/PCl_3$ OU $POCl_3$

La synthèse de bisphosphonates, la plus décrite et la plus utilisée industriellement (méthode Merck), correspond à la réaction d'un acide carboxylique et un mélange d'acide phosphoreux et de trichlorure de phosphore [1,2]. Après avoir chauffé pendant plusieurs heures, la réaction est hydrolysée sous conditions acides.

Cette méthode, bien que très utilisée, possède des inconvénients. Tout d'abord, les conditions opératoires drastiques de cette réaction ne sont pas compatibles avec des substrats fragiles. De plus, l'extraction du bis phosphonate du milieu réactionnel est

souvent délicate. Cependant la modification opérée par D. A. Mustafa et coll. [3], rend cette réaction très intéressante (schéma 5).

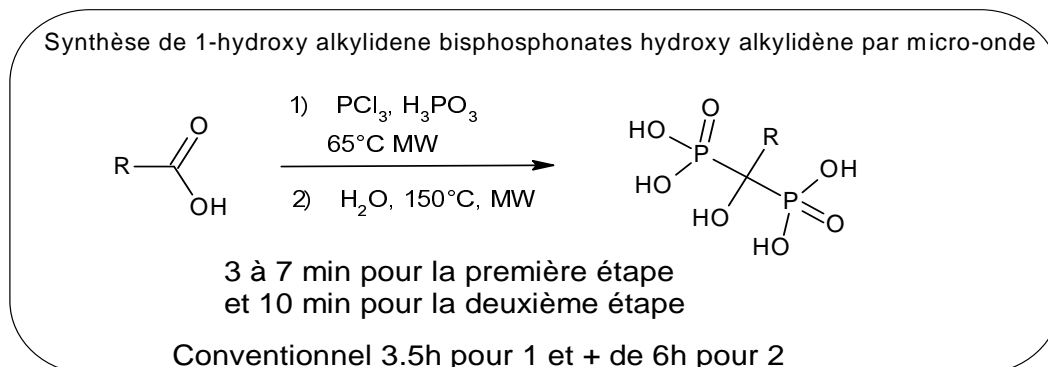


Schéma 5

Ces produits trouvent des applications dans la production des cosmétiques et dans les préparations pharmaceutiques. Dans le même contexte, une grande variété de n-bisphosphonates a été synthétisée, en raison de leur activité inhibitrice contre les tumeurs des cellules humaines [4].

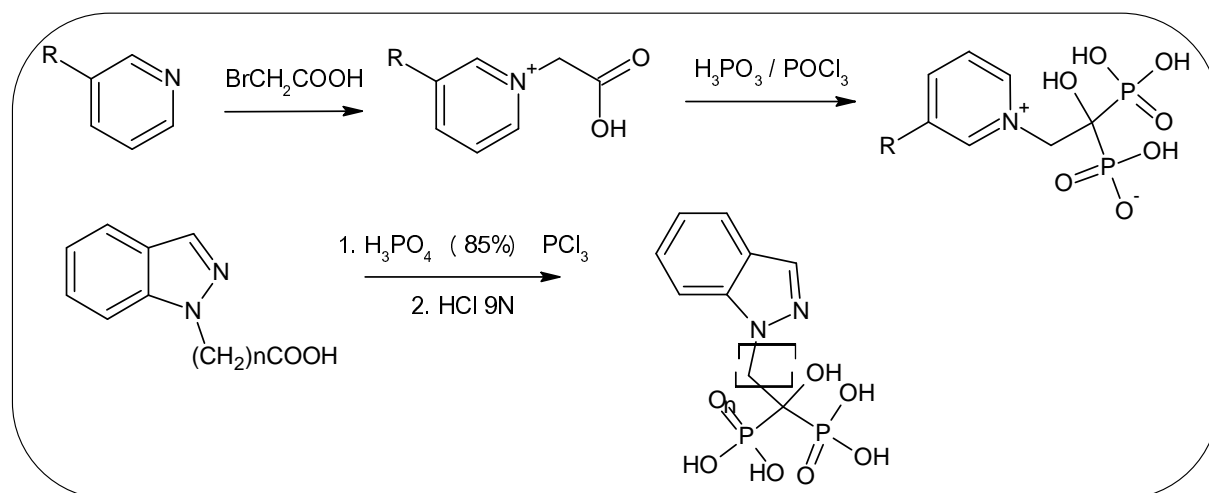


Schéma 6

Des analogues de l'alendronate portant un motif furazane ou furoxane sont préparés avec de très bons rendements [5].

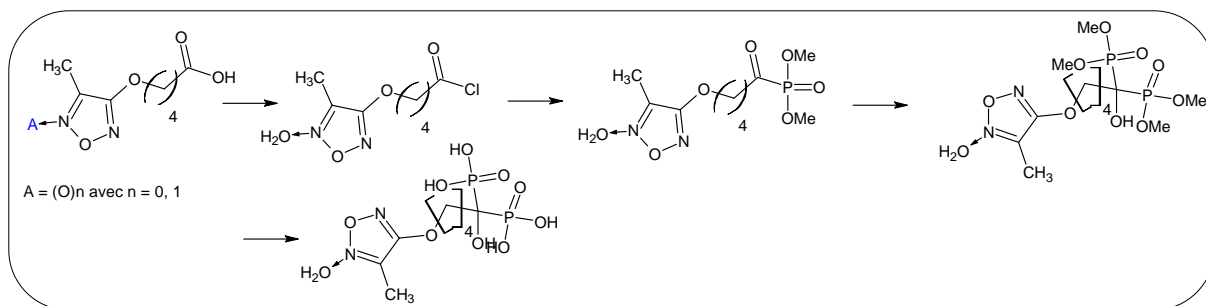


Schéma 7

Les trois exemples suivants, font partie de la même invention déposée par Cazer et coll. Ces produits sont utilisés dans les compositions pharmaceutiques [6].

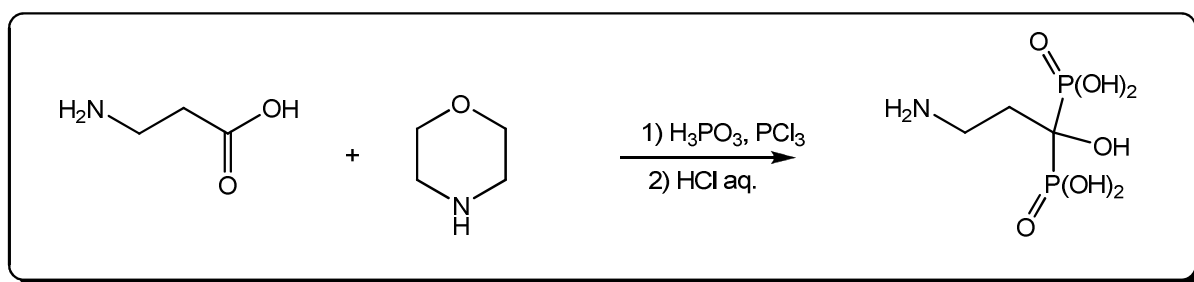


Schéma 8

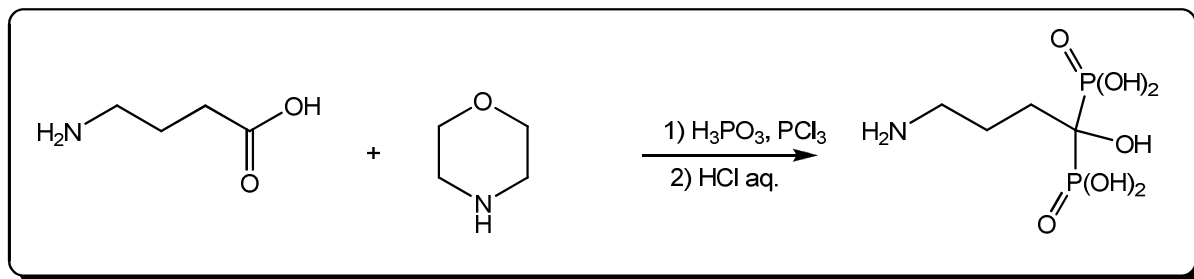


Schéma 9

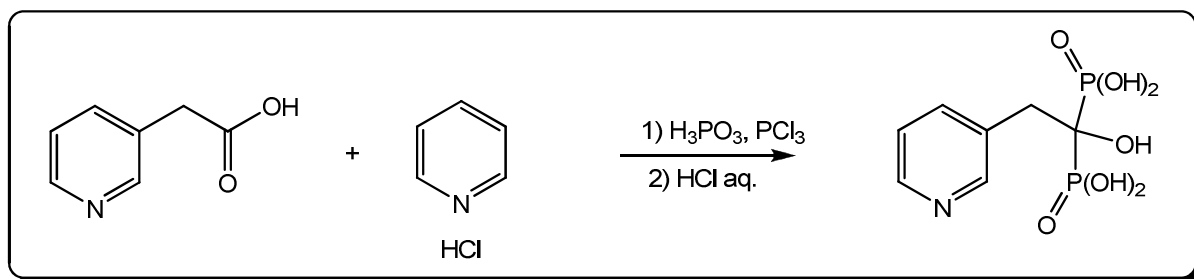


Schéma 10

## 1.2. PHOSPHONYLATION DES IMINES

L'intérêt de cette méthode offre la possibilité d'accès aux bis-phosphonates fluorés.

