

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
Université ABOU BAKR BELKAID Tlemcen  
Faculté des Sciences- Département de Chimie  
Laboratoire de Chimie Organique Substance Naturelle et Analyse (COSNA)

Mémoire de Magister  
Spécialité : Chimie  
Option: Chimie organique appliquée

Intitulé:

# SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES PHOSPHONATES bi-FONCTIONNELS

Présenté par M<sup>me</sup> REBIAHI SOUAD née BETTIOUI

Soutenu le 20 / Juin / 2009 devant la commission d'examen :

M <sup>r</sup> M. J. KAJIMA	Professeur	UAB Tlemcen	Président
M <sup>r</sup> O. BENSALD	Professeur	UAB Tlemcen	Examineur
M <sup>me</sup> M. BENYAROU	Maître de conférences	UAB Tlemcen	Examineur
M <sup>r</sup> A. ATMANI	Maître de conférences	UAB Tlemcen	Rapporteur

**2008 - 2009**

## REMERCIEMENTS

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

Je tiens à exprimer ma profonde et sincère gratitude et remerciements à mon encadreur M<sup>r</sup> A. ATMANI, maître de conférences à la faculté des Sciences de l'Université de Tlemcen, pour sa collaboration, patience, rigueur scientifique, ses conseils et son suivi jusqu'à la fin de ce travail.

Je tiens également à remercier M<sup>r</sup> J. KAJIMA Mulengi, professeur à la faculté des Sciences de l'Université de Tlemcen, qui nous a honorés en acceptant de présider ce jury.

Mes remerciements sont adressés aussi à M<sup>r</sup> O.BENSAID professeur à la faculté des Sciences de l'Université de Tlemcen pour avoir accepté d'examiner et discuter ce travail.

Je remercie également M<sup>me</sup> BENYAROU maître de conférences à la faculté des Sciences de l'Université de Tlemcen pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je n'oublie pas aussi tous les membres du laboratoire de chimie organique, substances naturelles et analyses (COSNA) au sein duquel ce travail a été réalisé.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les acides phosphoniques possédant un hétéroatome en position  $\alpha$  et  $\beta$  ont attirés beaucoup d'attention ces dernières années; car ils interviennent dans beaucoup de processus biologique comme inhibiteurs.

L'acide bis-naphtyl  $\alpha$ -cétophosfonate, par exemple, se présente comme un nouvel inhibiteur non peptidique de la cathepsine neutrophile G ( $K_i = 38\mu\text{M}$ ), et chymase ( $K_i = 2,3\mu\text{M}$ ) [1-2]. Le glutamyl-  $\alpha$ -cétophosfonate-adénosine (Glu-KPA) est un inhibiteur compétitif de la synthétase de glutamyle-tRNA d'Escherichia coli (GluRS) avec le  $K_i$   $18\mu\text{M}$  [3a] tandis que les  $\beta$ ,  $\gamma$ -difluoro-  $\alpha$ -cétophosfonates servent d'inhibiteurs efficaces des protéines tyrosine phosphatase 1B [3b]. Concernant les  $\alpha$ -cétophosfonates analogues de l'  $\alpha$ -glutarate, ils sont connus pour inhiber l'activité du complexe  $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase isolé à partir du cerveau et les cellules cultivées [4].

Sur le plan synthétique, ils donnent lieu à une gamme diverse de réactions et permettent l'incorporation de nouvelles fonctionnalités. Après les revues de Kolodiaznyi sur les hydroxyphosphonates [5] et de Palacios sur les  $\alpha$ -aminophosphonates et  $\alpha$ -phosphinates [6], ainsi que le livre de Savignac consacré à la chimie des phosphonates [7], ce mémoire couvrira les travaux les plus récents.

Le traitement de cette bibliographie, nous a conduit à la classer en deux grandes parties :

- La première, présente les différentes méthodes de synthèse des  $\alpha$ - et  $\beta$ -cétophosfonates, ainsi que quelques exemples de  $\alpha$ - et  $\beta$ -oxophosphonates.
- La deuxième partie traite, les réactions de ces oxophosphonates (réduction, amination, substitution, silylation, cycloaddition,....).

Ces deux parties formeront le chapitre 1.

Les résultats de nos propres expériences, avec la conclusion constitueront le deuxième chapitre de ce travail. Ce dernier développe la synthèse des  $\alpha$ -oxophosphonates, suivi de leur réduction en  $\alpha$ -hydroxyphosphonates.

# CHAPITRE 1

## RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

### 1. Introduction

Le développement de la chimie des oxophosphonates ( , et autres), nous a semblé nécessaire et utile. Sur le plan synthétique, par exemple, une gamme diverse, riche en méthodes a été présentée et dont nous pouvons tirer profit pour la réalisation de ce travail. Ce dernier traite un seul aspect, celui des -cétoalkylphosphonates, puisqu'ils sont considérés comme une classe à part ; en raison des propriétés particulières de la liaison O-C-P. Cette étude, s'inscrit dans la réalisation d'un projet beaucoup plus vaste. Les résultats déjà obtenus, constituent une partie ( -oxophosphonates et -hydroxyphosphonates), de notre thème principal et sont rassemblés dans ce mémoire.

### 2. Synthèse des Oxophosphonates

#### 2. 1. Les -cétophosphonates

Les phosphonates portant une fonction cétone en position ( -cétophosphonates) sont d'un grand intérêt pour la synthèse organique. Leur utilisation dans l'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), est d'une importance particulière. Les -cétophosphonates sont également des intermédiaires utiles dans la synthèse des noyaux hétérocycliques tels que des quinolines, des pyrroles, des pyrazoles, et des naphthydrines. Leur synthèse est généralement réalisée par l'intermédiaire de la réaction d'Arbuzov, la réaction de Michaelis-Becker, ou par acylation d'anion d'alkylphosphonate. Ils peuvent également être formés à partir des phosphonates de vinyle via la migration 1,3-phosphore ; Cependant, cette stratégie semble être limitée à la formation des -cétophosphonates cycliques.

##### 2. 1. 1. Réaction d'Arbuzov

Les -cétophosphonates non commerciaux substitués par un groupement benzyle ou phényle sont synthétisés par un procédé en trois étapes. Pour les dialkyles phosphonates (R=Me) et (R=Et), la synthèse débute, tout d'abord, par la protection du groupe cétonique pour conduire à l'hydrazone comme intermédiaire, suivi d'une réaction d'Arbuzov pour finir par une déprotection. Dans ce processus, les rendements sont autour de 60-70%. Pour le dibenzylphosphonate, la réaction d'Arbuzov a été réalisée sous vide afin d'essayer d'éliminer le chlorure de benzyle formé dans la réaction. Une stratégie alternative, consiste à utiliser une substitution nucléophile directe de l'atome de chlore par l'action de l'anion du

dibenzylphosphite. Quand la réaction s'effectue à température ambiante en présence de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  comme base, le produit de  $\beta$ -élimination est l'unique produit isolé. Cependant, l'utilisation de  $\text{LiHMDS}^1$  à basse température ( $-78^\circ\text{C}$ ) mène par un procédé en trois étapes et après hydrolyse, au composé désiré avec un bon rendement (63%). Le même procédé, toujours en trois étapes, a été utilisé avec succès pour le diphenylphosphonate, mais avec un rendement modeste de 35% (Schéma 1) [8].

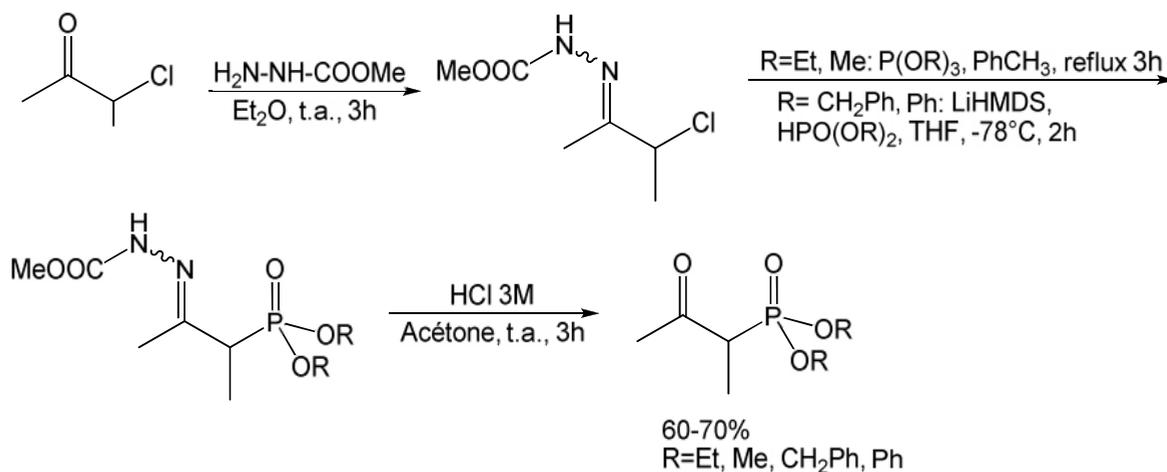
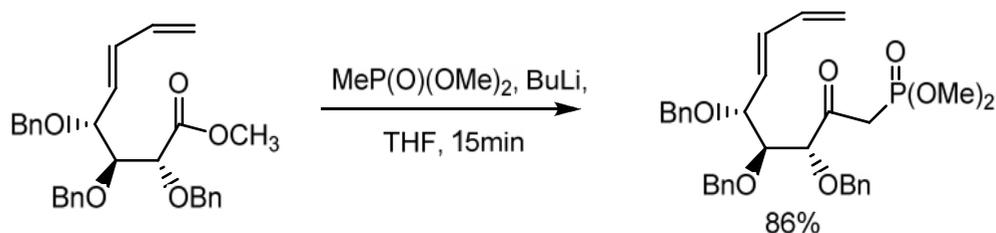


Schéma 1

### 2. 1. 2. Acylation des alkylphosphonates avec les chlorures d'acyle, les esters et les amides

La préparation des dialcyl  $\beta$ -céto- phosphonates par acylation directe des  $\beta$ -lithioalkylphosphonates présente beaucoup d'avantages. L'utilisation des esters, par exemple, permet d'éviter les problèmes liés à la réaction d'Arbuzov. Comme application dans le domaine des sucres la condensation d'un ester méthylique d'acide aldonique avec l'anion du diméthyle méthylphosphonate se fait selon la méthodologie standard (Schéma 2). Les sucres insaturés dérivés de phosphonates sont obtenus avec de bons rendements [9].

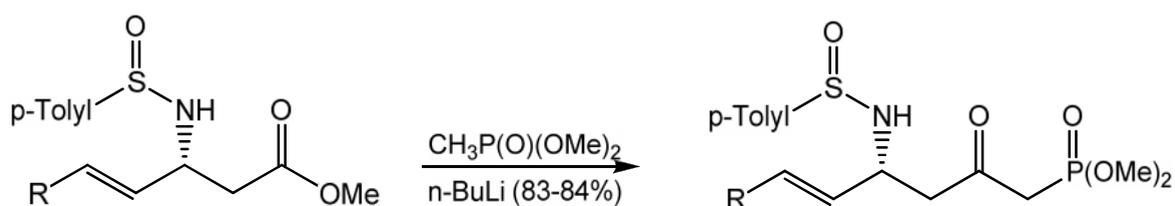


<sup>1</sup> 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane de lithium

## Schéma 2

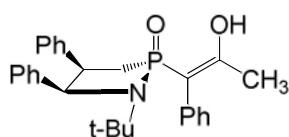
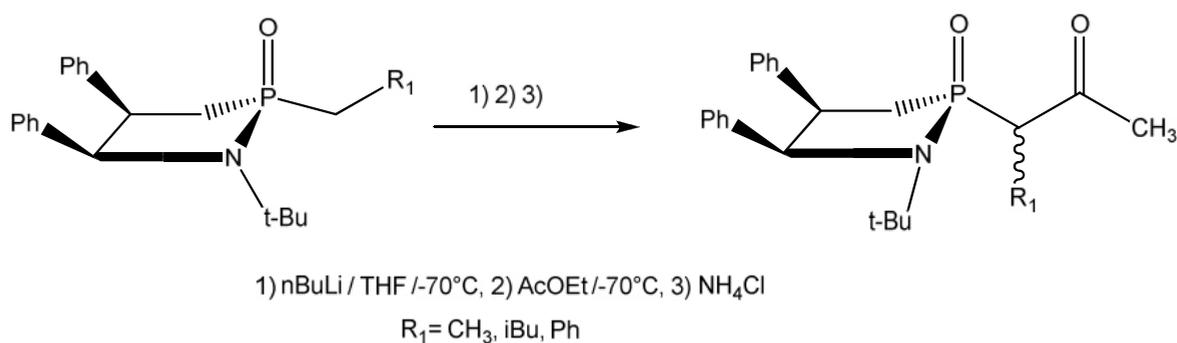
Ces phosphonates sont habituellement plus réactifs vis-à-vis des aldéhydes de sucres et peuvent être préparés avec des rendements beaucoup plus grands (86%) que les phosphoranes correspondants.

Le traitement des (*S*,*R*)-(+)-*N*-sulfinyl -amino esters avec le diméthyl lithiométhylphosphonate conduit aux (*S*,*R*)-(+)-*N*-sulfinyl -amino- -cétophosphonates [10] avec des rendements excellents (Schéma 3) et constitue un autre exemple d'acylation par les esters.



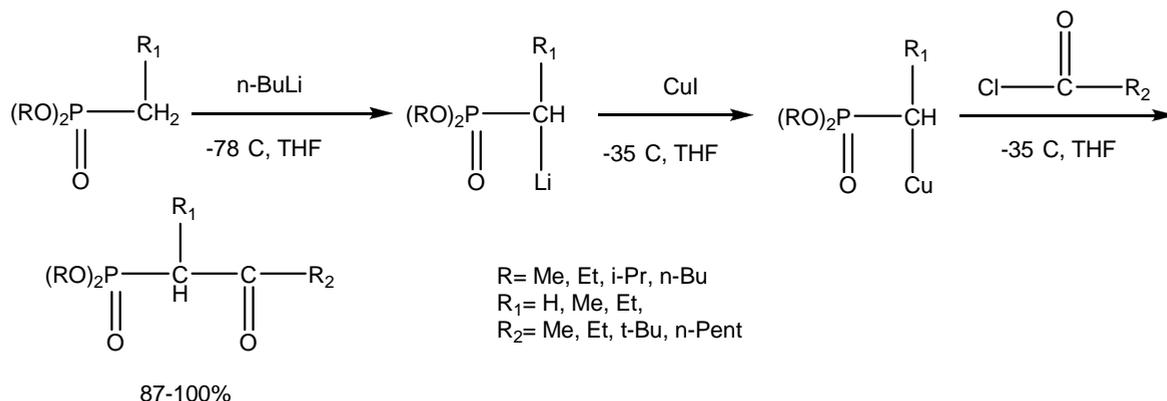
## Schéma 3

Dans ce même contexte, l'acylation des hétérocycles pentavalents de configuration *cis*, par l'acétate d'éthyle, est utilisée pour la préparation des -cétophosphonamidates [11] avec des rendements modérés (38-52%). Le produit de départ qui n'a pas réagi, a été facilement séparé par chromatographie sur colonne. L'acylation du phosphonamidate benzylique ( $\text{R}_1=\text{Ph}$ ) conduit uniquement à la forme énolique (Schéma 4).



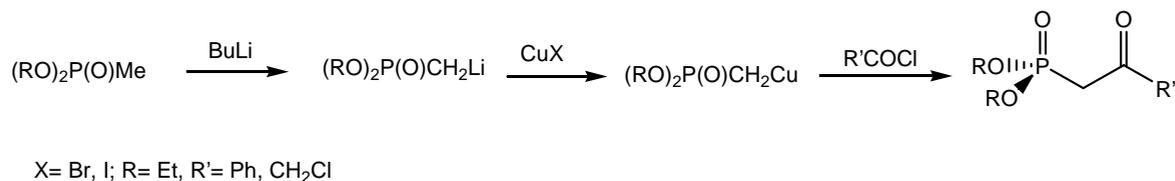
#### Schéma 4

Afin d'atténuer la réactivité des dialkyles -lithioalkylphosphonates, ils sont convertis quantitativement par transmétallation en dialkyl -cupro[I] alkylphosphonates par traitement avec CuI [12] (Schéma 5).



#### Schéma 5

Le bromure cuivreux (CuBr), a été aussi utilisé pour la préparation du diéthyle 3-chloro-2-oxopropylphosphonate [13-15], un précurseur pour la synthèse de (R)-phosphocarnitine (Schéma 6).



#### Schéma 6

Un autre exemple concernant l'utilisation de ce type de sels (CuI), concerne la synthèse de la méthylénomyicine A. L'ester méthylique du depoxy-4,5-dihydro-méthylénomyicine présente une activité inhibitrice contre les bactéries gram-positif et gram-négatif. Balczewski et coll. décrivent une nouvelle synthèse totale des composés ci-dessus en passant par le -céto-phosphonate diéthylique [16]. Une séquence en plusieurs étapes pour aboutir à la molécule cible est représentée dans le schéma 7.

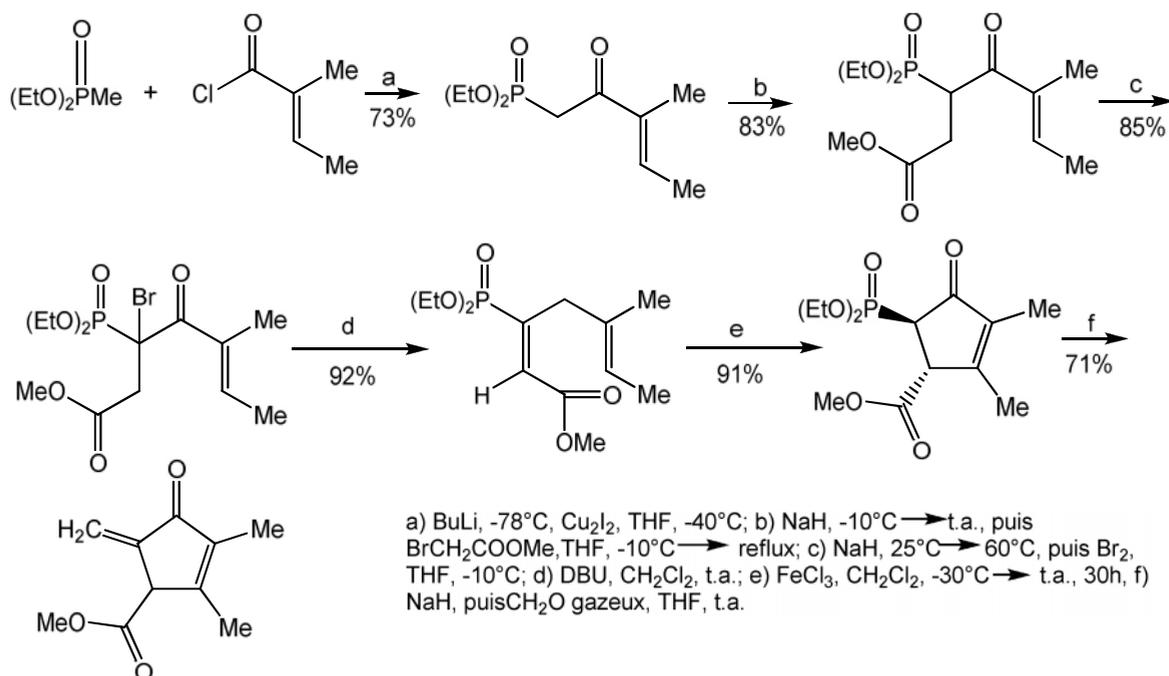


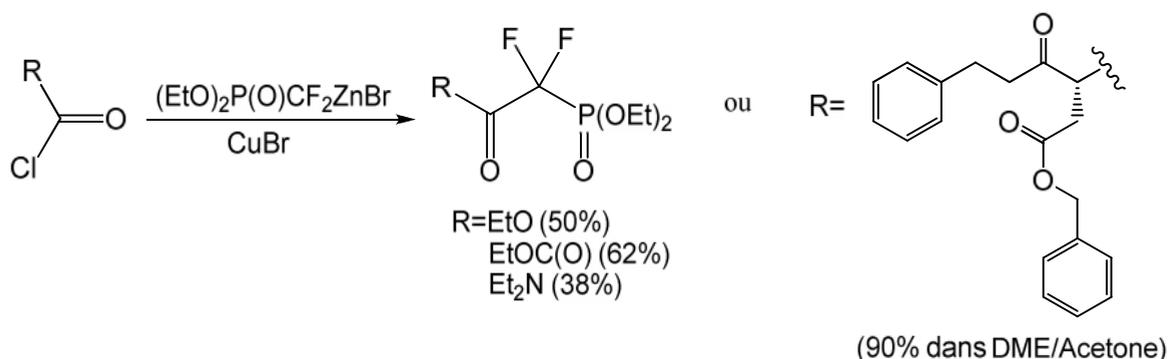
Schéma 7

Le  $\alpha$ -cétophosphonate obtenu dans la première étape se présente comme un mélange d'isomères E et Z dans le rapport 22/1. L'isomère E du sel de sodium est traité par le bromoacétate de méthyle pour conduire au  $\alpha$ -cétophosphonate  $\beta$ -substitué. Une simple bromation du carbanion issu de ce dernier, suivi d'une déhydrobromation avec le DBU<sup>2</sup> conduit à la diénone, un intermédiaire clé car dans cette stratégie la construction de la cyclopenténone peut être accomplie via la réaction de Nazarov.

La synthèse totale de (+)-Amphidinolide W, un nouveau macrolide à 12 chaînons [17] (le premier et l'unique dans son genre qui ne possède pas d'unité exométhylénique et qui fait partie d'une famille connue par leurs propriétés antitumorales significatives), nécessite la connection de deux fragments plus simples, à savoir le fragment C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> et le fragment C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>. La construction du fragment C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> fait intervenir un  $\alpha$ -cétophosphonate, et illustre un exemple d'acylation par les amides (Schéma 8).

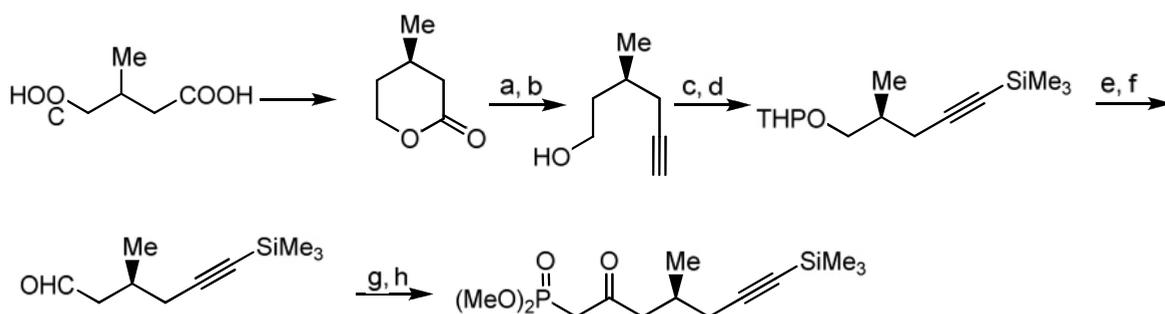
<sup>2</sup> 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène





### 2. 1. 3. Oxydation

L'azaspiracide est une famille de composés identifiés pour la première fois en 1995 en Hollande. Ce sont des agents responsables d'intoxications humaines liées au consommation des mollusques et crustacés. Le  $\alpha$ -cétophosfonate requis pour la synthèse de cette molécule, est obtenu par un procédé en plusieurs étapes dont l'étape cruciale consiste à utiliser une oxydation dans les conditions de Dess-Martin pour isoler le produit avec un rendement de 81% (Schéma 11) [20].

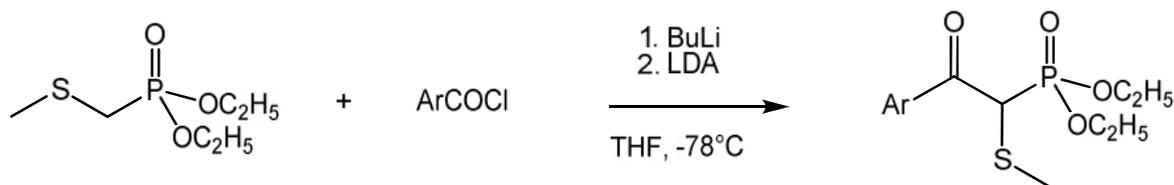


a) TPP,  $\text{CCl}_4$ , reflux; b) Li Sand, THF, reflux, 85%; c) 2,3-dihydropyran (DHP), cat. PPTS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ -t.a; d) TMS-Cl, n-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 88%; e) PPTS, MeOH,  $0^\circ\text{C}$ -t.a; f) IBX, DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a, 93%; g) n-BuLi-MeP(O)(OMe)<sub>2</sub>,  $-78^\circ\text{C}$ ; h) Dess-Martin periodinane,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ -t.a, 81%

Schéma 11

### 2. 1. 4. Substitution par les hétéroatomes, alkylation et cyclisation

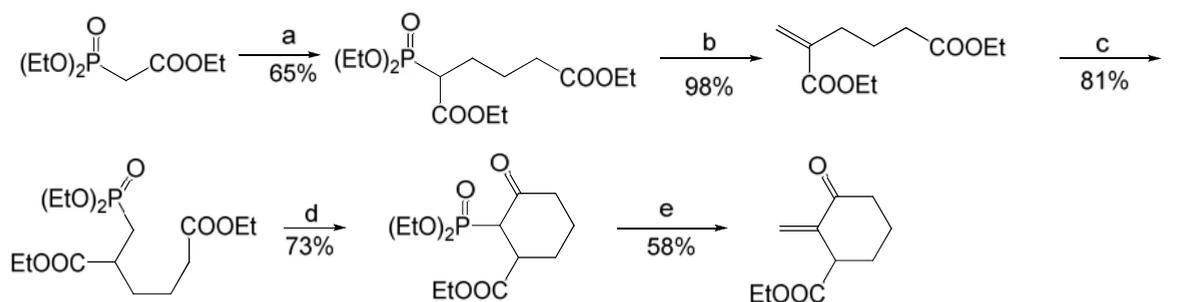
Concernant les  $\alpha$ -cétophosfonates substitués en position  $\beta$  par un hétéroatome, Rodrigues et coll. [21] décrivent une méthode simple pour la synthèse du diéthyl 1-méthylthio-2-oxoaryléthyl-phosphonate à partir du diéthyl méthylthiométhyl phosphonate, avec des rendements modérés, comme le montre le schéma 12.



Ar= MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; rdt: 60~74%

Schéma 12

Les α-cétophosphonates cycliques ne sont pas facilement accessibles par les méthodes classiques, pourtant ils peuvent servir aussi comme intermédiaires clés pour la synthèse de nombreux produits d'intérêt. Dans ce contexte, la Sarkomycine est connue pour son effet inhibiteur puissant sur des tumeurs d'ascite d'Ehrlich chez les souris. En raison des activités biologiques liées à la Sarkomycine et à quelques analogues, beaucoup de synthèses de ces cibles ont été rapportées en tant que synthèses multi-étapes avec des rendements globaux faibles. A cet effet, Samarat et coll. décrivent une synthèse courte à grande échelle, des esters et dérivés de (±)-Sarkomycine comprenant un α-cétophosphonate cyclique [22] précurseur de l'homosarkomycine (Schéma 13).



a) NaH, Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-COOEt, THF, reflux, 8h; b) (HCHO)<sub>n</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, reflux, 4h; c) (EtO)<sub>2</sub>P(O)H, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 75°C, 16h; d) BuOK, THF, 0°C, t.a, 2h; e) HCHO (30%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, t.a, 1h

Schéma 13

Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de l'ester éthylique analogue de (±)-bis-homo-sarkomycine, cycle à sept chaînons [23]. La cyclisation de type-Dieckman du phosphonate utilise l'hydruure de sodium comme base dans le DME<sup>3</sup> anhydre pour conduire à un mélange de deux diastéréoisomères du α-cétophosphonate avec 78% de rendement

<sup>3</sup> 1,2-Diméthoxyéthane

(Schéma 14). L'introduction de la partie exocyclique a été alors effectuée par l'intermédiaire de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons dans un milieu hétérogène en présence du formaldéhyde aqueux (30%) et d'une solution concentrée de carbonate de potassium (10M) dans le THF<sup>4</sup>, pour donner l'ester éthylique (±)-bis-homosarkomycine avec un rendement modéré (51%).

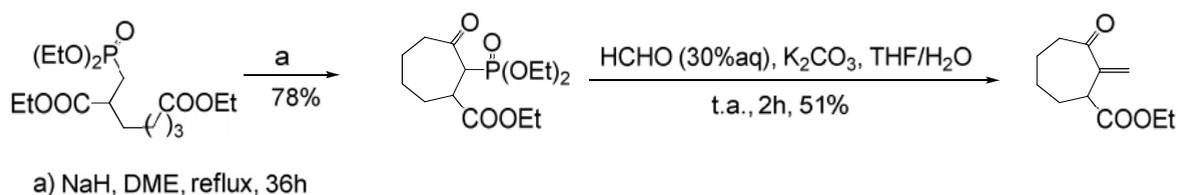


Schéma 14

## 2. 2. Les -cétophosphonates

### 2. 2. 1. Synthèse des -acylphosphonates insaturés

La réaction de Michaelis-Arbuzov est la méthode classique la plus utilisée pour la préparation des -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 [24]. Plus récemment, cette réaction a été appliquée avec succès aux chlorures d'acyle insaturés [25,26] (Schéma 15).

<sup>4</sup> Tétrahydrofurane

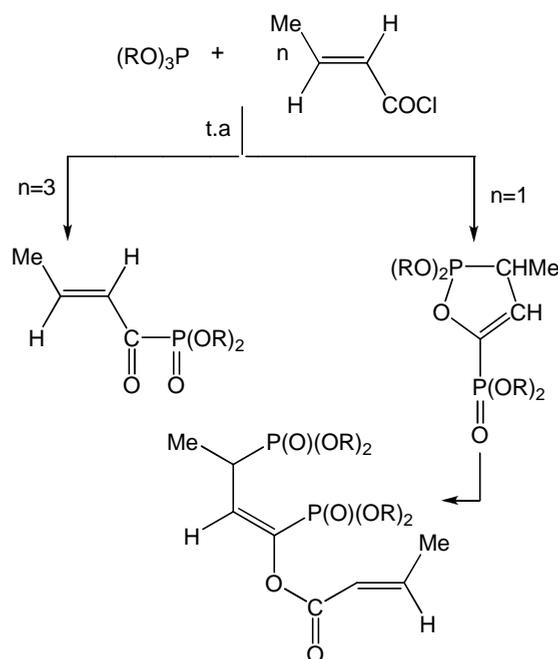


Schéma 15

Le (E)-diméthyl-1-oxo-2-buténoylphosphonate peut être préparé avec un rendement de 53% par l'addition lente du triméthylphosphite à un excès de chlorure-(E)-2-buténoyl. Par contre, avec des quantités équimolaires de triméthylphosphite et de chlorure-(E)-2-buténoyl, le produit principal est l'ester trans-2-butényle diphosphonaté.

Le traitement d'un certain nombre de chlorures d'acides , -insaturés avec le triméthylphosphite fournit les acylphosphonates avec des rendements variables (Schéma 16) après distillation sous pression réduite [27].

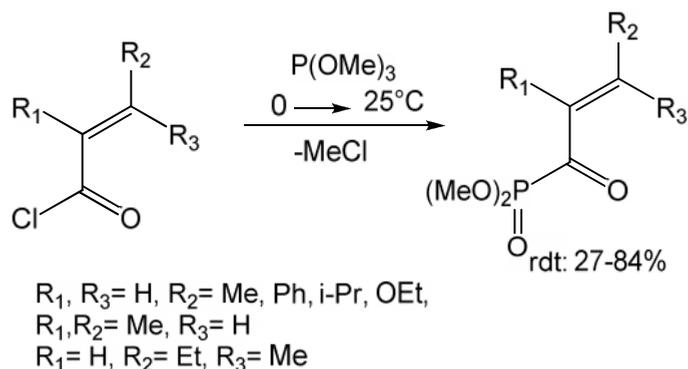


Schéma 16

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 17) [27].

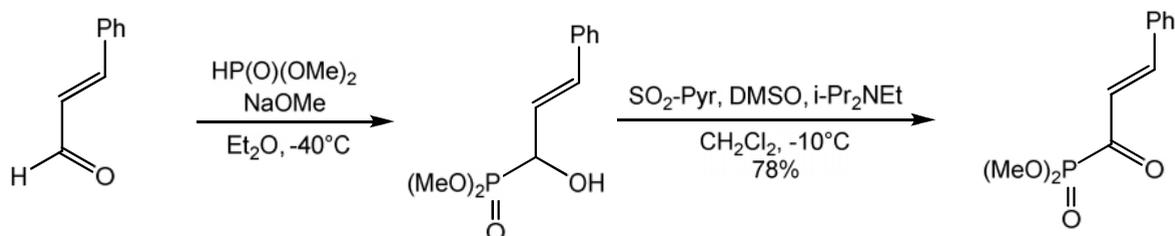
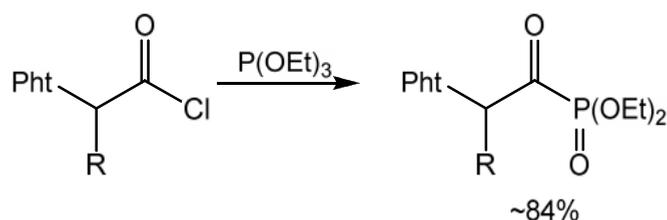


Schéma 17

## 2. 2. 2. -Acylphosphonates saturés

### 2. 2. 2. 1. Réaction type Arbuzov

Les réactions du triéthyl phosphite (disponible dans le commerce) avec les chlorures du phtalylglycine, N-phtalyl-L-alanine, N-phtalyl-L-valine, N-phtalyl-L-leucine et N-phtalyl-L-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) alcane- phosphonates [28] correspondants avec des rendements et puretés satisfaisants (Schéma 18).



Pht: phtalyl, R= CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

Schéma 18

Dans l'éther, le tétrahydrofurane ou le benzène, les chlorures d'arylacétyle [29] réagissent à 0°C pour conduire aux -cétophosphonates. L'analyse spectroscopique IR et RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P) de ces composés montre l'existence d'un mélange de deux tautomères cétonique et énolique (Schéma 19). L'encombrement stérique du motif phosphoré influence 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%).

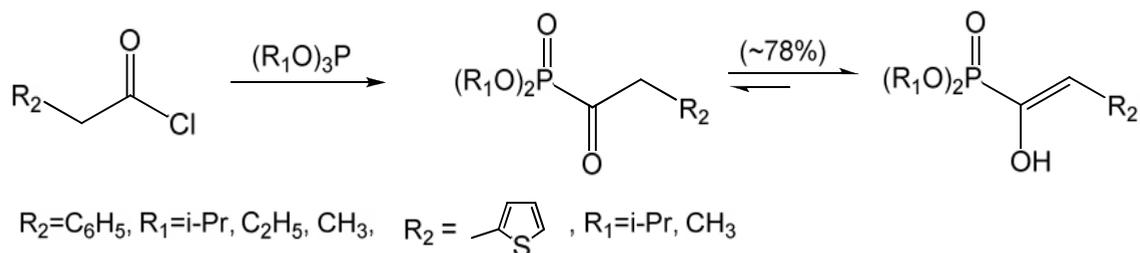


Schéma 19

La phosphorylation des chlorures facilement disponibles de l'acide 1-méthyl-2,2-dichlorocyclopropane carboxylique avec des dérivés du phosphore tri- et tétravalent, permet la formation d'un nouveau type de phosphonates contenant des cyclopropanes [30] (Schéma 20). Cette nouvelle classe de produits s'avère augmenter la germination en laboratoire des céréales, légumes et graines végétales.

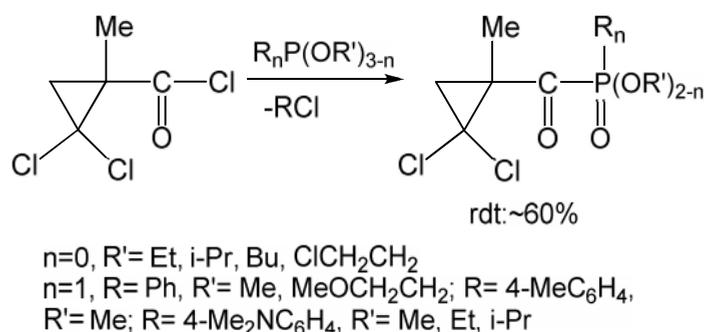


Schéma 20

#### 2. 2. 2. 2. Oxydation par les chromates

Contrairement au grand nombre de méthodes existantes pour la conversion des alcools en composés carbonylés, peu de méthodes sont connues pour la préparation des  $\alpha$ -céto-phosphonates diéthyliques à partir des  $\alpha$ -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  $\alpha$ -hydroxyphosphonates facilement accessibles et stables. L'oxydation par les réactifs  $CrO_3/AlO_3$  [31-32] 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  $\alpha$ -fonctionels à partir des diéthyl  $\alpha$ -hydroxyphosphonates ont été publiées ces dernières années. L'utilisation de plusieurs oxydants tels que le chlorochromate 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  $\alpha$ -cétophosponates, à partir des, 1-hydroxyalkyl, benzyl-, furylméthyl, naphthylméthyl, crotyl, et cinnamylphosponates (Schéma 21) [33-38]. L'absence de sous-produits dû 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.

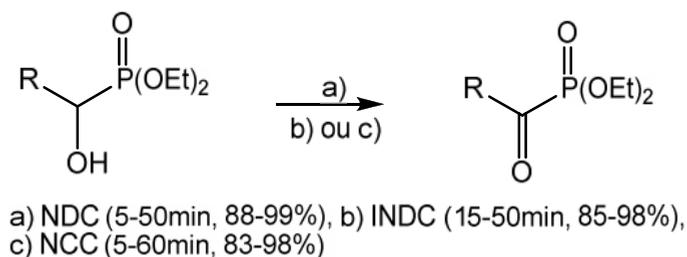


Schéma 21

Le système oxydant constitué de bichromate de pyridinium et de triméthylchlorosilane est utilisé pour préparer les  $\alpha$ -cétophosponates par un procédé « one pot » en deux étapes [39,40]. Cette procédure consiste à préparer les  $\alpha$ -hydroxyphosphonates par l'action des dialkyl phosphites sur les aldéhydes suivi de leur conversion en  $\alpha$ -cétophosponates correspondants (Schéma 22). La pureté chimique ainsi que le rendement des  $\alpha$ -cétophosponates obtenus sont considérablement élevés (90-100%) de sorte qu'ils sont directement engagés dans d'autres transformations sans aucune purification.

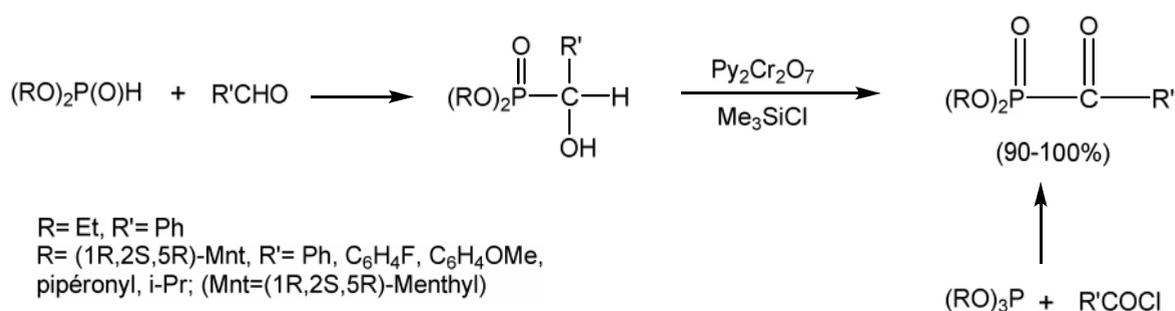


Schéma 22

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  $\alpha$ -cétophosponate 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 dialcyle phosphite (Schéma 23). Un tel procédé est très flexible et s'adapte à une grande variété de composés carbonylés pour produire des  $\alpha$ -hydroxyalkylphosphonates dialcylés. L'oxydation de l'hydroxyphosphonate dans les conditions de Dess-Martin, conduit à l' $\alpha$ -oxophosphonate [41], qui sera engagé directement pour la fluoration en  $\alpha$ ,  $\beta$ -difluorophosphonate.

