

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Badji Mokhtar- Annaba University
Universite Badji Mokhtar-Annaba



-
Année 2010

Faculté des Sciences
Département de Chimie

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Magistère**

THEME

**SYNTHESE, REACTIVITE ET ETUDE
STRUCTURALE DE -D-GLUCOSAMINE**

Option : Chimie Organique et Bio-organique

Présenté par :

M^{me} BENLAMOUDI-HARKATI Dalal

Directeur de mémoire : AOUF Nour-Eddine Pr Université Badji Mokhtar Annaba

Devant le jury :

Président :	REBBANI Nacer	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba
Examineurs :	LIACHA Massaoud	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba
	REGAÏNIA Zine	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba
	BERREDJEM Malika	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba

Année 2009/2010

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Badji Mokhtar- Annaba University
Universite Badji Mokhtar-Annaba



-
Année 2010

Faculté des Sciences

Département de Chimie

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Magistère**

THEME

**SYNTHESE, REACTIVITE ET ETUDE
STRUCTURALE DE -D-GLUCOSAMINE**

Option : Chimie Organique et Bio-organique

Présenté par :

M^{me} BENLAMOUDI-HARKATI Dalal

Directeur de mémoire : AOUF Nour-Eddine Pr Université Badji Mokhtar Annaba

Devant le jury :

Président :	REBBANI Nacer	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba
Examineurs :	LIACHA Massaoud	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba
	REGAÏNIA Zine	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba
	BERREDJEM Malika	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba

Année 2009/2010

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université de Badji Mokhtar Annaba, Département de Chimie, au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) au sein du groupe de Chimie Bioorganique, sous la direction du Professeur AOUF Nour-Eddine.

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et la foi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude au professeur AOUF Nour-Eddine pour m'avoir accepté dans son équipe et d'avoir dirigé cette mémoire. Qu'il me soit permis de remercier pour son encadrement scientifique, ses conseils précieux, pour m'avoir indiqué les bienfaits du travail en équipe, pour sa sincérité et sa franchise à mon égard. Toute ma reconnaissance pour l'excellent directeur pour son engagement et encouragement.

Je tiens tout particulièrement à exprimer mes vifs et sincères remerciements à M^{elle} BERREDJEM Malika, Professeur à l'Université Badji Mokhtar Annaba qui m'a permis de collaborer avec elle dans le cadre de son activité de recherche. Quelle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Un grand merci à l'attention de Monsieur LECOUEY Marc Professeur à l'Université Paris 13, Equipe de Chimie Bioorganique et Bioanomatériaux, d'avoir bien voulu m'accepter au sein de son laboratoire pour toute son aide, ainsi qu'à son équipe.

Je remercie également:

-Monsieur le Professeur REGAÏNIA Zine à l'Université Badji Mokhtar Annaba pour ses précieux conseils et surtout pour sa compétence dans le domaine de recherche.

-Monsieur le Professeur REBBANI Nasser à l'Université Badji Mokhtar Annaba pour sa simplicité, sa qualité humaine, sa bonne humeur et son calme communicatif. Qu'il daigne accepter l'expression de ma profonde gratitude pour le grand honneur qu'il me fait en présidant de jurer ce travail; qu'il trouve ici l'expression de mes vives considérations.

-Monsieur DENDOUGUI Hocine, Professeur à l'Université de Ouargla pour son aide et ses précieux conseils, pour avoir corrigé ce manuscrit avec rigoureuse et disponibilité.

J'exprime également mes chaleureux remerciements aux professeurs LIACHA Massoud, REGAÏNIA Zine, BERREDJEM Malika membre du jury dont j'apprécie à juste titre les judicieux conseils et remarques pertinentes concernant mon modeste manuscrit.

Je tiens aussi à remercier les éléments du service d'analyse physique de l'Université de Constantine et l'Université Paris 13 pour l'enregistrement des spectres RMN et IR.