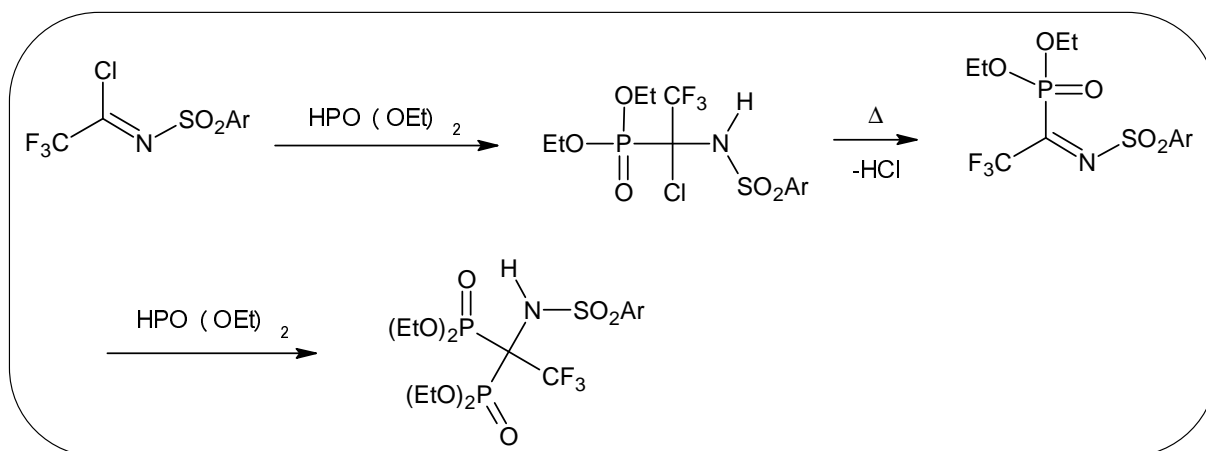


Schéma 11

## 1.3. A PARTIR DES DERIVES HALOGENES

La réaction d'Arbuzov est la voie la plus classique, pour la synthèse des phosphonates. L'Halogénéation d'un phosphonate suivi de l'action d'un trialkylphosphite conduit au bis-phosphonates de façon quantitative [7].

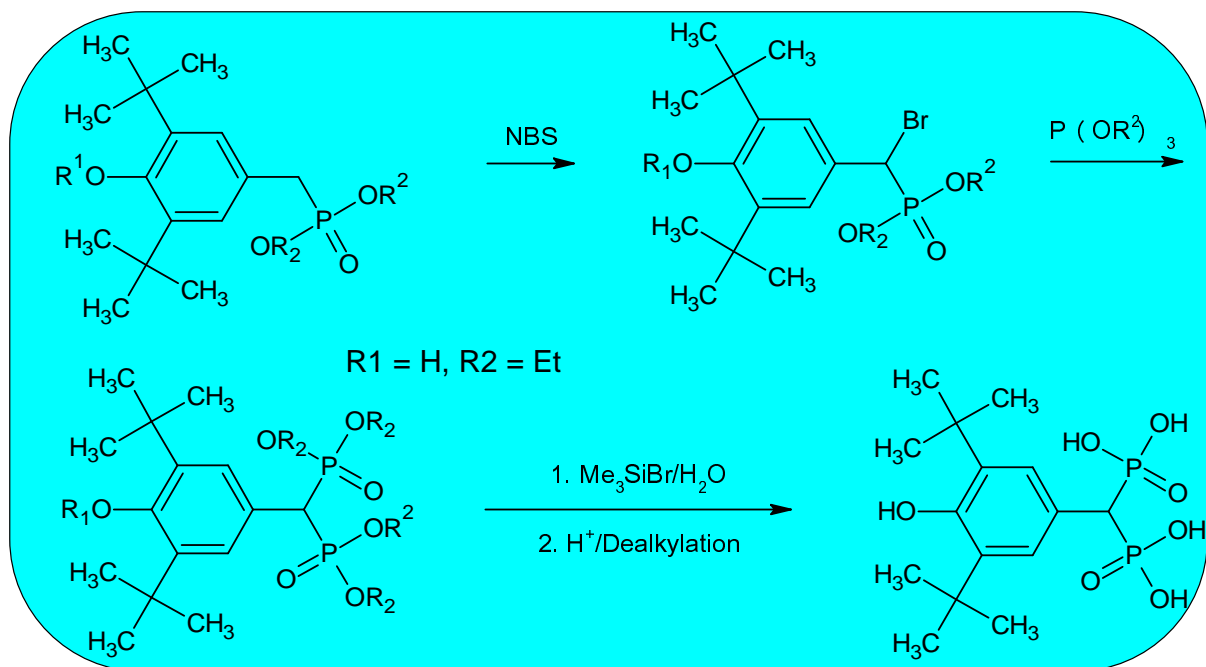


Schéma 12

#### 1.4. REACTION DE WITTIG

Le réactif le plus commun pour les réactions de Wittig- Horner pour ce but est le tétra-alkylméthane-1,1-bis-phosphonates, facilement préparé par le traitement d'un dérivé dibromé ou di-iodé par le trialkylphosphite. Le carbanion issu du bis-phosphonate réagit alors avec toute une série d'halogénure d'alkyle pour préparer des bis-phosphonates substitués [7].

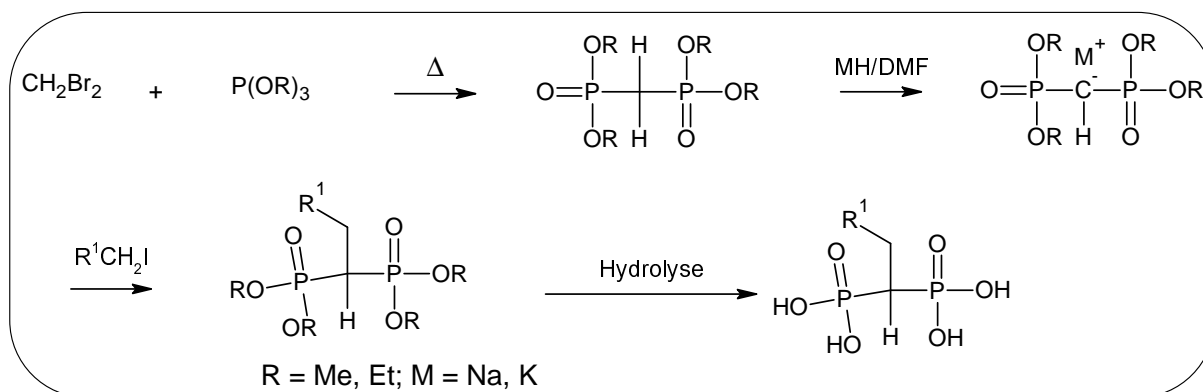


Schéma 13

Dans le même contexte, on peut préparer des bis-phosphonates hétérocyclique par une réaction de substitution nucléophile, d'un carbanion sur un dérivé halogéné.

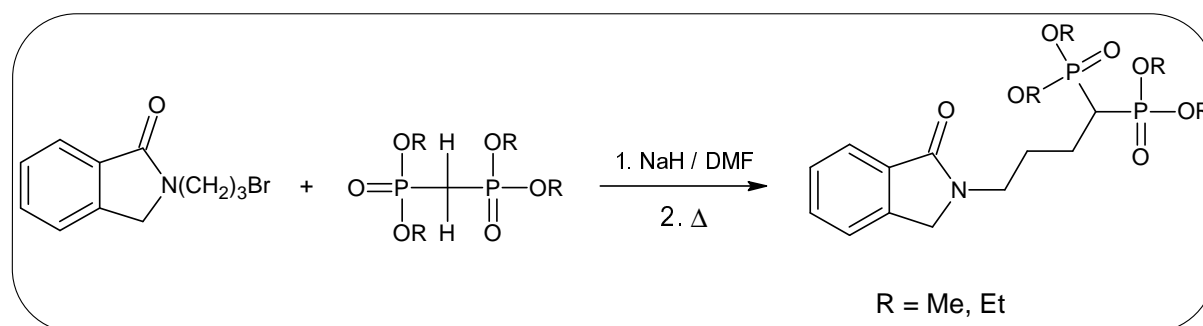


Schéma 14

#### 1.5. A PARTIR DES DERIVES DU MEDRONATE

Une autre voie de synthèse classique, consiste à utiliser le bisphosphonoéthylène comme synthon pour ensuite synthétiser des bisphosphonates par addition de Michael [8]. Cet accepteur de Michael peut être préparé par condensation du formaldéhyde avec le méthylène bisphosphonate. Le dérivé bisphosphonoéthylène réagit alors facilement,

via sa double liaison activée, avec une gamme de divers nucléophiles tels que les amines, de dérivés lithiés ou des organomagnésiens [9].

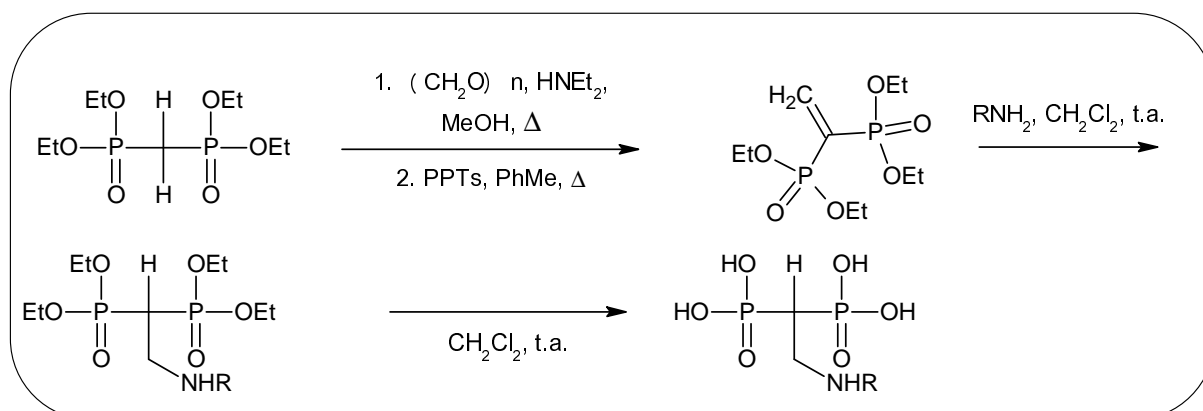


Schéma 15

R = benzyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl, n-dodecyl, n-tetradecyl, n-hexadecyl, n-octadecyl