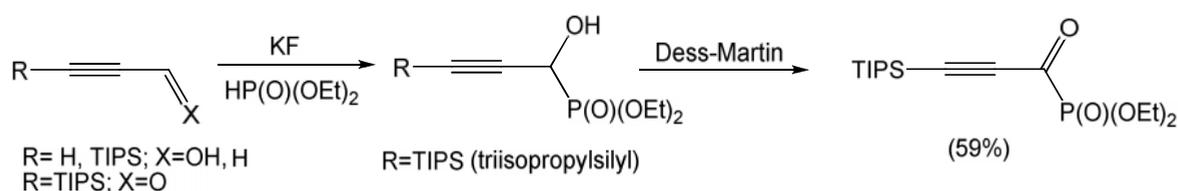


Schéma 23

### 2.2. 2.3. Oxydation par des complexes chiraux

Récemment une nouvelle stratégie sur l'oxydation aérobie du dibenzyl phénylhydroxyméthylphosphonate a été développée (Schéma 24). Elle utilise des complexes chiraux de méthylate de vanadyle (V) porteur de N-salicylidène- $\alpha$ -aminocarboxylates, comme catalyseurs modèles. Les conditions optimales sont obtenues avec le 3,5-dibromo analogue du méthylate de Vanadyl-(V). Ce protocole fonctionne bien pour une série d' $\alpha$ -aryl et  $\beta$ -hétéroaryl- $\alpha$ -hydroxyphosphonates et s'annonce pour des applications potentielles en chimie biomédicale [42].

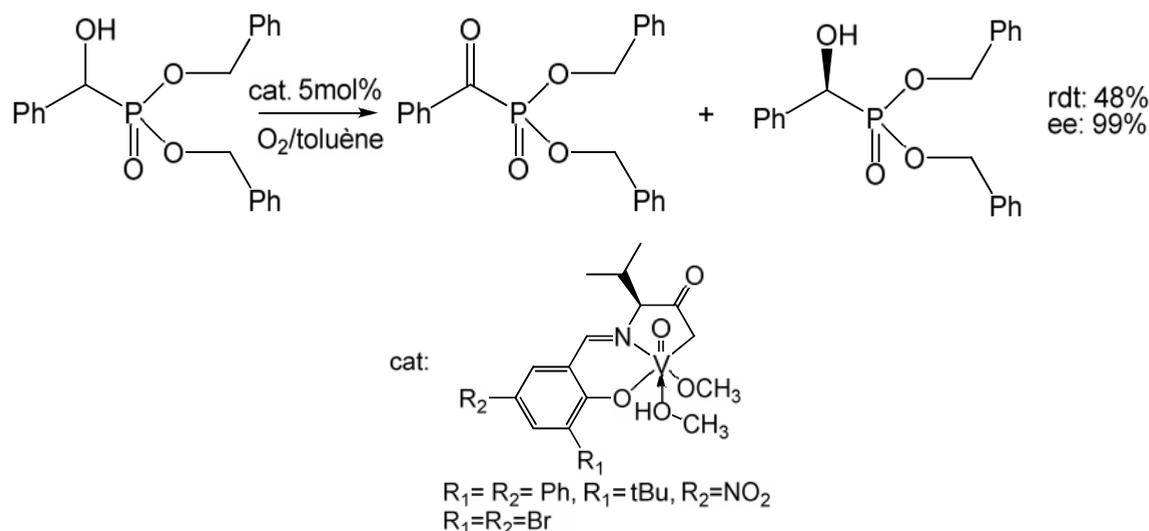


Schéma 24

## 2. 3. Autres cétophosphonates

### 2. 3. 1. Extension de la chaîne

Les plus récentes approches synthétiques des  $\alpha$ -cétophosphonates consistent à l'extension de chaîne des  $\alpha$ -cétophosphonates, par l'intermédiaire d'une réaction avec l'éthyl-(iodométhyl) zinc, en une seule étape [43]. Une étude comparée avec les  $\alpha$ -cétoesters montre que la transformation de ces derniers nécessite quelques minutes seulement. Par contre, la transformation des  $\alpha$ -cétophosphonates n'est complète qu'après 2h de réaction, avec 3 équiv. d'éthyl (iodométhyl) zinc et une température de 0°C (Schéma 25).

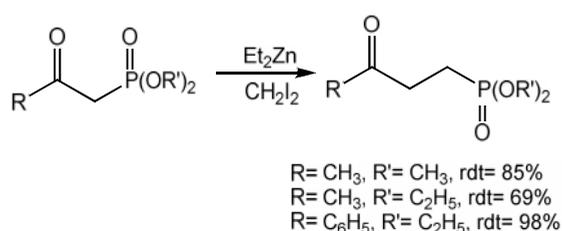


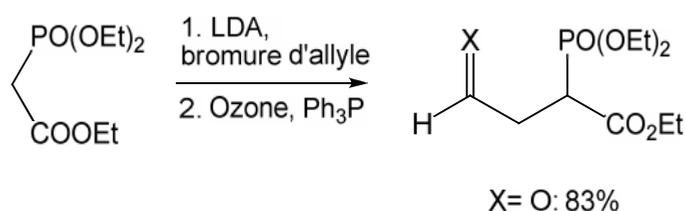
Schéma 25

La conversion des  $\alpha$ -cétophosphonates est optimisée avec 6 équiv. aussi bien pour le diéthyl zinc que l'iodure de méthyle, à température ambiante. Le produit de réaction est unique et remarquablement propre.

Une variété de  $\alpha$ -cétophosphonates peut être convertie en  $\gamma$ -cétophosphonates selon cette méthode. La présence des substituants alkyle en  $\alpha$  des groupements fonctionnels, tels que (base de Lewis) ainsi que l'acidité modérée des protons NH sont bien tolérées. Pour conclure, la simplicité, l'étendue, et l'efficacité de cette méthode, font d'elle une alternative attrayante par rapport aux méthodes établies pour la formation des  $\alpha$ -cétophosphonates.

### 2. 3. 2. Ozonolyse des $\alpha$ -alcénylphosphonates

Dans le même contexte et pour étudier le comportement de la réaction des énolates d' $\alpha$ -cétophosphonates [44], Kraus et coll. ont recours, à l'ozonolyse du  $\alpha$ -alcénylphosphonate pour isoler le produit avec un rendement de 83% (Schéma 26).



## Schéma 26

### 2. 3. 3. Utilisation d'une réaction type-Mannich

Les  $\alpha$ -cétophosphonates vinyliques peuvent être obtenus à partir des bases de Mannich phosphonatéées très peu décrites dans la littérature. Les procédures utilisées pour préparer ces derniers, manquent malheureusement de généralités. Risch et coll. décrivent une méthode générale hautement diastéréosélective de synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates diversement substitués [45]. Elle consiste en l'amination d'énamines dans des conditions douces. Les bases de Mannich obtenues éliminent facilement le groupe N,N-diméthylamino pour donner des phosphonates vinyliques de configuration E (Schéma 27).

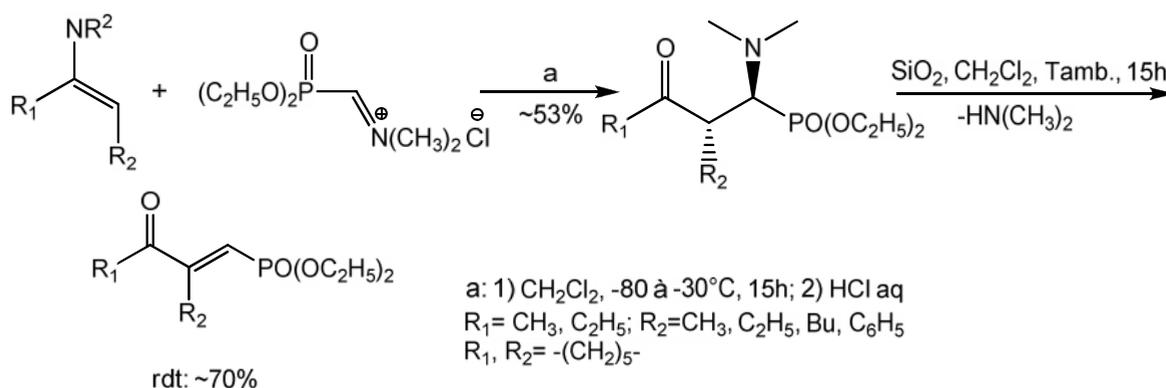


Schéma 27

### 2. 3. 4. Utilisation des 1,3-dicétones trifluoro-méthylées

Pour accéder aux  $\alpha$ -cétophosphonates fluorés [46], on a recours aux 1,3-dicétones trifluorométhylées (Schéma 28) par une réaction avec le chlorodiéthylphosphite en présence d'une base.

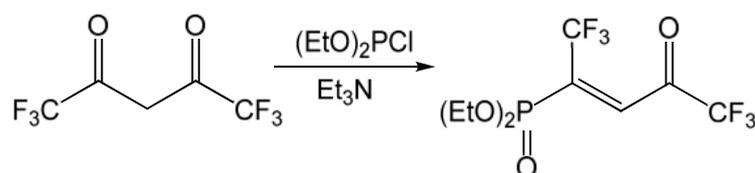


Schéma 28

Cette dicétone sous sa forme tautomère réagit avec le dialkylphosphite (R=Me, Et,) pour donner le (Z)-énolphosphonate (R=Me) ou les cétophosponates respectifs (R = Et) respectivement (Schéma 29).

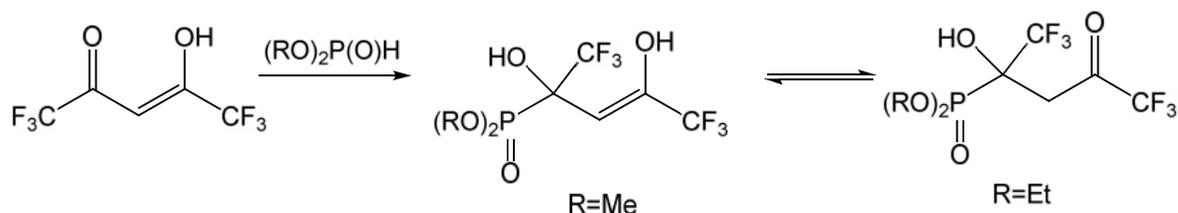


Schéma 29

Le 2-trifluoroacétyl cyclohexanone et le phosphite de tri(triméthylsilyle) réagissent à température ambiante pour donner un solide incolore avec 46% de rendement (Schéma 30). Le phosphore nucléophile s'additionne au carbone cétonique du groupement  $\text{CF}_3\text{CO}$  suivi de la migration du groupe triméthyl silyle. L'hydrolyse de cet intermédiaire conduit à la formation de l'acide  $\alpha$ -cétophosponique [46], qui est isolé et caractérisé comme sel de potassium. Les spectres RMN du  $^{31}\text{P}$  et  $^{19}\text{F}$ , en solution dans le  $\text{DMSO-}d_6$ <sup>5</sup> montrent la présence de deux tautomères A et B (A:B=83:17).

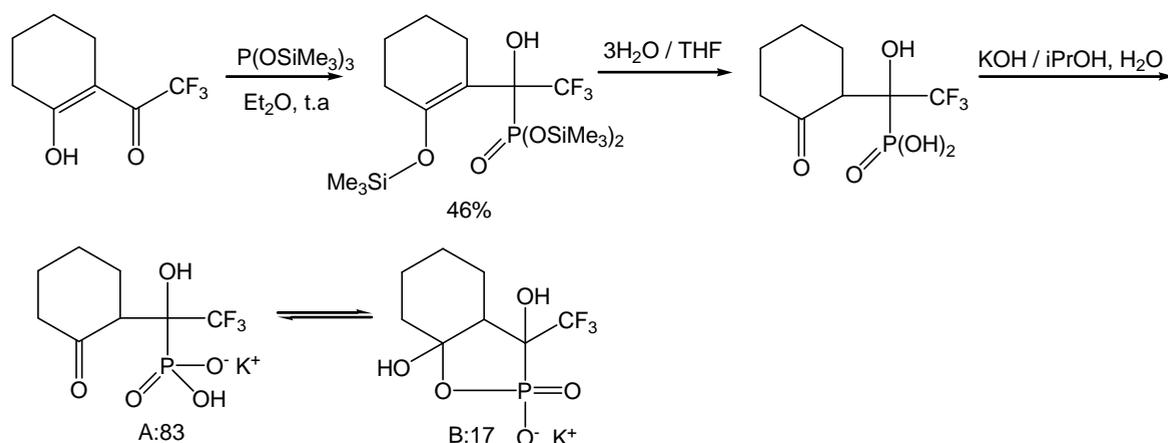


Schéma 30

### 2. 3. 5. Utilisation des cétones $\alpha$ , $\beta$ -insaturées

Les cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées trifluorométhylées réagissent avec le triméthylphosphite pour former le 1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyridin-4-ylidène [46], un produit unique avec un rendement presque

<sup>5</sup> Diméthyle sulfoxyde

quantitatif, sous forme de liquide, sensible à l'humidité (Schéma 31). Puisque la cétone existe comme tautomère énolique pur de configuration trans, un seul isomère d'oxaphosphole est obtenu stéréosélectivement par addition [4+1] et l'attaque initiale du phosphore sur l'atome de carbone en est suivie d'une cyclisation. L'addition de l'eau mène à la forme énolique du cétophosphonate résultant (Schéma 31).

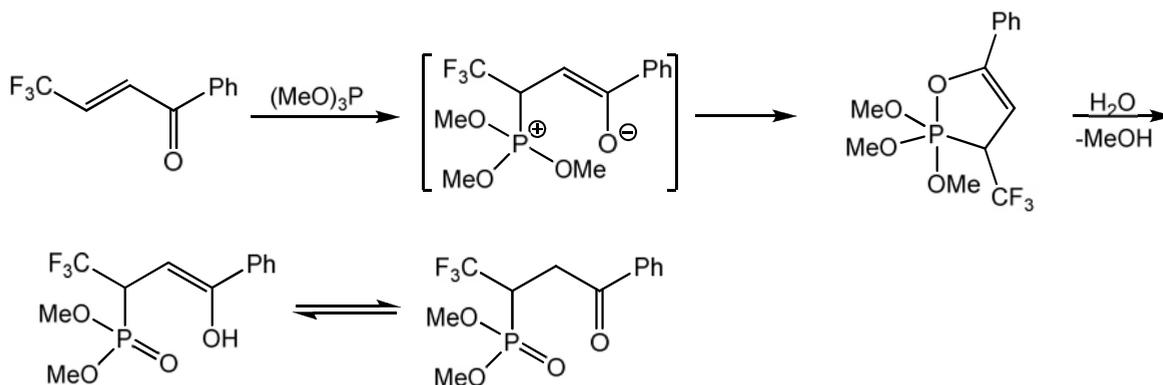
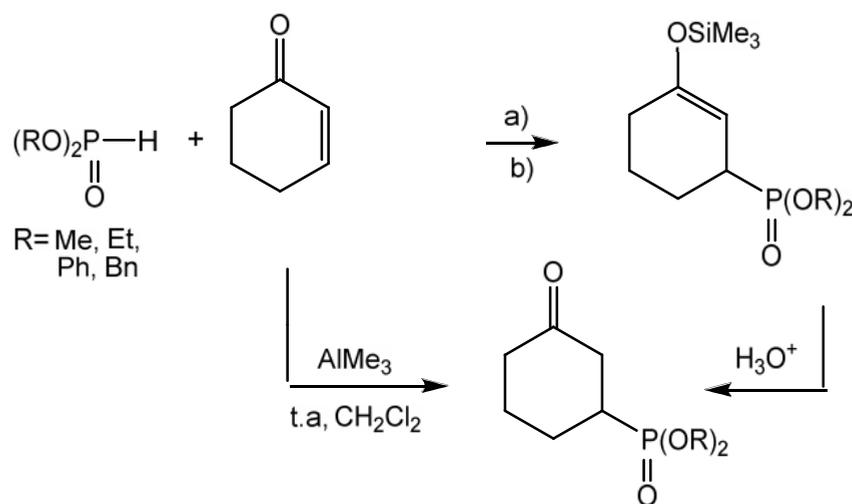


Schéma 31

La phosphonylation des cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées est la méthode la plus utilisée pour la préparation des dialkyl  $\alpha, \beta$ -cétophosphonates cycliques [47]. L'utilisation catalytique ou stochiométrique des acides de Lewis tels que  $\text{AlMe}_3$  ou  $\text{Me}_3\text{SiOTf}^6$  facilite l'addition conjuguée des dialkyl phosphites. (Schéma 32).



a) BSA,  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  (cat); b)  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

BSA: N,O-bis(triméthylsilyle) acétamide

Schéma 32

<sup>6</sup> Triflate de triméthylsilyl

### 2. 3. 6. Réactions des diénylphosphonates

Pour des chaînes plus longues, Arimitsu et coll. [48] ont constaté que l'hydrolyse à température ambiante des 1,3-butadiénylphosphonates par une solution à 10% de HCl, conduit aux oxophosphonates fluorés, -insaturés avec de bons rendements (Schéma 33).

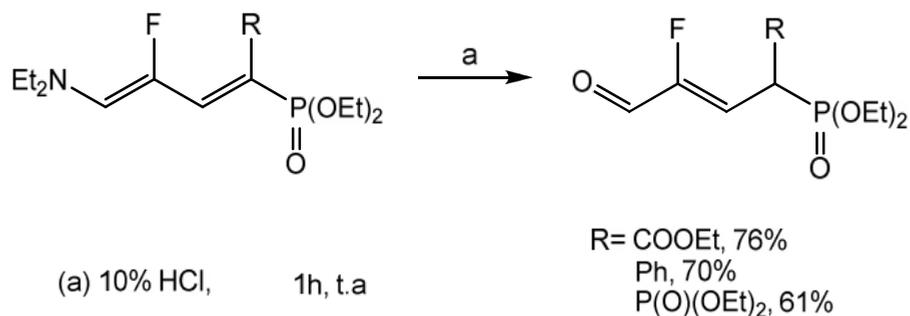
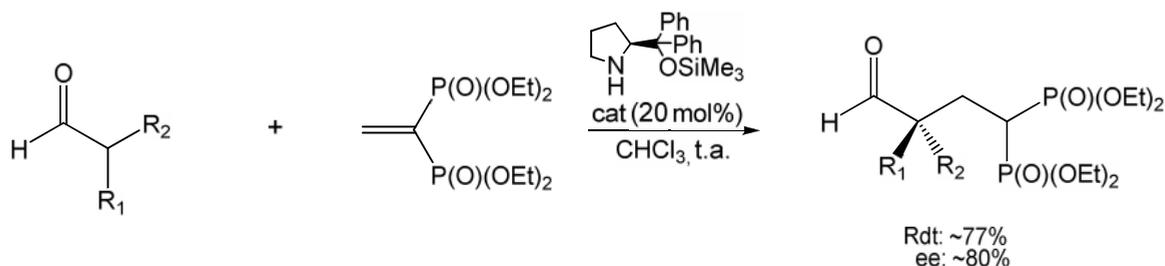


Schéma 33

### 2. 3. 7. Par addition conjuguée énantiosélective

Concernant les additions conjuguées asymétriques, les phosphonates de vinyle ont été choisis comme accepteurs de Michael bis-activés, en raison de leur accès facile et de leur potentiel pour offrir des intermédiaires synthétiques fonctionnalisés. Sulzer-Mossé et coll. présentent la première addition conjuguée organocatalytique et énantiosélective des aldéhydes aux phosphonates de vinyle [49]. L'évaluation de plusieurs catalyseurs a mené à l'éther silylé (S)-diphénylprolinol (Schéma 34), qui a déjà montré son efficacité pour la réaction de Michael des aldéhydes aux nitrooléfines. Ce catalyseur, qui a été intensivement exploré par Jørgensen dans diverses réactions organocatalytiques [50] et rapporté aussi par Hayashi [51] est aussi utilisé dans cette réaction.

Les *-gem*-phosphonates aldéhydes optiquement actifs sont isolés avec de bons rendements (75-85%) et avec des énantiosélectivités élevés (75-97%). Plus l'aldéhyde est stériquement encombré, plus la stéréoinduction est meilleure. Les meilleurs résultats sont atteints en utilisant le 3,3-diméthylbutyraldéhyde.



R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub> = i-Pr,H; t-Bu, H; n-Pr, H; Bn, H; Me, H; Allyl, H; Me, Me

### Schéma 34

#### 2. 3. 8. Déphosphonylation des $\alpha$ -céto phosphonates

Le chauffage de la 2-allyl-2-méthylcyclohexanone avec un xanthate dérivé du diéthyl 1-(éthoxy- carbonyl) méthylphosphonate, en présence de peroxyde de lauroyle comme initiateur dans le 1,2-dichloroéthane, fournit le 6-oxoalkylphosphonate [52] (Schéma 35). Cet exemple illustre l'utilisation des réactions radicalaires dans la synthèse des dialkyl  $\alpha$ -oxoalkylphosphonates. Dans la plupart des cas, la réduction du groupe xanthate est aisément réalisée par traitement avec du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en présence d'AIBN<sup>7</sup>.

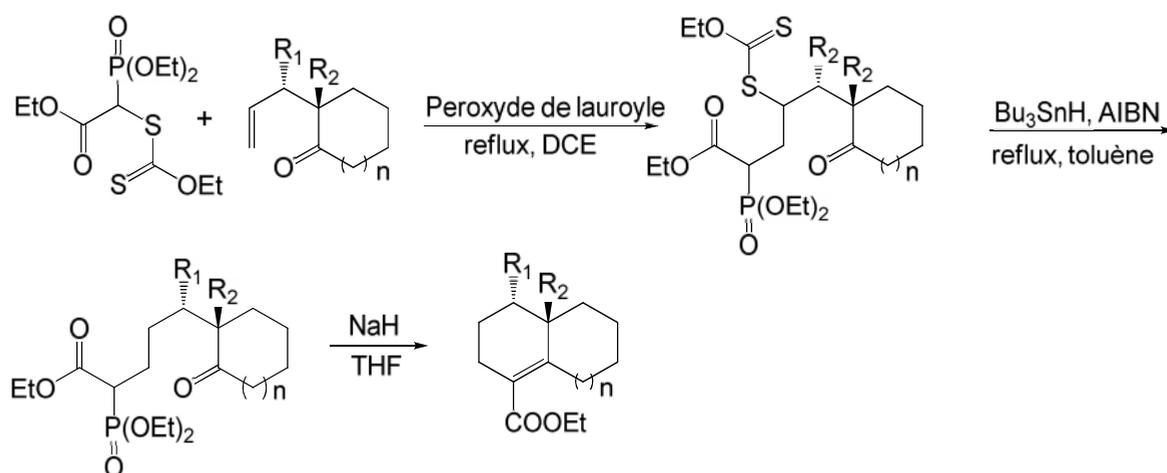


Schéma 35

Une longue chaîne polyéthylénique est fréquemment exhibée dans la structure des composés naturels tels que les rétinoïdes et les caroténoïdes, d'où l'intérêt considérable pour la construction de phosphonates fonctionnalisés avec de longues chaînes conjuguées. Ce type de précurseurs [53] est illustré par le schéma 36. La synthèse des 4-oxoalcèn-2-yl-phosphonates a été réalisée via une réaction de cycloaddition avec des phosphonates allyliques et de l'oxyde de nitrile. L'isooxazoline intermédiaire est isolée avec un bon rendement, puis traitée avec le LDA<sup>8</sup> dans le THF et hydrolysée pour donner les  $\alpha$ -phosphonooximes,  $\alpha$ -insaturées. L'oxime ainsi obtenue, est alors soumise à l'action d'une solution de trichlorure de titane dans le DMF<sup>9</sup> en présence d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique pour donner les 4-oxoalcèn-2-yl-phosphonates.

<sup>7</sup> 2,2'-azobisisobutyronitrile

<sup>8</sup> Diisopropylamide de lithium

<sup>9</sup> N,N-Diméthylformamide

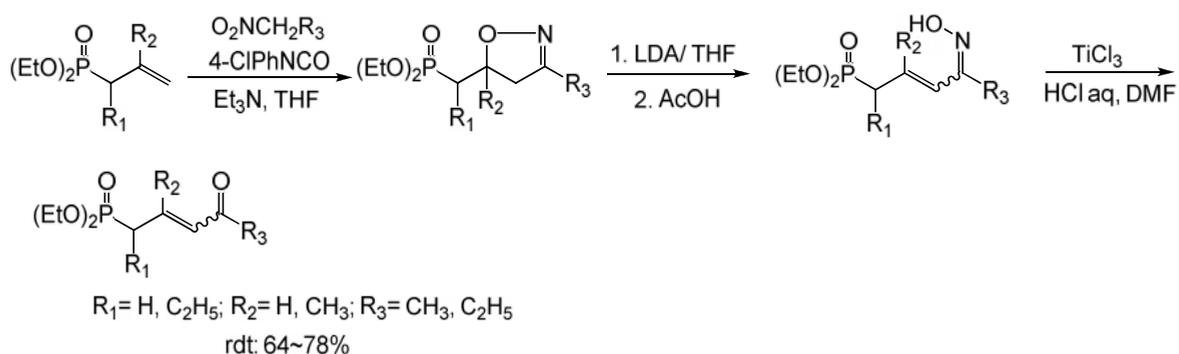


Schéma 36

### 3. Réactivité des oxophosphonates

#### 3. 1. Les $\alpha$ -cétophosphonates

##### 3. 1. 1. Action des imines

La synthèse des  $\alpha$ -aminophosphonates est développée par une addition stéréosélective directe des  $\alpha$ -cétophosphonates sur une imine activée, en présence d'acide de Lewis chiraux [54]. L'évaluation des différentes imines activées prouve que le N-tosyl- $\alpha$ -imino ester s'additionne aux  $\alpha$ -cétophosphonates d'une façon diastéréo- et énantiosélective, lorsqu'elle est catalysée par des complexes chiraux du cuivre (II)-bisoxazoline (Schéma 37).

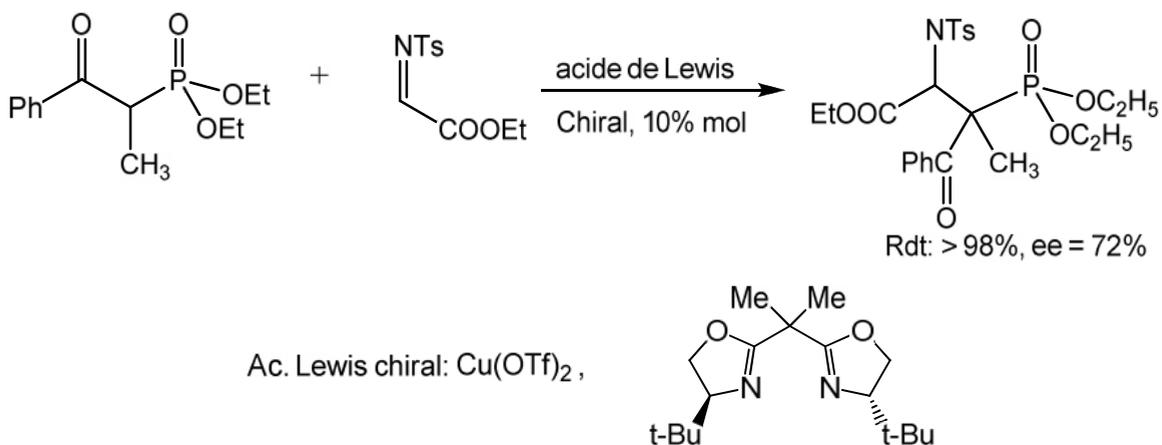


Schéma 37

##### 3. 1. 2. Bioréduction

Comme les phosphonates possèdent en général des propriétés biologiques utiles, dont les applications possibles s'étendent de la médecine à l'agriculture, l'évaluation de leur activité biologique exige la disponibilité des composés énantiomériquement purs de

configuration définie. Il est donc nécessaire de rechercher de nouvelles méthodes de préparation qui répondent à cette exigence. Dans ce contexte, la réduction asymétrique du diéthyl 2-oxo-alkylphosphonate par la levure du boulanger, qui est un système extrêmement riche contenant des centaines d'enzymes intracellulaires et extracellulaires, a montré son activité catalytique stéréospécifique. L'influence de ce biocatalyseur sur des cétones substituées par un groupe phosphoré a été étudiée en 1995 par Zymanezek-Duda et coll. [55a].

L'efficacité de ce biocatalyseur a incité Yuan et coll. à l'utiliser pour la réduction énantiosélective du 2-céto-3-bromométhyl phosphonate [55b] (Schéma 38). Le 2-cétopropane phosphonate a été isolé comme un sous-produit et les rendements en produit désiré varient de 41 à 88%.

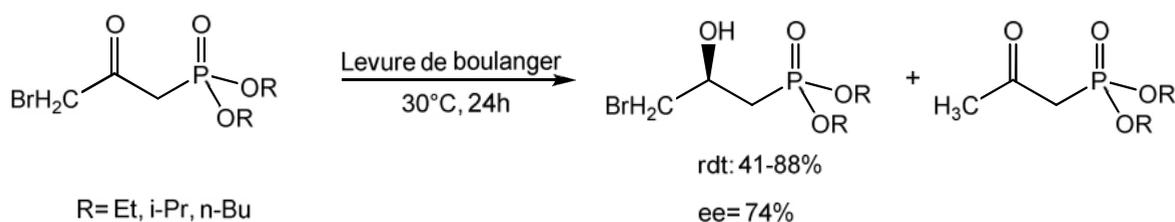


Schéma 38

Le comportement bioréducteur de la levure a été étudié avec des 4-(dialkylphosphoryl)-3-oxobutanoates ; molécules contenant à la fois des fonctions carboxylate, phosphonate carbonyle [56]. Dans les mêmes conditions, la stéréosélectivité de la réduction dépend fortement de la structure chimique du 4-phosphoryl-3-oxobutanoates de plus la valeur des excès énantiomériques (ee)<sup>10</sup> de cette bioréduction est également influencée par la présence du groupe phosphoryle (Schéma 39).

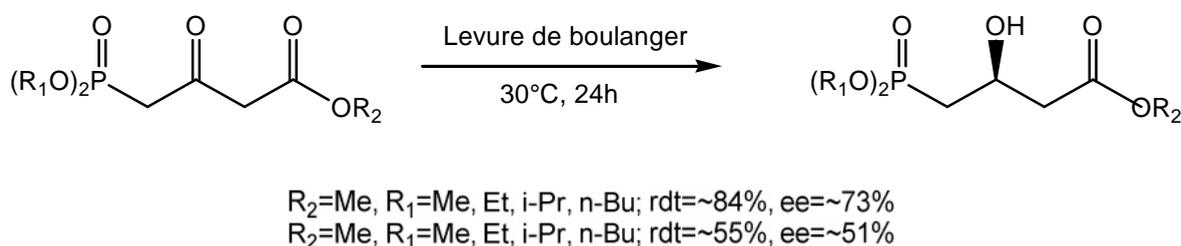


Schéma 39

<sup>10</sup> Excès énantiomérique

Dans le même contexte, une série de 2-oxoalkyl-phosphonates ont fait l'objet de réduction par autre levure (*Geotrichum candidum*). [57] Cependant, la réduction asymétrique n'a eu lieu qu'avec le diéthyl 2-oxopropanephosphonate pour donner le (+) –(R)-diéthyl 2-hydroxypropanephosphonate avec un ee de 98% (Schéma 40).

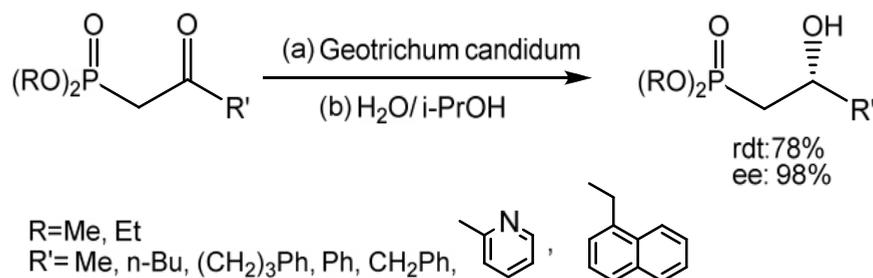


Schéma 40

La résolution enzymatique des 2-hydroxyalkanephosphonates racémiques, obtenus par réduction des 2-oxoalkanephosphonates correspondants avec le borohydrure de sodium, constitue une autre voie d'accès. Elle consiste à acétyler les 2-hydroxyalkanephosphonates racémiques par l'acétate de vinyle en présence d'une lipase [57]. Parmi les sept substrats étudiés (Schéma 41) trois seulement (R= Et ; R'= Ph, R'= CH<sub>2</sub>Ph, R'= 1'-naphtyl) se sont avérés être non réactifs dans les conditions appliquées. Pour le reste, les produits ont été obtenus avec de bons rendements mais avec des excès énantiomériques variés (Schéma 41).

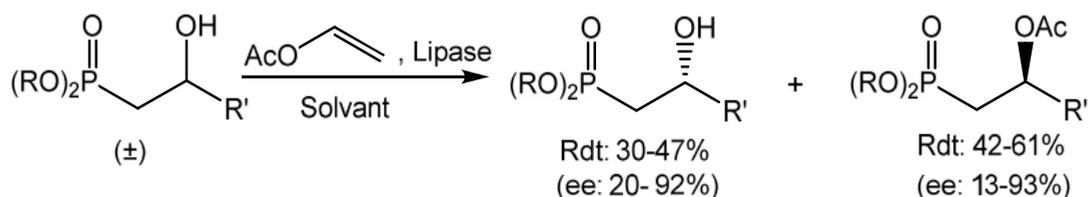
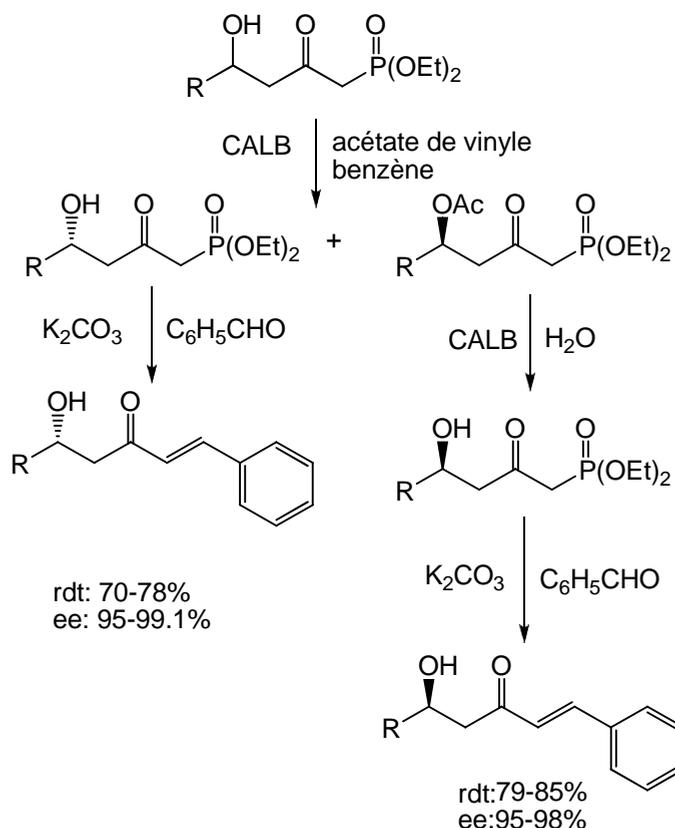


Schéma 41

Une autre approche énantiosélective au -hydroxy- -cétophosphonates est basée sur l'acétylation énantiosélective catalysée par le *candida antarctica* lipase-B (CALB) et l'hydrolyse énantiosélective catalysée par le *candida rugosa* lipase (CRL).

Avec l'acétate de vinyle comme agent d'acylation, le rendement de la réaction s'avère fortement dépendant de la structure de l'hydroxyphosphonate (aussi bien les substrats aliphatiques qu'aromatiques ont été employés), la source de la lipase utilisée (les meilleurs

résultats ont été réalisés dans le cas de *Candida antarctica* et le *Candida rugosa* ainsi que sur le choix du solvant organique approprié. Ce procédé a été également employé pour la résolution des  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -cétophosponates, dont la conversion chimique par des réactions de HW<sup>11</sup>, fournirait des molécules à fonctions multiples, qui pourraient trouver beaucoup d'applications en chimie organique de synthèse [58,59]. En plus de nombreux produits naturels tels que le « yashabushicétole », possèdent une telle unité de structure dans leur squelette (Schéma 42).



### 3. 1. 3. Réduction par le complexe borohydrure de sodium-acide tartrique

La réduction de diméthyl cétophosponate avec le borohydrure de sodium dans le THF conduit aux (R)-hydroxyphosphonates avec un faible rendement et une faible stéréosélectivité (30-35% de). La réduction dans le THF procède avec un rendement élevé mais la stéréosélectivité demeure faible. Une amélioration de la stéréosélectivité est obtenue par l'utilisation du complexe chiral [borohydrure de sodium avec l'acide-(+)-tartrique (AT) naturel (R,R)] [13-15,60]. Il apparaît que la stéréochimie de la réduction

<sup>11</sup> Horner-Wittig

dépend de la configuration absolue de l'acide tartrique. En effet, la réduction avec l'acide tartrique-(R,R), conduit à la formation du (S)-hydroxyphosphonate ; par contre avec l'acide (S,S) c'est le (R)-hydroxyphosphonate qui est isolé (Schéma 43).

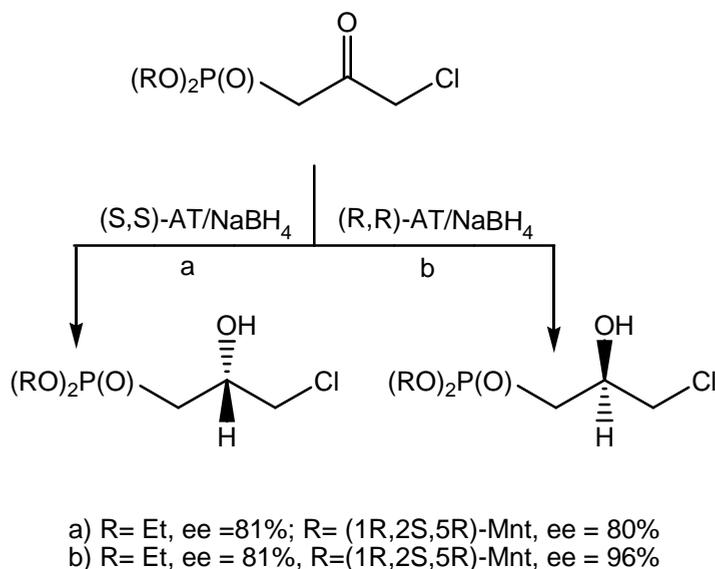


Schéma 43

#### 3.1. 4. Hydrogénation asymétrique

L'hydrogénation asymétrique des cétones prochirales peut être réalisée par des catalyseurs chiraux de ruthénium-diphosphine générés in situ. Des -cétophosphonates tels que le diméthyl 2-oxoheptylphosphonate et le diéthyl 2-oxophényl phosphonate ont été réduits avec des énantiosélectivités très élevés pour conduire respectivement à l'énantiomère (S) avec un ee de 99%, et à l'énantiomère (R)-avec un ee de 98%. Les réductions ont été effectuées à température ambiante ou avoisinant les 50°C pour le deuxième cas (Schéma 44).

De plus, le RuCl<sub>3</sub> anhydre est le précurseur des catalyseurs chiraux de ruthénium, le plus disponible et le moins coûteux. En outre, cette préparation est facile à exécuter et n'exige ni réactions multiétapes, ni isolement des intermédiaires. Elle permet aussi, un criblage particulièrement rapide de nouvelles diphosphines chirales (P\*P) [61].

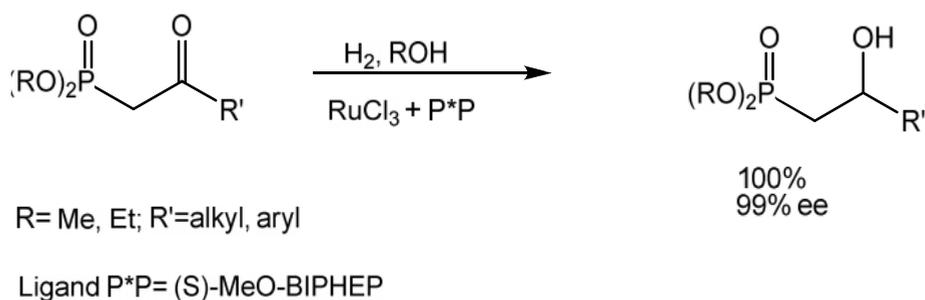


Schéma 44

Pour l'hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de (S,S)-Bis(2-hydroxypropyl)(phenyl)-phosphane [(S)-MeO-BIPHEP-ruthénium] comme catalyseur, l'oxyde de (2-oxopropyl)-diphénylphosphane a été choisi comme substrat modèle. La conversion en alcool avec un excès énantiomérique supérieur à 98% permet d'appliquer ce modèle aux dicétones (Schéma 45) [62]. Cet exemple indique que l'hydrogénation catalytique des oxydes de -oxophosphane par les complexes de ruthénium peut présenter une approche générale et commode pour la synthèse énantiosélective des dérivés phosphorés.