-Je vous remercie pour votre soutien scientifique, et vos discussions enrichissantes / A VOUS: Mr. BOUCHOUK Djamel, Mr. BOULEGHLEM Hocine, Mr. N'SAIB Mounir, Mr. CHINI Zine Labiddine, M^{elle}. HATTAB Z'hor, M^{elle}. KETTACHE Nawel, M^{elle}. Nadia KLAI...

-Plus qu'un remerciement, je présente ma sincère et profonde gratitude au M^{elle}. BANI pour ses compétences sans limites, son esprit créatif, innovant. Merci pour tous.

-J'adresse de sincères remerciements à ma meilleure cousine : Fatma ZOUZOU (Tu as été la plus proche pour moi. J'espère sincèrement qu'on aura des projets en commun).

-Je voudrais remercier également Mr. Saïd Benchérifi pour s'être à mes côtés, sa disponibilité et pour tes nombreuses qualités, je vous dis un énorme Merci.

-Mr. DJAHRA Ali Boutliliss Magistère en Biologie Végétale au Département de Biologie pour m'avoir soigneusement guidé et sa précieuse aide, sa générosité.

-Mes collègues Mr. KATTIR Hacén Mastère et Mr. BOUTTINE Djamel Eddine Doctorant, au département de chimie à l'Université de Annaba pour tout ce que vous avez fait pour moi.

-Mon grand merci est destiné à toute l'équipe de labo (LCOA) pour sa bonne humeur générale: SALHI Chafika, BOUASLA Radia, GHEZZAN LAKOUD Samia, HASSIANIA Siham, OUARNA Souad, Wahida BOUFES, BOUCHARB Fouzia, LASKRI Rima, CHEREIT Zine El Abedine (Tu as été également d'un très grand secours et affectif lors des moments les plus difficiles pour moi), Fatma zohra, Saliha et Mariém qui m'ont rejoint un jour pour compléter l'équipe en souvenir de toutes ces journées inoubliables passées ensemble car nous avons pu former une véritable équipe soudée et solidaire, échangeant nos idées et nos informations, tout en galérant parfois.

Je tiens également à exprimer mes plus vifs remerciements à :

-Un remerciement particulier à la meilleure promotion de poste graduant 2007/2008 : Yazid MEFTEH (mon ami de galère, de bêtises mais aussi beaucoup plus!), Ismahéne GHARIB (merci pour ton soutien constant), Saméh BOUCHAGRA (pour la grande amitié sincère, merci de m'avoir transmis tes connaissances), Rida HADI (pour tes nombreuses qualités).

-Je tiens à remercier très chaleureusement ceux qui m'ont aidé de multiples façons : Meriém YOUNES (pour tout ce que tu as fait pour moi et j'espère que tu sais à quel point je t'en suis reconnaissante), Sabrina, Soufiane, Youcef, Abderrahmane, Rida, Charaf, Salah, Khair-Eddine, je souhaite pour vous une bonne continuité. Pour vous tous présents dans mon cœur dont j'ai beaucoup peur d'avoir oublié de les citer nommément qu'ils m'en excusent fraternellement !

-Enfin, je voudrais remercier toute ma famille, particulièrement mes parents (pour m'avoir toujours soutenue dans mes choix professionnels et personnels. Lesquels m'ont toujours fait confiance et transmis des 'bonnes et sacrées valeurs', mes beaux parents : BENLAMOUDI Mohammed-Séghir (pour m'avoir encouragé et soutenu dans mes études et choix. Pour avoir corrigé ce manuscrit avec rigueur et disponibilité). Toute ma reconnaissance à ma Tante et belle-mère Oumelkhir-Badia (lesquels sans leurs soutiens je n'aurais jamais pu arriver jusqu'au bout), à mon mari Fouad BENLAMOUDI (tout simplement pour s'être à mes côtés, pour avoir fait preuve de patience, de sacrifice ; pour toutes ses nobles qualités d'Amour et de Bonté je le remercie vivement). A HADJOUJ Tahar et Fairouz qui m'ont été d'un grand secours. A FAR Tahar et Latifa pour leur soutien constant. A ma sœur Meriém, et à mon frère Zaki. A mes petites nièces Chaima et mes petits neveux Abderrahmane et Abdeldjalil auxquels je souhaite longue vie.