Agents antiparasitaires

### Exemple 2. Synthèse des analogues de l'Alendronate

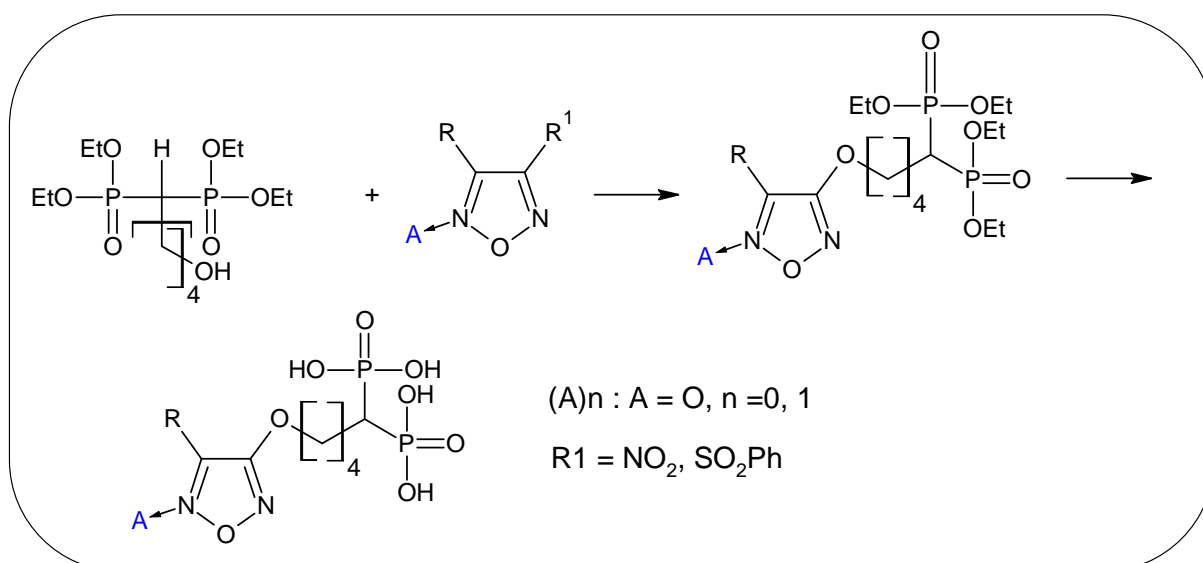


Schéma 16

## 2. TRAVAUX REALISES

La première partie de ce travail consiste à reproduire le travail de Griffiths et coll. [10]. Le plan initial de cette réaction comporte plusieurs étapes. Elle commence par la protection d'un  $\alpha$ -aminoacide, suivie de sa transformation en chlorure d'acide. La troisième étape consiste à transformer le chlorure d'acide en cétophosphonate par une

réaction d'Arbuzov. L'action du dialkyle phosphite en présence d'une quantité catalytique de diéthyle d'amine conduit au bis-phosphonate. La dernière étape consiste à déprotéger aussi bien la fonction amine que la fonction ester du groupement phosphoryle.

## 2.1. PROTECTION DE LA FONCTION AMINO DES ACIDES AMINES PAR L'ANHYDRIDE PHTALIQUE

Les  $\alpha$ -aminoacides sont nos substrats de choix pour la réalisation de ce travail et serviront à la fois pour la synthèse des bis-phosphonates (1<sup>ère</sup> partie) mais aussi pour la synthèse des iminophosphonates (2<sup>ème</sup> partie). Pour cela nous commencerons dans un premier temps à protéger les  $\alpha$ -aminoacides que nous allons utiliser.

Pour effectuer des transformations chimiques satisfaisantes avec les aminoacides, il est souvent nécessaire de protéger une ou plusieurs fonctions réactives présentes sur la molécule. La fonction concernée dans notre cas, est la fonction amine. Comme le groupe phthalimide présente un intérêt particulier, puisqu'il constitue une forme protégée de la fonction amine primaire, qui peut être facilement régénérée par la suite, nous avons réalisé cette protection avec l'anhydride phtalique.

Les produits synthétisés ont été isolés après 2h de reflux dans l'acide acétique glacial, avec de bons rendements. Ils sont obtenus suite à la condensation des  $\alpha$ -aminoacides avec l'anhydride phtalique et se présentent tous, sous forme de solides. Ils ont été purifiés par recristallisation dans un mélange éthanol / eau, et caractérisés par leurs spectres IR et leurs points de fusion. Ils présentent tous des bandes IR à 1711 et 1780  $\text{cm}^{-1}$  caractéristiques du groupe carbonyle du phthalimide. D'un autre côté, le groupe carbonyle du carboxyle absorbe entre 1700 et 1720  $\text{cm}^{-1}$ . L'ensemble des résultats est présente dans le tableau 1 suivant.

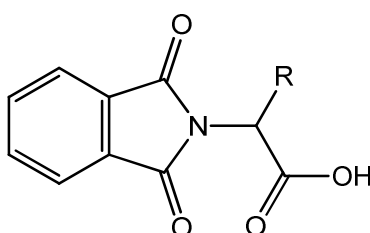


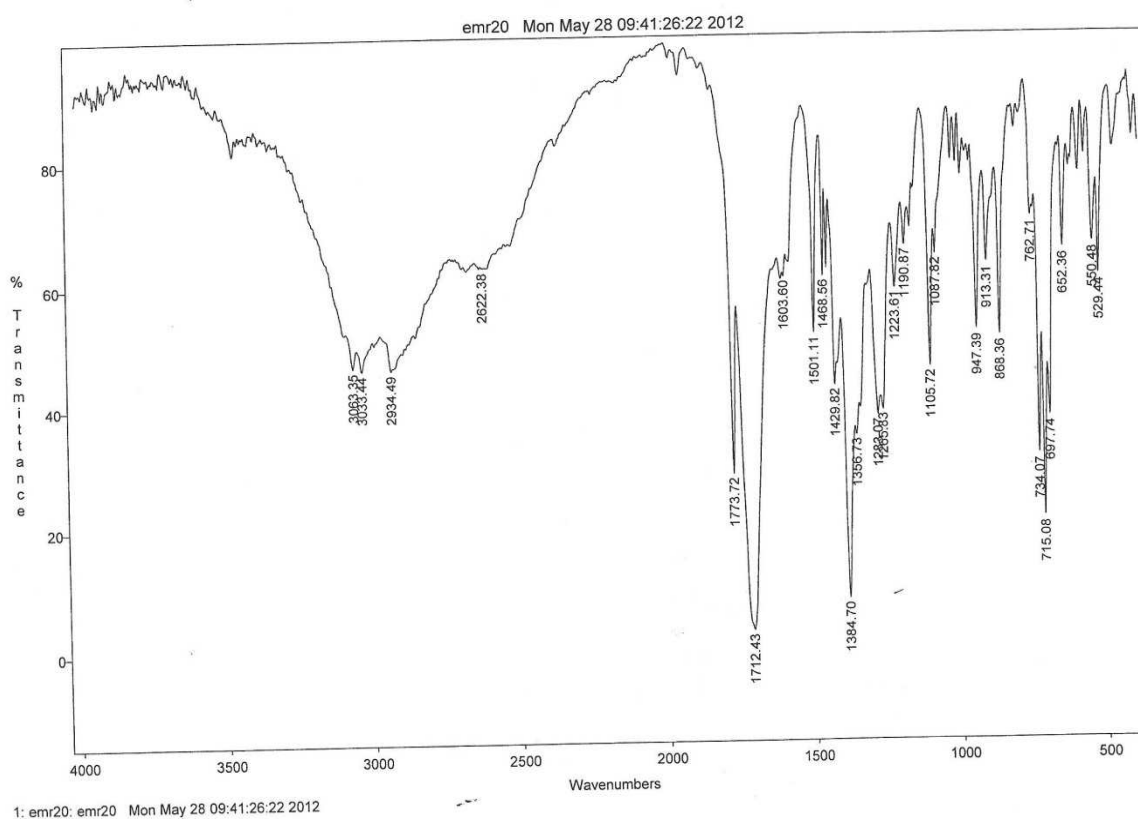


TABLEAU 1

R	Pf	Rdt %	$\nu^-$ (cm <sup>-1</sup> ) C=O
H	196	95	1776, 1722
CH3	149	94	1775, 1717
C6H5CH3	181	80	1777, 1719,
(CH3)2CH-	116	82	1778, 1719

Les spectres IR des produits obtenues confirment la présence du groupe phtaloyle, puisqu'on observe une bande caractéristique dans la zone de 1775-1778 cm<sup>-1</sup> correspondant à la fonction C=O du phtalimido, et une bande caractéristique des acides carboxyliques dans la zone de 2900 à 3500 cm<sup>-1</sup> correspondant à la fonction OH de l'acide.

*Spectre IR d'un aminoacide protégé (N-phtalimidoleucine)*



## 2. 2. PREPARATION DES OXOPHOSPHONATES

L'objectif de ce travail est d'introduire une fonction carbonyle en  $\alpha$  d'un phosphonate. L'action des nucléophiles phosphorés conduit aux bis-phosphonates, une classe de produits connue par ces divers applications.

### 2.2.1. CREATION DE LA LIAISON C-P

Les quatre grandes réactions disponibles pour les chimistes de phosphore, pour la création des liaisons C-P, sont représentées dans le schéma 5. En premier lieu, la réaction d'Abramov, qui n'est autre qu'une addition nucléophile d'un phosphite de trialkyl sur un aldéhyde. La deuxième réaction est appelée réaction de Pudovic. Elle comporte l'addition nucléophile d'un phosphite dialkylique sur un aldéhyde. La troisième s'appelle la réaction de Michaelis-Becker, qui est le déplacement nucléophile d'un halogénure d'un carbone saturé par un anion de phosphite de dialkyle et finalement la réaction de Michaelis- Arbuzov, qui comporte l'addition nucléophile des phosphites de trialkyle aux halogénures alkyliques.