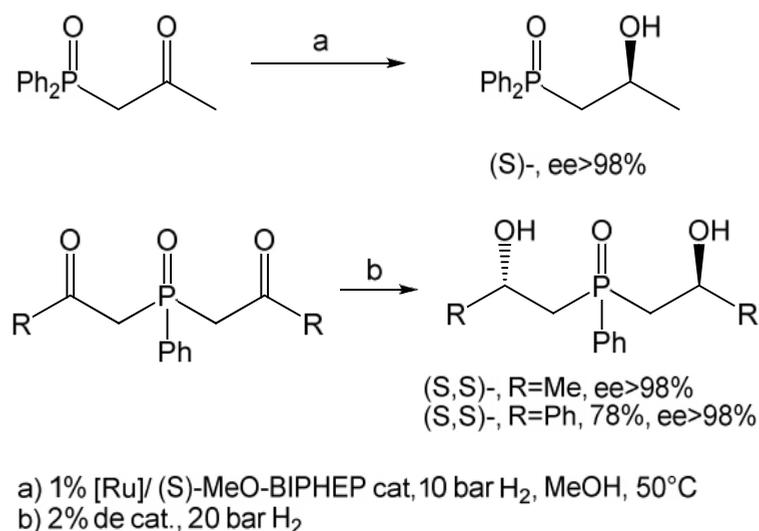
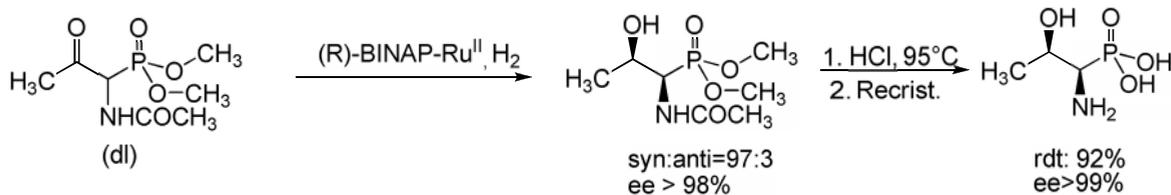


Schéma 45

L'extension de l'hydrogénation asymétrique par le BINAP-Ru<sup>II</sup> est une méthode efficace pour la préparation des -aminophosphonates possédant un groupement hydroxy supplémentaire en position . Cette méthode [63] utilise l' -acétamido -céto-phosphonate racémique pour donner l'hydroxyphosphonate (1R,2R) avec une diastéréosélectivité élevée (syn : anti, 97 : 3) et une excellente énantiosélectivité ( 98%). L'hydroxyphosphonate obtenu est transformé en (1R,2R) phosphothréonine sous forme d'un énantiomère pur avec un rendement de 92% (Schéma 46).



(BINAP= 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle)

Schéma 46

### 3. 1. 5. Réduction par le dibal, et divers hydrures

La synthèse des analogues phosphorés de l'acide (R)- -amino- -hydroxybutyrique (GABOB) a fait l'objet d'une série d'études menées par Ordó ez et coll. [64-66]. La préparation efficace des deux énantiomères (S) et (R) du -cétophosphonate avec respectivement 84 et 85% de rendement est suivie par la réduction diastéréosélective avec différents hydrures ( $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4/\text{LiClO}_4$ ,  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ). Un bon rendement (97%) et une diastéréosélectivité modérée (72 :28) sont obtenus avec l'énantiomère (S) lorsqu'il est réduit par le  $\text{NaBH}_4$ . Les meilleurs résultats de la réduction des diméthyl -N,N-bis ( -méthylbenzyl)amino- -céto phosphonates (S) et (R) en hydroxyphosphonates, sont obtenus par le catécholborane (CB) en présence de  $\text{LiClO}_4$  (Schéma 47). Cette réaction constitue donc, un exemple de diastéréosélectivité élevée (> 99%).

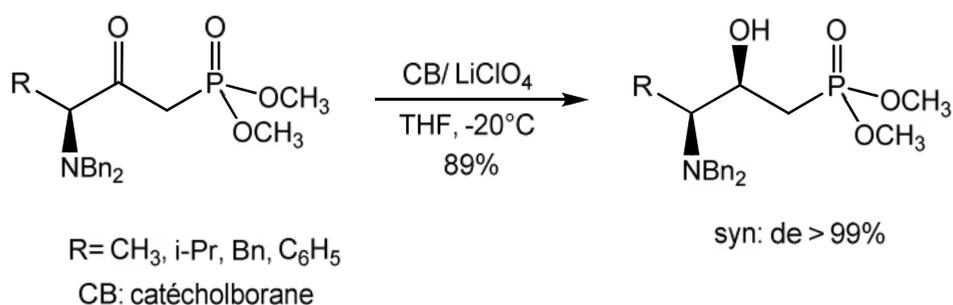
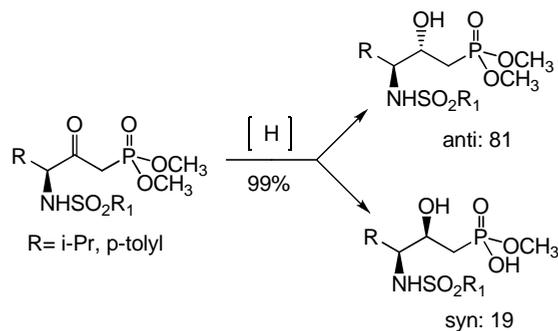


Schéma 47

Le remplacement du groupe benzyle par le p-toluènesulfonyle et l'accès facile aux -(N-p-toluènesulfonyl)- -cétophosphonate, permettent d'évaluer la diastéréosélectivité de la réduction, en opérant dans des conditions différentes avec divers agents réducteurs [67].

Pour cette étude, le choix s'est porté sur l'analogue isopropyle (R= iPr) pour lequel la réduction par le  $\text{NaBH}_4$  dans le méthanol à 0°C offre les hydroxyphosphonates (anti et syn) avec d'excellents rendements (99%) et une bonne diastéréosélectivité (81/19) en faveur du diastéréo- isomère anti (Schéma 48).



R= i-Pr, t-Bu, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>= p-Tolyl, CH<sub>3</sub>  
 [H]= NaBH<sub>4</sub>, ZnBH<sub>4</sub>, LiBH<sub>4</sub>, Dibal, Catécholborane

Schéma 48

D'autres travaux dans le cadre des analogues phosphorés de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et du GABOB ont été décrits [13, 15, 60, 68]. Une approche efficace pour la synthèse des acides  $\gamma$ -amino- $\gamma$ -hydroxyphosphoniques énantiomériquement purs utilise le diméthyl (R)- ou (S)-3-chloro-2-hydroxypropyl- phosphonate. Ce dernier peut être transformé de façon quantitative (99%) en (R)-époxyphosphonate par traitement du (S)-diméthyl 2-hydroxy-3-chloropropylphosphonate avec le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans l'acétonitrile-DMF en présence de l'iodure de potassium. Soumis à l'action de la dibenzylamine ou de la morpholine et en chauffant à 80°C, l'acide (R)-hydroxyaminophosphonique optiquement pur (analogue phosphonique du GABOB naturel) est isolé sous forme de cristaux avec 90% de rendement (Schéma 49).

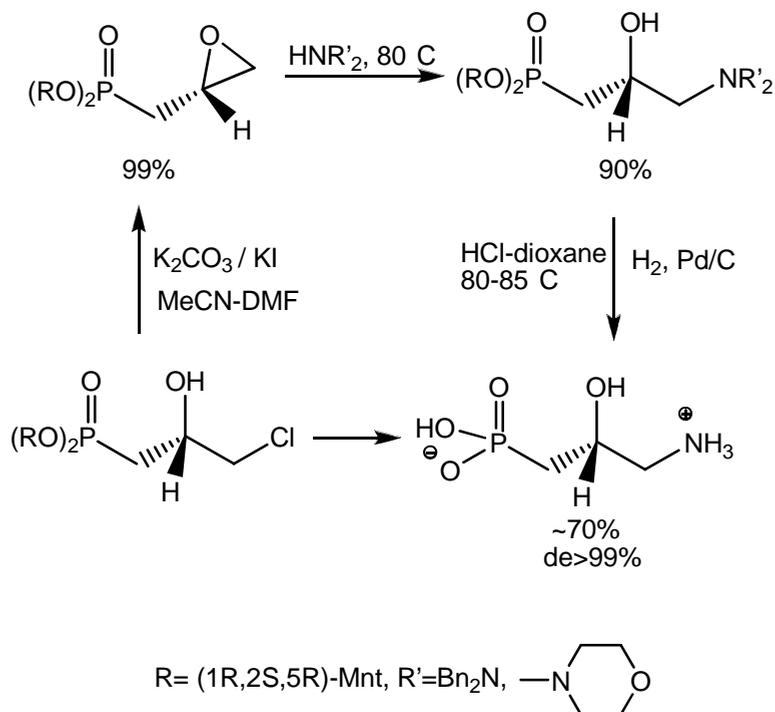


Schéma 49

Le (S)- et le (R)-dimentyl-3-chloropropyl- phosphonate sont utilisés pour la synthèse des énantiomères (R)- et (S)- de la phosphonocarnitine (Schéma 50).

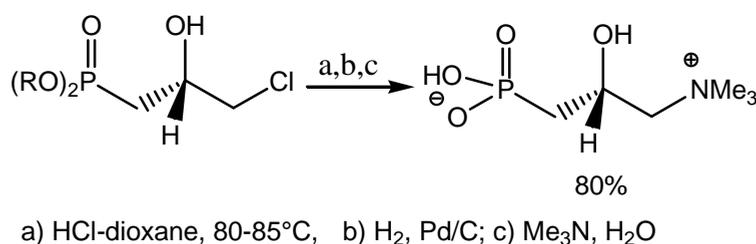


Schéma 50

### 3. 1. 6. Substitution par les hétéroatomes

Les sulfures  $\alpha$ -phosphorés font partie d'une classe importante de composés utiles en synthèse organique et en médecine. Mikolajczyk et coll. ont décrit une nouvelle synthèse de ces composés [69] par réactions des  $\alpha$ -cétophosphonates O-silylés avec le chlorure de sulfanyle. Ainsi, le diéthyle 1-méthyl-2-oxopropylphosphonate a été traité avec le chlorure de triméthylsilyle en présence de la triéthylamine et le dérivé O-silylé formé a été ensuite engagé avec le chlorure de méthylsulfanyle. Le produit sulfanyle correspondant est obtenu avec un rendement se situant entre 36 et 40 % (Schéma 51).

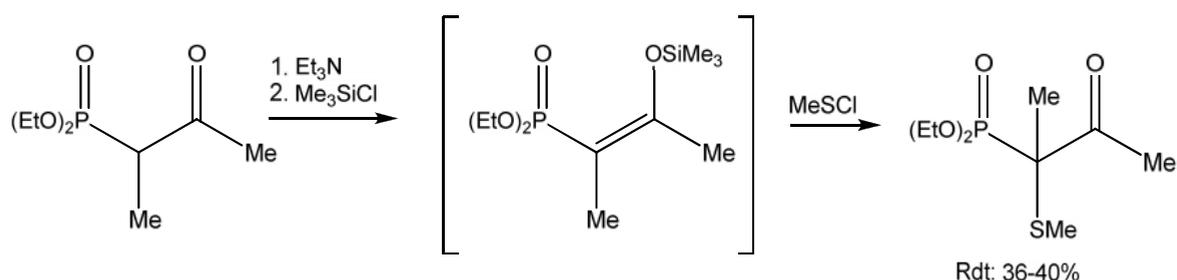


Schéma 51

Le diéthyle 3-chloro-2-oxopropylphosphonate peut être aussi utilisé pour la préparation d'un nouveau  $\alpha$ -céto-  $\alpha$ -xanthylphosphonate [70] (Schéma 52).

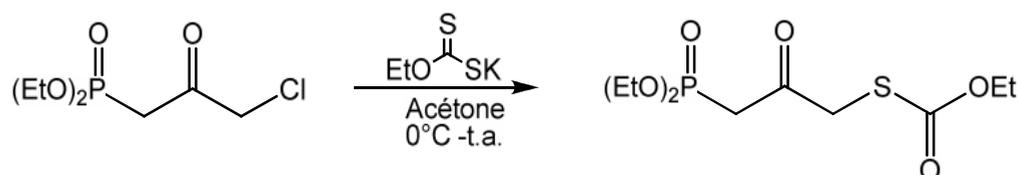


Schéma 52

La synthèse de xanthate a été facilement réalisée avec un rendement global de 40% à partir du  $\alpha$ -cétophosphonate. Un tel réactif s'avère prometteur pour créer efficacement des liens carbone-carbone aux deux extrémités de cette nouvelle cétone, par un mode ionique et radicalaire.

### 3. 1. 7. Préparation des dérivés monofluorés et monochlorés

Les molécules organiques fluorées jouent aussi des rôles importants dans le domaine de la chimie médicinale parce que le remplacement des hydrogènes ou du groupe hydroxyle, par des atomes de fluor améliore souvent le profil biologique du composé parent [71]. Pour cette raison, le développement de méthodes efficaces pour la synthèse des composés monofluorés chiraux a suscité une attention considérable.

Hamashima et coll. se sont concentrés sur la fluorination électrophile des  $\alpha$ -cétophosphonates cycliques et acycliques par une catalyse énantiosélective efficace utilisant des complexes chiraux du palladium [72-76] (Schéma 53).

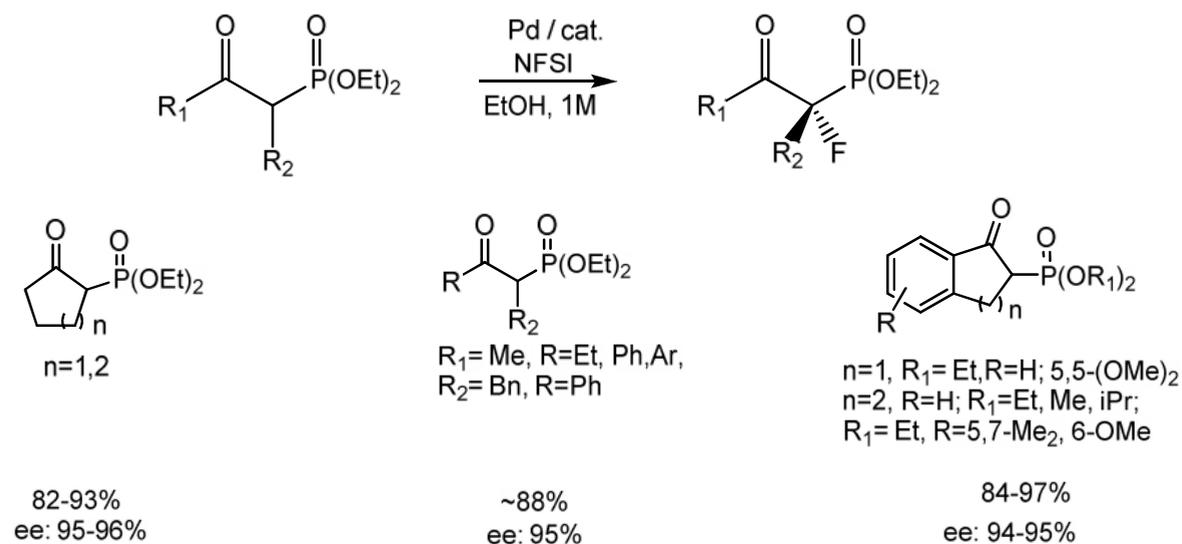


Schéma 53

Le système catalytique N-fluorobenzène-sulfonimide (NFSI) [74,77] s'est avéré efficace pour une variété de substrats comprenant les  $\alpha$ -cétophosphonates cycliques et acycliques. Tous les substrats examinés ont été fluorés dans des conditions douces d'une façon fortement énantiosélective (plus de 94% ee). La réaction a lieu en présence d'une quantité aussi faible qu'un mol % du catalyseur, sans affecter ni le rendement chimique, ni l'énantiosélectivité. Quand la réaction s'effectue à 0°C, l'excès énantiomérique (ee) est

légèrement amélioré à 97% (Schéma 54). Par rapport aux  $\alpha$ -cétophosphonates cycliques, les réactions des substrats acycliques se sont avérées lentes, et les produits de départ n'ont pas été entièrement consommés à 40°C, même lorsque le catalyseur est utilisé à 10 mol%. Bien que le rendement chimique soit modeste à bon, les valeurs d'ee des produits sont excellentes (94 et 95%, respectivement) (Schéma 55).

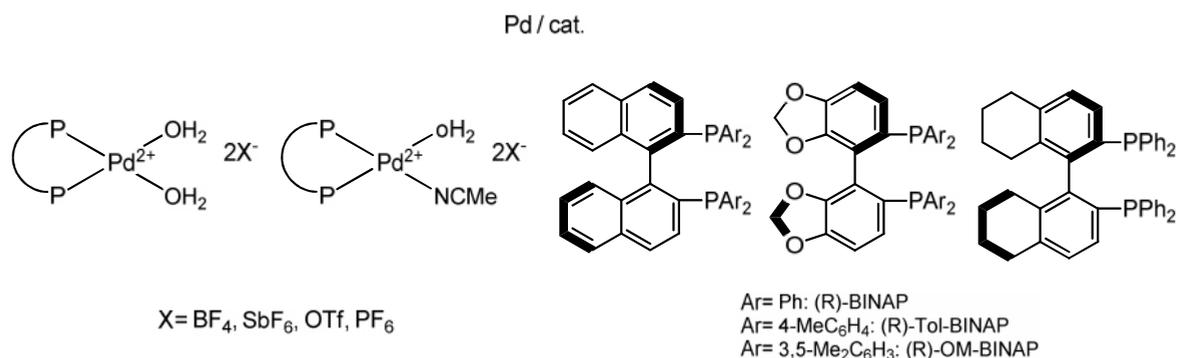
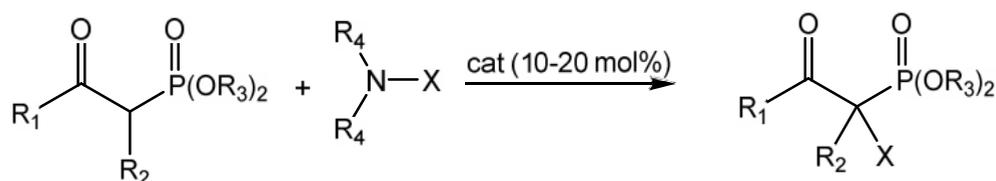


Schéma 54

Ces réactions sont commodes étant donné que les précautions spéciales pour exclure l'air et l'humidité sont inutiles. D'autres acides de Lewis chiraux ont été utilisés pour la chloration et la fluoration énantiosélective des  $\alpha$ -cétophosphonates [78]. La chloration s'effectue par la N-chlorosuccinimide (NCS) et fournit des rendements élevés et des excès énantiomérique de l'ordre de 94%. Quant à la fluoration, ils utilisent le N-fluorobenzène-sulfonimide (NFSI) pour isoler les  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -cétophosphonates avec une pureté optique qui atteint les 91% et des rendements modérés à bons (Schéma 55). Le schéma 56 représente les différents ligands chiraux utilisés dans cette réaction.



R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>2</sub>= CH<sub>3</sub>, allyl; R<sub>3</sub>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
X= Cl, F; rdt: 40-98%

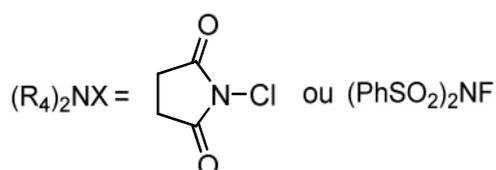


Schéma 55

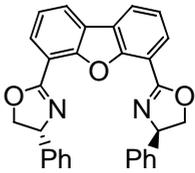
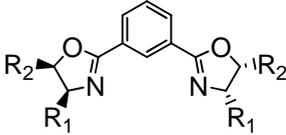
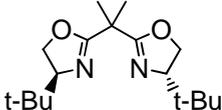
	ac.Lewis	conversion (%)	ee(%)
	Zn(OTf) <sub>2</sub>	>95	74
	Zn(SbF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	>95	92
 R <sub>1</sub> = Ph, R <sub>2</sub> = H, R <sub>1</sub> =t-Bu R <sub>2</sub> = H, R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =Ph,	Sc(OTf) <sub>3</sub>	>95	74
	Sc(OTf) <sub>3</sub>	95	rac
	Sc(OTf) <sub>3</sub>	>95	91
	Zn(OTf) <sub>2</sub>	>95	45
	Cu(OTf) <sub>2</sub>	>95	64

Schéma 56

### 3. 1. 8. Alkylation

Des cétophosphonates plus complexes sont obtenus avec de bons rendements par l'alkylation des  $\alpha$ -cétophosphonates avec un dérivé bromé (Schéma 57) [79]. La condensation du sel de sodium de ce cétophosphonate avec l'isopropylidène-D-glycéraldéhyde selon la réaction de Horner-Emmons, conduit à des énones chirales non racémiques utiles pour la synthèse totale du 17-iso-Levuglandin E4.

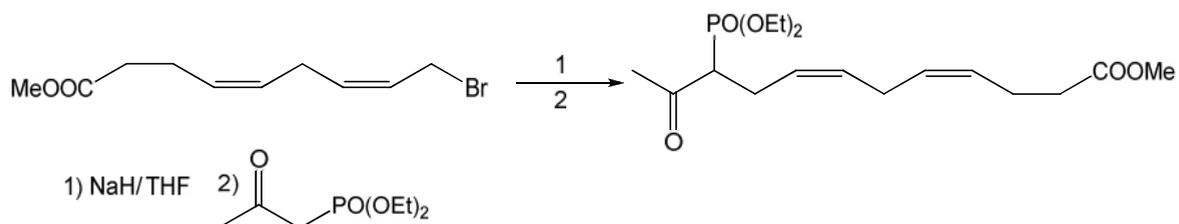


Schéma 57

Les dérivés d'allylindium s'additionnent facilement au groupe carbonyle des  $\alpha$ -cétophosphonates sans la nécessité d'un acide de Lewis [80]. Plusieurs  $\alpha$ -cétophosphonates structurellement variés ont été soumis aux allylations par ce procédé pour produire les  $\alpha$ -hydroxyphosphonates correspondants. Les phosphonates présentant des groupes alkyle,

cycloalkyle, hétérocycloalkyle, ainsi que des substituents aromatiques en position conduisent aux produits désirés sans problème majeur. Les  $\alpha$ -cétophosphonates cycliques ne posent également aucune difficulté pour l'addition nucléophile du réactif d'allylindium (Schéma 58).

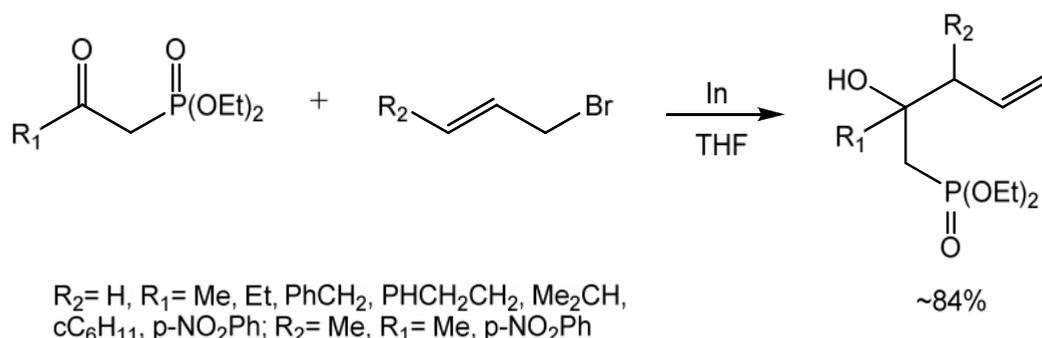


Schéma 58

Le passage aux homologues supérieurs de  $\alpha$ -céto-phosphonate peut être réalisé par une  $\alpha$ -alkylation [81]. Elle consiste à alkyler le dianion du 2-oxo-propylphosphonate diéthylique intermédiaire par l'iodure de métallyle pour donner des produits  $\alpha$ -monoalkylés avec de bons rendements (65-75%) (Schéma 59).

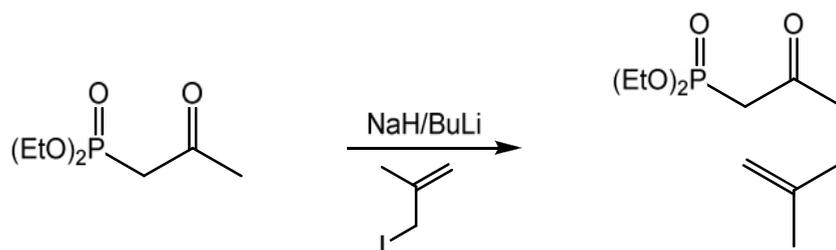
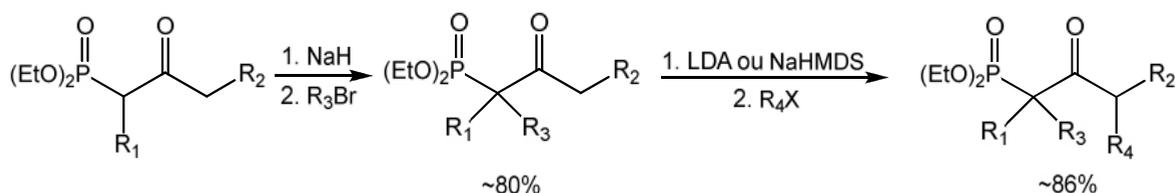


Schéma 59

### 3. 1. 9. Préparation des cétones $\alpha, \beta$ -disubstituées non symétriques

Bien qu'il soit possible d'alkyler sélectivement le carbone  $\alpha$  d'un  $\alpha$ -cétophosphonate, et afin d'obtenir des rendements plus élevés, l'alkylation est effectuée en deux étapes consécutives. Les atomes de carbone  $\alpha$  sont alkylés dans un premier temps, en utilisant le NaH comme base. Pour l'alkylation en  $\beta$ , une base plus forte telle que le LDA ou le NaHMDS (hexaméthylsilazane de sodium) est nécessaire. Ces réactions se déroulent à température ambiante, dans le THF, avec une durée de 2-5h. Aucun produit d' $\alpha$ -alkylation n'a été isolé [82]. Cette méthode offre la possibilité d'accès aux cétones non symétriques  $\alpha, \beta$ -disubstituées (Schéma 60).

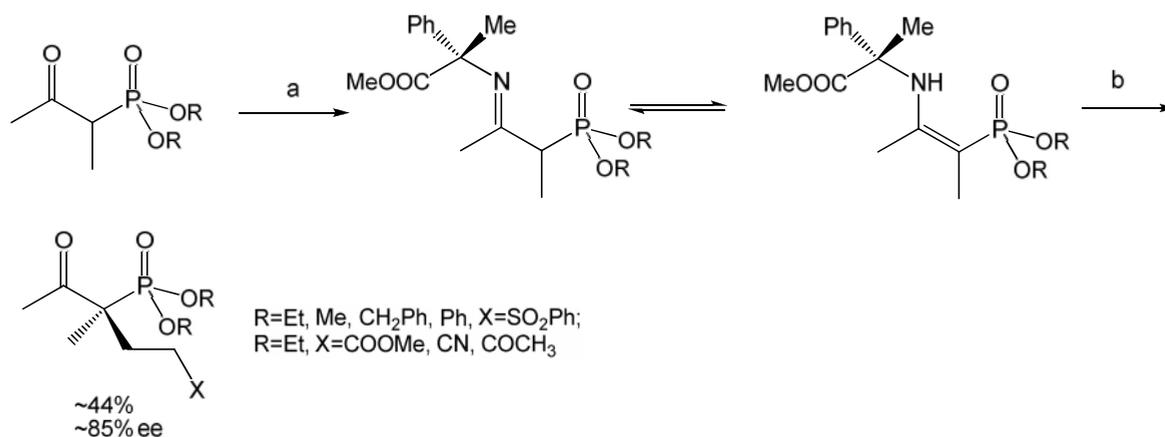


R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>= n-Bu, Me; allyl, Et; Me, Et; n-Pr,Ph; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
 R<sub>3</sub>= prényl, cinnamyl, Bn, allyl  
 R<sub>4</sub>=Bn, Et, prényl, 4-MeBn, crotyl, allyl, Me

Schéma 60

### 3. 1. 10. Allylation asymétrique

La condensation des  $\alpha$ -cétophosphonates avec le (S)-1-phényléthylamine au reflux de toluène ou de cyclohexane donne les imino/énamino-phosphonates correspondants (Schéma 61). Ces composés existent dans un rapport approximatif de (35/65), alors que le composé avec R= Ph existe seulement sous la forme enamino. L'addition de ces imino/énaminophosphonates bruts aux accepteurs de Michael tels que la phénylvinylsulfone, les acrylates benzyliques et méthyliques, l'acrylonitrile et le méthylvinylcétone se fait dans des conditions neutres.



a) (S)-1-phényléthylamine, APTS, PhCH<sub>3</sub> ou C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, reflux une nuit; b) H<sub>2</sub>C=CHX, THF, 60°C ou reflux, 1-10j, puis AcOH10%, t.a., 4h

Schéma 61

Cette étude montre que la réaction asymétrique sur un énamino-phosphonate acyclique avec les accepteurs de Michael non-substitués est faisable avec de bons rendements et des excès énantiomériques élevés, comme pour les dérivés acycliques d'énaminoesters. Elle offre aussi l'accès aux nouveaux  $\alpha$ -cétophosphonates chiraux, analogues des  $\alpha$ -cétoesters [8].

### 3. 1. 11. Amination réductrice

L'amination réductrice du 2-oxoéthyl- phosphonates constitue un autre accès aux acides 2-aminoéthylphosphoniques [6]. Elle peut être effectuée avec les amines primaires ou secondaires, aliphatiques ou aromatiques ou encore avec l'acétate d'ammonium, avec le (NaBH<sub>3</sub>CN) en tant qu'agent de réduction. L'hydrolyse de 2-aminoéthylphosphonates avec de l'acide chlorhydrique concentré conduit aux acides 2-aminoéthyl- phosphoniques (Schéma 62).

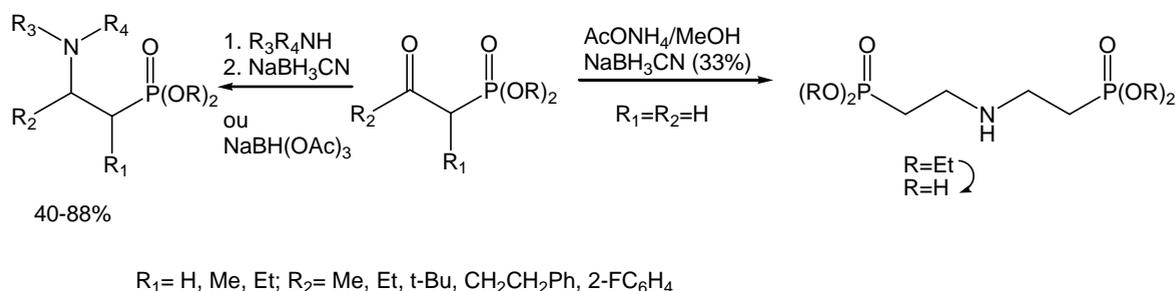


Schéma 62

Lorsque l'amination réductrice des -formyl-phosphonates ( $R_2 = \text{H}$ ) est effectuée avec H<sub>2</sub>/palladium, la réduction et la débenzylation sont observées simultanément. Cette même réduction des -formyl-phosphonates ( $R_1 = R_2 = \text{H}$ ) effectuée avec de l'ammoniaque et le NaBH<sub>3</sub>CN fournit le bis(éthylphosphonate) aminé.

La réaction du 2-oxoalkylphosphonate avec la benzylamine ( $R_3 = \text{H}, R_4 = \text{Bn}$ ) ou la benzhydrylamine ( $R_3 = \text{H}, R_4 = \text{CHPh}_2$ ) suivi de la réduction avec le triacétoxyborohydrure et l'hydrolyse acide donne les acides aminoalkylphosphoniques correspondants avec des rendements satisfaisants. Aucune stéréosélectivité n'est observée par l'utilisation des amines optiquement pures.

Cette méthodologie a été employée pour la synthèse de l'acide [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo [5.2.0] non-1(7)-én-2-yl) éthyl] phosphonique, qui a été identifié comme antagoniste efficace de NMDA<sup>12</sup> pour le traitement des désordres neurologiques. La combinaison de la diamine Cbz-protégée avec le diéthyle (2-oxoéthyl) phosphonate dans les conditions d'amination réductrice suivie de l'hydrogénation catalytique fournit la diamine correspondante (Schéma 63). La réaction de cette dernière avec le 3,4-diéthoxy-3-

<sup>12</sup> Acide N-méthyl-D-aspartique

cyclobutène-1,2-dione suivi de déprotection de l'ester avec le bromotriméthylsilane conduit à l'acide dioxo diazabicyclo phosphonique [6].

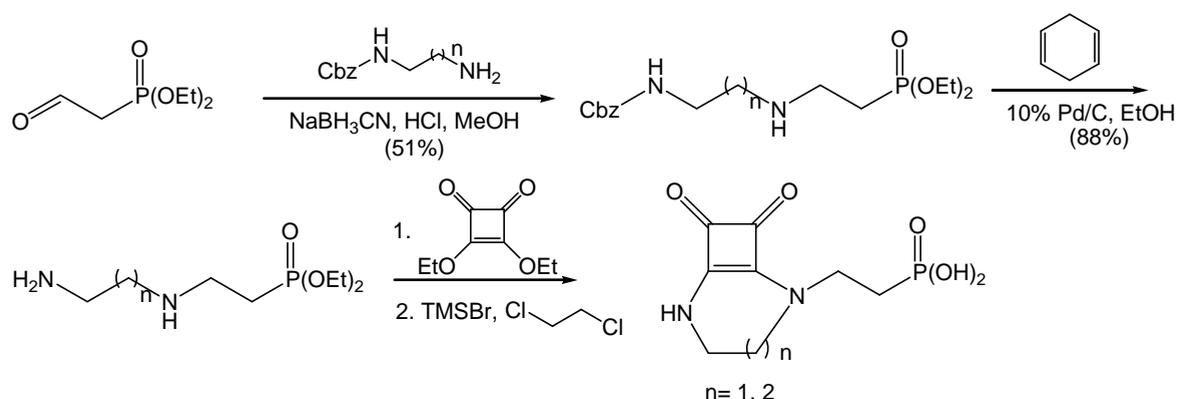


Schéma 63

### 3. 1. 12. Réduction des oximes

Les -aminophosphonates peuvent également être préparés, par une simple réduction d'oxime. Le phosphonoacétaldéhyde diéthylique peut être converti en -aminoéthylphosphonate (AEP) biologiquement important, par l'addition du chlorhydrate d'hydroxylamine suivie d'hydrogénation par le palladium sur carbone dans un mélange anhydride acétique/acide acétique glacial (Schéma 64) [6].

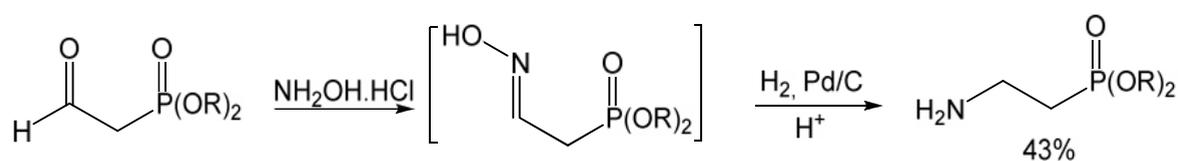


Schéma 64

### 3. 1. 13. Synthèses des hétérocycles

#### 3. 1.13. 1. Phosphono- -lactames monocycliques

Les cétènes possédant des hétéroatomes comme substituants ont été développés et appliqués avec succès pour la synthèse des -lactames fonctionnalisés. Cependant, les réactions avec les phosphonocétènes ont été, la plupart du temps, limitées à quelques réactions électrophiles.

La cycloaddition a été employée une fois seulement, pour la construction de phosphono- -lactames monocycliques. En présence d'un excès de benzyl- idéneaniline, les cétènes mènent aux cycloadduits avec des rendements de 7-65%. Les (diéthylphosphono) cétènes

méthylque et chloré sont générés in situ à partir des chlorures d'acides correspondants et de la triéthylamine. La stéréochimie des  $\beta$ -lactames n'a pas pu être déterminée. Cependant, après le déplacement réductive de l'atome de chlore, il s'avère que ces  $\beta$ -lactames sont des isomères trans (Schéma 65) [83].

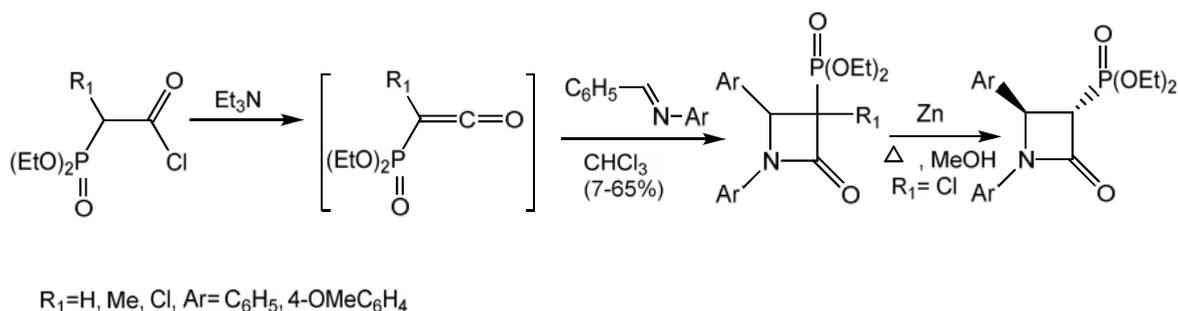


Schéma 65

### 3. 1.13.2. Phosphonopyrrolidines

Les azotures sont généralement réduits avec des phosphines en amines correspondantes par l'hydrolyse des iminophosphoranes correspondants (réaction de Staudinger). Cependant, en présence d'un groupe carbonyle et en l'absence de  $\text{H}_2\text{O}$  (aucune hydrolyse ne peut se produire), l'imino-phosphorane mène aux imines cycliques par l'intermédiaire d'une réaction d'aza-Wittig intramoléculaire. L'alkylation du phosphonate avec un iodoazide [83] fournit un précurseur approprié pour la cyclisation en phosphono-2-pyrrolidine et en pipéridine (Schéma 66).

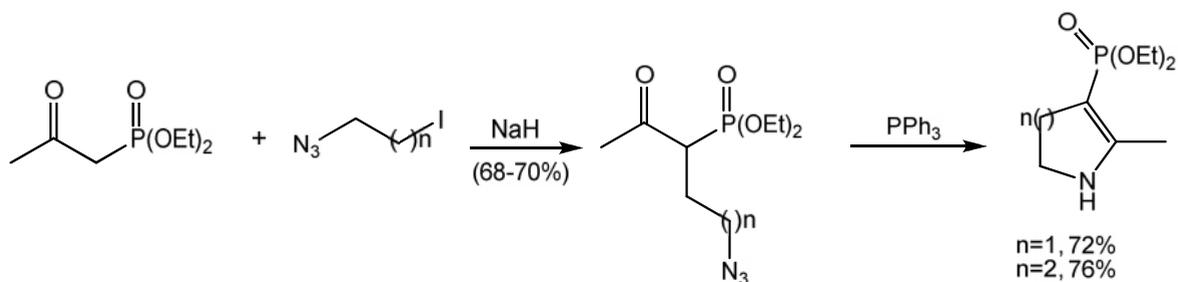


Schéma 66

Davis et coll. présentent une nouvelle méthodologie pour la synthèse asymétrique des pyrrolidine 2-phosphonates-*cis* substitués [10,84], considérés comme d'importants substitués de proline. Elles sont obtenues à partir des N-sulfinyl  $\alpha$ -amino  $\beta$ -cétophosphonates. Le remplacement du groupe sulfinyl par le groupe Boc, suivi de la conversion en dérivé diazo conduit au produit *cis*. Cette méthode s'avère être fortement stéréosélective (Schéma 67).