Au reste de la famille pour avoir supporté mes caprices pendant toutes ces années.

Je tiens à dédier ce travail :

À mes parents.

À mes beaux parents.

À mon marie.

À toute ma famille.

À tous ceux que j'aime.

TABLEAU DES MATIERES

Résumé Français	I
Résumé Anglais	II
Résumé Arabe	III
Liste des schémas	IV
Liste des figures	VI
Liste des tableaux	VII
Liste des abréviations	VIII

INTRODUCTION GENERALE	1
-----------------------	---

CHAPITRE I : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA CHIMIE DES GROUPEMENTS PROTECTEURS

Introduction.....	7
1. Protections/ déprotections des fonctions alcools du glucose.....	9
1.1. Protection/ déprotection de la position anomérique.....	9
1.1.1. <i>Groupe ment méthylique</i> (Me).....	9
1.2. Protection/ déprotection en positions 2, 3 et 4.....	9
1.2.1. <i>Groupe ment benzylique</i> (Bn).....	9
1.2.2. <i>Groupe ment benzoyle</i> (Bz).....	10
1.3. Protection/ déprotection de l'alcool primaire.....	11
1.3.1. <i>Groupe ment silylé</i> (R ₃ Si).....	11
1.3.2. <i>Groupe ment trityle</i> (Tr).....	11
1.4. Protection/ déprotection totale.....	12
1.4.1. <i>Groupe ment acétyle</i> (Ac).....	12
2. Protection/déprotection des fonctions amines.....	14
2.1. Groupe ment fluorénylméthoxy carbonyle (Fmoc).....	14
2.2. Groupe ment <i>tertio</i> -butyloxy carbonyle (Boc).....	14
2.3. Groupe ment benzyloxy carbonyle (Cbz ou Z).....	15
2.4. Anhydride phtalique et anhydride <i>tetra</i> -chlorophtalique.....	15
Conclusion.....	16
Références bibliographiques.....	17

CHAPITRE II : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA REACTIVITE DE LA D-GLUCOSAMINE

Introduction.....	20
1. <i>N</i> - Alkylation de la D-glucosamine.....	20
2. Utilisation de la D-glucosamine dans la préparation de ligands.....	21
3. Synthèse d'un glycoside dérivé de la D-glucosamine analogue de la GHB.. (Acide gamma-hydroxybutirique).....	21
Conclusion.....	22
Références bibliographiques.....	23

CHAPITRE III : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES ORGANOPHOSPHORES

Introduction.....	25
1. Les phosphonates.....	26
1.1. La réaction de Michaelis–Becker.....	27
1.2. La réaction de Michaelis–Arbuzov.....	27
1.3. Réaction entre un -lithioalkylphosphonate et un ester (ou équivalent).....	28
2. Les phosphoramidates.....	29
2.1. Accès au <i>N</i> -(4-fluorobenzoyl)- <i>N'</i> , <i>N''</i> -bis (piperidinyle) phosphorique triamide.....	29
2.2. Accès au <i>N,N'</i> -diméthyl- <i>N'</i> , <i>N''</i> -bis (4-méthylphényle)-phosphoramidate.....	30
2.3. Accès au bis-phosphoramidates de formule générale $C_6H_5OP(O)(NHC_6H_{11})_2, N(CH_3)(C_6H_{11})P(O)(2-C_5H_4N-H)_2$	31
2.4. Accès au bis-phosphoramidates de formule générale $P(O)(X)[N(CH_3)(CH_2C_6H_5)]_2$	31
Conclusion.....	32
Références bibliographiques.....	33

CHAPITRE IV : SYNTHÈSE, REACTIVITE ET ETUDE STRUCTURALE DE -D-GLUCOSAMINE

Introduction.....	37
1. Protections/ déprotection sélective de -D- glucosamine. Chlorhydrate.....	42
1.1. Protection de la fonction amine.....	42
1.2. Protection totale des fonctions hydroxyles.....	48
1.3. La déprotection sélective.....	55
2. Réactions de phosphorylations.....	60
2.1. Synthèse de bis-phosphoramidate dérivé de la D-glucosamine.....	60
2.2. Synthèse de -céto-phosphonate dérivé de la D-glucosamine.....	67
2.2.1. Réaction de chloroacétylation.....	67
3.2.2. Réaction Arbuzov.....	72
Conclusion.....	77
Références bibliographiques.....	78