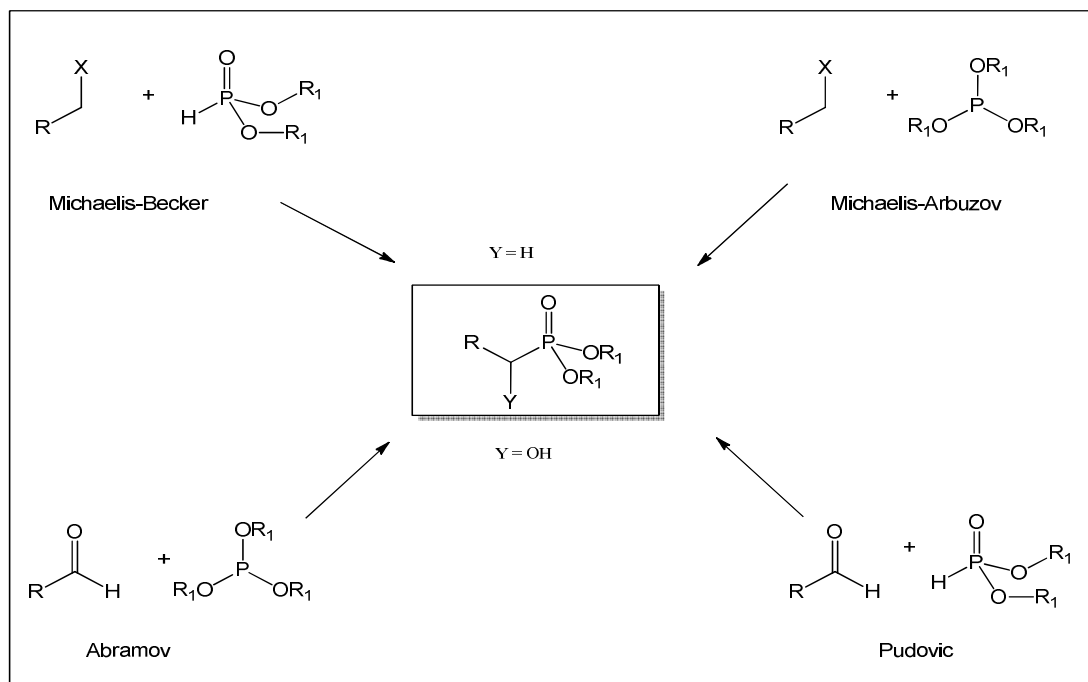
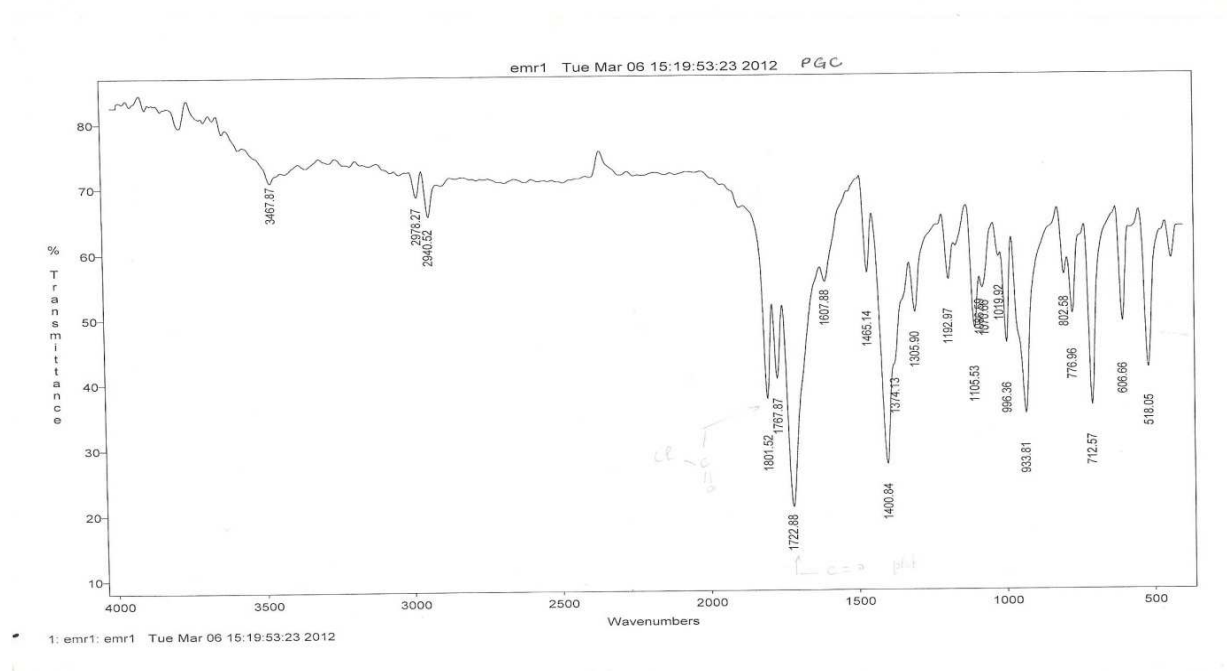


Schéma 17

Les oxophosphonates de la formule ci-dessous, sont préparés par la réaction d'Arbuzov entre le phosphite de triéthyle et le chlorure d'acide obtenu par action du chlorure de thionyle sur les  $\alpha$ -aminoacides protégés.

*Un échantillon de spectre IR pour les chlorures d'acyles (Chlorure de phtalylglycyl)*



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

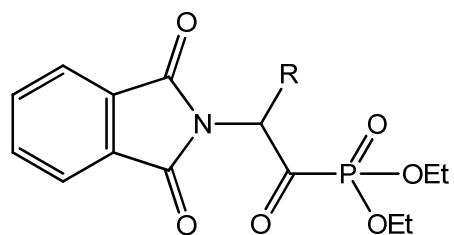
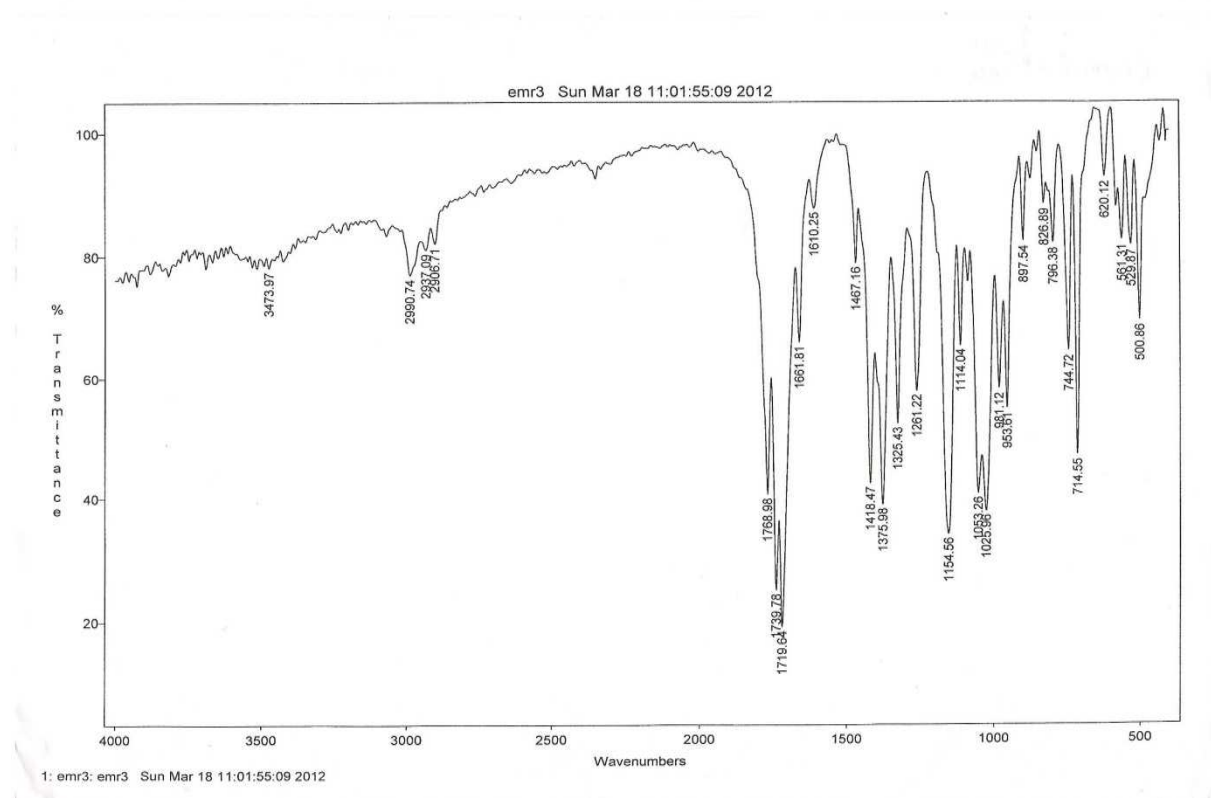


TABLEAU 2

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

*Spectre IR représentatif des oxophosphonates*



### 2.2.2. REPRODUCTION DU TRAVAIL DE GRIFFITS Et Coll.

Cette première partie de notre travail consiste à reproduire le travail réalisé par Griffiths et coll. Parmi les oxophosphonates préparés nous avons utilisé le composé **a** c'est-à-dire le premier terme de la série (R=H). Sur ce dernier nous avons ajouté du diéthylphosphite pour conduire au 2-amino-1-hydroxéthylène-1,1-bisphosphonate protégé avec des rendements modérés (56%, Litt : 90%) par une réaction dans le toluène en présence d'une quantité catalytique de diéthylamine. L'hydrolyse du bisphosphonate avec l'acide bromohydrique aqueux déprotège, à la fois la fonction amine et l'ester du groupement phosphoryle en une seule étape, pour fournir l'acide 2-amino-1-hydroxyéthylène-1,1-bisphosphonique. Comparé à celui de la littérature (83%), le rendement de cette réaction est très modeste (51%, Litt : 84%).