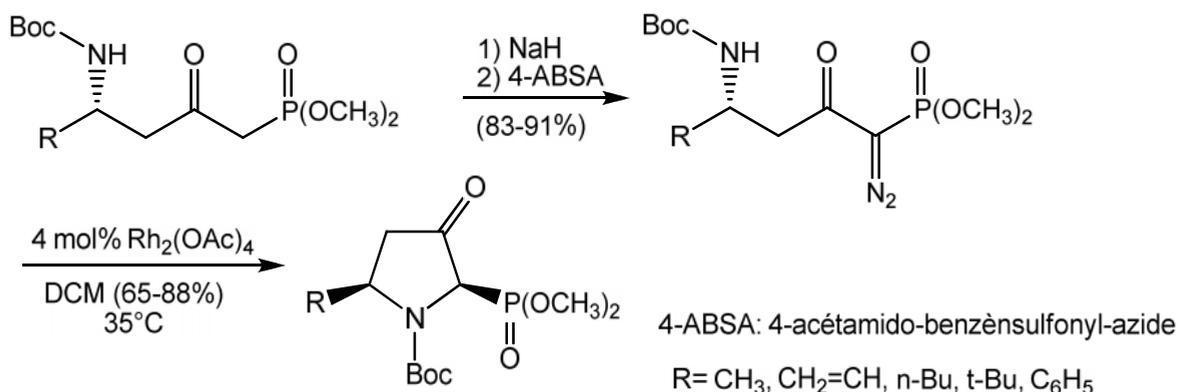
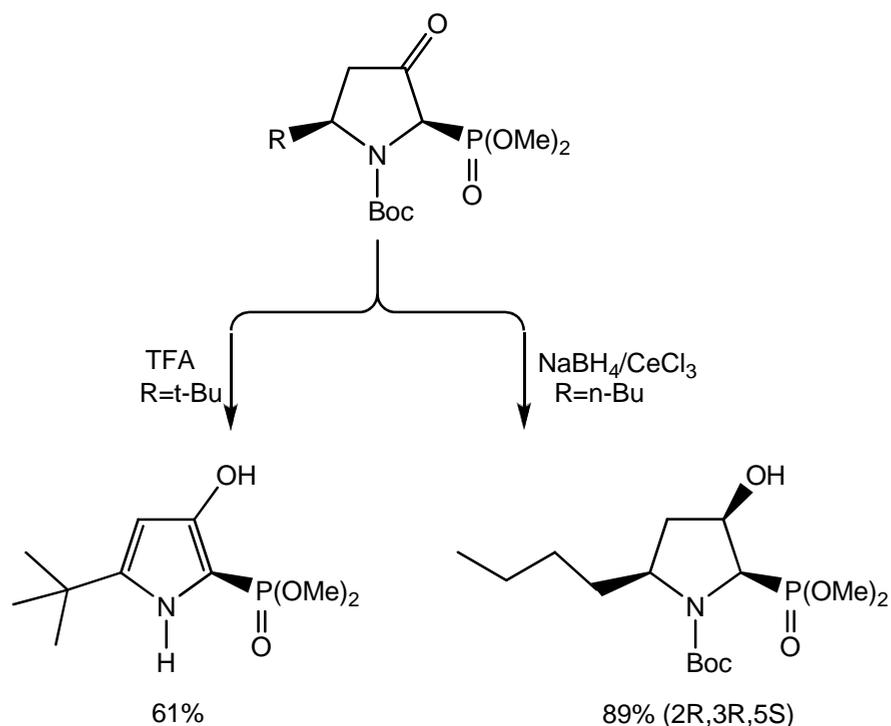


Schéma 67

La chimie de ces nouveaux 3-oxo pyrrolidine phosphonates a été très peu étudiée. Le traitement de la pyrrolidine-(2R,5S)-(-) avec (R=t-Bu) pendant 24h, à température ambiante, par le TFA<sup>13</sup> dans le DCM<sup>14</sup> en présence de gel de silice, conduit au diméthyl (5-tert-butyl-3-hydroxy-1H-pyrrole 2-phosphonate avec 61% de rendement (Schéma 68). Ces composés peuvent être des « briques de construction » pour la génération de bibliothèque combinatoire. Dans le cas de la pyrrolidine-(2R,5S)-(-) avec (R= n-Bu), la réduction de Luche (NaBH<sub>4</sub>/CeCl<sub>3</sub>) donne l'alcool-(2R,3R,5S)-(-) comme isomère unique avec un rendement de 89%. L'addition d'hydrure s'additionne du côté le moins gêné, pour donner les pyrrolidines phosphonates cis 2,3,5-trisubstitués [84].



<sup>13</sup> Trifluoroacétique

<sup>14</sup> Dichlorométhane

### Schéma 68

#### 3. 1.13. 3. Les furylphosphonates

Les 3-furylphosphonates diéthyliques sont préparés en bons rendements (55-90%) par une procédure en deux étapes l'addition oxydante du nitrate d'ammonium cérique (CAN) aux acétates vinyliques suivie d'une réaction de cyclisation de Cercueil-Knorr en condition acide (Schéma 69) [85].

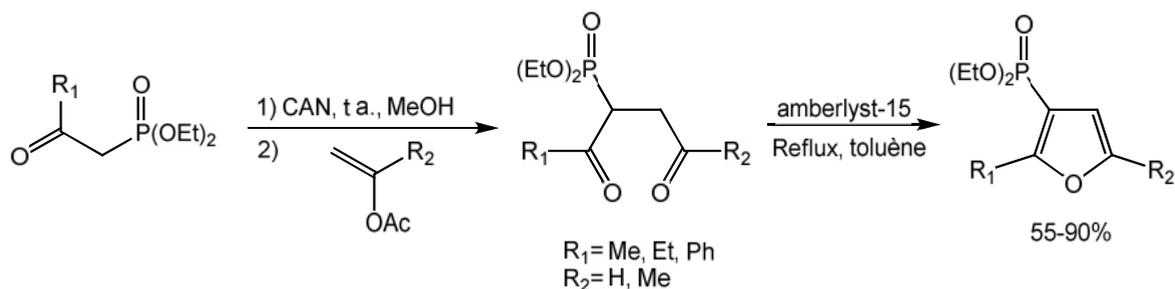


Schéma 69

#### 3. 1.13. 4. Les furazanopipérazines

Les dérivés furazano [3,4] piperazines sont utilisés en tant qu'intermédiaires dans la synthèse organique et comme composés biologiquement actifs. Cependant, leur préparation ainsi que l'étude de leurs propriétés chimiques, n'ont pas été étudiées en juste proportion.

Les travaux dans ce domaine [86] montrent que le diéthoxyphosphorylphényl- -chloroacétaldéhyde réagit avec le diaminofurazane dans un solvant polaire (acétonitrile) pour donner un hémiaminal (R= H). La même réaction conduite dans l'éthanol donne plutôt le O,N-acétal (R=Et) (Schéma 70), dont la structure est confirmée par diffractions des rayons X.

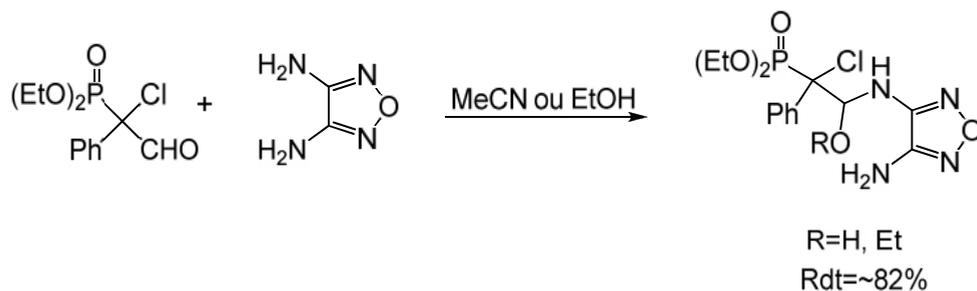


Schéma 70

La synthèse des furazanopipérazines C-phosphorylées s'effectue par la condensation du phosphorylmonochloroacétaldéhydes avec le 3,4-diaminofurazane. Elle a lieu au reflux

d'éthanol et mène à la formation de la monoénamine et de la bis(énamine) dépendant du rapport des réactifs. Au reflux de xylène l'énamine subit l'hétérocyclisation au moyen d'une substitution nucléophile intramoléculaire pour donner le chlorhydrate, selon le schéma 71.

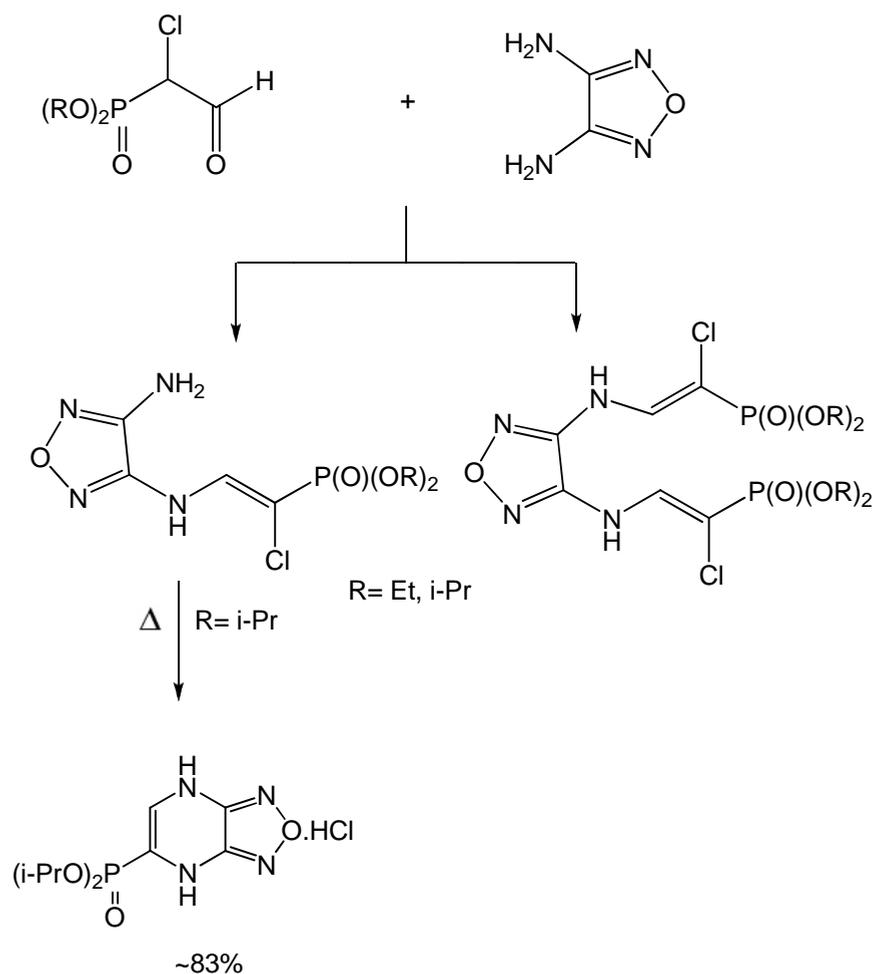


Schéma 71

### 3. 1. 13. 5. Dérivés du thiophène

Les dérivés du thiophène différemment substitués ont été décrits [87] par une méthode de synthèse pratique, engageant le diéthyl (2-oxopropyl) phosphonate et N,S-thioaroylcétène en présence d'acétate de mercure dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à température ambiante (Schéma 71).

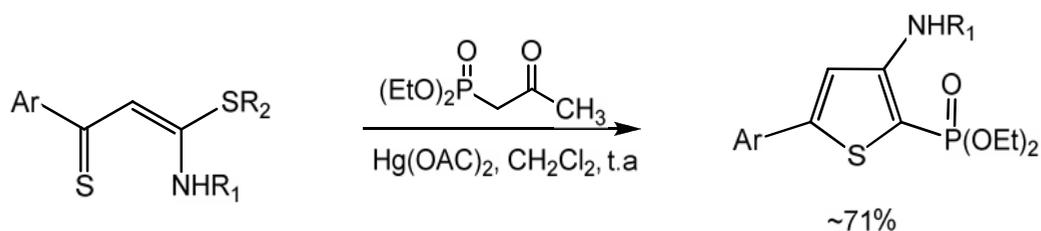


Schéma 71

### 3. 1. 11. 6. Dérivés du pyrrole

Les azahétérocycles phosphonylés sont une classe importante de composés, avec un potentiel biologique important en tant qu'isostères d'acides aminés à conformation restreinte. De tels hétérocycles peuvent être obtenus à partir des -cyanométhyl- cétophosphonates, qui réagissent aussi bien avec les alcools qu'avec l'eau, en présence de Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, pour donner les 5-alkoxypyrroles et pyrrolin-2-ones [88]. Avec les alcools, les 5-alkoxypyrrole-3-phosphonates sont obtenus avec des rendements de 72-89%. Dans l'eau-alcool ou dans l'eau, les mêmes réactions fournissent les pyrrolin-2-ones avec des rendements de 82-85% (Schéma 73).

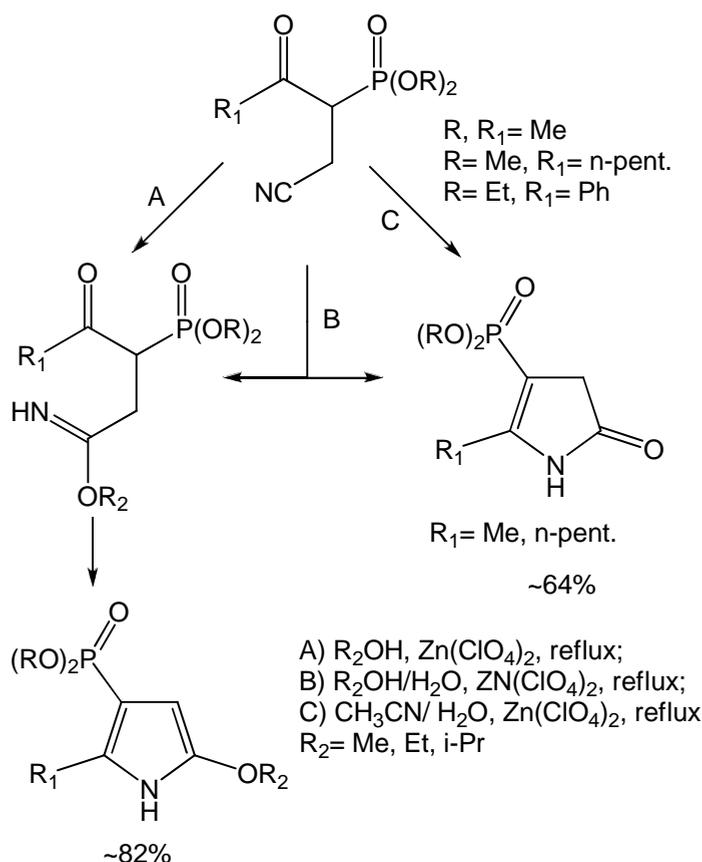


Schéma 73

### 3. 1. 11. 7. Pipéridin-2-ones

L'introduction d'un groupe attracteur d'électrons tel que le phosphonate, en position d'une cétime, présente plusieurs avantages principaux dans la réaction d'aza-annulation. Le déplacement de l'équilibre tautomérique à partir de la cétime jusqu'à la fonction -énamino augmente de manière significative le rendement de la réaction et la sélectivité. Cette stratégie est utilisée pour la synthèse des pipéridinones phosphonylés, sous forme de diastéréoisomères (78/22) selon un processus en deux étapes (Schéma 74) [83].

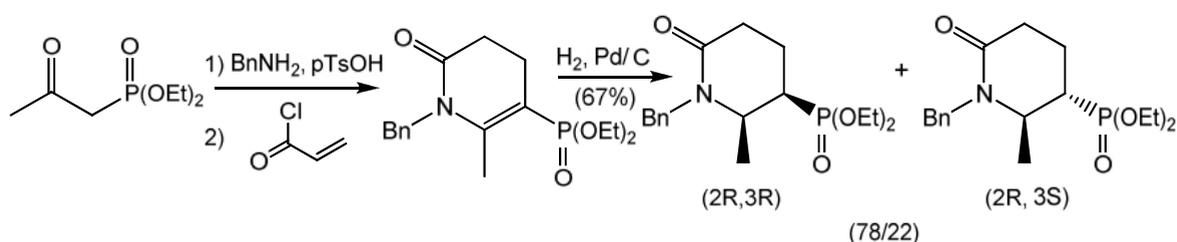


Schéma 74

### 3. 1. 13. 8. Pipéridines substitués

Les pipéridines 2,6-disubstitués sont connus pour posséder une large gamme d'activités biologiques (nécrotique, insecticide, antibactérien, antifongique, anti-HIV). L'intérêt pour ce motif pipéridinique a suscité une nouvelle méthode de synthèse asymétrique du trans-1,2,5,6-tétrahydropyridine énamino 2,6-disubstituée, à partir des N-sulfinyl -amino -cétophosphonates [89].

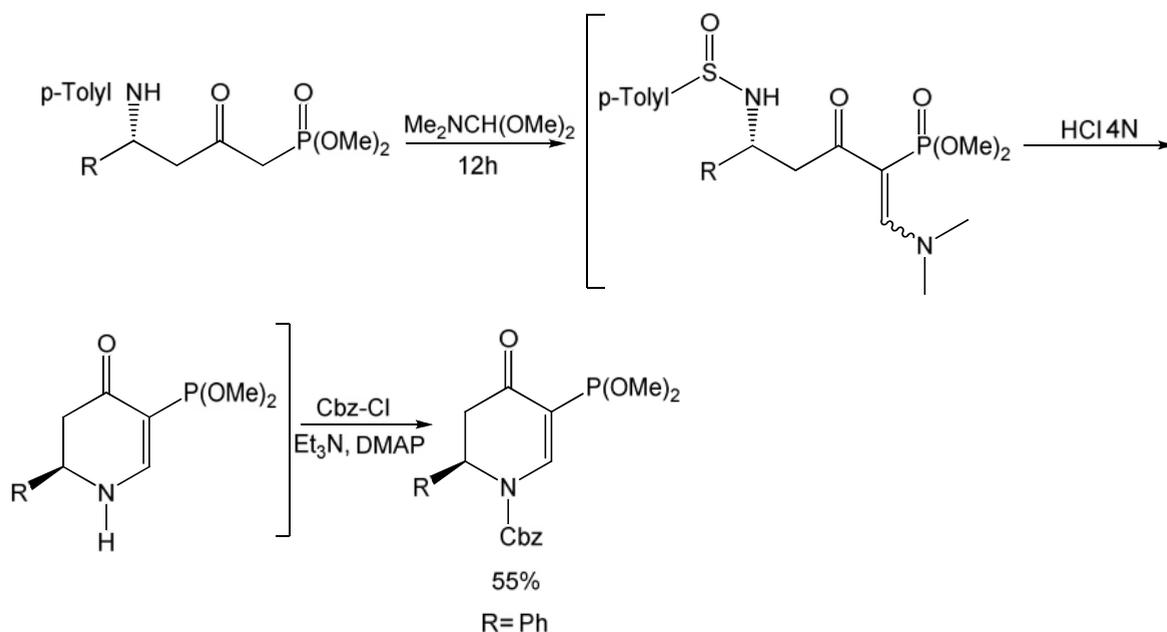


Schéma 75

L'énaminone formée, en raison de son instabilité, est traitée avec HCl 4N dans le dioxane puis avec Cbz-Cl/DMAP<sup>15</sup> pour donner le (2R)-5-(diméthoxyphosphoryl) 2,3-dihydropyridone avec un rendement de 55% (Schéma 75).

En outre, les pipéridines servent aussi comme modules de base à la synthèse d'alcaloïdes plus complexes, y compris les systèmes cycliques d'indolizidine et quinolizidine [90], qui présentent une large gamme d'activités biologiques.

L'utilité de cette nouvelle méthodologie est illustrée par la synthèse totale du (4S,10S)-(-)-myrtine, l'isomère non naturel de la myrtine qui n'a été jamais préparé (Schéma 76).

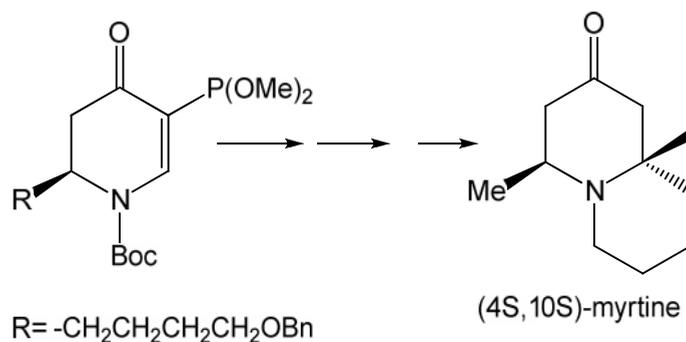


Schéma 76

### 3. 1. 13. 9. Dérivés de la pyridine

L'accès aux pyridines fonctionnelles est possible en traitant le diéthyl-1-acétyl-4-(diméthylamino)-3-fluoro-(1E,3Z)-butadiénylphosphonate [48] par une solution aqueuse de NH<sub>3</sub> à 25%. Cette opération se déroule à température modérée (70°C), pendant 2h, et permet d'isoler le produit final avec un rendement de 60% (Schéma 77).

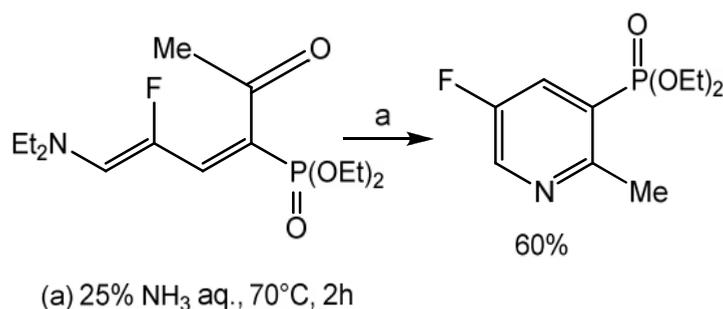


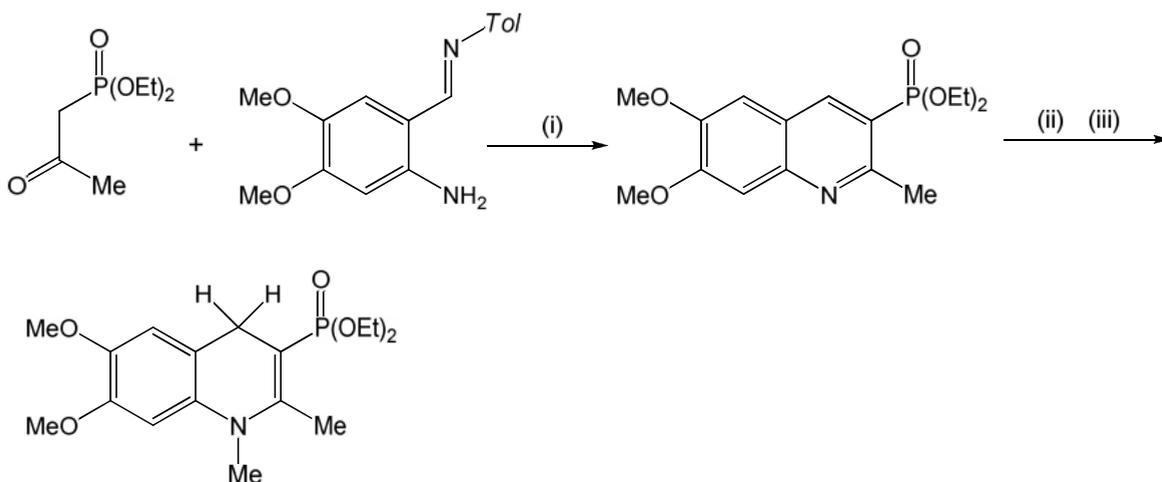
Schéma 77

<sup>15</sup> DMAP :4-diméthylaminopyridine

### 3. 1. 13. 10. Dérivés de quinoliéne

Le groupe phosphonate présente des propriétés électroniques semblables aux groupes C=O ou S=O et possède une bonne affinité avec les ions magnésium qui jouent un rôle fondamental dans les réductions par les modèles NADH<sup>16</sup>.

Dans le but de synthétiser le modèle annelé dans la série des quinoliénes, le diéthyl (2-oxopropyl)-phosphonate est condensé avec l'imine dérivée de 2-amino-4,5-diméthoxybenzaldéhyde selon la modification de Borsche de la réaction de Friedlander [91]. La quaternisation suivie de réduction régiosélective-1,4 conduit au modèle désiré avec un rendement global de 48% (Schéma 78). Le réactif résultant a été impliqué avec succès, dans la réduction de benzoylformate méthylique en présence des ions du Mg<sup>2+</sup> fournissant le mandélate méthylique correspondant.



(i) piperidine/EtOH/ reflux/2,5h (50%); (ii) MeOTf/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ t.a./1h (100%); (iii) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97%)

Schéma 78

### 3. 1. 14. Réactions de cycloaddition

L'accès aux phosphonates bicycliques [92] a été réalisé par une réaction de cycloaddition [2+2] entre des phosphonates vinyliques cycliques et des cétènes. Dans cette séquence, le produit intermédiaire peut subir une fragmentation pour donner le carbocycle à 7 chaînons substitué par un groupe phosphoré. Ces cycles fonctionnalisés existent dans un certain nombre de produits naturels dont la préparation est assez difficile (Schéma 79).

<sup>16</sup> Nicotinamide adenine dinucléotide hydrure

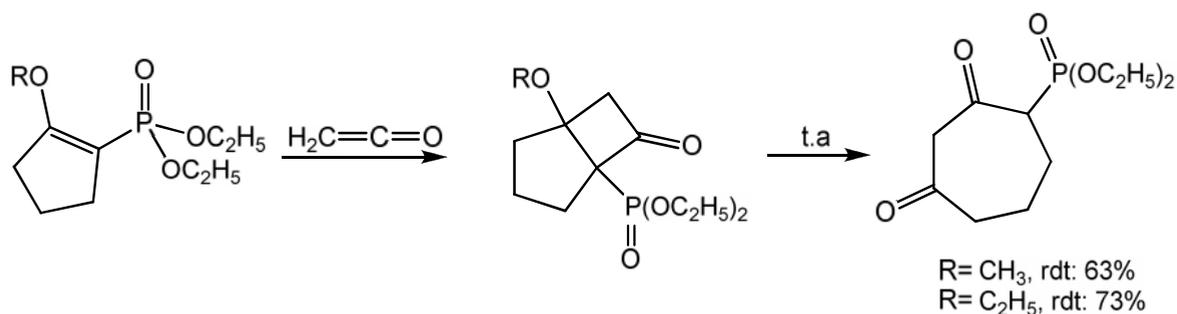
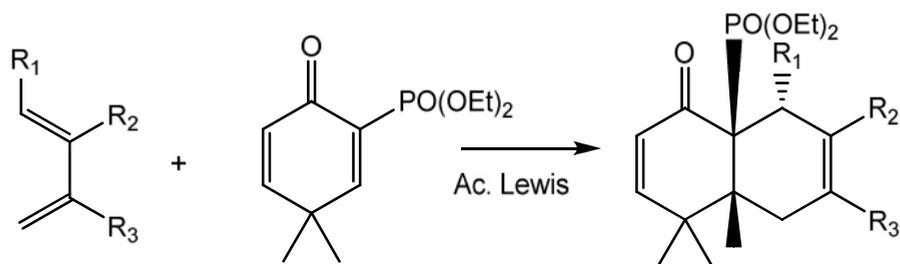


Schéma 79

Les phosphonates d'étones s'avèrent d'excellents diénophiles pour la réaction de Diels-Alder. Catalysées par les acides de Lewis, elles donnent des polycycles contenant un groupement phosphonate. Parmi les acides de Lewis étudiés (AlCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, SnCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, TiCl<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub>) pour la réaction du trans pipérylène, le chlorure stannique s'est avéré particulièrement efficace en termes de quantité exigée, taux de conversion et rendement en cycloadduit. Les réactions de Diels-Alder de ces phosphonates d'étones une variété de 1,3-diènes ont été efficacement effectués (Schéma 80) [93].



- a) R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=H, 95%; b) R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>=Me, 82%;  
c) R<sub>1</sub>,R<sub>3</sub>=Me, R<sub>2</sub>=H, 78%; d) R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>=Me, R<sub>3</sub>=H, 99%

Schéma 80

En termes de stéréosélectivité, l'addition suit uniformément le principe cis et l'addition endo en ce qui concerne la cétone, suggérant la plus grande importance de la cétone sur le groupe phosphonate pour diriger l'addition endo. Il est également remarquable que dans presque tous les cas étudiés, la réaction de Diels-Alder implique la double liaison activée. La seule exception concerne le cyclopenta-1,3-ène où l'addition se produit exclusivement sur la double liaison la moins réactive. Ces diènes ont été aussi utilisés avec la cyclohex-2-ène phosphonate, pour donner des cycloadduits aux alentours de 85%.

### 3. 1. 15. utilisation des composés diazo et réactif de Bestmann-Ohira

Une amélioration ingénieuse et élégante de la préparation des alcynes est présentée avec l'utilisation du diméthyl 1-diazo-2-oxopropylphosphonate (Schéma 81) [94]. Ce réactif permet l'addition aux aldéhydes dans des conditions douces évitant l'utilisation des bases fortes à des températures très basses. Différents aldéhydes ont été soumis à la transformation avec succès.

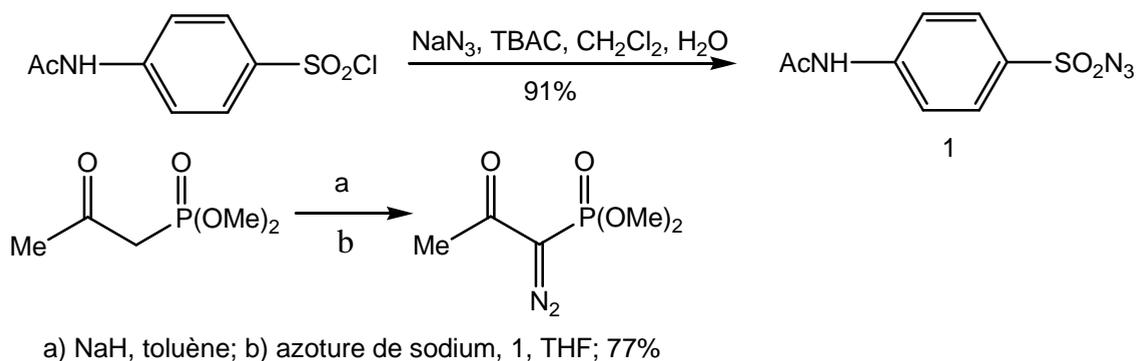


Schéma 81

Des composés variés tels que le 2,3-O-isopropylidène-D-glycéraldéhyde ou l'aldéhyde de Garner conduisent aux alcynes par le biais de cette méthode (Schéma 82) [95].

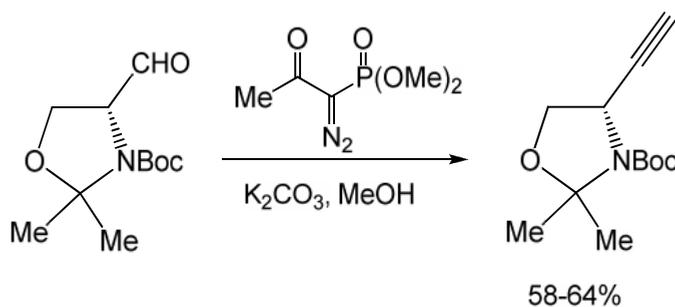


Schéma 82

L'homologation d'un carbone des aldéhydes aux alcynes est réalisée à température ambiante, par le réactif d'Ohira en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le MeOH. Ce réactif est employé avec succès dans la synthèse des dérivés du dioxalane [96] du glycol-1-ynitol d'éthynyle, [97] et des composés naturels [7] (Schéma 83).

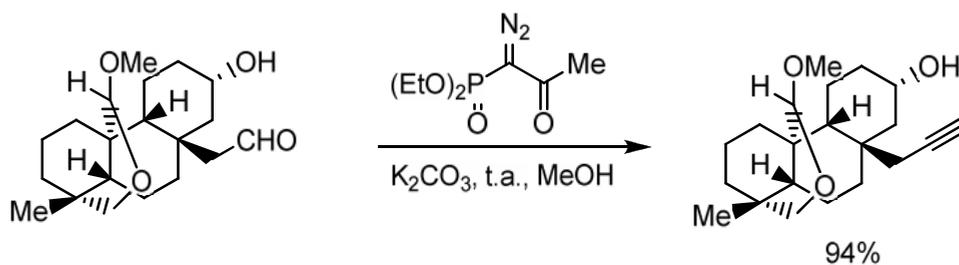
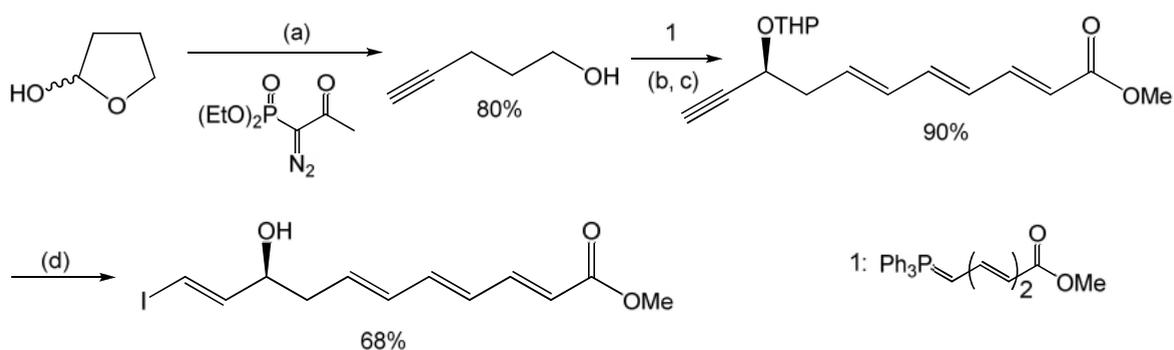


Schéma 83

Le plan rétrosynthétique établi, pour la synthèse du diastéréomère (9S,18R)-seco de l'acide du cyclamenol A (un inhibiteur naturel d'adhérence de leucocyte aux cellules endothéliales) [98], fait intervenir un couplage stéréosélectif de l'iodure de vinyle à un alcyne, au moyen d'une réaction de Sonogashira. La synthèse de cet iodure fait intervenir le réactif de Bestmann-Ohira (RBO) avec une lactone pour donner l'alcyne correspondant. Ce dernier sera transformé en molécule cible par un procédé en deux étapes. (Schéma 84). Divers analogues du cyclamenol A sont aisément accessibles avec cette stratégie.



(a)  $K_2CO_3$ , MeOH, 80%; (b)  $COCl_2$ , DMSO,  $NEt_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , 10, 80%; (c) PPTS, MeOH, 45°C, 90%; (d)  $Bu_3SnH$ ,  $(Ph_3P)_4Pd$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $I_2$ , -20°C, 68%

Schéma 84

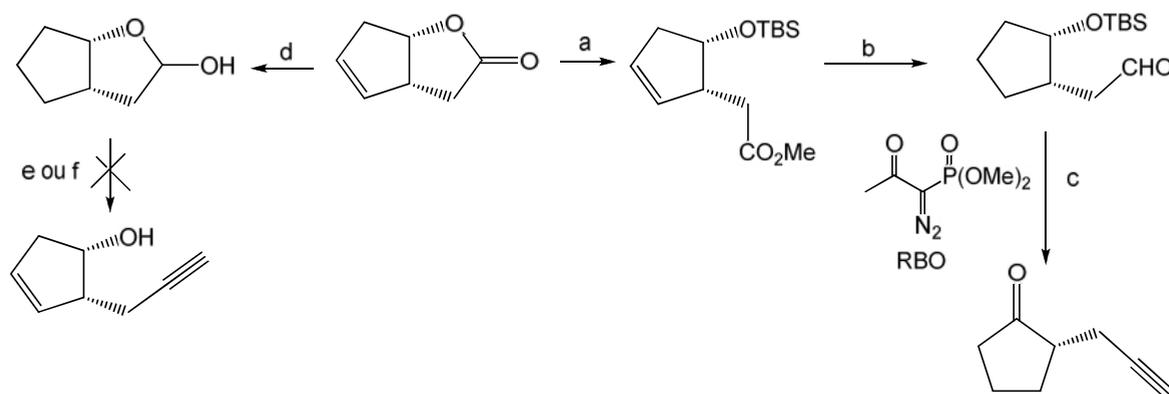
Un autre exemple de l'utilisation de ce réactif est illustré par la synthèse de la cyclopentanone énantiomériquement pure, nécessaire pour accéder aux noyaux tétracycliques de tigliane [99], présents dans un certain nombre de composés biologiquement actifs tels que le phorbol, un protecteur puissant contre les tumeurs.

La lactone énantiopure (1S,5R)-(-)-oxa-bicyclo[3.3.0] oct-6-en-3-one sert de produit de départ. Cette séquence (Schéma 85) comporte la préparation initiale de l'hydroxyester TBS-protégé, suivie de l'hydrogénation catalytique et la réduction par le DIBAL<sup>17</sup> pour fournir l'aldéhyde. Cet aldéhyde est efficacement converti en alcyne correspondant, par traitement avec le diméthyl (1-diazo-2-oxopropyl) phosphonate (RBO) et le  $K_2CO_3$  dans le méthanol. Après déplacement du groupement TBS<sup>18</sup> et l'oxydation de Swern, la cyclopentanone (S)-(-)-2-(2-propynyl) énantiopure est isolée. Il convient de noter que toutes les tentatives de conversion directe du lactol en 2-propargylcyclopentanol par

<sup>17</sup>Diisobutylaluminium

<sup>18</sup>Tert-Butyldiméthylsilyl

l'utilisation du diméthyl (1-diazo-2-oxoprpyl) phosphonate ou encore, par le TMS-diazométhane de lithium ont complètement échoué.



(a) TBSCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP; (b) i. H<sub>2</sub>/Pd/C; ii. DIBAL(91%; 2 étapes); (c) i. RBO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH (88%); ii. TBAF/THF; iii. (COCl)<sub>2</sub>/DMSO, -78°C, DCM, Et<sub>3</sub>N (76% 2 étapes); (d) i. H<sub>2</sub>/Pd/C; ii. DIBAL, (89% 2 étapes); (e) RBO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH; (f) Me<sub>3</sub>SiC(N<sub>2</sub>)Li

Schéma 85

### 3. 1. 1 6. Réaction d'insertion

La réaction d'insertion de liaison C-H des composés  $\alpha$ -diazocarbonylés catalysée par le Rh (II) est bien connue pour la construction de divers carbocycles à cinq chaînons. Soumis à une catalyse au rhodium (II) et au reflux de toluène, l'éther triméthylsilyloxy, donne principalement des  $\alpha$ -phosphono-  $\alpha$ -lactones [100], par un réarrangement de Wolff du métallocarbène intermédiaire (Schéma 86).

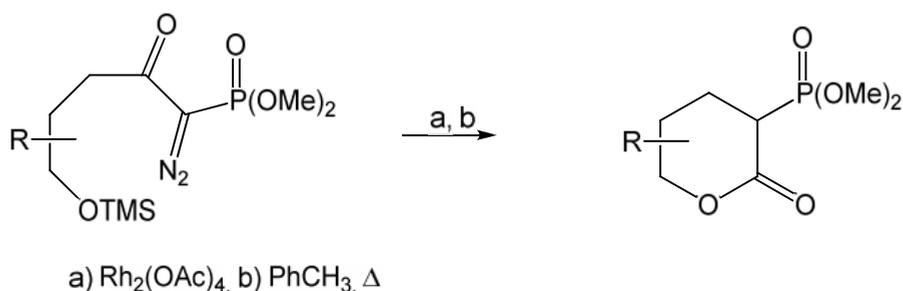


Schéma 86

En appliquant les mêmes conditions de réaction à certains composés analogues aux  $\alpha$ -diazocarbonylés présentant une fonction éther tert-butylidiméthylsilyloxy, la réaction d'insertion ne se produit pas et mène aux cyclopentanones. Les composés diazo de départ sont facilement préparés, en deux étapes, à partir de (S)-méthyl-3,4-tert-

butyldiméthylsilyloxy butanoate de méthyl connu ou des esters aisément disponibles (Schéma 87) [100].

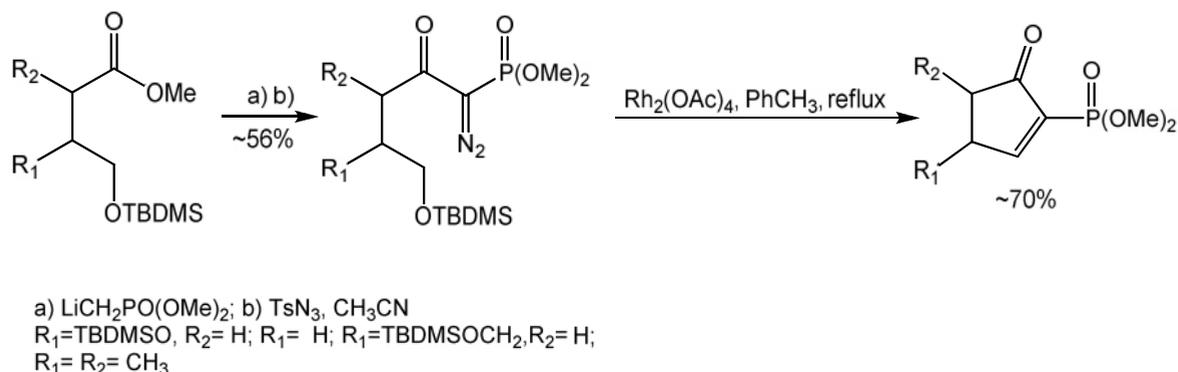


Schéma 87

Dans les mêmes conditions, le composé diazo dans lequel  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$ , donne la cyclopentanone avec des rendements de 62% à côté d'une petite quantité de la  $\beta$ -lactone (9%) (Schéma 88). Ces résultats ont démontré que l'emplacement du groupe silyloxy présente, un effet connu pour favoriser l'insertion des métallocarbènes dans la liaison C-H adjacente. Le cours de la réaction est sensiblement influencé par la nature des groupes alkyles substituant l'atome de silicium. Le remplacement du groupe triméthylsilyloxy par le tert-butyldiméthylsilyloxy ne modifie pas le résultat de la réaction, probablement parce que la proximité de la liaison  $\text{C}_5\text{-H}$  vicinal cause une gêne stérique pour empêcher la réaction d'insertion d'avoir lieu.