CONCLUSION GENERALE	80
---------------------	----

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Conditions générales.....	83
Modes opératoires.....	84
1. Protection de la fonction amine de : 2-Amino-2-déoxy- -D- glucopyranose. Chlorhydrate.....	84
2. Protection des fonctions hydroxyles de : 2-Amino- <i>tertio</i> -butyloxycarbonyl-2-déoxy- - D- glucopyranose	85
3. La déprotection sélective de : 2-Amino- <i>tertio</i> -butyloxycarbonyl-2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> - O-Acetyl - -D- glucopyranose	86
4. Réaction de duplication de : 2-Amino-2-déoxy-1, 3, 4, 6- <i>tetra</i> -O-Acetyl - -D- glucopyranose. Chlorhydrate.....	87
5. La chloroacétylation de : 2-Amino-2-déoxy-1, 3, 4, 6- <i>tetra</i> -O-Acetyl - -D- glucopyranose. Chlorhydrate.....	88
6. Réaction d'Arbusov sur : 2-Amino-chloroacétyle-2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> -O-Acetyl - - D- glucopyranose	89

Résumé:

Dans ce travail, nous avons décrit la synthèse des nouveaux composés phosphorylés : bis-phosphoramidate et -céto-phosphonate du type pyranose.

-D-glucosamine déprotégée sélectivement sur sa fonction amine à été obtenu de façon performante en utilisant la chimie des groupements protecteurs. Les réactions de substitution et de duplication ont donné les meilleurs résultats pour accéder à des composés phosphorylés dérivés de la D-glucosamine. Ainsi, nous avons pu accéder facilement aux composés :

- 2-NH,N'H-phényl phosphoryle-*di*-(2-déoxy-1,3,4,6-*tetra*-O-Acétyl- -D- glucopyranose).
- 2-NH-chloroacétyl-2-déoxy-1,3,4,6- *tetra*-O-Acétyl - -D- glucopyranose.
- 2-NH- -céto-phosphonate-diéthyle-2-déoxy-1,3,4,6-*tetra*-O-Acétyl- -D- glucopyranose.

Les structures des composés synthétisés ont été élucidées par des méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN (^1H , ^{31}P) et MS.

Mots-clés : -D-glucosamine, Groupements protecteurs, Bis-phosphoramidate, Phényl-dichloro-phosphorique, Chloroacétylation, Réaction d'Arbosov, Phosphonate.

Abstract:

In this work, we have described the synthesis of new phosphonic compounds: bis-phosphoramidate and phosphonate.

In preferment way, the compounds were obtained starting from glucosamine derivatives deprotected selectively in amine fonction, using chemistry of protectives groups. Reactions of substitution and duplication give good results in aim to prepare phosphonic compounds derivative from glucosamine, which permits to synthesize:

- 2-NH,N'H-Phényl phosphoryle-*di*-(2-déoxy-1,3,4,6-*tetra*-O-Acetyl- -D-glucoopyranose).
- 2-Amino-Chloroacétyl-2-déoxy-1,3,4,6- *tetra*-O-Acetyl - -D- glucoopyranose.
- 2-Amino- -céto-phosphonate-diéthyle-2-déoxy-1,3,4,6-*tetra*-O-Acetyl- -D-glucoopyranose.

The structures of compounds have been characterized by usual spectroscopic methods IR, NMR (^1H and ^{31}P) and SM.

Keywords: -D-Glucosamine, Protecting groups, Bis-phosphoramidate, Phényl phosphonique dichloride, Chloroacetylation, Arbusov reaction, Phosphonate.

:

قمنا في هذا آلية وين مركبات جديدة فسفورية:ثنائي فوسفوراميدات و - سيتو- من نوع بيرانونز.

- - غلوكوزامين غير المحمي ي وظيفته الامينية التي تحصلنا عليها بطريقة

ملين كيمياء مجموعات الحماية.