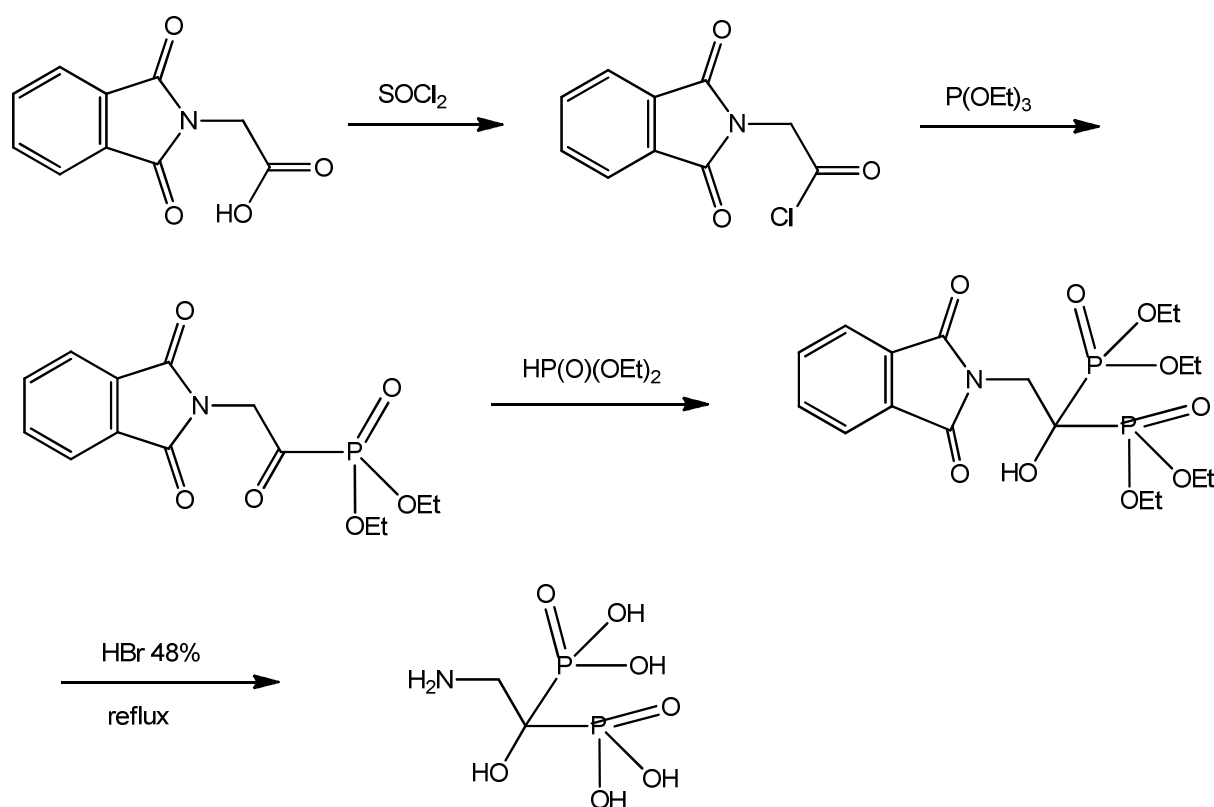
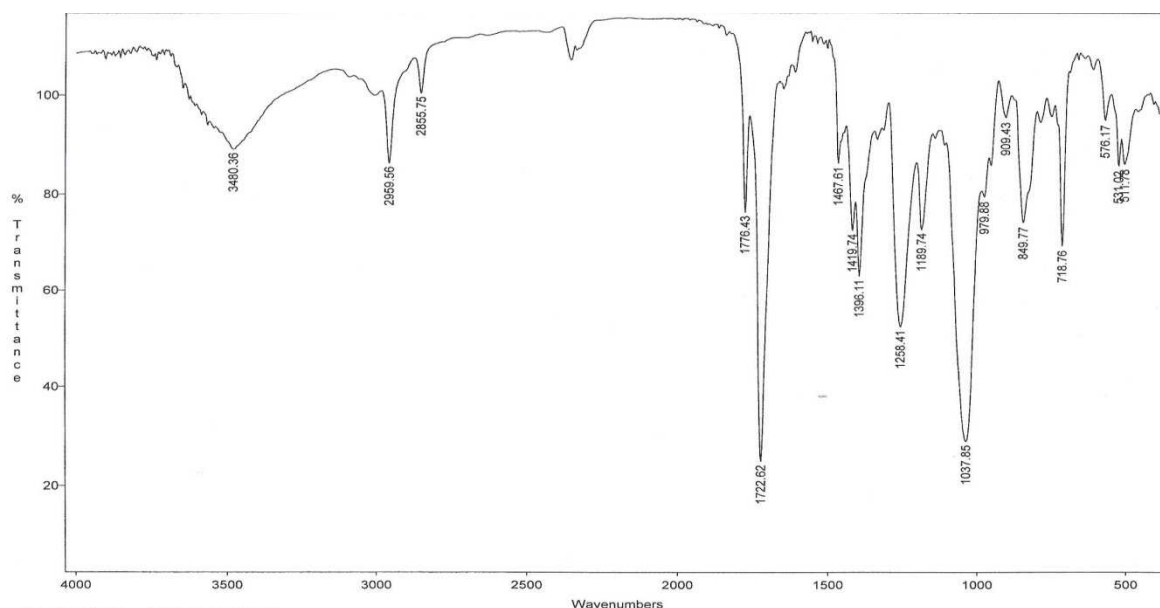


Schéma 18

*Echantillon IR de bis-phosphonates protégés (tétraéthyl-1-hydroxy-2-(N-phthaloylamino)éthylène-1,1-bis-phosphonate)*



Vue la chute en rendement des deux dernières étapes, nous avons procédé à une modification qui consiste à utiliser un processus en un minimum d'étape. Il est présenté dans le schéma suivant.

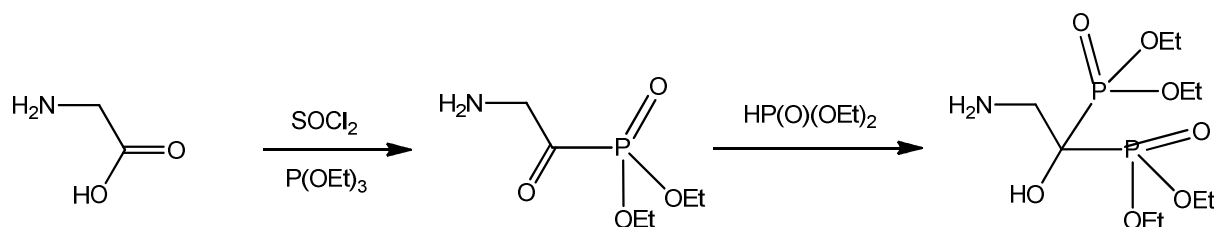


Schéma 19

Cette méthode nous offre l'avantage d'avoir une fonction amine libre. C'est cette dernière qui nous permet de réaliser les différentes opérations que nous avons prévues dans ce programme.

## B. SYNTHÈSE DES IMINOPHOSPHONATES

### 1. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Les travaux les plus significatifs dans ce domaine, sont ceux du groupe espagnole dirigé par F. Palacios [11] et russe par P. P. Onys'ko et coll [12-16].

Le premier prépare des phosphazènes fonctionnelles N-alkylés par une réaction de Staudinger engageant un azide et le triphénylphosphine [17] selon le schéma suivant.

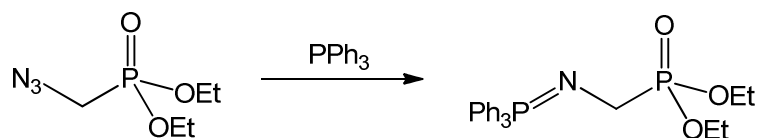


Schéma 19

Pour la synthèse des imines  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés, ils utilisent des  $\alpha$ -cétophosponates  $\beta$ ,  $\gamma$ -insaturés [18].

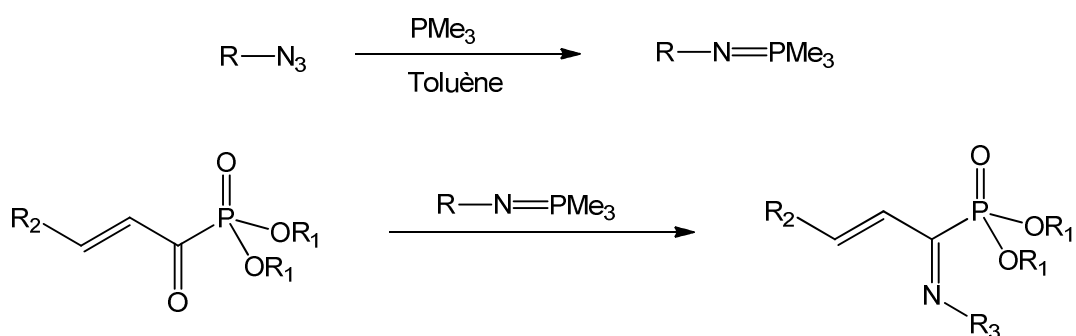


Schéma 20

Pour  $R_2 = C_6H_5$ , 2-Furyl, et OEt, les rendements sont aux alentours de 89%. Par contre, dans le cas où  $R_2 = CH_3$ , les produits ne sont pas isolables.

P.P. Onys'ko et coll. Montrent que l'action de l'acétyle phosphonate sur un phosphorane conduit à l'imino phosphonate correspondant [19].

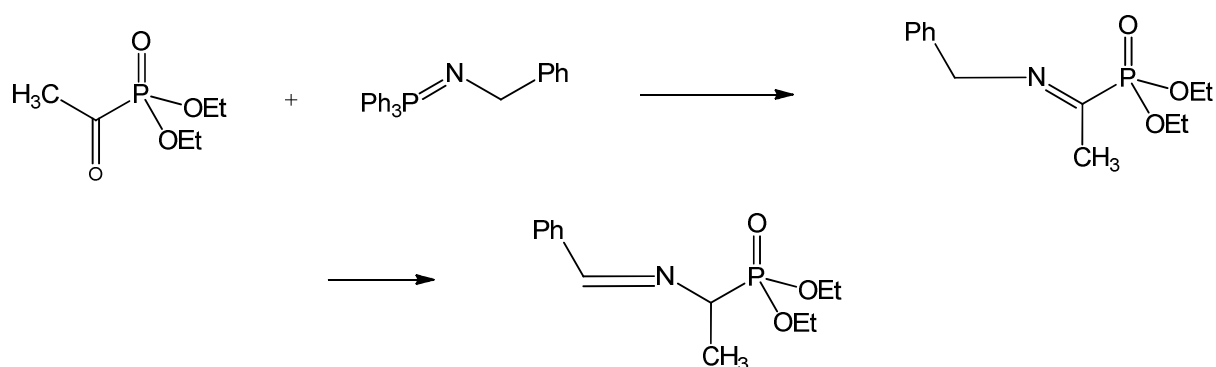


Schéma 21

Le même groupe décrit une autre méthode d'accès aux iminophosphonates, à partir des chlorures d'imidoyle et trialkyle phosphite [20].