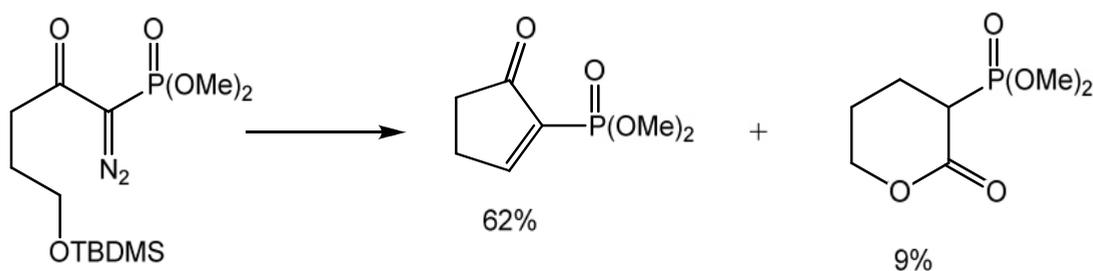


Schéma 88

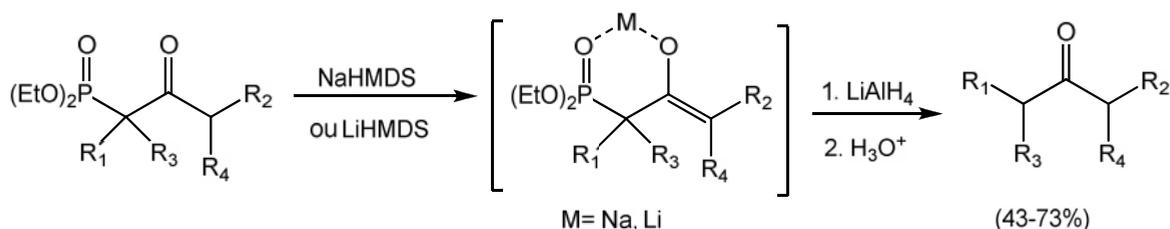
La présence d'un groupe gem-diméthyle en position  $\alpha$  augmente l'encombrement de la liaison C-H, en position  $\beta$  adjacente, et empêche ainsi la réaction d'insertion d'avoir lieu. Le composé diazo ne donne pas la cyclopentanone prévue mais, l'acétal de cétène silylé avec le rendement de 72%, selon un réarrangement de Wolff [101].

### 3. 1. 17. Utilisation des carbanions dans les réactions de Horner-Emmons

En plus de leurs applications diverses, les  $\alpha$ -cétophosphonates sont le plus souvent employés dans les réactions d'oléfinations condensations de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), une modification de la réaction de Wittig.

#### 3. 1. 17. 1. Réaction de déphosphonylation

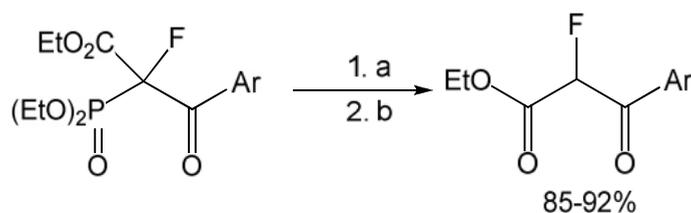
La déphosphonylation des précurseurs résultants conduit aux cétones correspondantes (Schéma 89) par l'action des énolates de sodium ou de lithium avec LAH (hydrure de lithium et d'aluminium) suivie d'un traitement acide. Ce procédé de déphosphonylation des  $\alpha$ -cétophosphonates constitue un complément pour les méthodes déjà existantes pour l'alkylation régiospécifique des cétones non symétriques et fournit un accès facile à de nouvelles cétones [80].



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>= n-Bu, Me; allyl, Et; Me, Et; n-Pr, Ph; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; R<sub>3</sub>= prépyl, cinnamyl, Bn, allyl;  
R<sub>4</sub>=Bn, Et, prényl, 4-MeBn, crotyl, allyl, Me

Schéma 89

Une illustration claire des avantages de cette méthode synthétique est fournie par la conversion des diéthyl 1-fluoro-1-(éthoxycarbonyl)-2-aryl-2-oxoéthylphosphonates en  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -cétoesters correspondants. En raison de la nature sensible de la liaison P-C, la réaction évolue facilement à température ambiante par le clivage de la liaison P-C du diéthyle 1-fluoro-1-(éthoxycarbonyl)-2-aryl-2-oxoéthylphosphonates (aisément obtenu par la réaction de 1-fluoro-1-(éthoxycarbonyl) diéthylique avec des chlorures d'acide carboxylique, aromatiques) induit par MgCl<sub>2</sub> (Schéma 90) [102].

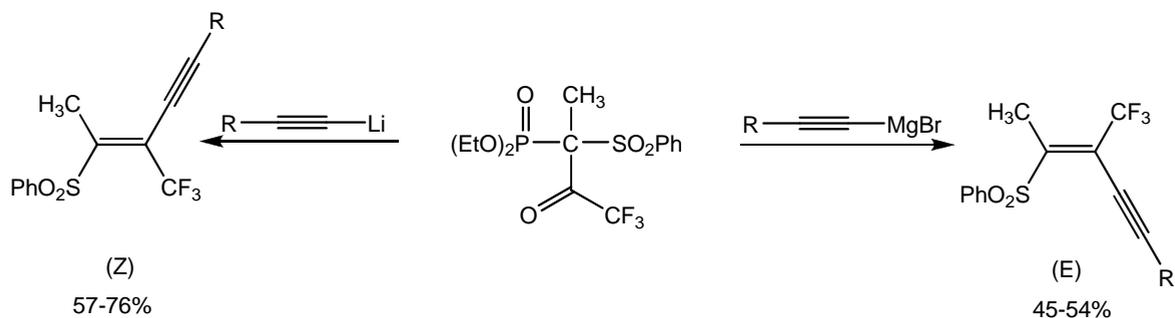


(a) MgCl<sub>2</sub>, t.a., toluène; (b) NH<sub>4</sub>Cl, t. a.

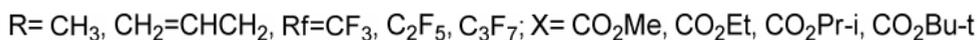
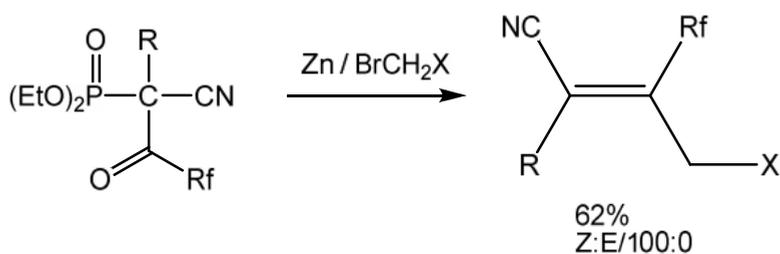
Schéma 90

### 3. 1. 17. 2. A partir des diéthyl 1-(phénylsulfonyl)-éthylphosphonate

La synthèse one-pot stéréocontrôlée des trifluorométhyl (E)- ou (Z)-ényne sulfones [103] s'effectue par l'attaque des trifluoroacyl phosphonates par des acétylénures de lithium suivie de l'élimination de l'anion phosphate avec des rendements de 57-76%. Alors que le traitement du même phosphonate par des réactifs de Grignard acétyléniques donne plutôt le trifluorométhyl (E)-ynényl sulfones avec des rendements moyens (45-54%) (Schéma 91).



Après les sulfones, les esters , -insaturés (Z)- -cyano- -perfluoroalkyl, peuvent être obtenus stéréosélectivement en trois étapes, avec des rendements de 50-71% [104]. Cette méthode est commode, pour la préparation des dérivés fluorés, qui sont des intermédiaires utiles dans la synthèse des composés biologiquement actifs. Elle est basée sur l'action d'un organozincique sur des phosphonates, suivie de l'élimination de l'anion acide phosphonique (Schéma 92).



Les diesters , -insaturés -fluorés peuvent être préparés par une voie directe (Schéma 93). La méthode est applicable aux alkyls primaires, secondaires, et tertiaires, alcényles, aryles, cyclohexyles, et réactifs de Grignard perfluorés [19]. Dans la plupart des réactions cyano magnésiens étudiées, l'isomère E est exclusivement obtenu; c'est le cas pour R=Me, i-Pr,

t-Bu, et cyclohexyle. L'isomère E prédomine également (96%) pour R= n-Pr. Cependant, cette tendance est inversée en faveur de l'isomère Z, dans les cas où R = Ph et CH<sub>2</sub>=CH et le rapport (E/Z=0:100) pour R= n-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>. Le borohydrure de sodium joue aussi le rôle de nucléophile et il est ajouté à la solution du phosphonate dans EtOH à -78°C, pour donner les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés  $\alpha$ -fluorés de configuration Z comme produit unique avec des rendements autour de 83% (Schéma 93).

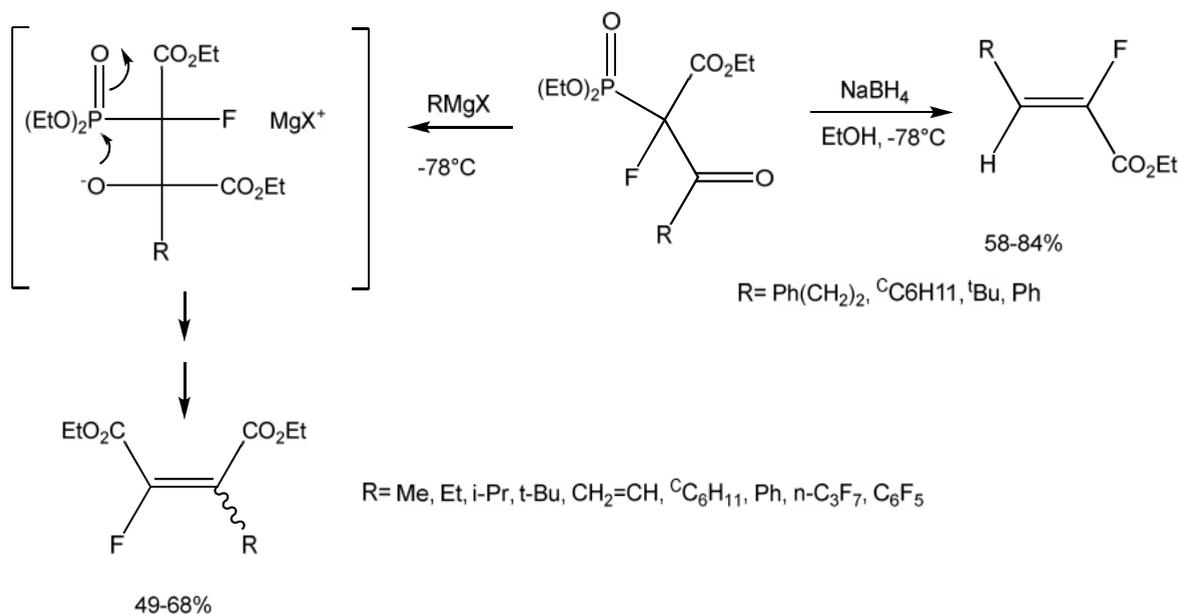
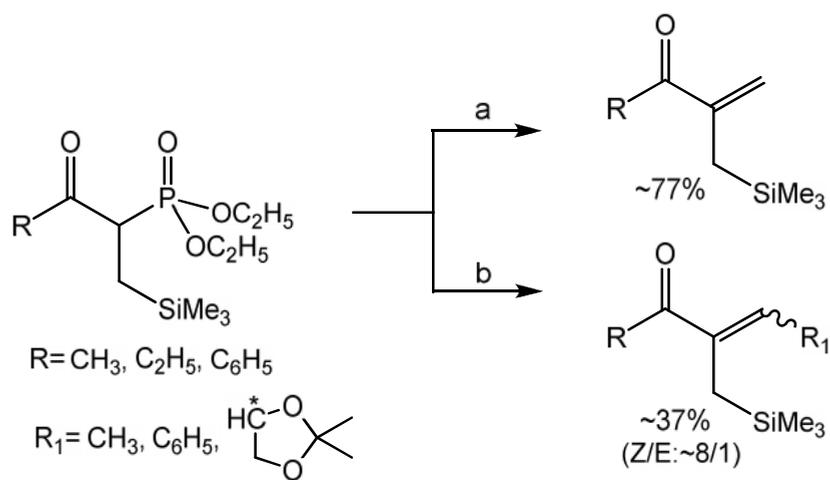


Schéma 93

Une autre application concerne la préparation des allylsilanes, qui sont particulièrement intéressants lorsqu'ils sont porteurs d'un groupement carbonyle en position  $\alpha$  car ils réagissent aussi bien avec les nucléophiles qu'avec les électrophiles. Leur préparation utilise une réaction de Horner-Emmons entre divers aldéhydes et  $\alpha$ -cétophosphonates silylés (obtenus par alkylation des  $\alpha$ -céto-phosphonates) selon les deux méthodes [105] décrites dans le Schéma 94. Dans tous les cas, c'est l'isomère Z qui est obtenu majoritairement.



a: 1. NaOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2. H<sub>2</sub>CO 37%, t amb.; b: 1. NaH, DME, 0°C; 2. R<sub>1</sub>CHO, t amb.

Schéma 94

L'extension aux aldéhydes optiquement actifs tels que le D-glycéraldéhyde acétonide, permet l'accès à de nouveaux  $\alpha$ -cétoallylsilanes chiraux avec une très bonne diastéréosélectivité (95/5). Ces derniers peuvent être soumis à une amination pour donner des  $\alpha$ -amino cétones optiquement actifs avec un très bon excès diastéréomérique.

La condensation de Horner-Emmons du sel de sodium du cétophosphonate avec l'isopropylidène D-glycéraldéhyde produit des énonés chirales non racémiques E et Z (8/1) avec le rendement de 65% (Schéma 95). Il est intéressant de noter que le rapport plus élevé d'énonés E/Z est semblable à celui de la synthèse de leukotriènes LGE<sub>2</sub>, probablement dû à la chaîne latérale plus longue et plus rigide [77].

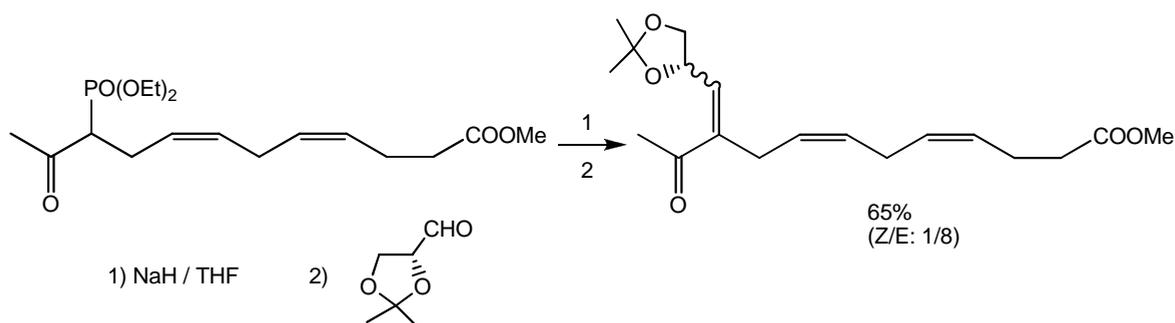


Schéma 95

### 3. 2. Les $\alpha$ -cétophosphonates

#### 3. 2. 1. Transformation en hydroxyphosphonates.

La réduction des  $\alpha$ -cétophosphonates par les alkylphosphines, comme la triméthylphosphine ou encore la diphenyl méthylphosphine [106], conduit dans des conditions douces aux  $\alpha$ -hydroxyphosphonates correspondants avec d'excellents rendements (Schéma 96). Les différentes phosphines utilisées, montrent que les substituants aliphatiques sur la phosphine sont nécessaires pour que la réduction puisse se produire.

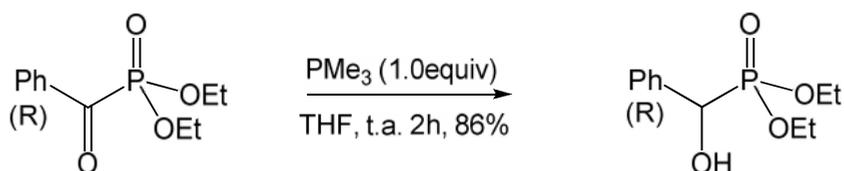


Schéma 96

Il convient de noter que dans le cas des  $\alpha$ -cétophosphonates  $\alpha,\beta$ -insaturés, la réduction aura lieu sur le carbonyle avec de bons rendements et la double liaison carbone-carbone (Schéma 97) reste inchangée dans ces conditions de réaction.

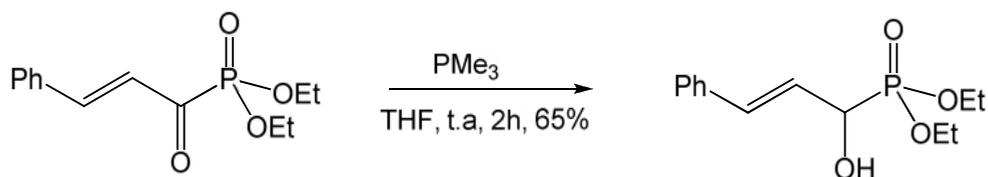


Schéma 97

Une étude récente utilise le complexe chiral  $\text{NaBH}_4$ -L-proline, pour la réduction des diméthyl  $\alpha$ -cétophosphonates (§ 3.2.2.) [40]. La réduction par le borohydrure de sodium entraîne déjà une induction asymétrique sur l'atome de carbone en  $\alpha$ , avec un faible excès de l'énantiomère R, après hydrolyse en l'hydroxyphosphonate correspondant. A cause de la double induction asymétrique, la réduction par le complexe chiral  $\text{NaBH}_4$ -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 98).

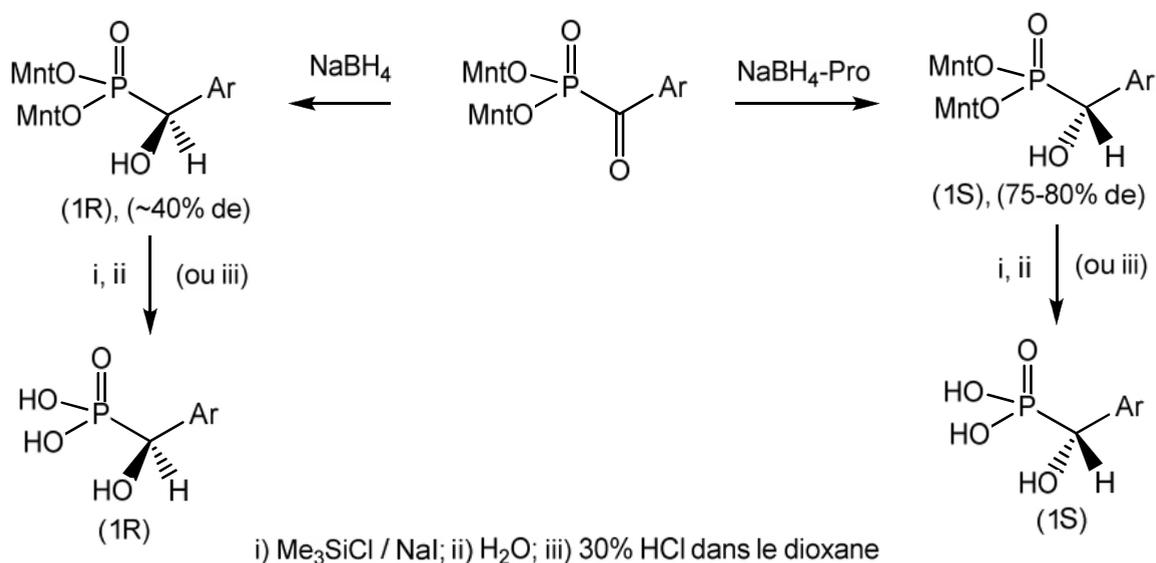


Schéma 98

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 -oxophosphonates. Elle a été appliquée uniquement dans le cas de 1-benzoyloxyalcènephosphonates. 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 at en présence de palladium, dans le méthanol ou éthanol [107].

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 1,5h. A température ambiante, la conversion atteint 92% en 1h, mais la sélectivité du processus est considérablement réduite, et le rendement en produit désiré ne dépasse pas les 81% (Schéma 99).

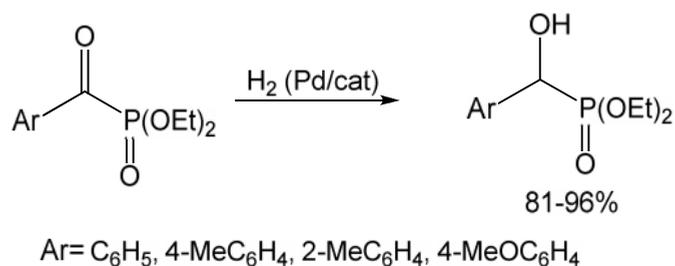
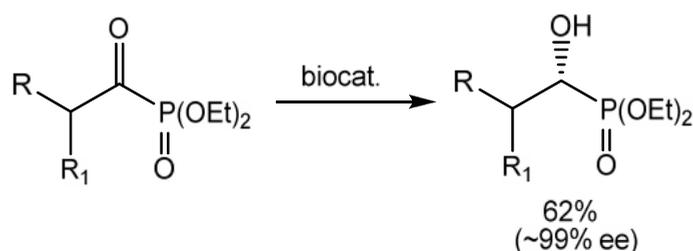


Schéma 99

Pour les biocatalyseurs, cinq espèces différents 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 [108], 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 100).



(a) R, R<sub>1</sub>= H, (b) R= Me, R<sub>1</sub>=H; (c) R, R<sub>1</sub>= Me; (d) R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>= H

Schéma 100

### 3. 2. 2. Transformation en $\alpha$ -phosphonoénamides

Les diverses applications des phosphonates d'acyle s'étendent aussi à la préparation d'énamides. Ces derniers sont décrits par une nouvelle voie pratique et assez directe [109] illustrée par le Schéma 101. Ainsi, la réduction de l'acétate d'oxime dérivé du phosphonate d'acyle, par transfert d'électron à partir du fer métallique aurait comme conséquence la rupture de la faible liaison N-O et la formation d'un radical iminyle. Un deuxième transfert d'électron mènerait alors à l'anion iminyle, qui serait alors capturé par l'anhydride acétique pour donner l'énamide désiré.

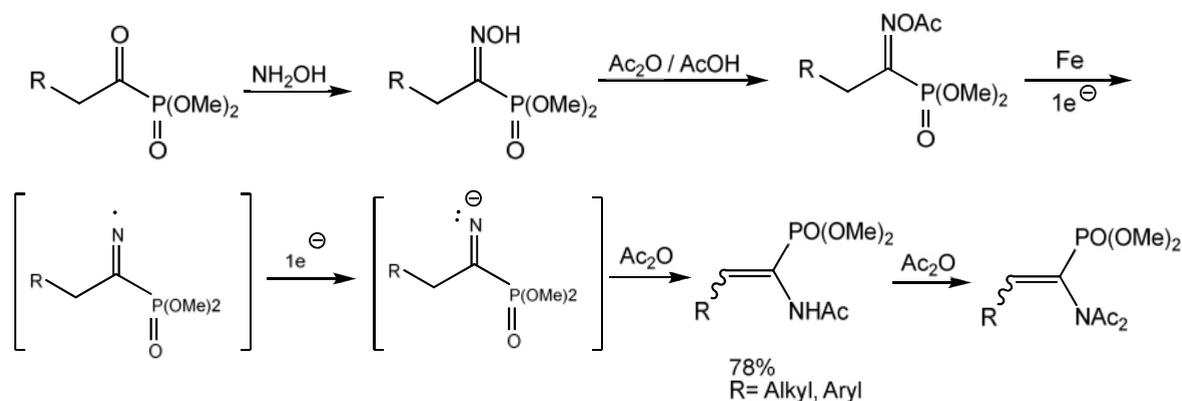


Schéma 101

### 3. 2. 3. Préparation des hydrazones -phosphonylées N-fluoroalkylées

L'action des hydrazines fluoroalkylées sur les -cétophosphonates conduit aux hydrazones -phosphonylées N-fluoroalkylées (Schéma 102), qui présentent un intérêt dans la synthèse des phosphopyrazoles. [110]. 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.

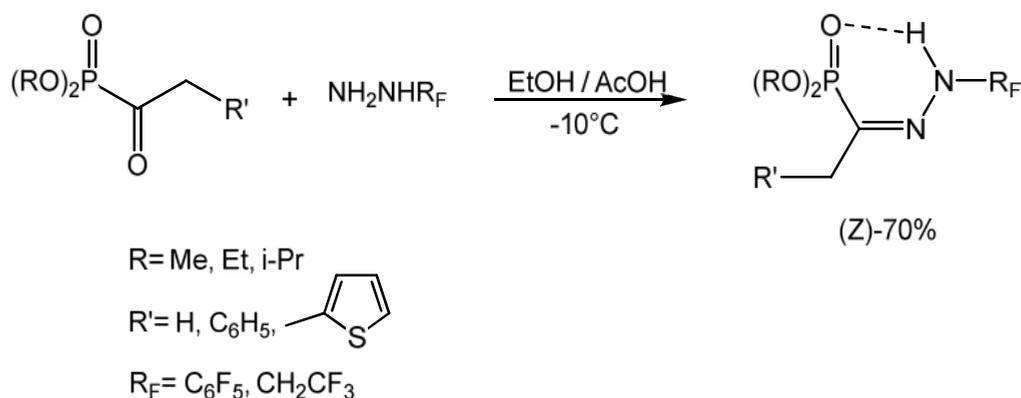


Schéma 102

### 3. 2. 4. Préparation de cyclopentanones

La cyclisation radicalaire des acylphosphonates en présence d'hexaméthyliditin dans le benzène forment les cyclopentanones isolées avec un rendement de 91%, sans formation du produit de réduction [111]. La facilité de cette -fragmentation dépend généralement de la nature de la liaison formée et la longueur de la liaison cassée. Plus la liaison formée est forte, plus la fragmentation- serait facile (Schéma 103).

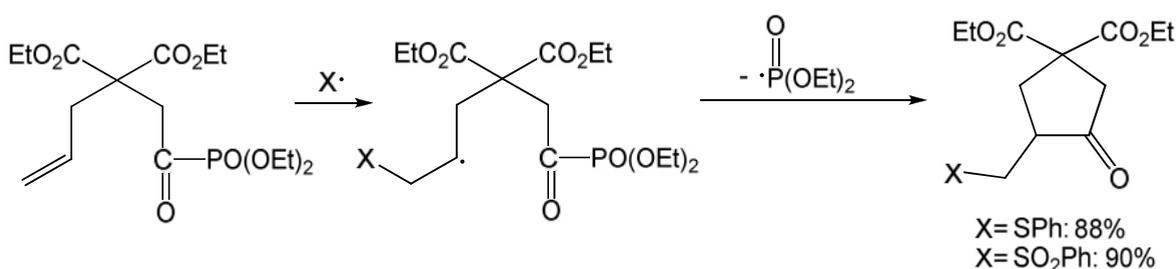


Schéma 103

### 3. 2. 5. Couplage avec les aldéhydes et les cétones

Le couplage des aldéhydes et des cétones avec les acylphosphonates se fait en présence des lanthanides comme le samarium ou le SmI<sub>2</sub> selon une méthode indirecte [112]. Elle est constituée de trois étapes différentes comme indiqué dans le schéma 104 : i) réaction des

acylphosphonates avec des aldéhydes pour former des acyloxyphosphonates, ii) élimination réductrice des acides carboxylique, suivie de condensation avec des cétones, et iii) oléfination de Horner-Emmons.

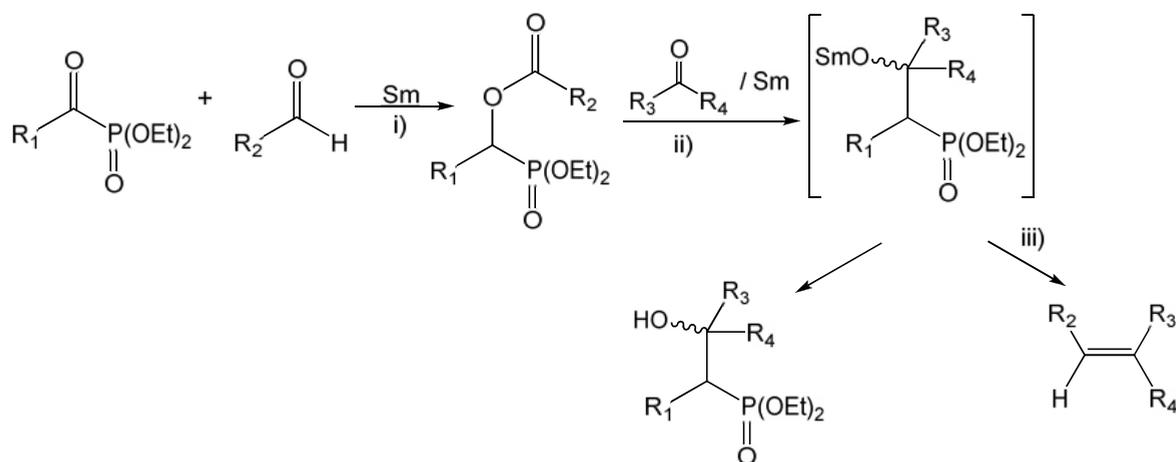


Schéma 104

Les acyloxyphosphonates formés subissent une élimination réductrice en présence de  $\text{SmI}_2$  pour donner les  $\alpha$ -hydroxyphosphonates diéthyliques correspondants avec des rendements raisonnables (40-64%). Les  $\alpha$ -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  $\text{SmI}_2$  dans des solvants polaires, ont échoué même à des températures élevées.

Cette étude révèle, que les deux premières réactions fonctionnent bien et produisent les  $\alpha$ -hydroxyphosphonates avec de bons rendements (Schéma 105).

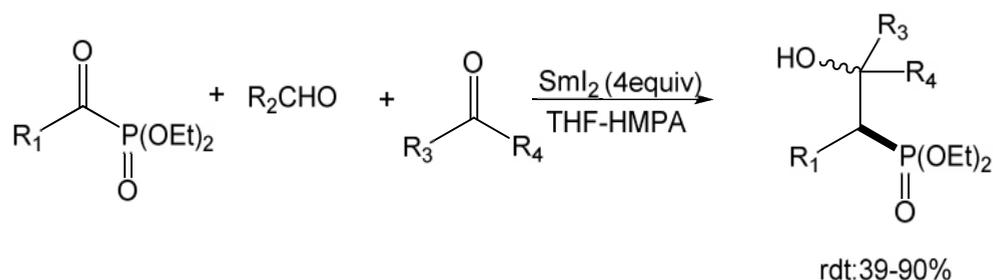
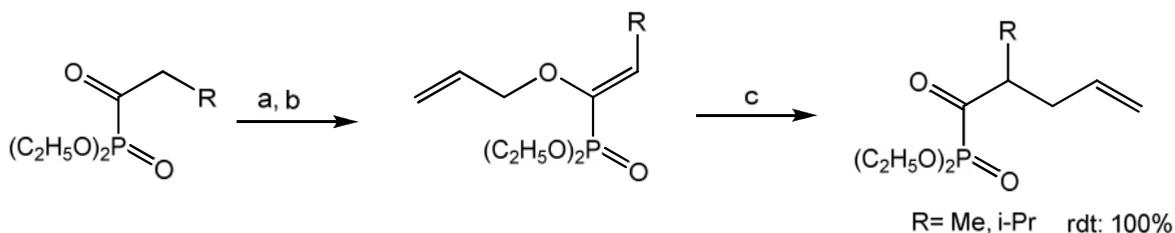


Schéma 105

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

### 3. 2. 6. Réarrangement [3,3] sigmatropique

L'alkylation des  $\alpha$ -cétophosphonates en  $\beta$  de la fonction carbonyle, est possible grâce à un processus en deux étapes qui commence par une O-alkylation et se termine par un réarrangement [3,3] sigmatropique. La première étape est stéréospécifique et conduit exclusivement à l'isomère anti [113,114] (Schéma 106).



a: KHMDS, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 3h; b: Bromure d'allyle,  $25^{\circ}\text{C}$ , 15h; c: Toluène, reflux, 4h

Schéma 106

### 3. 2. 7. Synthèse de dérivés 1,1-difluorés

La conversion des 1-oxoarylphosphonates par le trifluorure de (diéthylamino)sulfur (DAST) conduit au 1,1-difluoroarylphosphonates avec de bons rendements (Schéma 107). 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)benzoyl [115].

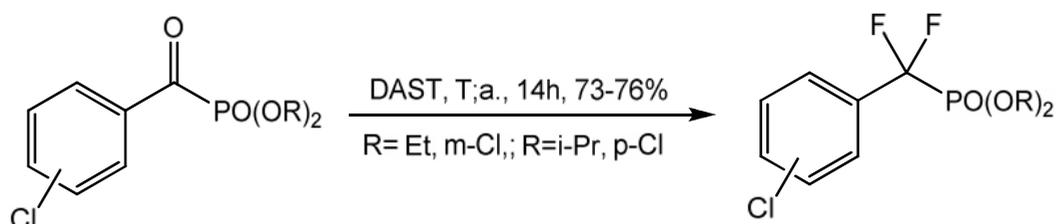


Schéma 107

### 3. 2. 8. Synthèse des acides carboxyliques $\alpha$ -chlorés

Les acides carboxyliques  $\alpha$ -chlorés ont fait l'objet de plusieurs études, en raison de leur importance dans plusieurs domaines, en particulier en agrochimie. La chloration des  $\alpha$ -acylphosphonates [116] 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 (Schéma 108).

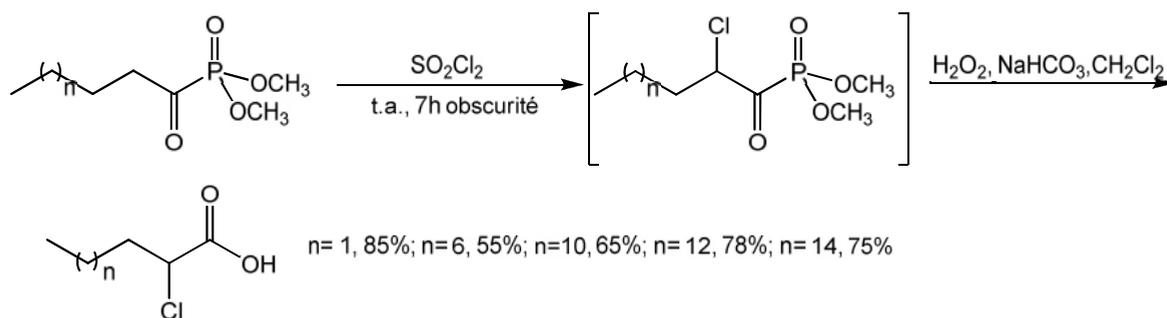


Schéma 108

### 3. 2. 9. Synthèse des carbocycles insaturés substitués par un groupement phosphoré

Les  $\alpha$ -acyl phosphonates  $\beta$ -insaturés peuvent être utilisés comme précurseurs pour la synthèse de carbocycles insaturés de petite taille. Dans la séquence décrite par le Schéma 109, 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 [117]. Ces derniers pourront être des diénophiles intéressants dans des réactions de Diels-Alder.

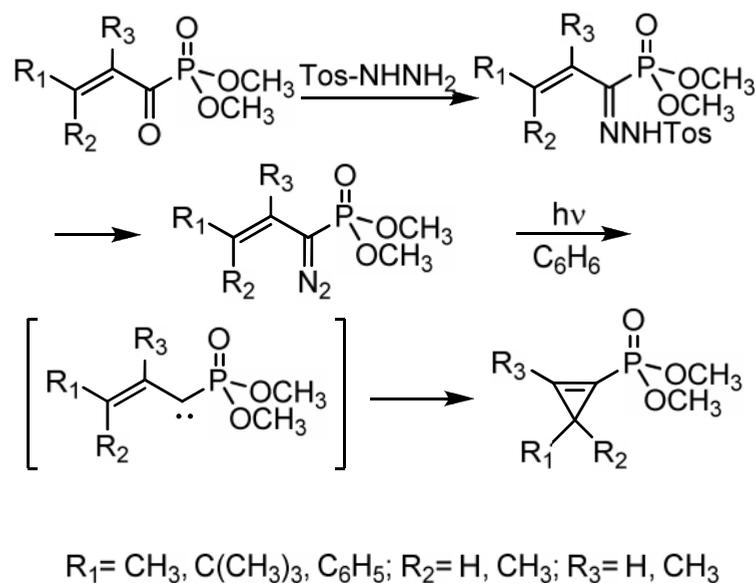


Schéma 109

### 3. 2. 10. Préparation des acides phosphoniques monoesters $\alpha$ -insaturés

Les  $\alpha$ -cétophosphonates sont aussi utilisés comme précurseurs pour la synthèse des acides phosphoniques monoesters  $\alpha$ -insaturés [118]. Ils sont obtenus par action du diméthyl benzoyl-phosphonate 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 110).

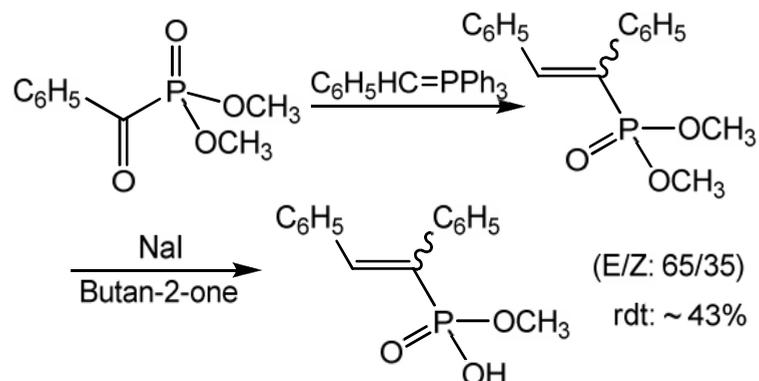


Schéma 110

### 3. 2. 11. 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  $\alpha$ -hydroxy-phosphonates substitués. Comme la synthèse des  $\alpha$ -hydroxyphosphonates tertiaires est peu connue, l'addition d'un allylindium sur des acylphosphonates en présence d'acide acétique [119] a été développée avec succès (Schéma 111).

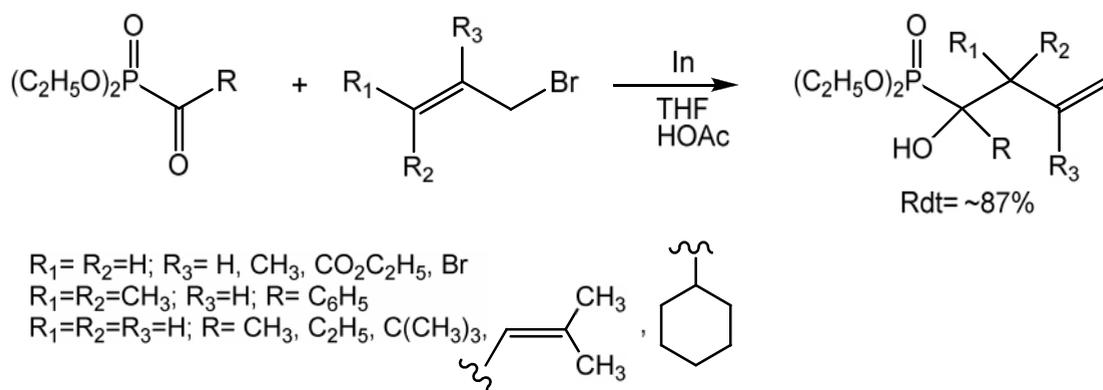
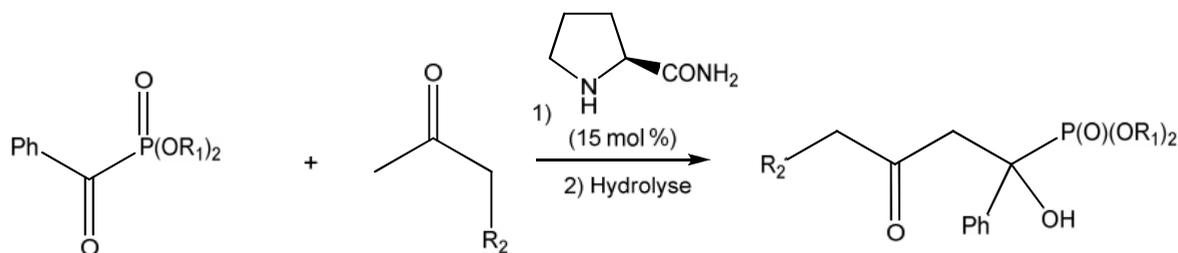


Schéma 111

### 3. 2. 12. Synthèse énantiosélective des $\alpha$ -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' $\alpha$ -hydroxyphosphonates optiquement actifs [120]. En raison de la réactivité des  $\alpha$ -cétophosphonates envers les attaques nucléophiles et de l'élimination du groupe

phosphonate, ils peuvent être considérés comme équivalents synthétiques des chlorures d'acide. (Schéma 112).