فسفورية مشتقة من د-غلوكوزامين, أوصلنا

إلى تكوين المتحصل عليها :

- فينيل فوسفوريل دياوكسي رباعي استيل - -
- كلواسيتيلداوكسي رباعي استيل - -
- -سيتو فوسفونات ثنائيإيثيلداوكسي رباعي استيل - - .

المركبات المتحصل عليها تم منها بواسطة طرق التحاليل الطيفية المتعددة:الرنين النووي المغناطيسي,

و مطيافية الكتلة.

المفتاحية: D-غلوكوزامين, مجموعات الحماية, ثنائي فوسفوراميدات, PPDC,

LISTE DES SCHEMAS

Schéma	Titre	Page
Schéma 01	Protection de l'hydroxyle du glucose en position anomérique avec le groupement méthylrique.....	09
Schéma 02	Protection des hydroxyles du glucose en positions 2, 3 et 4 avec le groupement benzylique.....	10
Schéma 03	Protection des hydroxyles du glucose en positions 2, 3 et 4 avec le groupement benzoyle.....	10
Schéma 04	Protection de l'hydroxyle primaire du glucose avec le groupement silylé.....	11
Schéma 05	Protection de l'hydroxyle primaire du glucose avec le groupement trityle.....	12
Schéma 06	Protection totale des hydroxyles du glucose avec le groupement acétyle.....	13
Schéma 07	Protection de la fonction amine avec le groupement fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc).....	14
Schéma 08	Protection de la fonction amine avec le groupement <i>tertio</i> -butyloxycarbonyle (Boc).....	14
Schéma 09	Protection de la fonction amine avec le groupement benzyloxycarbonyle (Cbz ou Z).....	15
Schéma 10	Protection de la fonction amine avec l'anhydride phtalique.....	16
Schéma 11	Protection de la fonction amine l'anhydride <i>tetra</i> -chlorophtalique.....	16
Schéma 12	Réaction de <i>N</i> -Alkylation de la D-glucosamine	20
Schéma 13	Utilisation de la D-glucosamine dans la préparation de ligands.....	21
Schéma 14	Synthèse d'un glycoside dérivé de la D-glucosamine analogue de la GHB (Acide gamma-hydroxybutirique).....	22
Schéma 15	Accès au <i>N</i> -(4-fluorobenzoyle)- <i>N',N''</i> -bis (piperidinyle) phosphorique triamide.....	30

Schéma 16	Accès au <i>N,N</i> -diméthyl- <i>N',N''</i> -bis (4-méthylphényle)-phosphoramidate.....	30
Schéma 17	Accès au bis-phosphoramidates de formule générale $C_6H_5OP(O)(NHC_6H_{11})_2$, $N(CH_3)(C_6H_{11})P(O)(2-C_5H_4N-NH)_2$	31
Schéma 18	Accès au bis- phosphoramidates de formule générale $P(O)(X)[N(CH_3)(CH_2C_6H_5)]_2$	32
Schéma 19	Protection de la fonction amine de α -D-glucosamine avec le groupement (Boc).....	42
Schéma 20	Protection totale des fonctions hydroxyles de α -D-glucosamine protégée sur sa fonction amine.....	48
Schéma 21	Déprotection sélective de α -D-glucosamine protégée totalement sur sa fonction amine.....	55
Schéma 22	Synthèse du bis-phosphoramidate dérivé de la D-glucosamine.....	60
Schéma 23	Réaction de chloroacétylation de α -D-glucosamine déprotégée sélectivement sur sa fonction amine.....	67
Schéma 24	Synthèse du phosphonate dérivé de la D-glucosamine.....	72