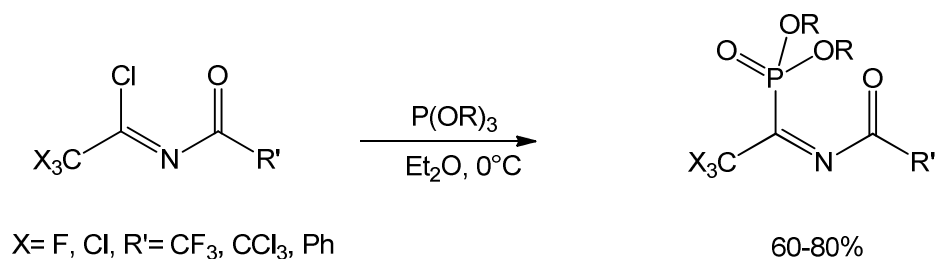


Schéma 22

## 2. Résultats et discussions

Ce volet concerne la synthèse des iminophosphonates. Ces derniers sont obtenus par action de l'acétylphosphonate sur des iminophosphoranes. Les iminophosphoranes que nous avons utilisés sont facilement générés in situ par une réaction de Staudinger à partir de l'acyle azide correspondant et la triphénylphosphine. Ce travail sera réalisé selon le cheminement réactionnel suivant.

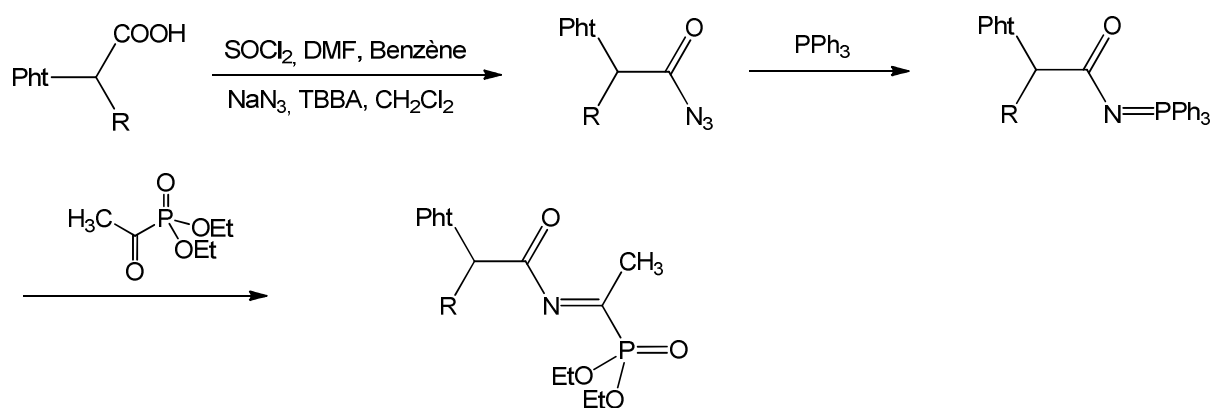


Schéma 23

Nous commençons tout d'abord par la synthèse des acyles azides.

### 2.1. SYNTHÈSE DES ACYLES AZIDES

La formation de la liaison C-N par l'intermédiaire des azotures constitue un bon exemple pour la synthèse des composés azotés. La revue de S. Bräse et coll. est un document de référence dans ce domaine [21]. Dans le cadre de ce mémoire, on se contente de quelques exemples.

- La réaction de Mitsunobu

Il s'agit d'une réaction de substitution inter ou intra moléculaire entre un alcool et un azoture qui utilise un système rédox formé par le diéthyl azodicarboxylate et la triphénylphosphine.



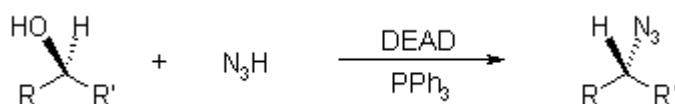


Schéma 24

- A partir d'un chlorure d'acide

Les acyles azides provenant des acides carboxyliques peuvent être obtenus selon deux voies possibles :

- Le traitement des acides carboxyliques par le chlorure de thionyle, ou le chlorure d'oxalyle dans le benzène sec à reflux conduit à un chlorure d'acyle intermédiaire. Ce dernier subit une réaction de substitution de l'halogène par l'azoture dans le DMF ou l'acétone sèche.
- Par la génération d'un sel d'iminium. Elle consiste en la formation du chlorure de N, N-diméthylchlorosulfite de méthaniminium, par l'action du chlorure de thionyle sur le diméthylformamide. Cet intermédiaire préalablement formé, réagit sur un acide carboxylique pour conduire à la formation de l'acyle azide [22].

C'est cette dernière méthode que nous avons utilisé pour la réalisation de notre travail.

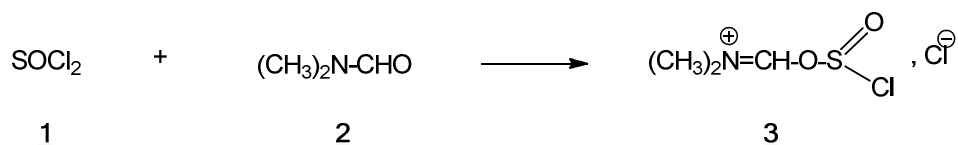


Schéma 25

Les  $\alpha$ -aminoacides préalablement protégés, sont utilisés pour préparer les azides selon la méthode Vilsmeier-Hack.

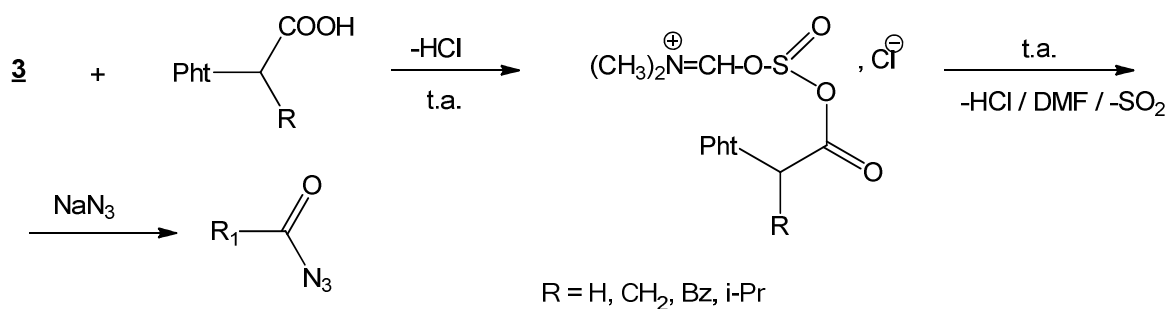


Schéma 26

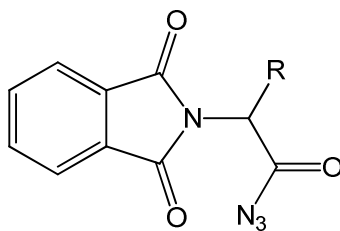
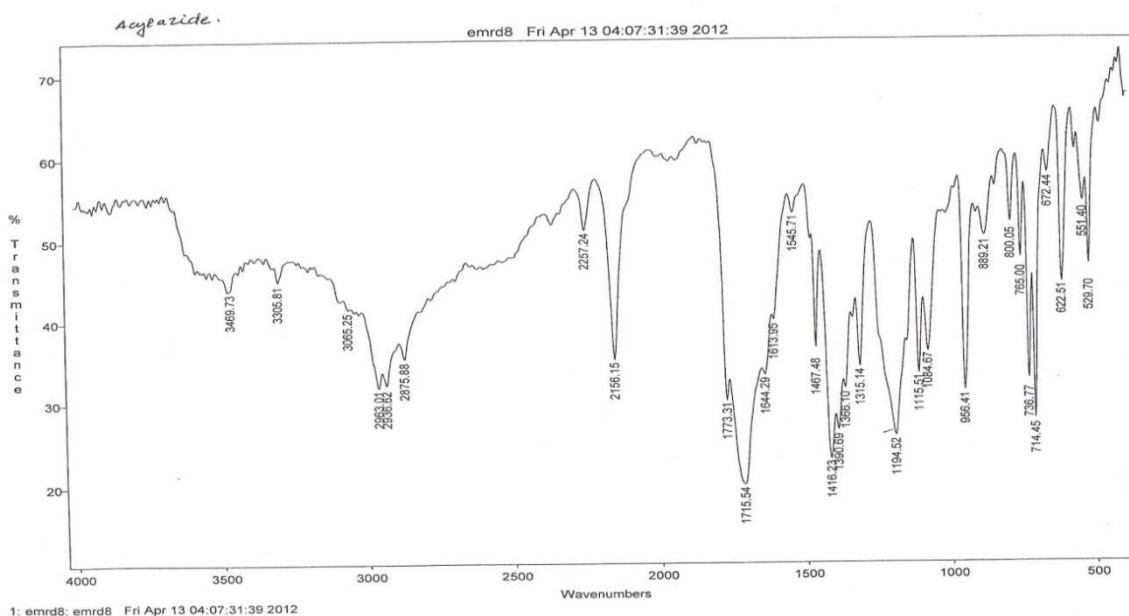


TABLEAU 3

Composé	R	Rdt%	$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) N <sub>3</sub>
a	H	85	2156,15
b	CH <sub>3</sub>	88	2145,78
c	Bz	95	2360,45
d	i-Pr	-	-

*Spectre IR représentatif d'un acyle azide (azide de N-phthalimidoglycyle)*



## 2.2. SYNTHÈSE DES IMINOPHOSPHONATES

Avec les acyles azides en main, nous générons facilement les iminophosphoranes par action de la triphénylphosphine. L'imino-phosphorane généré in-situ est engagé directement dans une réaction avec l'acétylphosphonate.

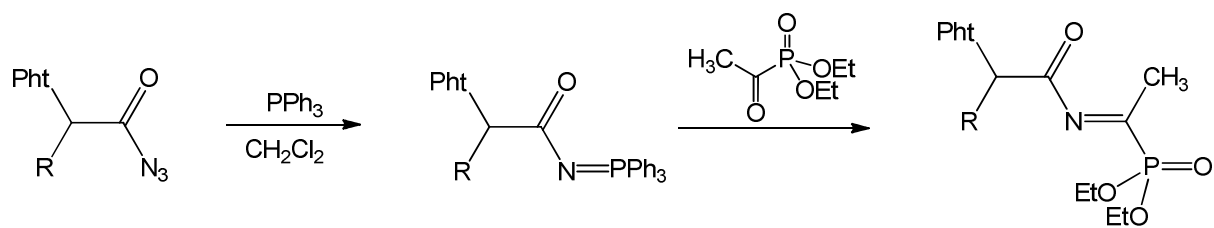


Schéma 27

La solution obtenue est reprise avec l'hexane pour précipiter l'oxyde de triphénylphosphine qui sera filtré. Après évaporation des solvants volatils, l'imino-phosphonate obtenu est une huile légèrement jaune, qui cristallise avec le temps. Elle est caractérisée par son spectre IR qui présente en plus des bandes à  $1250\text{ cm}^{-1}$  et  $1080\text{ cm}^{-1}$  relatifs au groupement phosphoryle, une bande à  $1608\text{ cm}^{-1}$  qu'on attribue à la fonction iminique.