R<sub>2</sub>= Me, R<sub>1</sub>=Me, 87%, 59%ee; Et, 83%, 69%ee i-Pr, 62%, 74%ee; R<sub>2</sub>=OMe, R<sub>1</sub>=i-Pr, 93%, 85%ee

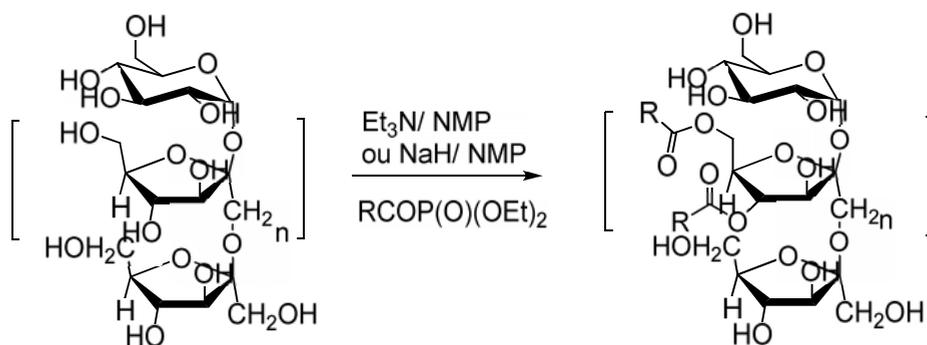
Schéma 112

### 3. 2. 13. Estérification de l'Inuline

L'inuline, polysaccharide extrait de la chicorée, possède une structure non ramifiée de polyfructose qui, une fois greffée avec des chaînes acyles hydrophobes, peut agir en tant que stabilisant. Des propriétés tensioactives très intéressantes sont attribuées aux dérivés d'inuline carbonylés, qui ont montré d'excellentes stabilités d'émulsion même dans des concentrations élevées en électrolyte.

Les différentes méthodes d'estérification utilisées ne sont pas appropriées pour le développement de processus industriellement faisable, dû à la faible réactivité des esters.

Les phosphonates d'acyle montrent un caractère ambivalent dans leur comportement vis-à-vis des nucléophiles, puisqu'ils peuvent agir en tant que cétones vers ces nucléophiles tels que l'hydroxylamine, et les amines. Cependant, envers la plupart des nucléophiles, ils agissent en tant que dérivés d'acides carboxyliques activés, avec le groupe phosphoryle agissant comme groupe partant. Pour l'estérification de l'inuline, cette propriété acylante est exploitée [121] (Schéma 113).



R= C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>, C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>, C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>

Schéma 113

### 3. 2. 14. Préparation d'analogues phosphorylé de proline

Une préparation à grande échelle de l'analogue racémique de la proline phosphorylée [83] 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 114).

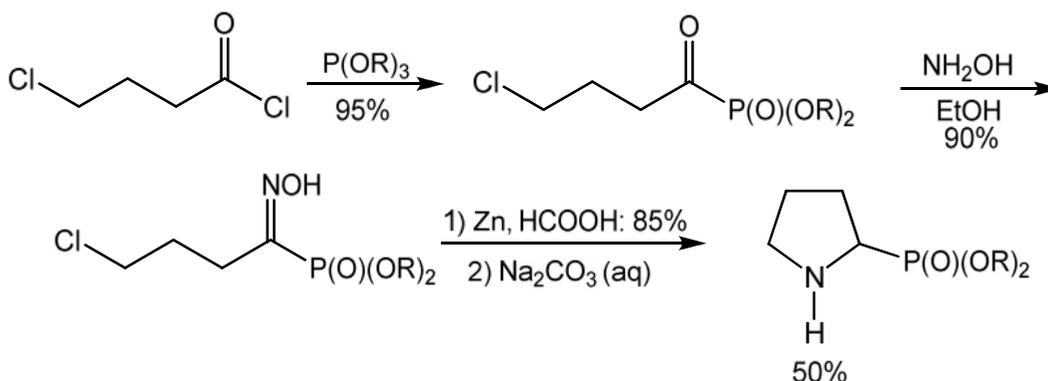


Schéma 114

### 3. 2. 15. Préparation des anions d'acyle

Les acylphosphonates sont des précurseurs efficaces d'anion acyle, générés par l'action des ions cyanure [122], via un réarrangement phosphonate-phosphate. Ces intermédiaires réagissent aisément avec les aldéhydes pour fournir des produits benzoinés croisés. De cette façon, il est possible de synthétiser une variété de benzoinés portant des substituants (R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>) aromatique-aromatique, aromatique-aliphatique, et aliphatique-aromatique (Schéma 115).

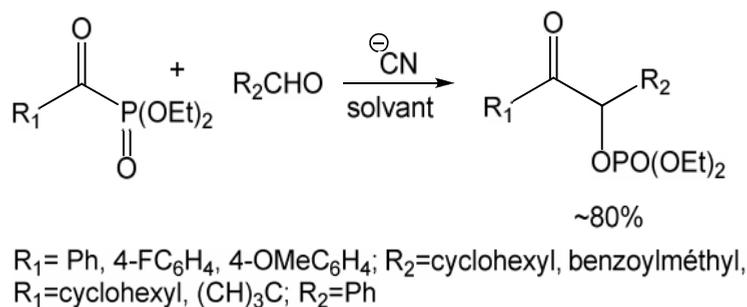


Schéma 115

Cette nature carbanionique des intermédiaires générés par le réarrangement phosphonate-phosphate est exploitée pour la cyanosilylation de divers alkyl- et arylphosphonates [123]. La réaction a lieu dans des conditions modérées en termes de température et temps de

réaction et fonctionne sans catalyseur. L'hydrolyse acide des triméthylsilyloxycyano-phosphonates mène aux -hydroxy- -cyanophosphonates avec des rendements élevés (Schéma 116).

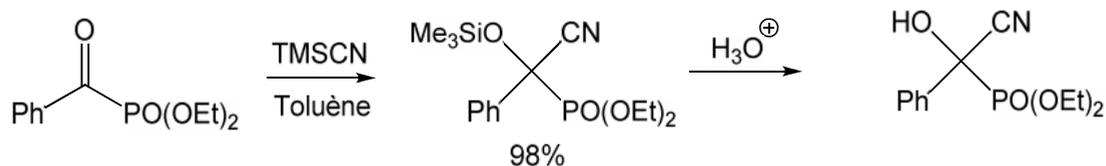


Schéma 116

La protonation des équivalents d'anions acyle [124] 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 -hydroxy -amino acides et diols.

La trifluorométhylation par l'agent  $\text{CF}_3\text{TMS}$  constitue [125] une extension générale à cette étude. Les phosphonates d'acyle réagissent facilement avec le  $\text{CF}_3\text{TMS}$  en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans le DMF à température ambiante, pour donner le 1-alkyl-2,2,2-trifluoro-1-triméthylsilyloxyéthylphosphonate avec 70-90% de rendement. L'emploi des benzoylphosphonates comme produits de départ conduit avec de bons rendements aux 1-aryldifluoroéthényl phosphates (87-97%) (Schéma 117).

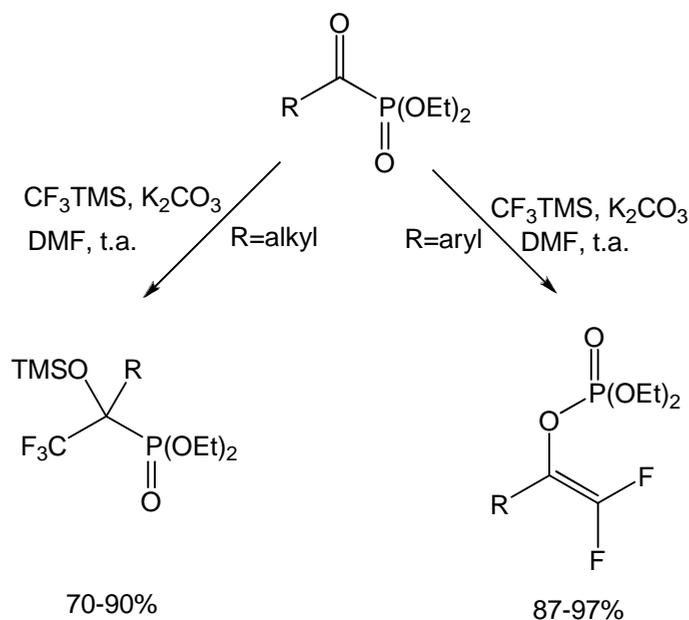


Schéma 117

### 3. 2. 16. Accès aux bis-phosphonates

Les applications des  $\alpha$ -cétophosphonates s'étendent aussi à la préparation des bis-phosphonates chimiquement et enzymatiquement stables et qui sont généralement employés dans le traitement des diverses maladies montrant un métabolisme anormal de calcium, comme par exemple les dérivés du 1-hydroxyméthylène-1,1-bis-phosphonates (HMBP). De nouvelles méthodes de synthèse de ces monométhylesters sont décrites dans la littérature [126,127], à partir d'un  $\alpha$ -cétophosphonate silylé, comme le montre le schéma 118.

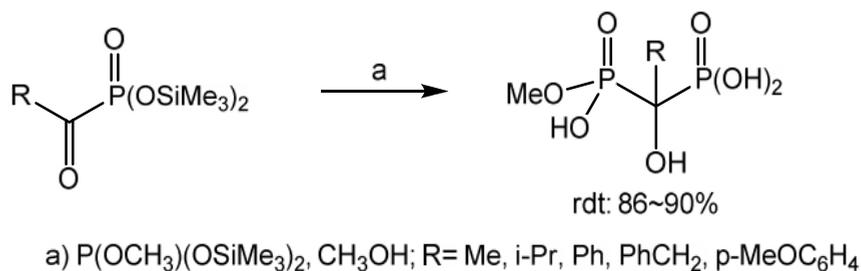


Schéma 118

Les  $\alpha$ -cétophosphonates sont obtenus à partir de différents chlorures d'acide aliphatiques ou aromatiques. Néanmoins afin d'éviter la formation d'énol, une méthode alternative employant le tris (triméthylsilyl) phosphite a dû être considérée comme dans le cas du chlorure de phénylacétyle par exemple.

### 3. 2. 17. Accès aux imines $\alpha, \beta$ -insaturés

Les  $\alpha$ -cétophosphonates  $\alpha, \beta$ -insaturés peuvent être engagés pour la synthèse efficace des imines  $\alpha, \beta$ -insaturées via une réaction d'aza-Wittig [128] (Schéma 119). La réduction sélective-1,2 de tel azadiènes fournit les  $\alpha$ -aminophosphonates  $\alpha, \beta$ -insaturés, analogues phosphorylés des vinylglycines, qui sont hydrogénés pour conduire aux  $\alpha$ -aminophosphonates saturés.

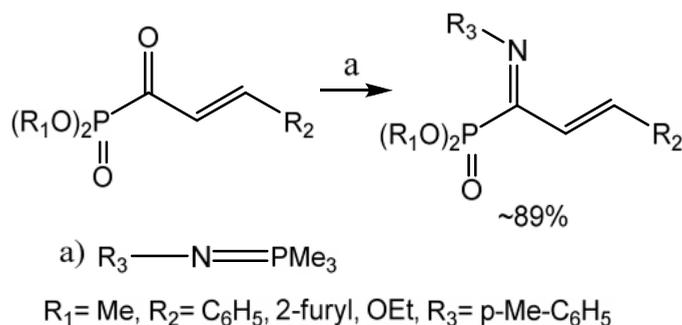


Schéma 119

### 3. 2. 18. Cycloadditions

La réaction d'hétéro Diels-Alder à demande électronique inverse des alcènes riches en électrons avec les dérivés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés tels que les acylphosphonates, catalysée par les complexes bis(oxazoline)Cu(II) (Schéma 120) est une méthode élégante pour la préparation des dihydropyrans énantiomériquement enrichis [27].

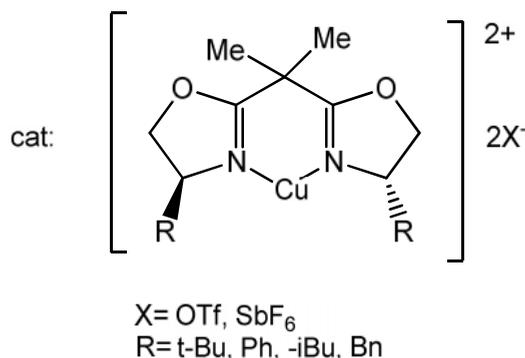


Schéma 120

Après l'évaluation systématique de l'effet du catalyseur, il semblerait que ce dernier active les acylphosphonates par complexation entre les groupements C=O et P=O vicinaux et les rend, par conséquent, susceptibles de subir facilement des réactions de cycloadditions avec des alcènes riches en électrons (Schéma 121).

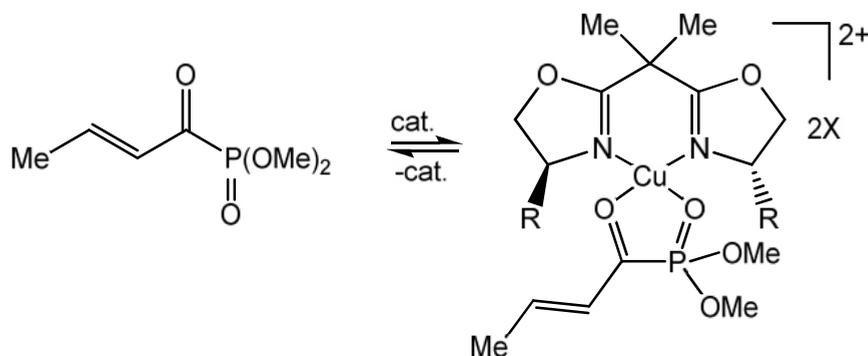


Schéma 121

Un certain nombre de phosphonates d'acyle  $\alpha,\beta$ -insaturés ont été utilisés avec succès comme hétérodiènes. Une large gamme de substrats testés en particulier, ceux substitués par des groupements phényl-, isopropyl-, et éthoxy, ont été mis en réaction avec l'éthylvinyléther conduisant aux dihydropyrans avec des rendements élevés (85%) via des réactions diastéréo-(de>99/1) et énantiosélective (92%). La réaction du diméthyl-

crotonylphosphonate avec une variété d'éthers d'énols incluant le dihydrofuranne et le dihydropyrane conduit aux cycloadduits mono- et bicycliques, avec respectivement, de bon à d'excellents rapports endo/exo (>99/1) et des énantiosélectivités élevés (95%) pour chaque isomère (Schéma 122). Ces cycloadduits et leurs dérivés tetrahydropyranes sont des sous-unités structurales répandues dans de nombreux produits naturels.

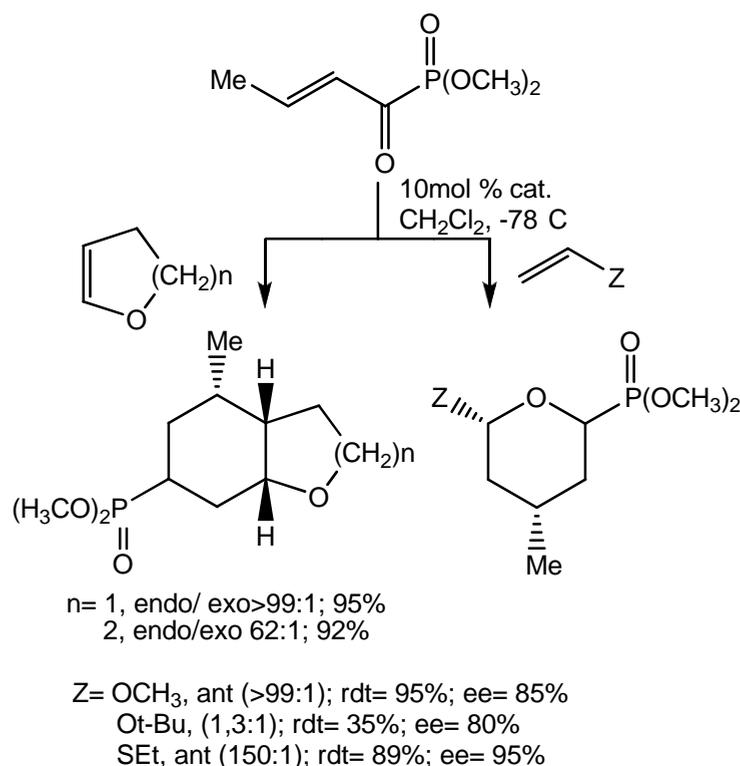


Schéma 122

L'examen d'une série d'acides de Lewis ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ , et  $\text{SnCl}_4$ ), en utilisant le cyclopentadiène, cyclohexadiène, dihydrofuranne et dihydropyrane, comme diènes, constitue un autre exemple de cycloaddition à demande inverse d'électrons qui utilise les  $\alpha$ -cétophosponates  $\alpha$ , -insaturés [129]. Les produits hétéro Diels-Alder sont obtenus avec de bons rendements et une sélectivité endo très élevée (il semblerait que la taille du groupe phosphonate possède une influence sur le rapport des produits formés).

Les résultats de la réaction du diéthyl  $\alpha$ -crotonylphosphonate avec le cyclopentadiène en absence d'acide de Lewis ont été intrigants, puisqu'ils mènent à la formation des produits hétéro Diels-Alder, à côté des cycloadduits normalement prévus (Schéma 123). Le rapport des produits est fortement en faveur de cycloadduit excepté le cas où la réaction a

été faite dans l'eau comme solvant. Dans ce dernier et comparé aux solvants aprotiques non polaires, le rapport endo/exo est plus élevé pour le cycloadduit.

Les cycloadduits de Diels-Alder semblent être initialement formés avec le cyclopentadiène, pour subir un réarrangement de Claisen [3+3] en présence d'un acide de Lewis (Schéma 123).

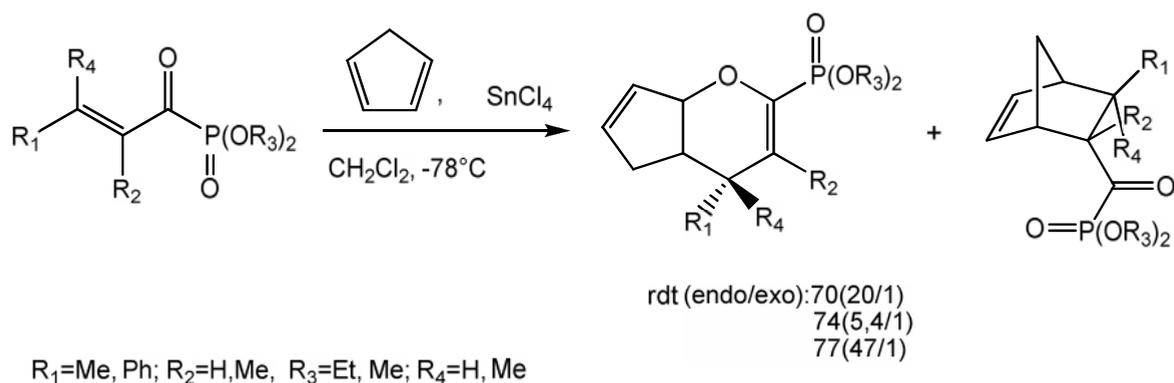


Schéma 123

### 3. 2. 19. Actions des trialkyl phosphites

La réaction des dialcyle 2-acétoxy et 2-benzyloxy-benzoylphosphonates avec les trialkylphosphites ( $R=\text{Me, Et, i-Pr}$ ) a lieu habituellement par la formation initiale des intermédiaires anioniques qui, en absence d'électrophiles, subit la coupure de la liaison C-O en  $\text{C}^-$ , pour donner des carbènes intermédiaires.

D'ailleurs, des réactions d'insertion intramoléculaires peuvent se produire et mènent à la formation de nouveaux produits de cyclisation. Lorsque le cycle benzénique est substitué par des groupements « R » capable de réagir avec le carbène intermédiaire. Le schéma réactionnel 124 représente ce processus de cyclisation. L'intermédiaire, obtenu par l'attaque du phosphite conduit au dioxaphospholane. En présence d'une deuxième molécule de phosphite, il en résulte une ouverture du cycle avec perte de triméthyl phosphate. L'intermédiaire obtenu se réarrange avec encore la perte d'une molécule de triméthylphosphate pour donner les benzofuran-3-ylphosphonates (Schéma 124).

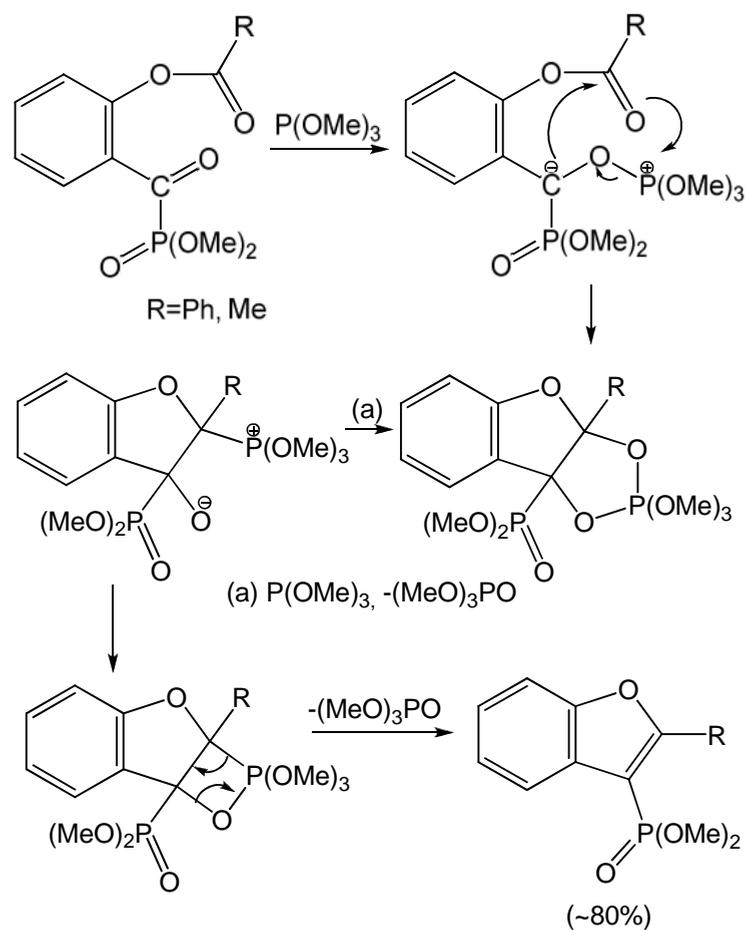


Schéma 124

En l'absence d'excès de triméthylphosphite, le dioxaphospholane initialement formé perd une molécule de phosphate triméthyle et subit alors un nouveau réarrangement (Schéma 125) pour donner les  $\alpha$ -cétophosphonates [130].

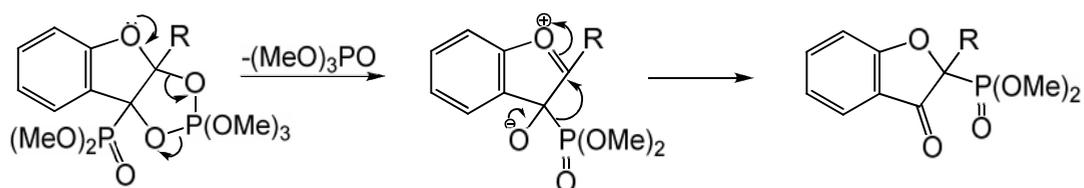


Schéma 125

### 3. 3. Réactions des autres cétophosphonates

#### 3. 3. 1. Préparation des hydroxyesters cycliques

L'action des carbanions sur des formyl- phosphonates [46], conduit après protection et cyclisation aux hydroxyesters cycliques avec des rendements globaux modestes (Schéma 126).

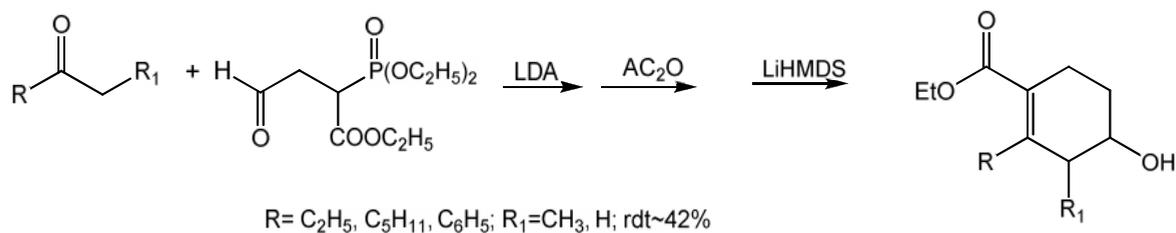


Schéma 126

### 3. 3. 2. Préparation des -Hydroxycycloalkyl- phosphonates

La catalyse par la levure de boulanger a aussi été utilisée pour réduire des systèmes cycliques tels que le (3-oxo-1-cycloalcényl) phosphonate [131] pour obtenir les dialkyl (3-hydroxy-1-alcényl) phosphonates correspondants, notamment dans le cas d'énones cycliques à six et sept chaînons où les excès énantiomériques ont été de bons (n=2) à modérés (n=3) (Schéma 127).

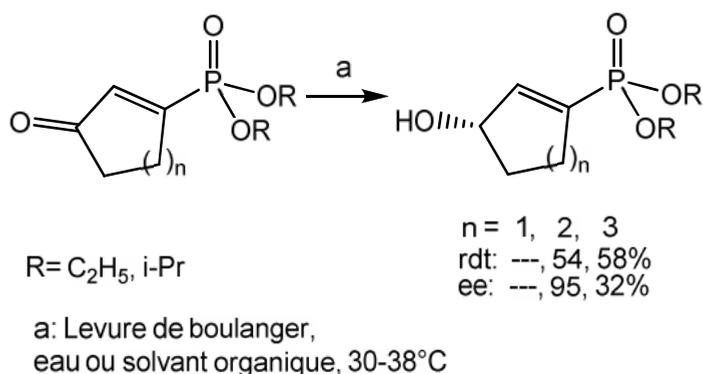


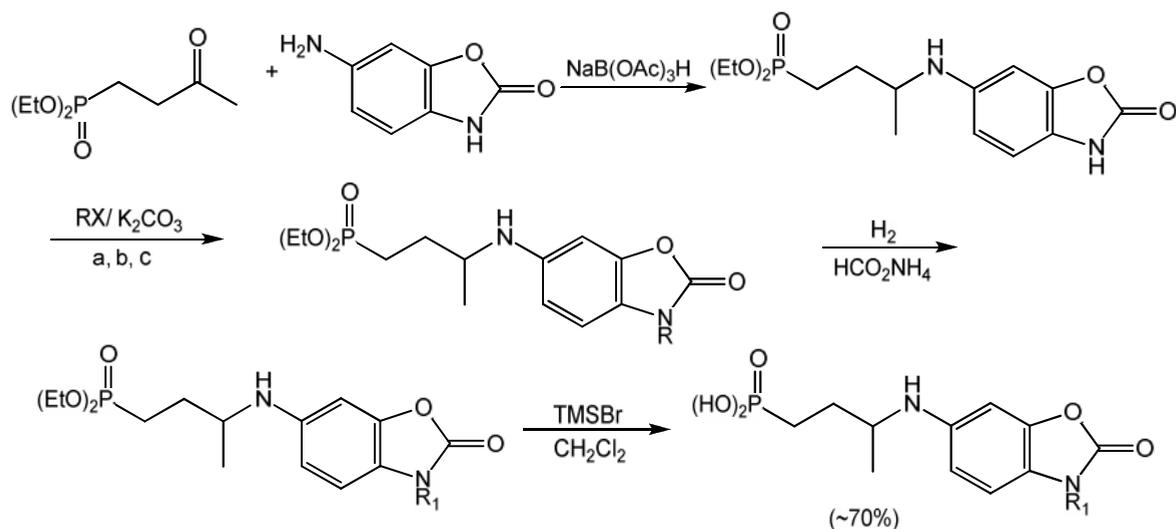
Schéma 127

Cependant, lorsqu'il s'agit des systèmes à cinq chaînons, c'est le diéthyl (3-oxocyclopentyl) phosphonate qui a été isolé avec un rendement de 45%. La modification des conditions de réduction n'a pas amélioré l'excès énantiomérique, sauf dans le cas des systèmes à six chaînons où il s'est avéré que le groupement alkyle du phosphoryl influence nettement et permet une optimisation des excès énantiomériques jusqu'à 95%.

Comme la levure du boulanger possède un grand potentiel catalytique [81,82] pour la bioconversion des diéthyl , , -oxoalkylphosphonates et afin d'éviter la décomposition du substrat, les bio-réductions ont été effectuées dans des conditions anhydres [108], employant des cellules lyophilisées immobilisées sur la célite R630.

### 3. 3. 3. Préparation des dérivés d'oxazolidinone phosphonate

La combinaison de la partie aminophosphonate avec les benzoxazolones différemment substituées donne l'accès à une grande variété de structures susceptibles de montrer des propriétés biologiques et pharmacologiques intéressantes, puisque les oxazolidinones sont une classe importante d'agents antibactériens. Pour cette synthèse, le  $\alpha$ -cétophosphonate est couplé à l'amine aromatique dérivée du 2-amino-5-nitrophénol disponible et obtenue par une séquence en trois étapes (protection, cyclisation, et réduction) pour donner le produit d'amination réductrice (Schéma 128); étape clé pour l'accès aux acides  $\alpha$ -amino-phosphoniques. Afin d'améliorer leur activité biologique, ces nouveaux dérivés d'oxazolidinone phosphonate [132] sont sujets à des transformations au niveau des deux groupements amino, ainsi qu'en position par rapport au groupe phosphonate.



a: 3,4-difluoronitrobenzène; b: 2-chloro-5-nitropyridine; c: 5-bromo-3-nitro-1,2,4-triazols

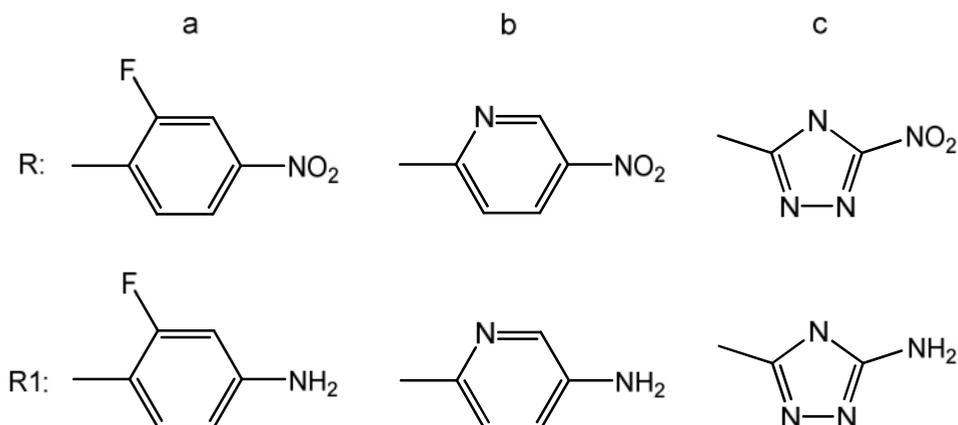


Schéma 128

### 3. 3.4. Préparation d'un phosphonate de vinyle

Pour illustrer l'utilité synthétique de la méthodologie décrite dans le (§2.3.8), les  $\alpha$ -formyl- phosphonates enrichis, sont facilement convertis en phosphonates de vinyle  $\alpha$ -substitué, sans perte d'énantiosélectivité (Schéma 129). La réduction du phosphonate de départ avec le  $\text{NaBH}_4$ , suivie de la protection de l'alcool primaire avec le groupe TBDMS<sup>19</sup> donne l'alcool protégé correspondant avec un rendement global élevé (84%). La réaction de HEW avec du formaldéhyde en solution aqueuse de NaOH à 50% conduit aux phosphonates de vinyle  $\alpha$ -substitué énantiomériquement enrichi avec un rendement élevé (81%) et avec conservation de l'excès énantiomérique (90%). Ce nouveau composé peut être impliqué dans une variété de transformations synthétiques telles que l'ozonolyse, cycloaddition, addition conjuguée, formation de méthylcétone [49].

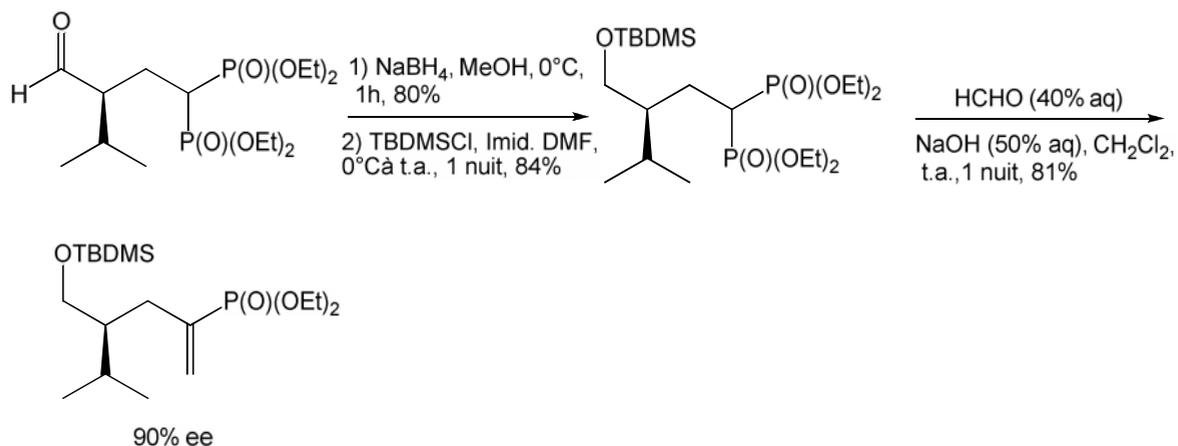


Schéma 129

<sup>19</sup> Tert-Butyldiméthylsilyl

## CHAPITRE 2

### LA SYNTHÈSE DES OXOPHOSPHONATES ET LEUR RÉDUCTION EN - HYDROXYPHOSPHONATES

#### 1. Introduction

Les  $\alpha$ -hydroxyphosphonates et les  $\beta$ ,  $\gamma$ -dihydroxyphosphonates de type **1** et **2** (schéma 130), et leurs dérivés ont attirés ces dernières années un intérêt considérable, en raison de leur activité biologique potentielle, ainsi que comme substrat aux multiples possibilités pour la synthèse des dérivés organophosphorés.



Schéma 130

Pour exemple, les dihydroxyphosphonates ont été utilisés pour la synthèse stéréosélective des  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hydroxyphosphonates **3** (schéma 131) [133,134], qui sont des précurseurs pour la préparation de la phosphatine et ces analogues.

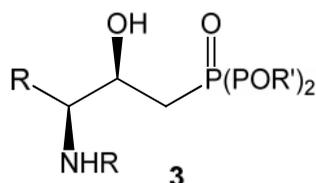
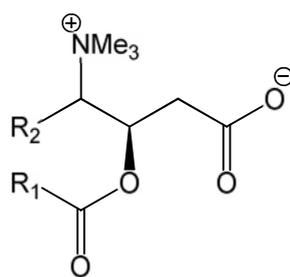


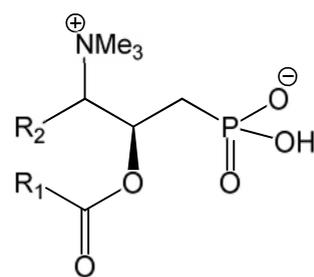
Schéma 131

Pour ces raisons, plusieurs voies de synthèse des  $\alpha$ -hydroxyalkylphosphonates ont été développées, impliquant la réduction stéréosélective des  $\alpha$ -cétophosphonates correspondants. D'un autre côté, les  $\beta$ ,  $\gamma$ -dihydroxyphosphonates chiraux, permettent l'accès aux acides phosphoniques **5**, analogues d'acyl carnitine **4** [135] (schéma 132).



4

(R)-Acylcarnitine



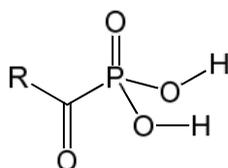
5

Acide phosphonique  
analogue de (R)-acylcarnitine

Schéma 132

En ce qui nous concerne, les molécules que nous voulons présenter, avec leur similitude avec ce qui a été déjà présenté, diffèrent par la position du groupement hydroxyle, qui sera en position  $\alpha$  au lieu de  $\beta$  et le groupement amine en position  $\gamma$  au lieu de  $\beta$ .

Ceci, nous amène par conséquent, à utiliser les  $\alpha$ -cétophosponates au lieu des  $\beta$ -cétophosponates. Les  $\alpha$ -cétophosponates, sous leur forme acide manifeste une large gamme d'activités biologiques. En premier, Kluger et coll. rapportent que les acides  $\alpha$ -cétophosponiques simples sont des inhibiteurs compétitifs de pyruvate dihydrogenase et pyruvate oxydase. Plustard, Tao and coll. montrent que les acides  $\alpha$ -cétophosponiques peptidique présentent une activité inhibitrice contre le calpain humain [136]. Les acides  $\alpha$ -cétophosponiques aliphatiques possèdent aussi une activité biologique (Schéma 133).



6

Acide  $\alpha$ -cétophosponique

Schéma 133

Comme précurseurs d'  $\alpha$ -cétophosponates, nous avons choisi les  $\alpha$ -aminoacides, qui après protection et activation, réagissent avec les trialkyl phosphites selon la réaction de Michaelis-Arbuzov. Il est connu que cette réaction marche bien, uniquement pour les chlorures d'acides les moins complexes.

Nous justifions le choix de l'utilisation des acides  $\alpha$ -aminés, d'abord parce qu'ils sont l'une des familles de composés les plus importants dans la chimie organique de synthèse.

Puisqu'on les retrouve dans le domaine de l'alimentation, l'agriculture et la médecine; et d'autre part, ils nous permettent d'introduire deux fonctionnalités en même temps. La présence des groupements, amino, hydroxyle et phosphonyl dans la même molécule, fait de ces dernières des intermédiaires riches en possibilités synthétiques.

Ce chapitre sera donc consacré au début à la protection des  $\alpha$ -aminoacides qui seront ensuite transformés en  $\alpha$ -oxophosphonates. Ces  $\alpha$ -oxophosphonates constituent pour nous les précurseurs d' $\alpha$ -hydroxyphosphonates ; qui présentent un intérêt par eux mêmes et comme intermédiaires de synthèse.

## 2. Protection des acides $\alpha$ -aminés

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. 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. Cette protection a été réalisée avec l'anhydride phtalique et les produits ont été isolés avec de bons rendements (Schéma 134).

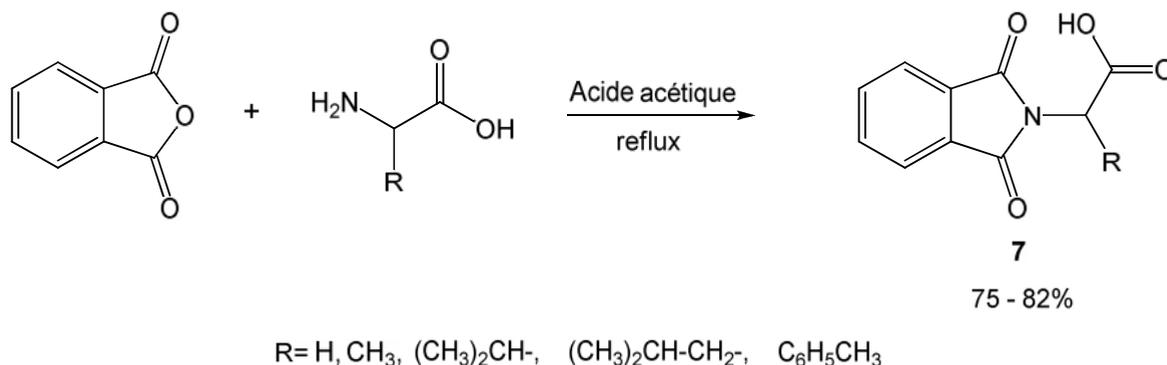


Schéma 134

## 3. Préparation des $\alpha$ -oxoalkylphosphonates

### 3.1. Réaction de Michaelis-Arbuzov

Elle constitue la méthode la plus classique, pour préparer des oxoalkylphosphonates [28-29], et consiste en général à faire réagir un trialkylphosphite sur un halogénure d'acide, ou une cétone halogénée (Schéma 135).