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure 01	La D-glucosamine (2-Amino-2-déoxy-D-glucose).....	02
Figure 02	Les principaux groupements protecteurs.....	08
Figure 03	Les hétérocycles contenant le motif phosphoryle.....	25
Figure 04	Comparaison entre phosphate-phosphonate.....	26
Figure 05	Réaction de Michaelis-Becker.....	27
Figure 06	Réaction de Michaelis-Arbusov.....	28
Figure 07	Réaction entre un -lithioalkylphosphonate et un ester (ou équivalent)...	28
Figure 08	Comparaison entre phosphate-phosphoramidate.....	29
Figure 09	2-Amino- <i>tertio</i> -butyloxycarbonyle-2-déoxy- -D-glucopyranose.....	84
Figure 10	2-Amino- <i>tertio</i> -butyloxycarbonyle-2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> -O-Acétyl- - D- glucopyranose	85
Figure 11	2-Amino-2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> -O-Acétyl- -D- glucopyranose. Chlorhydrate.....	86
Figure 12	2-NH, N'H- phényl phosphoryle- <i>di</i> -(2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> -O-Acétyl - - D- glucopyranose).....	87
Figure 13	2-NH-Chloroacétyl-2-déoxy- 1,3,4,6- <i>tetra</i> -O-Acétyl - -D- glucopyranose	88
Figure 14	2-Amino- -céto-phosphonate-diéthyle-2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> -O-Acétyl - -D- glucopyranose	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tableau 01	Caractéristiques physico-chimiques du : 2-Amino- <i>tertio</i> -butyloxycarbonyle-2-déoxy- -D- glucopyranose.....	43
Tableau 02	Caractéristiques physico-chimiques du : 2-Amino- <i>tertio</i> -butyloxycarbonyle-2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> -O-Acétyl - -D- glucopyranose	49
Tableau 03	Caractéristiques physico-chimiques du : 2-Amino-2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> -O-Acétyl - -D- glucopyranose. Chlorhydrate.....	56
Tableau 04	Caractéristiques physico-chimiques du : 2-NH, <i>N'</i> H-phényle phosphoryle- <i>di</i> -(2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> -O-Acétyl - -D- glucopyranose).....	61
Tableau 05	Caractéristiques physico-chimiques du : 2-Amino-chloroacétyle-2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> -O-Acétyl - -D- glucopyranose	68
Tableau 06	Caractéristiques physico-chimiques du : 2-Amino- -céto-phosfonate diéthyle-2-déoxy-1,3,4,6- <i>tetra</i> -O- Acétyl - -D- glucopyranose	73

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Acétyle.
Ac ₂ O	Anhydride acétique.
AcOEt	Acétate d'éthyle.
aq	Aqueuse.
Ag ₂ O	Oxyde d'argent.
BBr ₃	Boron tribromide.
Bn	Benzylique.
Boc	<i>Tertio</i> -butyloxycarbonyle.
(Boc) ₂ O	Dicarbonate de <i>tertio</i> -butyle.
Bu ₄ NI	Ammonium <i>tetra</i> -butyle Iodure.
Bz	Benzoate.
°C	Degré Celsius.
CAN	Nitrate d'ammonium Cérique.
CaCl ₂	Dichlorure de calcium.
Cbz (Z)	Benzyloxycarbonyle.
CCM	Chromatographie sur Couche Mince.
CDCl ₃	Chloroforme deutiré.
Cm	Centimètre.
C ₅ H ₅ N	Pyridine
d	Densité.
DMAP	Diméthylaminopyridine.
DMF	<i>N,N'</i> -diméthylformamide.
DMSO	Diméthylsulfoxyde.
eq	Nombre d'équivalents.
Et ₃ N	Triéthylamine.
EtOH	Ethanol.
F	Point de fusion.
Fmoc	Fluorénylméthylloxycarbonyle.
g	Gramme.
GHB	Acide gamma-hydroxybutirique.
Gp	Groupement protecteur.
h	Heure.