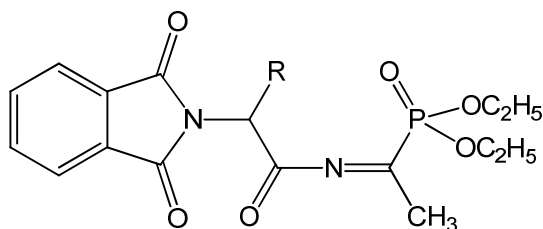
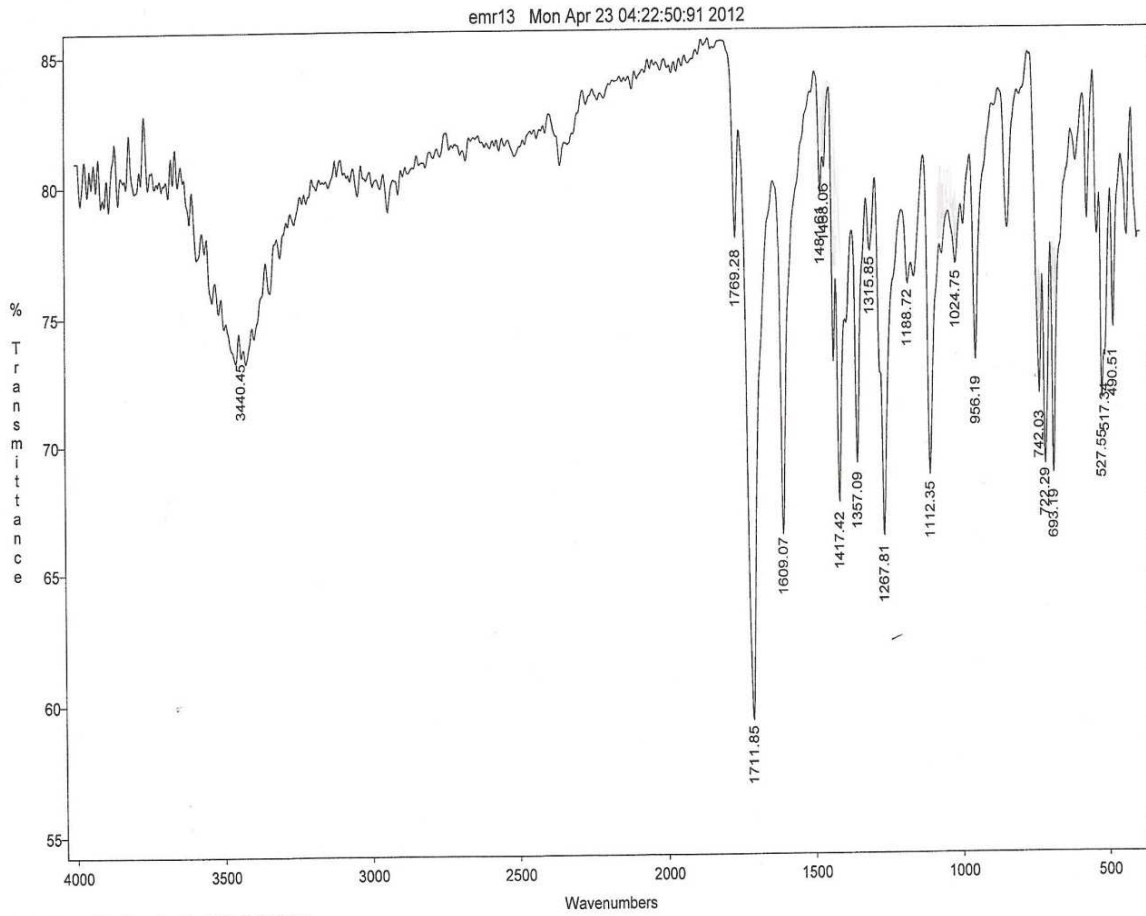
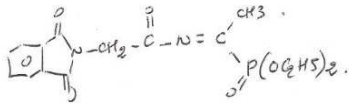
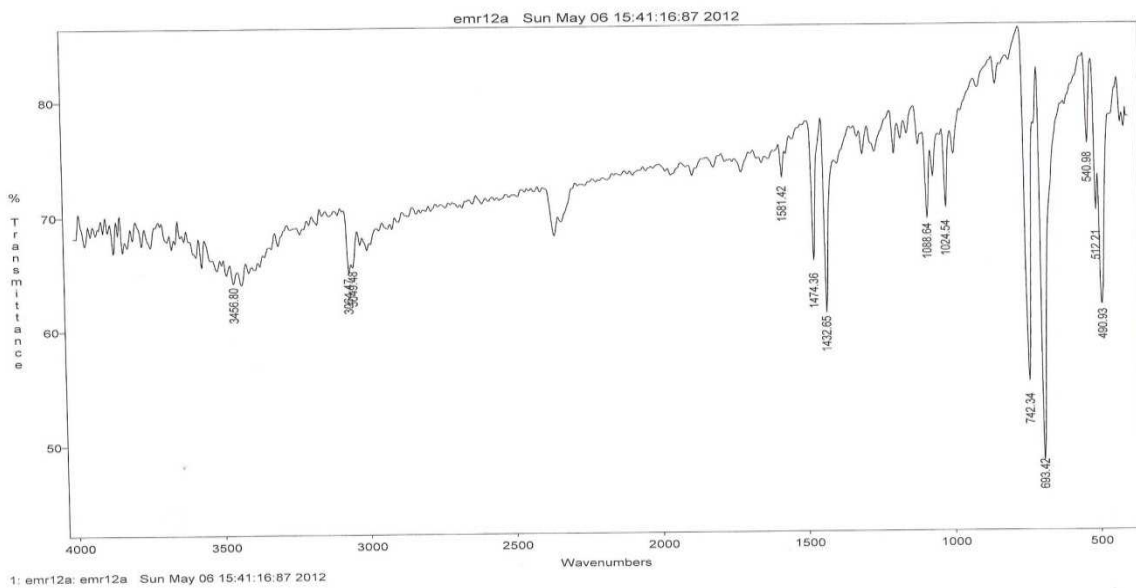


TABLEAU 4

Composé	R	$\nu^{-}(\text{cm}^{-1})$ C=N, P=O et P-O-C	Rdt% (pdroduit brut)
a	H	1609,07 ; 1267,81 ; 1112, 35	90
b	CH3	1609,91 ; 1264, 34 ; 1111,05	85
c	-CH2C6H5	1608,45 ; 1268,83 ; 1113,25	88



*Spectre IR de L'oxyde de triphénylphosphine isolée*



## CONCLUSION

---

Dans ce travail, consacré aux bis-phosphonates et iminophosphonates, nous avons tout d'abord, commencé par reproduire un travail sur les bis-phosphonates. Cette opération est bien réussie. Nous avons amélioré cette méthode, en utilisant un processus avec un minimum d'étape. Elle consiste à utiliser les  $\alpha$ -aminoacides sans recours à la protection. Ceci nous fait gagner deux étapes, puisque nous n'aurons pas à débloquent en fin de réaction. C'est à partir de cette méthode que la suite de nos travaux sera réalisée.

Cette opération utilise des réactifs de départ peu coûteux et commercialement disponibles et les produits formés sont riches en possibilités synthétiques et sont obtenus dans des conditions douces.

Le deuxième volet de ce travail concerne la synthèse des iminophosphoranes, afin de les faire réagir avec l'acétylphosphonate, un oxophosphonate simple et facile à préparer. Ce processus débute par la préparation préalable des acyles azide. Ces derniers sont transformés en iminophosphoranes, qui à leur tour sont soumis à l'action de l'acétylphosphonate, pour générer des iminophosphonates. Nos premiers essais sont très encourageants et les rendements des réactions sont acceptables.

L'intérêt des iminophosphonates préparés réside dans la présence de la liaison iminique. Ils représentent donc une forme oxydée de type alafosfaline, bien connue par son pouvoir anti-bactérien. Cette double liaison iminique peut être sujette à des études de réduction, de cycloaddition de types [2+2] ou encore à l'action de nucléophile phosphoré.

# PARTIE EXPERIMENTALE

---

## APPAREILLAGE

### INFRA ROUGE

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

### FUSION

Les températures de fusion sont mesurées sur Banc-Koffler.

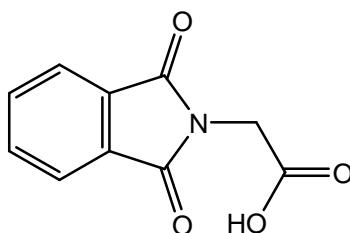
### SOLVANTS ET REACTIFS

Les solvants ou réactifs utilisés au cours des différents réactions ont été distillés ou séchés à pression atmosphérique, sur sodium effilés pour l'éther diéthylique et le toluène; sur chlorure de calcium pour le chloroforme ; le DMF par distillation de l'azéotrope benzène/eau.

### PROTECTION DES AMINOACIDES

Dans un ballon de 250ml, on introduit 0,042 mole d'acide aminé et 0,042 mole d'anhydride phtalique dissoute dans 50 ml d'acide acétique glaciale. On porte le mélange à reflux pendant 2 heures. Après on distille l'excès de l'acide acétique glaciale et on laisse le mélange refroidir. Après cristallisation le produit est filtré, rincé par l'eau distillée, puis recristallisé par un mélange éthanol/eau (4 :1).