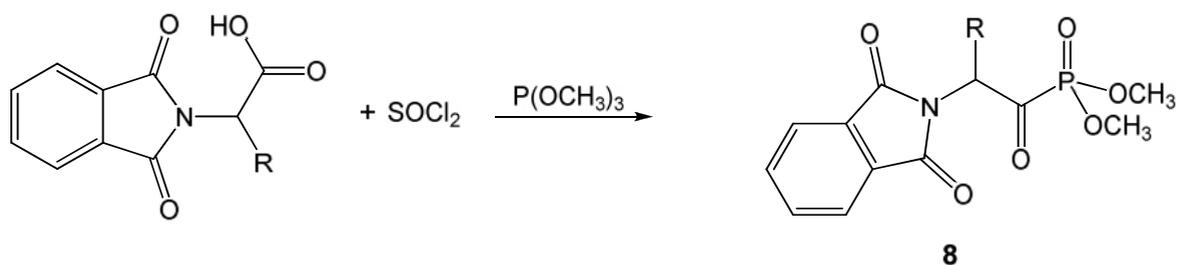
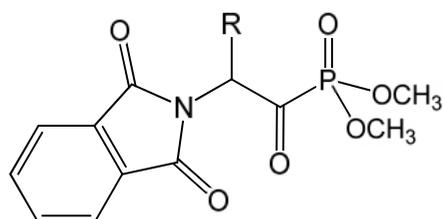


Schéma 135

Les oxophosphonates obtenus se présentent sous formes d'huiles jaunes et sont isolés avec des rendements bruts supérieurs à 95%. La purification a été réalisée par chromatographie sur 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 des produits purs se situe entre 40 et 56%. Ils ont été caractérisés par leurs spectres IR et RMN  $^1\text{H}$ .



*Formule générale du composé 8*

**TABLEAU 1**

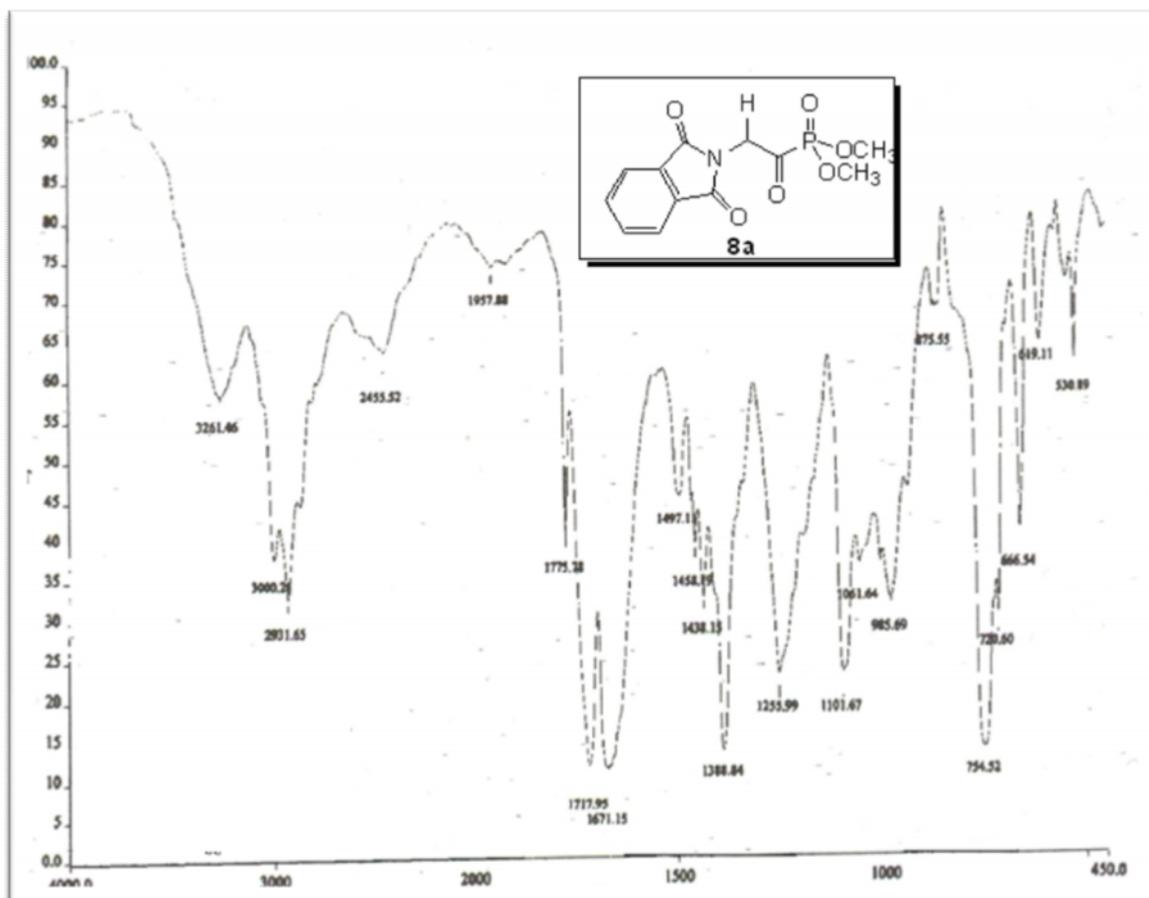
Composé	R	Rdt pur %	( $\text{cm}^{-1}$ ) C=O
<b>8a</b>	H	56	1675
<b>8b</b>	CH <sub>3</sub>	46	1679
<b>8c</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	50	1679
<b>8d</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	55	1679
<b>8e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	58	1672

D'après ce tableau, nous remarquons que les rendements en produit pur sont très modestes. Nous n'avons pas les moyens, pour analyser tous les produits isolés ; mais il semblerait que des réactions secondaires se sont produites. Une discussion sur les différents produits formés, a déjà fait l'objet dans un travail antérieur [137].

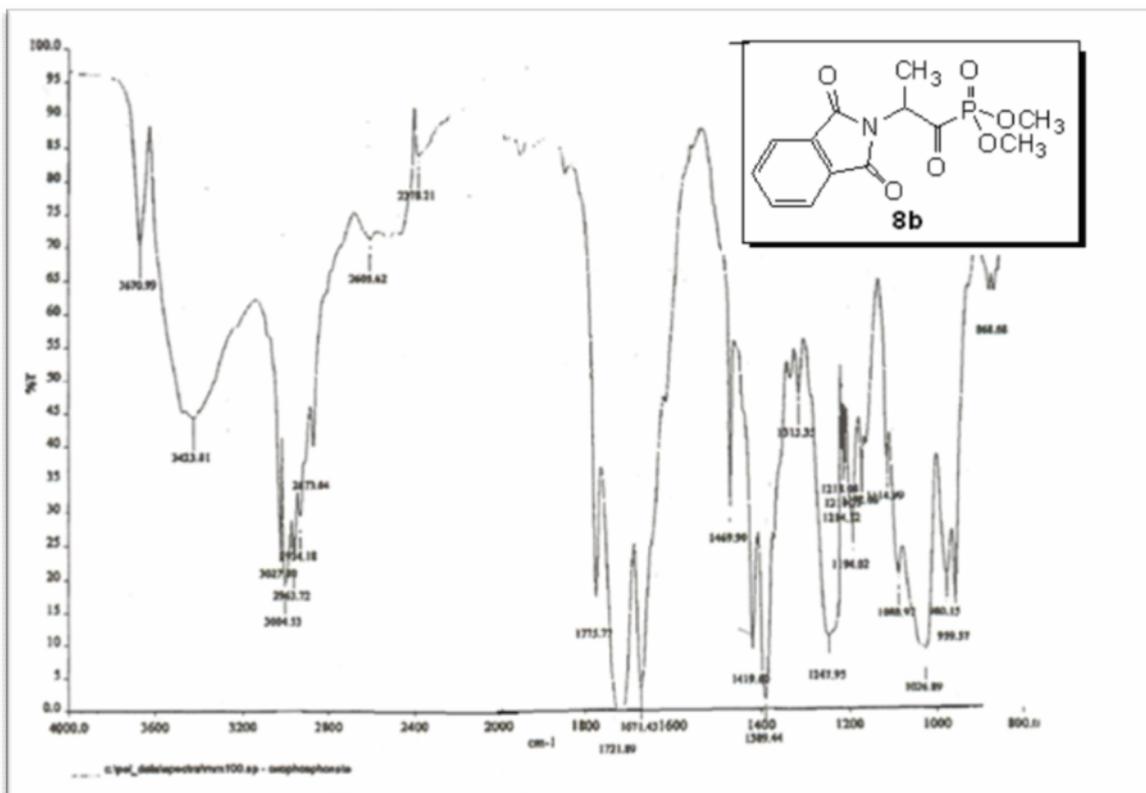
Concernant l'analyse infrarouge, nous savons qu'en générale, les -dicétones sont connues pour montrer des bandes d'absorption dans la gamme de  $1710\text{cm}^{-1}$  à  $1730\text{cm}^{-1}$  pour les groupes carbonyles, tandis que les aldéhydes aryliques montrent habituellement des bandes de  $1695\text{cm}^{-1}$  à  $1715\text{cm}^{-1}$ . Dans notre cas, en plus des bandes larges centrées vers  $3300\text{cm}^{-1}$ , la gamme des fréquences ( $1639\text{cm}^{-1}$ – $1672\text{cm}^{-1}$ ) pour l'absorption du groupe carbonyle de la série des acylphosphonates (tableau 1) suggère un changement de l'état électronique fondamental de la liaison carbone-oxygène.

Il est concevable que l'interaction d'une orbitale liante vide sur l'oxygène du phosphoryle avec l'orbitale de l'atome de carbone du groupe carbonyle pourrait se produire et pourrait avoir comme conséquence un décalage de fréquence de la vibration du carbonyle s'étendant aux longueurs d'onde les plus élevées.

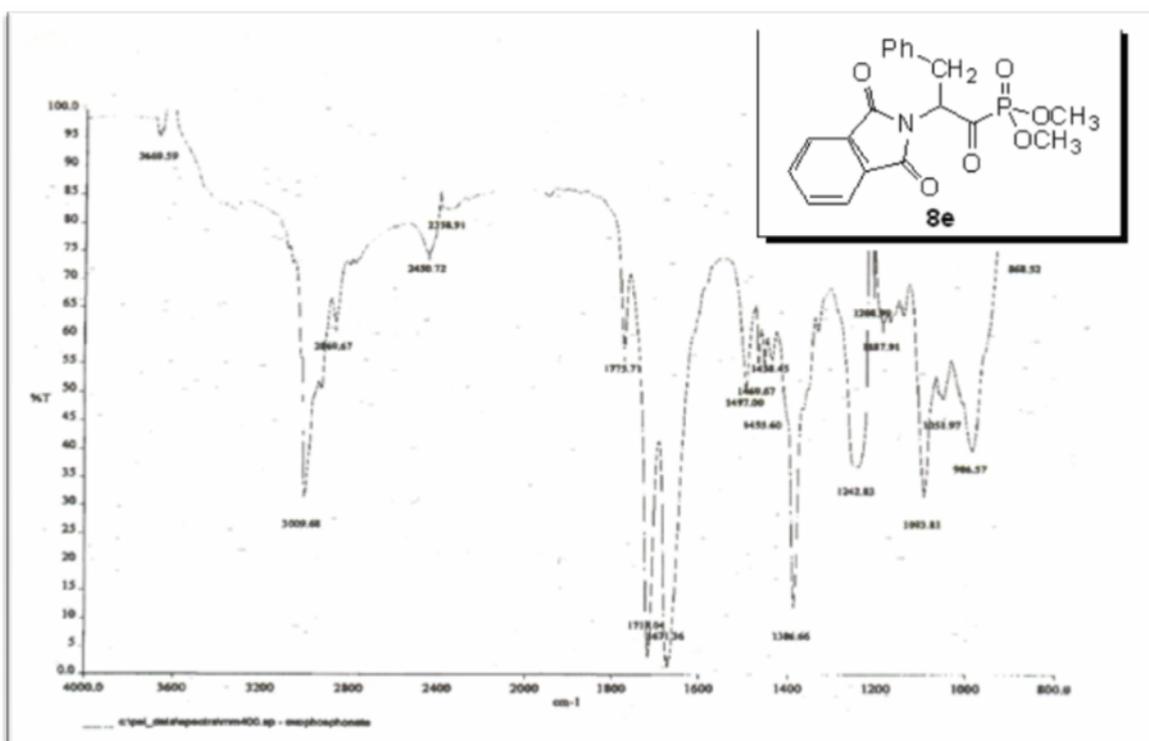
#### Spectre IR du composé 8a



Spectre IR du composé 8b



Spectre IR du composé 8e



Dans une autre étude sur les caractéristiques des  $\alpha$ -cétophosphonates et spécialement les  $\alpha$ -cétophosphonates  $\alpha$ -arylés, Kamyar Afarinkia et coll. [113,114] ont montrés que ces derniers s'énolisent facilement et se présentent sous la forme énol et dimères à l'état solide due aux liaisons hydrogène. Cette énolisation spontanée peut être expliquée en deux façons :

- Premièrement, l'énolisation résulte de la formation d'un système conjugué qui résulte à un gain thermodynamique de l'énolisation.
- Deuxièmement, l'énol peut être relativement stable grâce aux liaisons hydrogène intermoléculaires ou intramoléculaires.

Ce qui concerne l'analyse RMN du proton, le spectre du composé 8a, malgré qu'il ne soit pas très propre, montre bien la formation de l'acétophosphonate. Les signaux du groupe alkyle du phosphoryle apparaissent respectivement à 1.65ppm et 4.11ppm. Les protons non équivalents du phényle apparaissent à 7,66 et 7,83ppm. Le groupe méthyle apparaît à 2,13ppm et le proton en  $\alpha$  du carbonyle apparaît à 5,04ppm. Enfin le pic à 11,85ppm représentant l'hydrogène de la fonction OH, conforte bien les résultats de l'analyse infrarouge qui montrent bien l'existence d'un équilibre céto-énolique (Schéma 136).

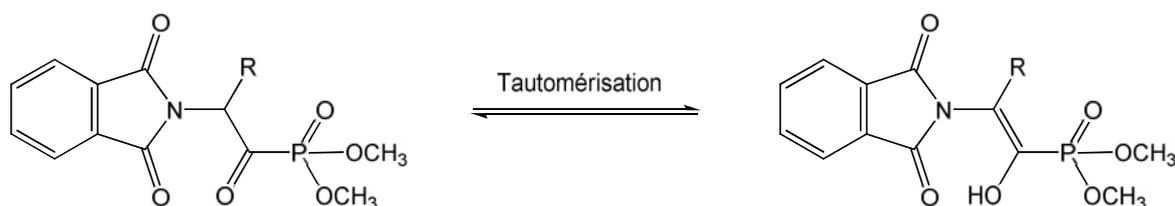


Schéma 136

Pour surmonter ce problème nous pensons qu'il faut prendre un certain nombre de points en considération :

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

### 3. 3. Préparation des $\alpha$ -hydroxyphosphonates

Disposant des  $\alpha$ -oxophosphonates **8**, nous avons envisagé ensuite de les réduire en  $\alpha$ -hydroxyphosphonates. Comme à ce stade, il n'est pas possible de tester la stéréosélectivité, nous voulons nous occuper dans un premier temps, de la facilité de la

réduction, des conditions de récupération des produits de réaction et enfin du rendement de l'opération. Afin de pouvoir par la suite, mettre au point la déprotection des composés réduits pour accéder à une nouvelle série d' -hydroxy- -aminophosphonate, initialement souhaité, en vue de la formation de phosphonates fonctionnels utiles pour la synthèse d'hétérocycles. Faute de temps ce dernier aspect ne sera pas présenté dans ce chapitre consacré uniquement à la réduction (Schéma 137).

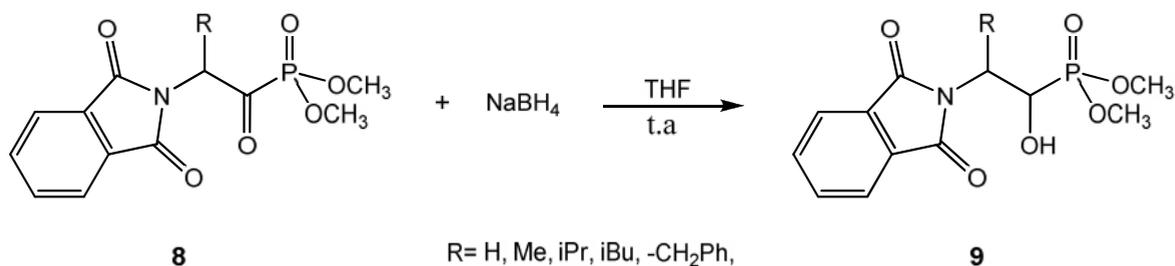


Schéma 137

De nombreuses méthodes de réduction des -oxophosphonates, ont été décrites dans la littérature. Parmi les plus courantes et les plus récentes on trouve la réduction catalytique par l'hydrogène moléculaire [107], la réduction par l'acide formique [138], par le borohydrure de sodium [40] ou encore par le cyanoborohydrure de sodium [6]. La méthode aux hydrures est économique et facile à mettre en œuvre, elle implique la protonation initiale de l'oxophosphonate suivie de l'addition de l'ion hydrure.

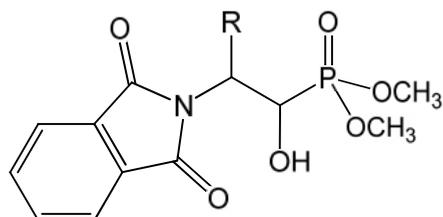
Pour notre part, nous avons retenu le système constitué de deux équivalents de  $\text{NaBH}_4$  dans le THF anhydre à température ambiante, l'agent protonant étant l'acide acétique glacial. A partir de nos essais, nous avons remarqué que :

- Une nuit d'agitation sont nécessaires pour obtenir une transformation totale.
- 2 équivalents en agent réducteur suffisent largement

Les -hydroxyphosphonates sont purifiés par chromatographie sur colonne et isolés sous forme de liquides huileux avec des rendements allant de 50% à 73%, certainement à cause de leur grande solubilité dans l'eau. En chromatographie en phase gazeuse, les temps de rétention de ces produits sont nettement faibles, qu'ils sortent en même temps que l'éluant. Pour l'analyse IR tous les spectres présentent des bandes à  $1220\text{ cm}^{-1}$  représentant la fonction (P=O), des bandes à  $1030\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$  pour les liaisons (P-O-C), les fonctions

(C=O) du groupe phtalimido absorbent à  $1680\text{ cm}^{-1}$ , et enfin, les bandes larges centrées à  $3300\text{ cm}^{-1}$  confirment la présence des fonctions OH recherchées.

Ne disposant pas de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ , quelques composés seulement ont été soumis à cette analyse. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :



*Formule générale du composé 9*

**TABLEAU 2**

Composé	R	Rdt %	( $\text{cm}^{-1}$ ) C-OH
<b>9a</b>	H	72%	3300
<b>9b</b>	CH <sub>3</sub>	50%	3279
<b>9c</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	73%	3298
<b>9d</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	56%	3284
<b>9e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	72%	3443

#### 4. Purification et caractérisation

Après la synthèse d'une série d' -hydroxyphosphonates **9**, un travail de purification et de caractérisation s'impose. Cette série comporte quatre composés. Ils sont représentés dans le tableau suivant dont la formule générale est représentée ci-dessous :

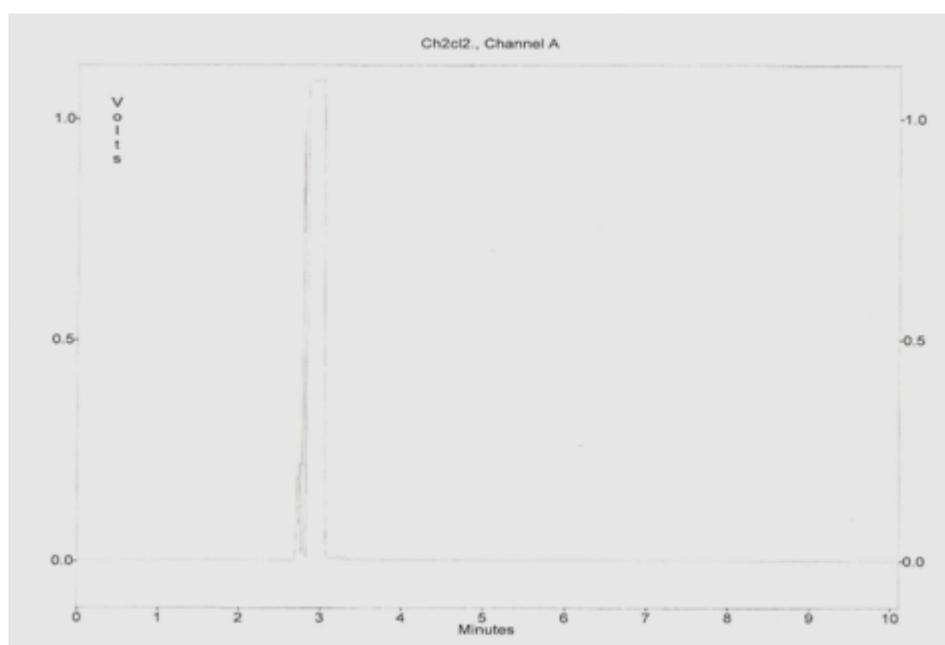
Composé 9a		Composé 9b	Composé 9c	Composé 9e
R	H	-CH <sub>3</sub>	-CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Après un travail préliminaire réalisé par la méthode chromatographique sur couche mince, nous avons déterminé les conditions qui nous ont permis de procéder à la séparation par colonne. Toutes les colonnes ont été réalisées avec du gel de silice 60 F<sub>254</sub>.

Eluant : Ether de pétrole / méthanol			
(9a)	(9b)	(9c)	(9e)
3 / 1	3 / 1	3 / 2	4 / 1
rendements			
0,64 g (80%)	1,42g 5 (70%)	2,50g (75%)	2,50g (77%)

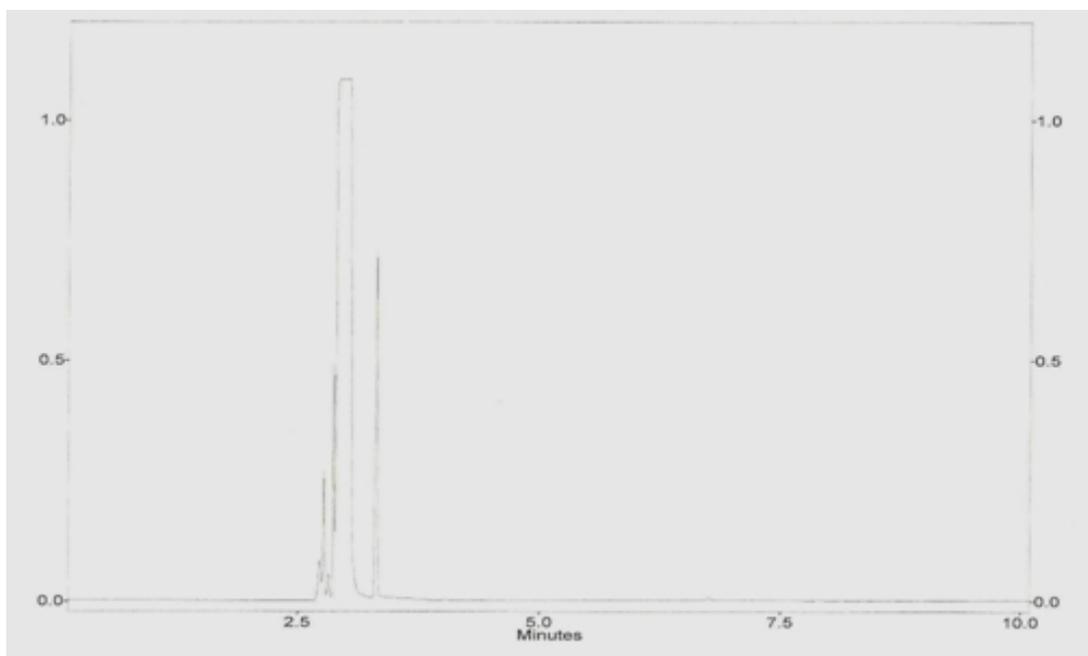
Les produits obtenus ont été soumis, à une analyse par chromatographie sur phase gazeuse, en utilisant un appareil Shimadzu GC-17A. Après dilution dans le dichlorométhane, ils ont été analysés, sur une colonne capillaire DB-35 de 35 mm de longueur et 0,25 mm de diamètre. Les autres conditions d'analyse sont : 60°C pour la température de départ, avec un gradient de 5°C /mn jusqu'à 220°C. ; Injecteur 270 ; Détecteur FID 270 ; Débit 0,7ml/mn ; Vitesse linéaire 18 cm / seconde et le mode d'injection split.

Les chromatogrammes suivant illustrent les résultats obtenus : tout d'abord le chromatogramme du dichlorométhane qui a été utilisé pour diluer nos produits.



*Chromatogramme de référence (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)*

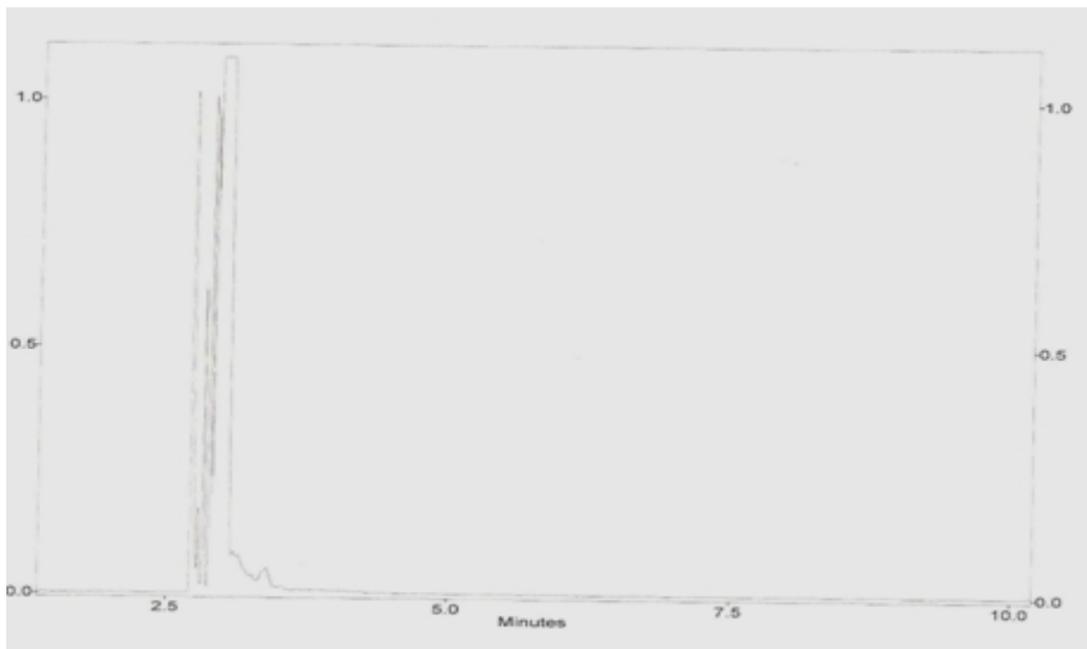
L'analyse du composé (9c) dans le dichlorométhane, révèle une très bonne pureté du produit isolé. Ceci est bien confirmé par une autre analyse dans l'acétate d'éthyle.



*Chromatogramme du produit 9c*

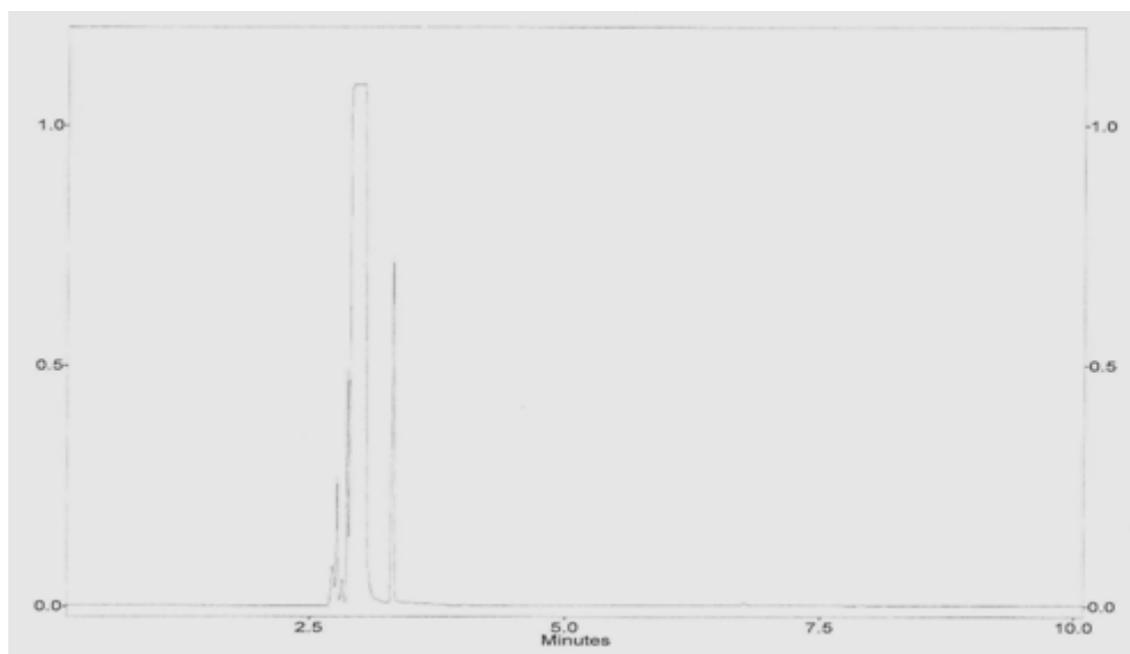
L'analyse par IR confirme bien la présence de la bande OH ( $3288\text{cm}^{-1}$ ) et donc de l'hydroxyphosphonate.

Le chromatogramme du composé (9b) montre l'existence d'autres pics, dont certains sont déjà présents dans le chromatogramme du dichlorométhane seul. Ceci montre qu'il est d'une pureté assez bonne mais moindre par rapport au composé (9c). Ces affirmations sont bien confirmées par les analyses IR. En effet le spectre IR montre bien la présence d'une bande OH ( $3288\text{cm}^{-1}$ ) et par conséquent la confirmation de la formation de l'hydroxyphosphonate. Nous concluons que même s'il est nettement meilleur par rapport au produit brut (justifié par le spectre IR), il reste néanmoins contaminé et mérite d'être purifié de nouveau.



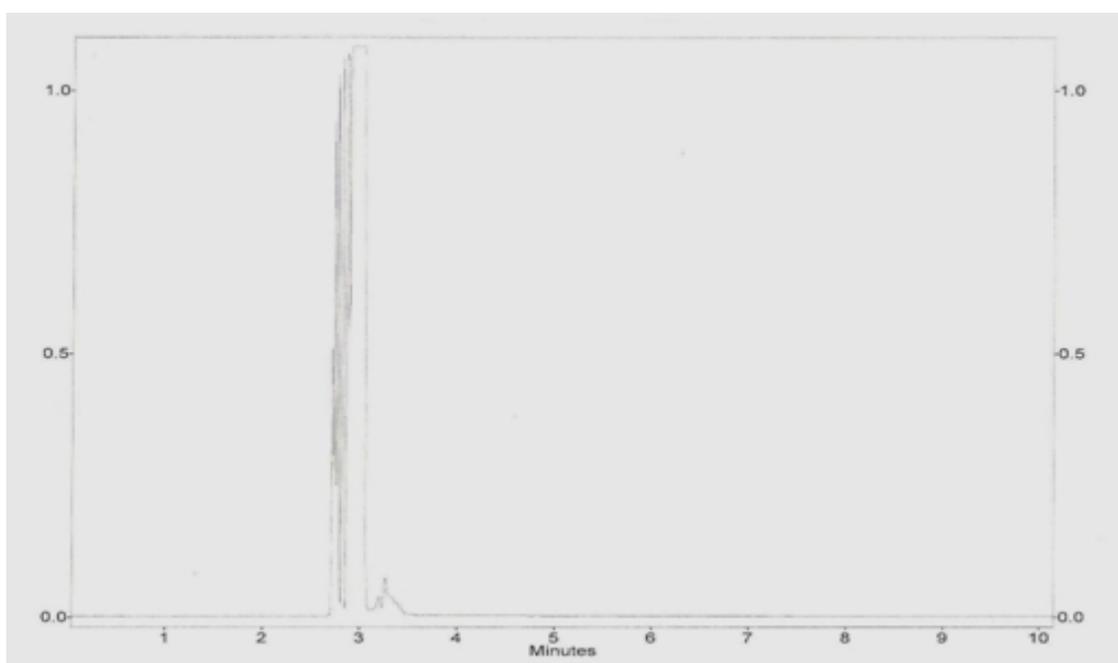
*Chromatogramme du composé 9b*

Concernant le composé (9e), l'analyse a été réalisée dans l'acétate d'éthyle et elle montre une très bonne pureté. La présence, du groupement hydroxyle, dans l'échantillon isolé, est confirmée par l'analyse IR.



*Chromatogramme du composé 9e*

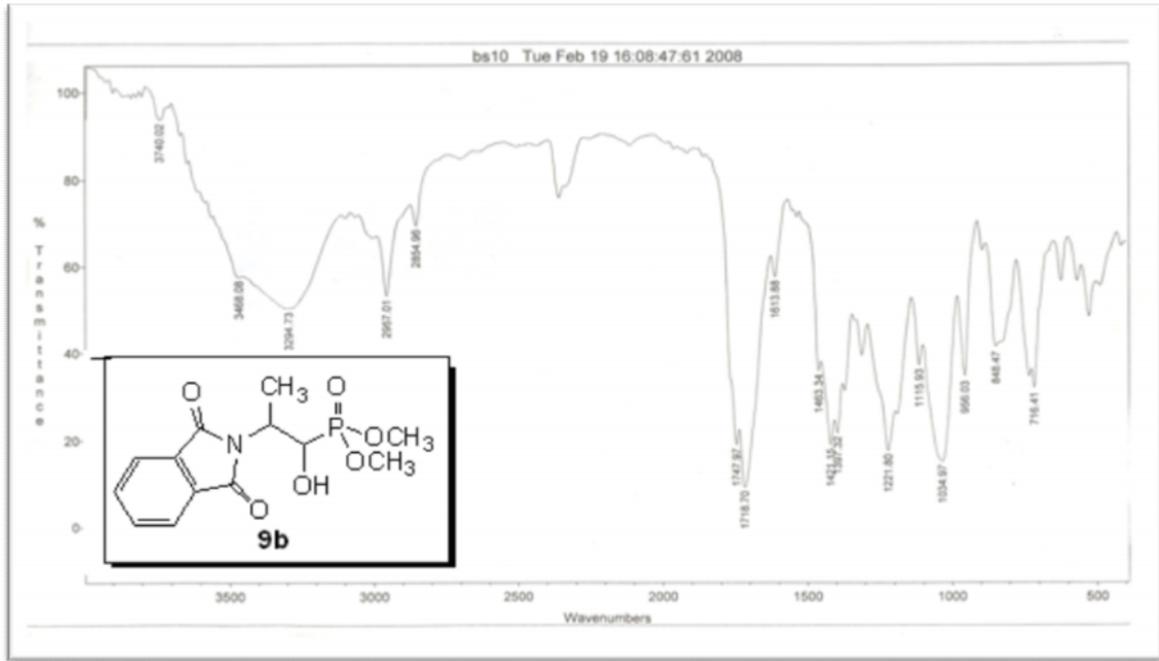
L'analyse du composé (9a) a été effectuée dans le dichlorométhane. En superposant le chromatogramme du produit avec celui du dichlorométhane, on remarque que la concentration du produit est nettement supérieure à celle du dichlorométhane. Par conséquent, par une forte dilution de l'échantillon, les pics qui apparaissent avant 3mn deviennent insignifiants. Par conséquent ce chromatogramme ne nous permet pas contrôler la pureté de ce produit. Le spectre IR est meilleur par rapport à celui du produit brut.



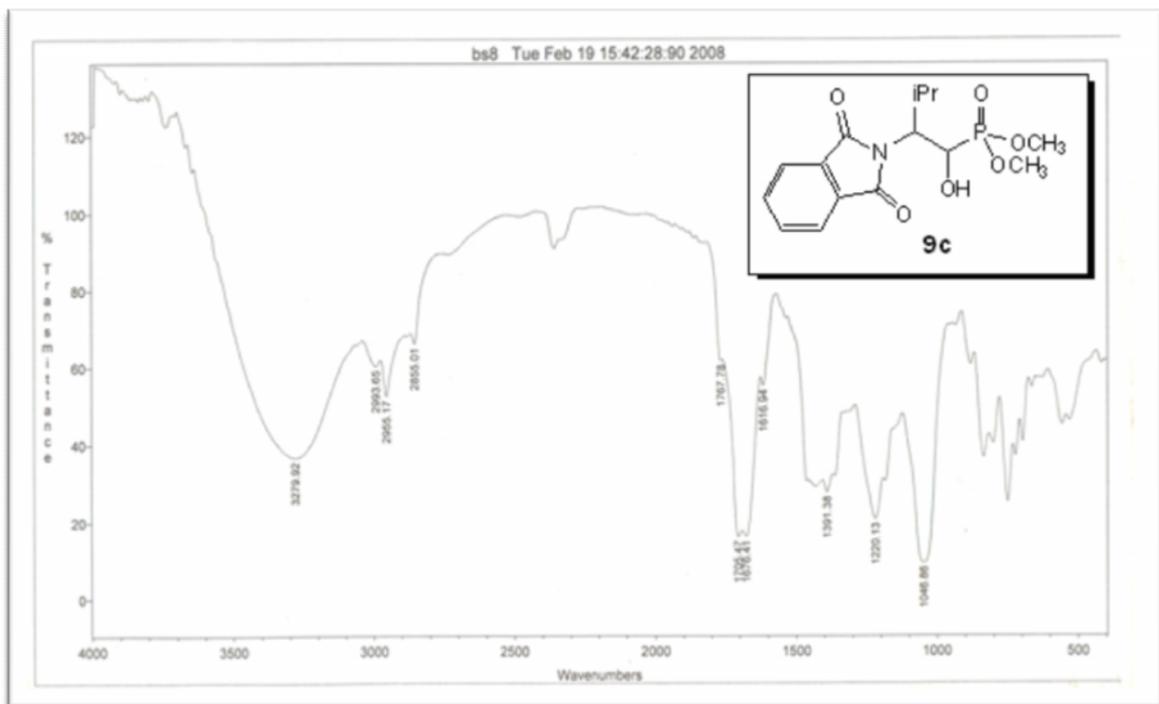
*Chromatogramme du composé 9a*

Enfin et pour compléter cette étude, nous avons réalisé des spectres IR afin de vérifier la présence de la bande OH de l'alcool, ou le cas échéant l'identité du produit récupéré par la colonne. Une série de spectre IR vient compléter les analyses réalisées par CPG.

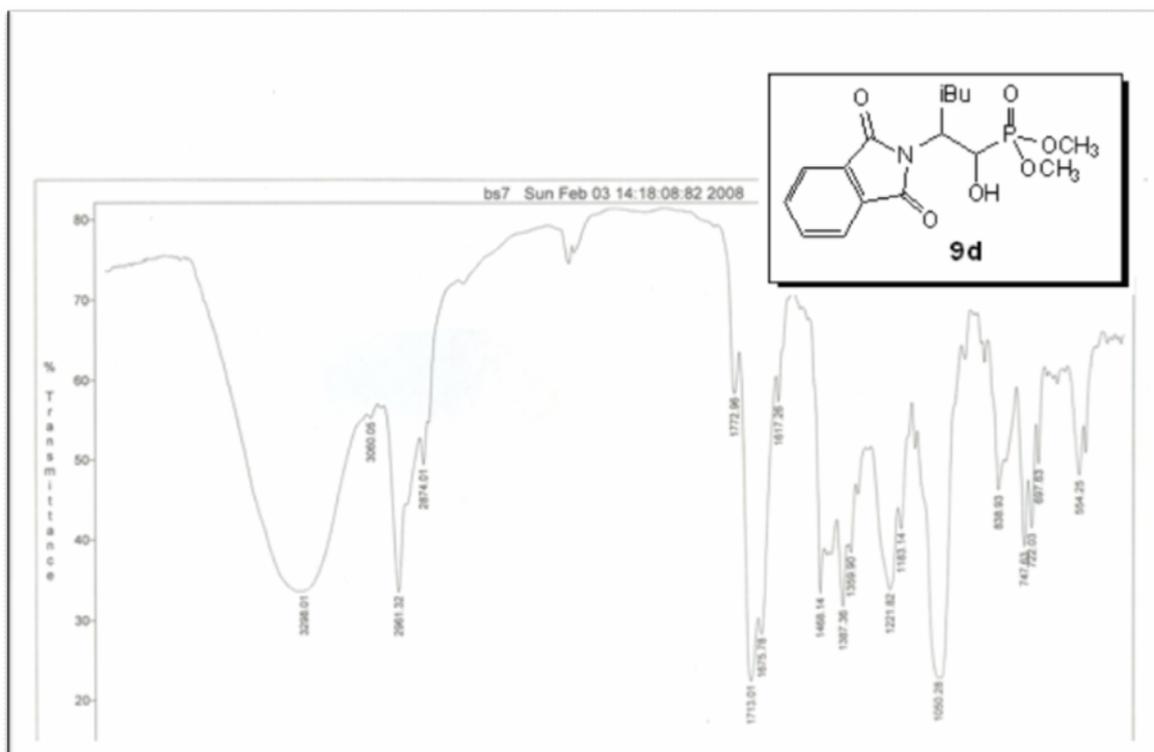
*Spectre IR de composé 9b*



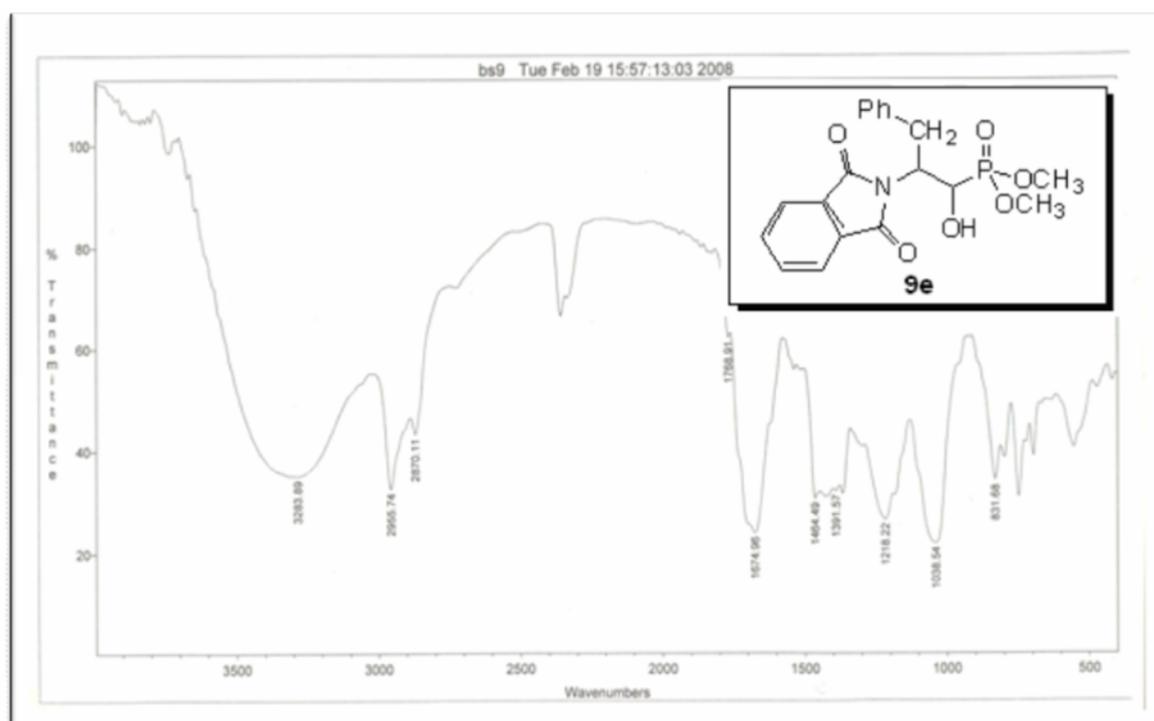
*Spectre IR de composé 9c*



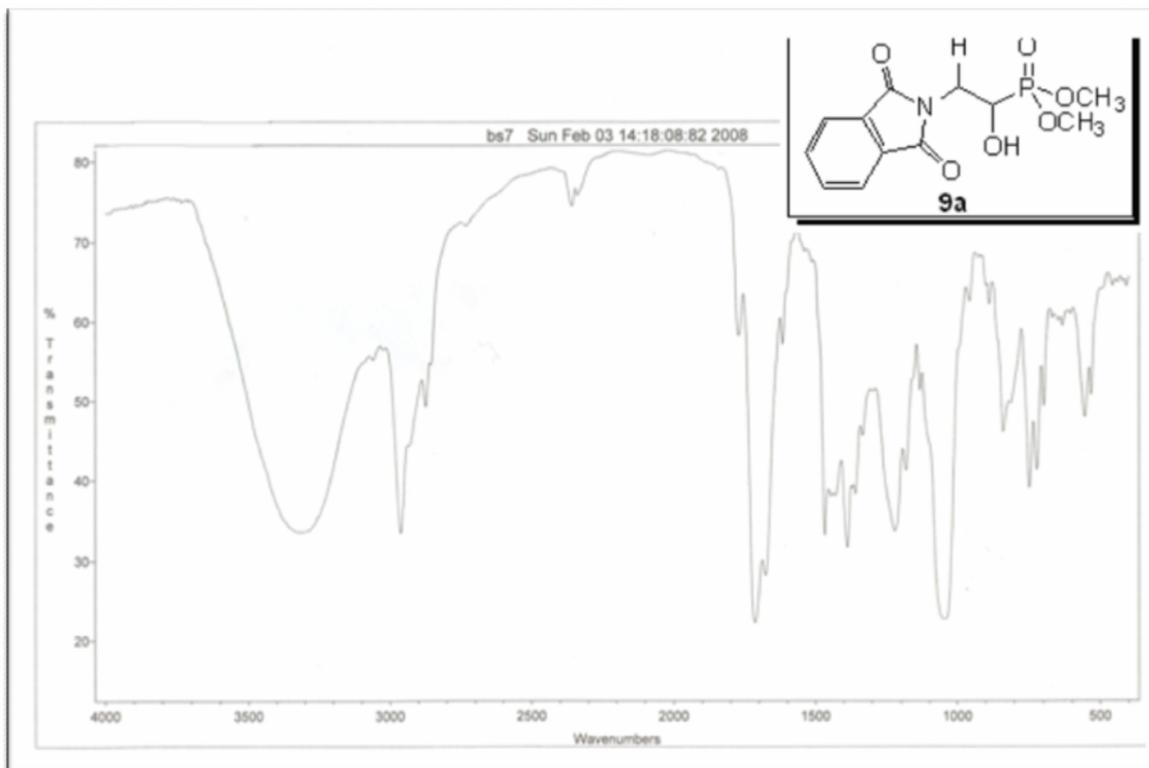
*Spectre IR du composé 9d*



*Spectre IR du composé 9e*



Spectre IR du composé 9a



Dans tous les spectres IR présentés, il apparaît une bande intense aux alentours de 3298  $\text{cm}^{-1}$ , caractéristique du groupement OH de l'alcool. Cette valeur montre bien que le OH de l'alcool est lié. Il s'agit probablement d'une liaison hydrogène intramoléculaire que nous pouvons représenter de la façon suivante (Schéma 138).

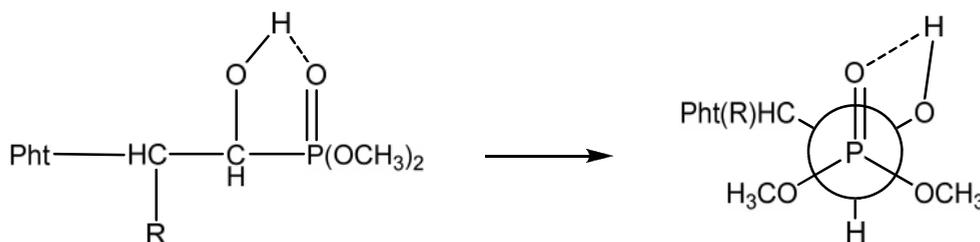
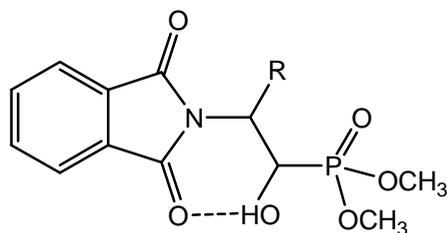


Schéma 138

Mais contrairement, à toutes nos attentes et d'après les premiers résultats, de l'étude théorique, menée par A. Rahmouni et coll<sup>20</sup>. Il semblerait, que le pont hydrogène est plutôt

<sup>20</sup> Laboratoire de chimie théorique, Université Moulay El Hadj, Saida.

orienté du côté du groupement carbonyle du groupe phtalimido, que vers le groupement carbonyle du phosphoryle.

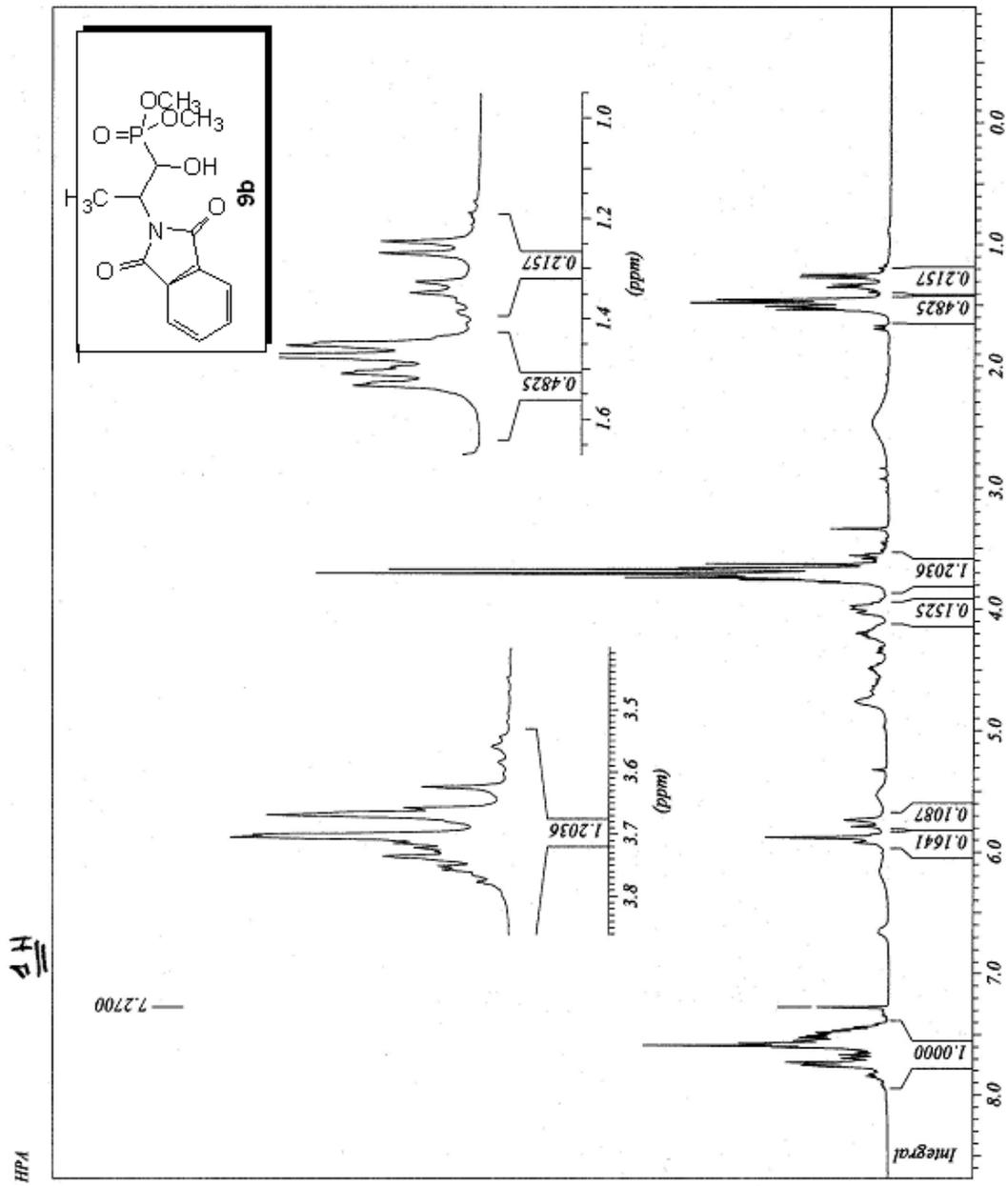


Cette étude n'est qu'à son début et n'a été réalisée qu'avec un seul terme, celui de  $R = \text{CH}_3$ . Il serait intéressant de continuer cette étude, pour les autres termes, à savoir  $R = \text{H}$ ,  $i\text{Pr}$ ,  $i\text{Bu}$ , et  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ .

A côté de cette bande, il apparait aussi une bande à  $1000 \text{ cm}^{-1}$  et une autre à  $1200 \text{ cm}^{-1}$  pour le groupement  $\text{P}=\text{O}$  et  $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ . Une autre bande intense aux environs de  $1690$  et  $1725 \text{ cm}^{-1}$  qu'on attribue au groupement carbonyle du groupe phtaloyl.

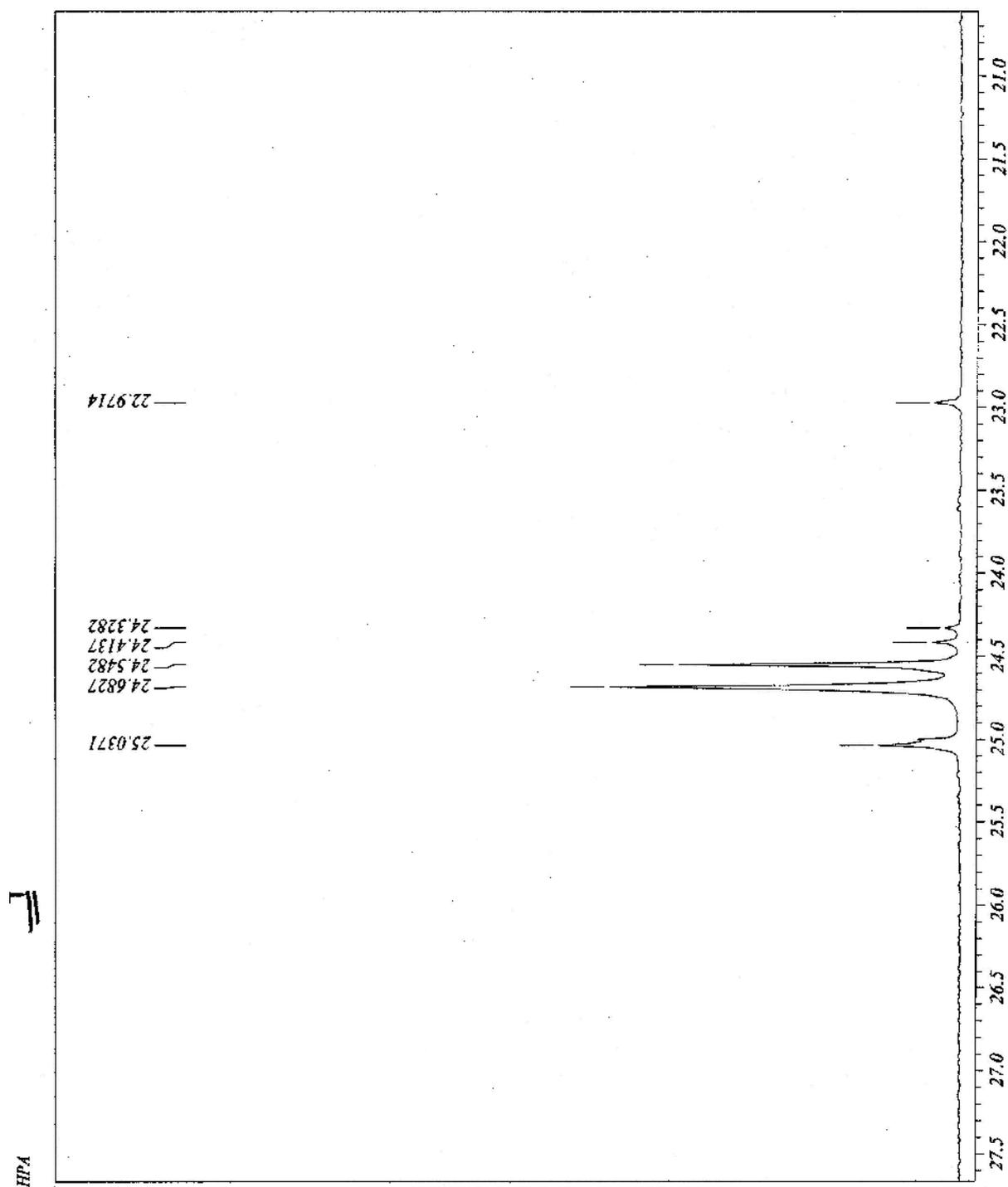
En ce qui concerne l'analyse  $\text{RMN}^1\text{H}$  du produit 9b, il représente des pics entre 1 et 2ppm qu'on attribue aux  $\text{CH}_3$  du groupement alkyle R, les protons du groupement méthoxy liés au phosphore apparaissent entre 3.5ppm et 4ppm. La fonction OH se présente dans ce spectre par un pic singulet vers 5,9ppm, et, finalement le massif des pics à 7.5ppm représente le groupe phtalimido.

Spectre RMN<sup>1</sup>H du composé 9b



*Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  du composé 9b*

Les deux pics qui apparaissent sur le spectre ci-dessous, correspondent aux deux diastéréoisomères du produit 9b, l'un à 24,5 et l'autre à 24,65ppm. Ce spectre montre bien, que le produit est relativement propre.



## CONCLUSION

Dans notre travail, l'intérêt majeur réside dans le fait que nous obtenons en très peu d'étapes et avec des méthodes simples et faciles à mettre en œuvre, des phosphonates fonctionnalisés riche en possibilité synthétique. Ceci a été possible grâce à l'utilisation des -aminoacides. Les résultats des analyses IR nous confortent et nous incite à compléter ce travail.

Sur le plan socio-économique notre travail s'inscrit dans l'amélioration de la thérapeutique anticancéreuse et antibactérienne. Ainsi, il est primordial de préparer de nouvelles molécules (présentant une activité biologique potentielle) ainsi que de mettre au point des voies de synthèse toujours plus efficaces et rapides.

Comme l'évaluation de l'activité biologique exige, la disponibilité de composé énantiomériquement purs de configuration définie; il est possible, dans un premier temps, de songer à une réduction énantiosélective par des complexes borohydrure-L-proline ou borohydrure-L-acide tartrique qui nous parait faisable et prometteuse. Une autre partie, concerne le déblocage de la fonction amine, mérite aussi d'être exploitée. Cette dernière ouvre de nouvelles perspectives et permet d'envisager la synthèse d'une large gamme d'hétérocycles phosphoré de taille très variable (3 à 7 chaînons).

Dans cette rubrique, concernant la synthèse d'hétérocycles, nous envisagerons dans un premier temps, la synthèse des aziridines, qui seront obtenues par les -hydroxy- -aminophosphonates précurseurs. Ces hétérocycles constituent de nouveaux « synthons » azotés susceptibles de donner des réactions d'ouverture offrant de nouvelles perspectives vers la chimie des alcaloïdes.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### 1-Température de fusion

Les températures de fusion sont mesurées par l'appareil sur Banc-Koffler.

### 2-Chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince a été réalisée sur les plaques de plastiques recouvertes de gel de silice (MERCK 60 F254; 25mm).

L'évolution des réactions, ainsi que la pureté des produits sont contrôlés par chromatographie sur couche mince. Divers éluant ont été utilisés tels que les mélanges. Les composés sont révélés sous irradiations UV.

### 3-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  $\text{cm}^{-1}$ .

### 4-Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres RMN du proton, et du phosphore 31 ont été enregistrés sur appareil BRUKER AC, à 300 MHz. Les données spectrales en RMN<sup>1</sup>H sont présentées dans l'ordre : déplacement chimique, multiplicité, nombre de protons et attribution. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, le tétraméthylsilane (TMS) étant pris comme fréquence interne. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, double ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, massif ou multiplet.

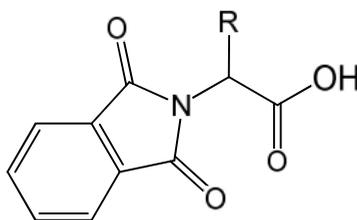
### 5-Purification des solvants

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.

### 6-Procédures habituelles

Toutes réactions sensibles à l'air et /ou à l'eau sont effectuées à sec sous un courant d'azote et en utilisant les solvants fraîchement purifiés.

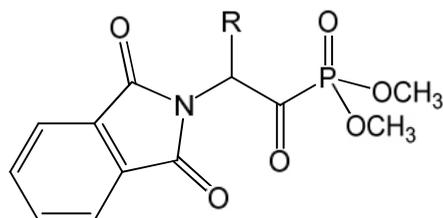
### 7-Protection des aminoacides



Composé 7

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).

### 8. Préparation des -oxophosphonates : (Méthode de Griffiths)



Composé 8

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.

**8a. R=H** : Rdt =98%; M =324g/mol; huile jaune

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

**8b.** 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 phtalimido); 1718 (C=O); 1671 (C=C); 1497 (C-N); 1256 (P=O); 1102 (P-O-C).

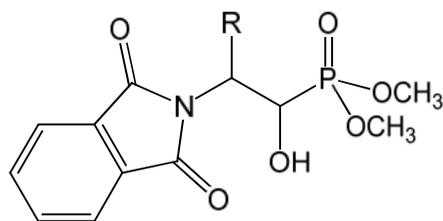
**8c.** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>- : Rdt =100%; M = 414g/mol; huile jaune.

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

**8d.** R= (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH- : Rdt =100% ; M = 364g/mol; huile jaune.

**8e.** R= (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-: Rdt =100%; M = 378g/mol; huile jaune.

### 9. Préparation des -hydroxyphosphonates



Composé 9

Dans un ballon sec on introduit 0.009mol de l'oxophosphonate correspondant et 15ml de THF et on ajoute 0.009mol de borohydure du sodium par petites quantités et on laisse agiter toute la nuit. Après une nuit on effectue les lavages suivants :

On ajoute au mélange 15ml d'acétate d'éthyle puis 25ml de HCl 1N goutte à goutte et on sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec deux fois 15ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont lavés avec 25ml d'une solution saturée de carbonate de sodium puis laissés séchés sur CaSO<sub>4</sub>, après évaporation du solvant on obtient les produits sous formes de huiles visqueuses.

**9a.** R=H: Rdt =72%; M =326g/mol; huile.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3300 (O-H); 2957 (C-H); 1747 (C=O phtalimido); 1718 (C=C aromatique); 1421 (C-N); 1221 (P=O); 1035 (P-O-C).

**9b. R= CH<sub>3</sub>**: Rdt =50%; M =340g/mol; huile.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3279 (O-H), 2955 (C-H); 1705 (C=O phtalimido); 1676 (C=C aromatique); 1391 (C-N); 1220 (P=O); 1046 (P-O-C).

RMN<sup>1</sup>H: ( ppm, J=Hz, CDCl<sub>3</sub>): 1,44 (d, 3H, J=6 , -CH<sub>3</sub>); 3,69 (m, 1H, N-CH-); 3,7 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,2 (d, 1H, J=9 , -CH-OH); 5,9 (s, 1H, O-H); 7,7 (m, 4H, Ft).

**9c. R= (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-** : Rdt =73%; M =368g/mol; huile.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3298 (O-H), 2961 (C-H); 1713 (C=O phtalimido); 1675 (C=C aromatique); 1468 (C-N); 1221 (P=O); 1050 (P-O-C).

**9d. R= (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-** : Rdt = 56% ; M =382g/mol; huile.

IR(cm<sup>-1</sup>): 3284 (O-H ); 2955 (C-H); 1710 (C=O phtalimido); 1674 (C=C aromatique); 1464 (C-N); 1218 (P=O); 1038 (P-O-C).

**9e. R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-** : Rdt =72% ; M =414g/mol; huile.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3443 (O-H), 2951 (C-H); 1713 (C=O phtalimido); 1612 (C=C aromatique); 1455 (C-N); 1185 (P=O); 1032 (P-O-C).

## RÉFÉRENCES

- [1] M. N. Greco, M. J. Hawkins, E. T. Powell, H. R. Almond, Jr, T. W. Corcoran, L. de Garavilla, J. A. Kauffman, R. Recacha, D. Chattopadhyay, P. Andrade-Gordon, B. E. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 3810.
- [2] L. de Garavilla, M. N. Greco, N. Sukumari, Z-W. Chen, A. O. Pineda, F. Scott Mathews, E. Di Cera, E. C. Giardino, G. I. Wells, B. J. Haertlein, J. A. Kauffman, T. W. Corcoran, C. K. Derian, A. J. Eckardt, B. P. Damiano, P. Andrade-Gordon, B. E. Maryanoff, *J. Biol. Chem.* 280 (2005) 18001.
- [3] (a) C. Balg, S. P. Blais, S. Bernier, J. L. Huot, M. Couture, J. Lapointe, R. Chênevert, *Bioorg. Med. Chem* 15 (2007) 295. (b) X. Li, A. Bhandari, C. P. Holmes, A. K. Szardenings, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 4301.
- [4] V. I. Bunik, T. T. Denton, H. Xu, C. M. Thompson, A. J. L. Cooper, G. E. Gibson, *Biochemistry* 44 (2005), 10552.
- [5] O. I. Kolodiazhnyi, *Tetrahedron Asymmetry* 16 (2005) 3295.
- [6] F. Palacios, C. Alonso, J. M. de los Santos, *Chem. Rev.* 105 (2005) 899.
- [7] P. Savignac, B. Iorga, *Modern Phosphonate Chemistry*, CRC Press, 2003.
- [8] S. Delarue-Cochin, J-J. Pan, A. Dautetoup, F. Hendra, R. G. Angoh, D. Joseph, P. J. Sephens, C. Cavé, *Tetrahedron Asymmetry* 18 (2007) 685.
- [9] S. Jarosz, S. Skora, *Tetrahedron Asymmetry* 11 (2000) 1433.
- [10] F. A. Davis, Y. Wu, *Org. Lett.* 6 (2004) 1269.
- [11] J-L. Pirat, X. Marat, L. Clarion, A. Van der Lee, J-P. Vors, H-J. Cristau, J. *Organomet. Chem.* 690 (2005) 2626.
- [12] A. Gassama, J. d'Angelo, C. Cave, J. Mahuteau, C. Riche, *Eur. J. Org. Chem.* (2000) 3165.
- [13] V. V. Nesterov, O. I. Kolodiazhnyi, *J. Russ. Gen. Chem.* 76 (2006) 1510.
- [14] V. V. Nesterov, O. I. Kolodiazhnyi, *J. Russ. Gen. Chem.* 76 (2006) 1022.
- [15] V. V. Nesterov, O. I. Kolodiazhnyi, *Synlett* (2007) 2400.
- [16] P. Balczewski, M. Mikolajczyk, *Org. Lett.* 2 (2000) 1153.
- [17] A. K. Ghosh, G. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 3704.
- [18] V. Aucagne, David, Guerard, A. Tatibouët, A. Quinsac, P. Rollin, *Tetrahedron* 56 (2000) 2647.
- [19] V. D. Romanenko, V .P Kukhar, *Chem. Rev.* 106 (2006) 3890.
- [20] J. S. Yadav, C. Venugopal, *Synlett* (2007) 2262.

- [21] A. Rodrigues, E. Vinhato, R. Rittner, P. R. Olivato, *Synthesis* (2003) 1248.
- [22] A. Samarat, V. Fargeas, J. Villiéras, J. Lebreton, H. Amri, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 1273.
- [23] A. Samarat, Y. Landais, H. Amri, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 2049.
- [24] C. E. McKenna, B. A. Kashemirov, Recent progress in carbonylphosphonate chemistry, in topics in current chemistry, vol.220. New aspects in Phosphorus Chemistry, Vol. 1, Majoral, J.-P. Ed., Springer-Verlag, Berlin, 2002, p. 201.
- [25] M. Depature, J. Diewok, J. Grimaldi, J. Hatem, *Eur. J. Org. Chem.* (2000) 275.
- [26] S. W. A. Bligh, N. Choi, C. M. McGrath, M. McPartin, T. M. Woodroffe, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2000) 2587.
- [27] D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 1635.
- [28] Z. Ziora, A. Maly, B. Lejczak, P. Kafarski, J. Holband, G. Wójcik, *Heteroatom. Chem.* 11 (2000) 232.
- [29] Z. Hassen, A. Ben Akacha, H. Zentour, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* 178 (2003) 2241.
- [30] Y. N. Mitrasov, E. A. Simakova, I. I. Antonova, O. V. Kondrat'eva, V. G. Skvortsov, *Russ. J. Gen. Chem.* 75 (2005) 1386.
- [31] B. Kaboudin, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 3169.
- [32] B. Kaboudin, R. Nazari, *Synth. Commun.* 31 (2001) 2245.
- [33] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, A. R. Sardarian, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 4369.
- [34] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 477.
- [35] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 3653.
- [36] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, S. Ghassamipour, Z. Amoozgar, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 891.
- [37] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 179 (2004) 1483.
- [38] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Synthetic Comm.* 34 (2004) 1463.
- [39] V. V. Nesterov, O. I. Kolodiazhnyi, *Russ. J. Gen. Chem.* 75 (2005) 1161.
- [40] I. Guliako, V. V. Nesterov, S. Sheiko, O. I. Kolodiazhnyi, M. Freytag, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Heteroatom. Chem.* 19 (2008) 133.
- [41] Z. Wang, Y. Gu, A. J. Zapata, G. B. Hammond, *J. Fluorine Chem.* 107 (2001) 127.
- [42] V. D. Pawar, S. Bettigeri, S-S. Weng, J-Q. Kao, C-T. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 6308.

- [43] C. A. Verbicky, C. K. Zercher, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 5615.
- [44] G. A. Kraus, P. K. Choudhury, *Org. Lett.* 4 (2002) 2033.
- [45] N. Risch, S. Piper, A. Winter, A. Lefarth-Risse, *Eur. J. Org. Chem.* (2005) 387.
- [46] R-M. Schoth, D. Sevenard, K. Pashkevich, G-V. Röschenthaler, *Coordination Chem. Rev.* 210 (2000) 111.
- [47] D. Simoni, R. Rondanin, M. Morini, R. Baruchello, F. P. Invidiata, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 1607.
- [48] S. Arimutsu, T. Konno, J. T. Gupton, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Fluorine Chem.* 127 (2006) 1235.
- [49] S. Sulzer-Mossé, M. Tissot, A. Alexakis, *Org. Lett.* 9 (2007) 3749.
- [50] M. Marigo, S. Bertelsen, A. Landa, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 5475.
- [51] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44 (2005) 4212.
- [52] N. Challeton, I. Gauthier-Gillaizeau, Y. Six, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (2000) 535.
- [53] S. Y. Lee, B. S. Lee, C. W. Lee, D. Y. Oh, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 256.
- [54] A. Kjærgaard, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* 3 (2005) 804.
- [55] a) E. Zymanezek-Duda, B. Lejczak, P. Kafarski, J. Grimaud, P. Fischer, *Tetrahedron* 51 (1995) 11809. b) C-Y. Yuan, K. Wang, J. Li, Z. Li, *Heteroatom. Chem.* 12 (2001) 551.
- [56] C-Y. Yuan, K. Wang, Z. Li, *Heteroatom. Chem.* 13 (2002) 153.
- [57] R. Zurawinski, K. Nakamura, J. drabowicz, P. Kielbasinski, M. Mikolajczyk, *Tetrahedron Asymmetry* 12 (2001) 3139.
- [58] Y. Zhang, C. Xu, J. Li, C. Yuan, *Tetrahedron Asymmetry* 14 (2003) 63.
- [59] P. Kafarski, B. Lejczak, *J. Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 29 (2004) 99.
- [60] V. V. Nesterov, O. I. Kolodiazhnyi, *Tetrahedron* 63 (2007) 6720.
- [61] J. Madec, X. Pfister, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, *Tetrahedron* 57 (2001) 2563.
- [62] A. Theil, J. Hitce, P. Retailleau, A. Marinetti, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 154.
- [63] H. Groger, B. Hammer, *Chem. Eur. J.* 6 (2004) 943.
- [64] M. Ordonez, R. De La Cruz-Cordero, M. Fernandez-Zerluce, M. A. Munoz-Hernandez, *Tetrahedron Asymmetry* 13 (2002) 559.

- [65] M. Ordonez, R. De La Cruz-Cordero, M. Fernandez-Zerluque, M. A. Munoz-Hernandez, O. Garcia-Barradas, *Tetrahedron Asymmetry* 15 (2004) 2719.
- [66] M. Ordonez, R. De La Cruz-Cordero, C. Qui ónes, A. Gonzales-Morales, *Chem. Comm.* (2004) 672.
- [67] M. Ordonez, R. De La Cruz-Cordero, M. Fernandez-Zerluque, M. A. Munoz-Hernandez, O. Garcia-Barradas, *Tetrahedron Asymmetry* 15 (2004) 3035.
- [68] V. V. Nesterov, O. I. Kolodiazhnyi, *Russ. J. Gen. Chem.* 76 (2006) 1677.
- [69] M. Mikolajczyk, P. Balczewski, H. Chfezyska, A. Szadowiak, *Tetrahedron* 60 (2004) 3067.
- [70] M. Corbet, M. de Greef, S. Zard, *Org. Lett.* 10 (2008) 253.
- [71] (a) J. T. Welch, S. Eswarakrishnana (Eds.), *Fluorine in Bioorganic chemistry* John Wiley & Sons: New York, 1991. (b) J. –P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Chmie Bioorganique et Médicinale du Fluor*, EDP Sciences/ CNRS Editions, Paris, 2005; (c) *Fluor et produits fluorés à l'aube du XXIème siècle*, *Actualité Chimique* 301-302, 2006.
- [72] Y. Hamashima, T. Suzuki, Y. Shimura, T. Shimizu, N. Umebayashi, T. Tamura, N. Sasamoto, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 1447.
- [73] Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Synlett* (2006) 1467.
- [74] Y. Hamashima, T. Suzuki, H. Takano, Y. Shimura, Y. Tsuchiya, K-I. Moriya, T. Goto, M. Sodeoka, *Tetrahedron* 62 (2006) 7168.
- [75] Y. Hamashima, *Chem. Pharm. Bull.* 54 (2006) 1351.
- [76] S. M. Kim, H. R. Kim, D. Y. Kim, *Org. Lett.* 7 (2005) 2309.
- [77] D. B. Berkowitz, M. Bose, T. J. Pfannenstiel, T. Doukov, *J. Org. Chem* 65 (2000) 4498.
- [78] L. Bernardi, K. A. Jørgensen, *Chem. Comm.* (2005) 1324.
- [79] W. Sha, R. G. Salomon, *J. Org. Chem* 65 (2000) 5315.
- [80] B. C. Ranu, S. Samanta, A. Hajra, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 7519.
- [81] B. P. Haney, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 2007.
- [82] S. Y. Lee, C-W. Lee, D. Y. Oh, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 245.
- [83] K. Moonen, I. Laureyn, C.V. Stevens, *Chem. Rev.* 104 (2004) 6177.
- [84] F. A. Davis, Y. Wu, H. Xu, J. Zhang, *Org. Lett.* 6 (2004) 4523.
- [85] R. Ruzziconi, H. Couthon-Gourves, J. P. Gourves, B. Corbel, *Synlett* (2001) 703.
- [86] K. A. Asadov, F. I. Guseinov, B. P. Strunin, D. V. Beskrovny, I. A. Litvinov, *Chem. Heterocyclic Compounds* 42 (2006) 1059.
- [87] B. S. Kim, K. Kim, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 3690.

- [88] A. S. Demir, S. Tural, *Tetrahedron* 63 (2007) 4156.
- [89] F. A. Davis, H. Xu, J. Zhang, *J. Org. Chem.* 72 (2007) 2046.
- [90] (a) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* 18 (2001) 520 (b) A. Mitchinson, A. Nadin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (2000) 2862. (c) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* 17 (2001) 579.
- [91] J-L. Vasse, S. Goumain, V. Levacher, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Bourguignon, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 1871.
- [92] S. M. Ruder, M. Diag, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* (2000) 1771.
- [93] C-F. Chien, J-D. Wu, T. W. Ley, K-S. Shia, H-J. Liu, *Chem. Comm.* (2002) 248.
- [94] J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* (2006) 4266.
- [95] J. Pietruszka, A. Witt, W. Frey, *Eur. J. Org. Chem* (2003) 3219.
- [96] J. Pietruska, A. Witt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2000) 4293.
- [97] J. C. Thiery, C. Frechou, G. Demailly, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 6337.
- [98] M. Nazaré, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 625.
- [99] T. V. Ovaska, S. E. Reisman, M. A. Flym, *Org. Lett.* 3 (2001) 115.
- [100] W. Dayoub, Y. Diab, A. Doutheau, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 8455.
- [101] M. Boukraa, W. Dayoub, A. Doutheau, *Lett. Org. Chem.* 3 (2006) 204.
- [102] D. Y. Kim, *Synth. Comm.* 30 (2000) 1205.
- [103] Y. Shen, G. Wang, J. Sun, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* (2001) 519.
- [104] Y. Shen, J. Ni, *J. Fluorine Chem.* 124 (2003) 65.
- [105] M. A. Loreto, A. Migliorini, P. A. Tardella, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 2163.
- [106] W. Zhang, M. Shi, *Chem. Commun.* (2006) 1218.
- [107] 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.* 43 (2007) 1180.
- [108] M. Brzezinska-Rodak, E. Zymancyzyk- Duda, P. Kafarski, B. Lejczak, *Biotechnol. Prog.* 18 (2002) 1287.
- [109] B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, H. Zhang, *J. Organomet. Chem.* 643-644 (2002) 404.
- [110] Z. Hassen, B. Hajjem, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* 181 (2006) 987.
- [111] S. Kim, C. H. Cho, C. J. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 9574.
- [112] K. Takaki, Y. Itono, A. Nagafuji, Y. Naito, T. Shishido, K. Takehira, Y. Makioka, Y. Taniguchi, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 475.
- [113] K. Afarinkia, A. J. Twist, H. W. Yu, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 2688.
- [114] K. Afarinkia, A. J. Twist, H. W. Yu, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 6500.
- [115] N. A. Caplan, C. I. Pogson, D. J. Hayes, G. M. Blackburn, *J. Chem. Soc., Perkin trans.1* (2000) 421.

- [116] C. V. Stevens, B. Vanderhoydonck, *Tetrahedron* 57 (2001) 4793.
- [117] A. E. Wroblewski, W. Maniukiewicz, W. Karolezak, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (2000) 1433.
- [118] H. Lahrache, S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 1635.
- [119] D. Y. Kim, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 2803.
- [120] S. Samanta, C-G, Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 7442.
- [121] T. M. Rogge, C. V. Stevens, A. Colpaert, B. Levecke, K. Booten, *Biomacromolecules* 8 (2007) 485.
- [122] A. S. Demir, O. Reis, A. C. Iğdir, I. Esiringu, S. Eymur, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 10584.
- [123] A. S. Demir, O. Reis, M. Kayalar, S. Eymur, B. Reis, *Synlett* (2006) 3329
- [124] A. S. Demir, O. Reis, I. Esiringu, B. Reis, S. Baris, *Tetrahedron* 63 (2007) 160.
- [125] A. S. Demir, S. Eymur, *J. Org. Chem.* 72 (2007) 8527.
- [126] E. Migianu, I. Mallard, N. Bouchemal, M. Lecouvey, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 4511.
- [127] E. Migianu, E. Guénin, M. Lecouvey, *Synlett* (2005) 425.
- [128] F. Palacios, X. Vicarion, A. Maliszewska, D. Aparicio, *J. Org. Chem.* 72 (2007) 2682.
- [129] S. Hanessian, P. Compain, *Tetrahedron* 58 (2002) 6521.
- [130] Y-K. Cheong, P. Duncanson, D. V. Griffiths, *Tetrahedron* 64 (2008) 2329.
- [131] M. Attolini, F. Bonguir, G. Iacazio, G. Peiffer, M. Maffei, *Tetrahedron* 57 (2001) 537.
- [132] J-M. Hwang, W-S. Shin, K-Y. Jung, *Bull. Korean. Chem. Soc.* 25 (2004) 1326.
- [133] H. Rojas-Cabrera, M. Fernandez-Zerluce, O. Garcia-Barradas, O. Munoz-Muniz, M. Ordonez, *Tetrahedron Asymmetry* 18 (2007) 142.
- [134] H. Rojas-Cabrera, M. Hernandez-Pèrez, M. Hô, E. Hernandez- Fernandez, M. Ordonez, *Tetrahedron Asymmetry* 18 (2008) 161.
- [135] T. Yamagishi, K. Fujii, S. Shibuya, T. Yokomatsu, *Tetrahedron* 62 (2006) 54.
- [136] R. Kluger, C. D. Pike, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4504; A. T. O'Brien, R. Kluger, C. D. Pike, R. B. Gennis, *Biochim. Biophys. Acta* 613 (1980) 10; M. Tao, R. Bihovsky, G. J. Wells, J. P. Mallamo, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 3912. (références citées par X. Li, A. K. Szardenings, C. P. Holmes, L. Wang, A. Bhandari, L. Shi, M. Navre, L. Jang, J. Russel Grove, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 19.
- [137] F. Memmou, Magister (2005) Université A. B. de Tlemcen.

[138] J. Kowalik, L. Kupczyk-Subotkowska, P. Mastalerz, *Synthesis* (1981) 57.