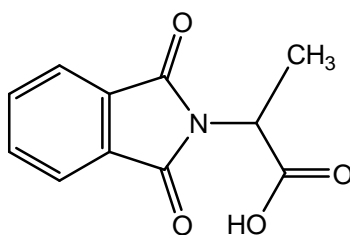
### N-PHTALIMIDOGLYCINE



Rdt=81%; M=205g/mol; Tf=196°C

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3500-2300 (OH de la fonction acide), 1830 (C=O phtalimido), 1720 (C=O carboxyle).

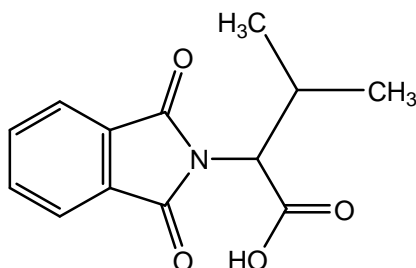
### N-PHTALIMIDOALANINE



Rdt =76%; M =219,09g/mol; Tf =130°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500-2500 (OH de la fonction acide), 1780 (C=O phtalimido), 1700 (C=O carboxyle).

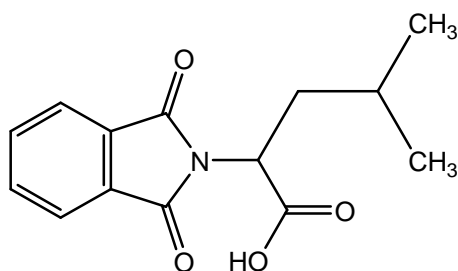
### N-PHTALIMIDOVALINE



Rdt =75%; M =247,15g/mol; Tf =118°C

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

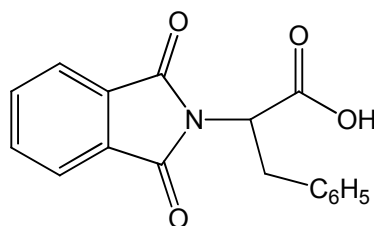
### N-PHTALIMIDOLEUCINE



Rdt =79%; M =261,27g/mol; Tf =290°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500-2900 (OH de la fonction acide), 1780 (C=O phtalimido), 1711 (C=O carboxyle), 720 (doublet aromatique).

## N-PHTALIMIDOPHENYLALANINE

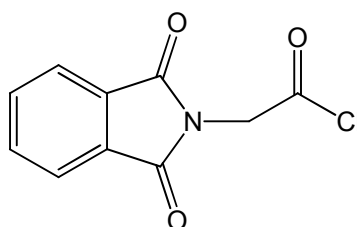


Rdt =83%; M =295,19g/mol; Tf =181°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500-2900 (OH de la fonction acide), 1775 (C=O phtalimido), 1721 (C=O carboxyle), 720 (doublet aromatique).

## CHLORURE DE PHTALYLGLYCYL

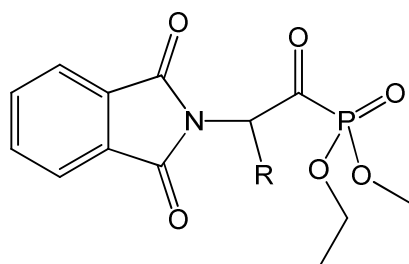
On place (10,25g, 0,05mol) de phtalylglycine dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique. On ajoute (10,9mL, 0,15mole) de SOCl<sub>2</sub>, et on porte à reflux pendant 6h. Le mélange réactionnel est refroidi et l'excès de chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther puis agité pendant 1h à 0°C. Les cristaux sont filtrés et séchés sous vide (10g, 90% ; IR (cm<sup>-1</sup>) : 1801,52 (C=O).



## PREPARATION DES α-OXOPHOSPHONATES : (METHODE DE GRIFFITS)

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





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

IR (cm<sup>-1</sup>): 3424 (O-H); 2985 (C-H); 1780 (C=O phthalimido); 1722 (C=O); 1671 (C=C); 1469 (C-N) ; 1248 (P=O) ; 1115 (P-O-C) .

**R=CH<sub>3</sub>** : Rdt =98% ; M =336g/mol ; Huile jaune.

IR (cm<sup>-1</sup>):3261 (O-H); 2932 (C-H); 1776 (C=O phthalimido); 1718 (C=O); 1671 (C=C); 1497 (C-N) ; 1256 (P=O) ; 1102 (P-O-C) .

**R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-** Rdt =100%; M = 414g/mol; Huile jaune.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3425 (O-H) ; 2933 (C-H); 1775 (C=O phthalimido); 1716 (C=O); 1667 (C=C) ; 1468 (C-N) ; 1500-1450 (cycle aromatique); 1254 (P=O) ; 1101 (P-O-C).

**R= (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-** : Rdt =100% ; M = 364g/mol ; Huile jaune.

**R= (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-** : Rdt =100% ; M = 378g/mol ; Huile jaune.

## SYNTHESE DU TETRAETHYL-1-HYDROXY-2-(N-PHTALOYAMINO) ETHYLENE-1,1-BISPHOSPHONATE

A une solution refroidie de l' $\alpha$ -cétophosphonate (13g) dans le toluène (30mL), on ajoute 5,5g de diéthylphosphite avec une petite quantité catalytique de diéthyle amine (0,2g). On laisse agiter toute une nuit et le mélange réactionnel est filtré pour donner un solide blanc (10g, 56% ; Litt. 90%, pf = 148°).

## SYNTHESE DE L'ACIDE 2-AMINO-1-HYDROXYETHYLENE-1,1-BIS- PHOSPHONATE

Le tétraéthyl-1-hydroxy-2-(N-phthaloylamino) éthylène-1,1-bisphosphonate (8,14g) est dissous dans l'acide bromhydrique à 48% (50mL) et chauffé au reflux pendant toute une nuit. Après refroidissement la solution est évaporée à sec sous pression réduite et l'acide phthalique présent est éliminé avec de l'éthanol chaud. Le résidu est filtré puis

séché, pour donner l'acide 2-amino-1-hydroxyéthylène-1,1-bisphosphonique (2,27g, 51% ; litt.84% ; pf = 235°C°). IR  $\text{cm}^{-1}$ / 3600-3200, 1634,45 ; 1250.

## SYNTHESE DES ACYLES AZIDES

L'acyle azide est préparé par l'addition du réactif au mélange contenant l'acide aminé protégé (4,9g ; 0,03mole) l'azoture de sodium (4g ; 0,06mole) et le TBBA (0,003moles) et la pyridine 0,06mole dans 50mL de dichlorométhane. On laisse agiter pendant toute une nuit à t.a. puis on ajoute au mélange refroidi 50ml d'eau puis on lave avec successivement avec une solution de HCl à 5% (3x20mL) et avec de l'eau saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et le solvant est évaporé sous vide. Préparation du réactif

On place dans une ampoule à décanter 15mL de benzène sec et 0,03moles de DMF et 0,033moles de  $\text{SOCl}_2$ . Après 5mn, il ya séparation de deux phases. Le réactif se trouve dans la phase inférieure.

Azide de N-phtalimidoalanyle (88%, IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2145,15

Azide de N-phtalimidophénylanyle 95% IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2360,45

Azide de n-phtalimidoglycyle 85% (IR ( $\text{cm}^{-1}$ )2156,15

## SYNTHESE DES IMINOPHOSPHONATES

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

Avec le phtalimidoglycyle (IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1609,07 ; 1267, 81 ; 1112,35).

Le phtalimidphénylanyle, (IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1606,91, 1264,34 et 1111,05).

Le phtalimidoalanyle (IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1608,45 ; 1268,83 et 1113, 25).

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. G. R. Kieczkowski, R. B. Jobson, D. G. Mellilo, D. F. Reinhold, V. J. Grenda, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 8310-8312.
2. H Blum, K-H. Worms, *US patents*, 4, 407, 761, 1983.
3. D. A. Mustafa, B A. Kashemirov, C. E. McKenna, *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 2285-2287.
4. Y. Zhang, A. Leon, Y. Song, D. Studer, C. Haase, L. A. Koscielski, E. Oldfield, *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 5804-5814.
5. M. Lolli, L. Lazzarato, A. Di Stilo, R. Fruttero, A. Gasco, *Biorg. Med. Chem.*, 2010, 18, 2428-2438.
6. F. D. Cazer, W D Cramer, D. M. Billings, G. E. Parry, US, 6, 562, 974, B2, 2003.
7. W. M. Abdou, A. A. Shaddy, *Arkivoc*, 2009, (ix), 143-182.
8. S. Inoue, T. Okauchi, T Minami, *Synthesis*, 2003, 13, 1971-1976.
9. M. Lolli, L. Lazzarato, A. Di Stilo, R. Fruttero, A. Gasco, *J. Organomet. Chem.*, 2002, 650, 77-83.
10. D. V. Griffiths, J.M Hughes, J. W. brown, J.C. Caesar, S. P. Swetnam, S. A. Cumming J. D. Kelly, *Tetrahedron*, 1997, 53, 17815-17822.
11. J. Vicario, D. Aparicio, F. Palacios, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2011, 186, 638-643.
12. Y. V. Rassukana, P. P. Onys'ko, A. D. Sinita, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2008, 183, 578-582.
13. P. P. Onys'ko, T. V. Kim, E. I. Kiseleva, Yu. M. Pustovit, and A. D. Sinita, *Russ. J. Gen. Chem.*, 2005, 75, 1197-1203
14. P. P. Onys'ko, Yu. V. Rassukana and A. D. Sinita, *Curr. Org. Chem.*, 2008, 12, 2-24
15. P. P. Onys'ko, Yu. V. Rassukana, and A. D. Sinita, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2008, 183, 399-405
16. P. P. Onys'ko, T. V. Kim, E. I. Kiseleva, and A. D. Sinita, *Russ. J. Gen. Chem.*, 2004, 74, 1868-1878
17. F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Pagalday, *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 913-919.
18. F. Palacios, J. Vicario, A. Maliszewska, D. Aparicio, *J. Org. Chem* ; 2007, 72, 2682-2685.
19. Y. V. Rassukana, P. P. Onys'ko, A. D. Sinita, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2008, 183, 578-582.

20. Y. V. Rassukana, A. D. Sinitsa, P. P. Onys'ko, *Russ. Chem. Bull. Inter Ed.* 2005, 54, 2648-2651
21. S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int Ed.* 2005, 44, 5188-5240.
22. A. Arrieta, J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3365-3368.