HCl	Acide chlorhydrique.
HClO ₄	Hypochloride.
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique.
IR	Infrarouge.
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium.
KI	Iodure de potassium.
M	Masse moléculaire.
Me	Méthyle.
min	Minute.
mL	Millilitre.
N	Normale.
n	Nombre de mole.
NaOAc	Acétate de sodium.
NaHCO ₃	Bicarbonate de soduim.
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium.
NaCNBH ₃	Cyanoborohydrure de sodium.
n-BuLi	n-Butyl lithium.
NH ₃	Amoniaque.
P (MeO) ₃	Triméthylphosphite.
P(EtO) ₃	Triéthylphosphite.
PPDC	Dichloro phényle phosphorique.
Pd	Palladium.
Ph	Phényle.
Py	Pyridine.
ppm	Partie par million.
Rdt	Rendement.
RMN	Résonance magnétique nucléaire.
R ₃ Si	Silyle.
SM	Spectrométrie de masse.
<i>t</i> Bu	<i>Tertio</i> -butyliques.
TBDPS	<i>Tert</i> -butyl diphenylsilyle.
TEA	Triéthylamine.
TFA	Trifluoroacétique acide.
TMSI	Iodure de triméthylsilyle.

Tr	Trityle.
UV	Lumière ultraviolette.
ZnCl ₂	Chlorure de zinc.
Z (Cbz)	Benzyloxycarbonyle.
	Fréquence.
	Déplacements chimiques.
	Chauffage.

INTRODUCTION GENERALE

Les hétérocycles occupent une classe importante dans le domaine de la synthèse organique. Il existe plusieurs types hétérocycliques : les sucres, les cyclosulfamides, les sulfamidates, les sulfamidites, les oxazolidin-2-ones, les bases puriques et pyrimidiques.

Ces hétérocycles occupent une place de choix, ils sont présents dans les biomolécules naturelles ou synthétiques ainsi que dans une grande variété de médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoire, antibactérienne et antivirale).¹⁻²⁻³ Ils peuvent également être les précurseurs de composés ayant une activité biologique ou chimique.

Dans ce domaine, nous avons choisi les hydrates de carbone qui sont des candidats incontournables du fait de leur abondance et leur très grande variété des structures chimiques naturelles ou synthétiques. L'exploitation de ces substances naturelles dans la synthèse de nouveaux produits actifs a été très développée ces dernières années en témoignent les nombreuses publications consacrées à ce sujet.⁴⁻⁵

En ce qui nous concerne, nous avons mené notre recherche sur α -D-glucosamine chlorhydrate qui est un produit commercial qui peut être un bon précurseur pour accéder à de nouveaux composés potentiellement actifs.

La D-glucosamine (2-Amino-2-déoxy-D-glucose) est très connue pour son rôle physiologique.⁶⁻⁷ Dans le domaine de la chimie des sucres, les différentes positions des hydroxyles constituent un facteur déterminant dans la reconnaissance cellulaire dans des antibiotiques.⁸⁻⁹⁻¹⁰

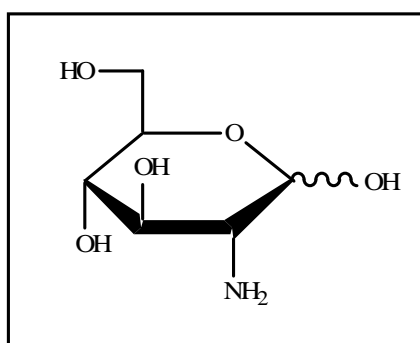


Figure 01 : La D-glucosamine (2-Amino-2-déoxy-D-glucose).

Les produits naturels ou synthétiques à base de ce monosaccharide sont exploitables en tant qu'agents anticoagulants. Ils sont également utilisés en médecine pour traiter des maladies d'arthrite du cœur et les désordres rénaux.¹¹

La nature de la D-glucosamine exige des protections orthogonales. Les groupements protecteurs doivent répondre à plusieurs exigences.

Dans ce cadre, une voie permet la synthèse multi-étapes permettant une grande diversité autant sur la fonctionnalisation des hydroxyles que sur la fonction amine de -D-glucosamine.

Les sucres contenant le groupement (P=O) présentent un intérêt particulier,¹²⁻¹³ il nous a semblé tout indiqué d'exploiter cette voie pour tenter d'obtenir des composés phosphorylés dérivés de la D-glucosamine.

Le groupement phosphoryle (P=O) a fait l'objet de nombreuses investigations. L'intégration de ce motif dans un certain type de composés peut induire d'intéressantes propriétés chimiques et pharmacologiques.¹⁴⁻¹⁵

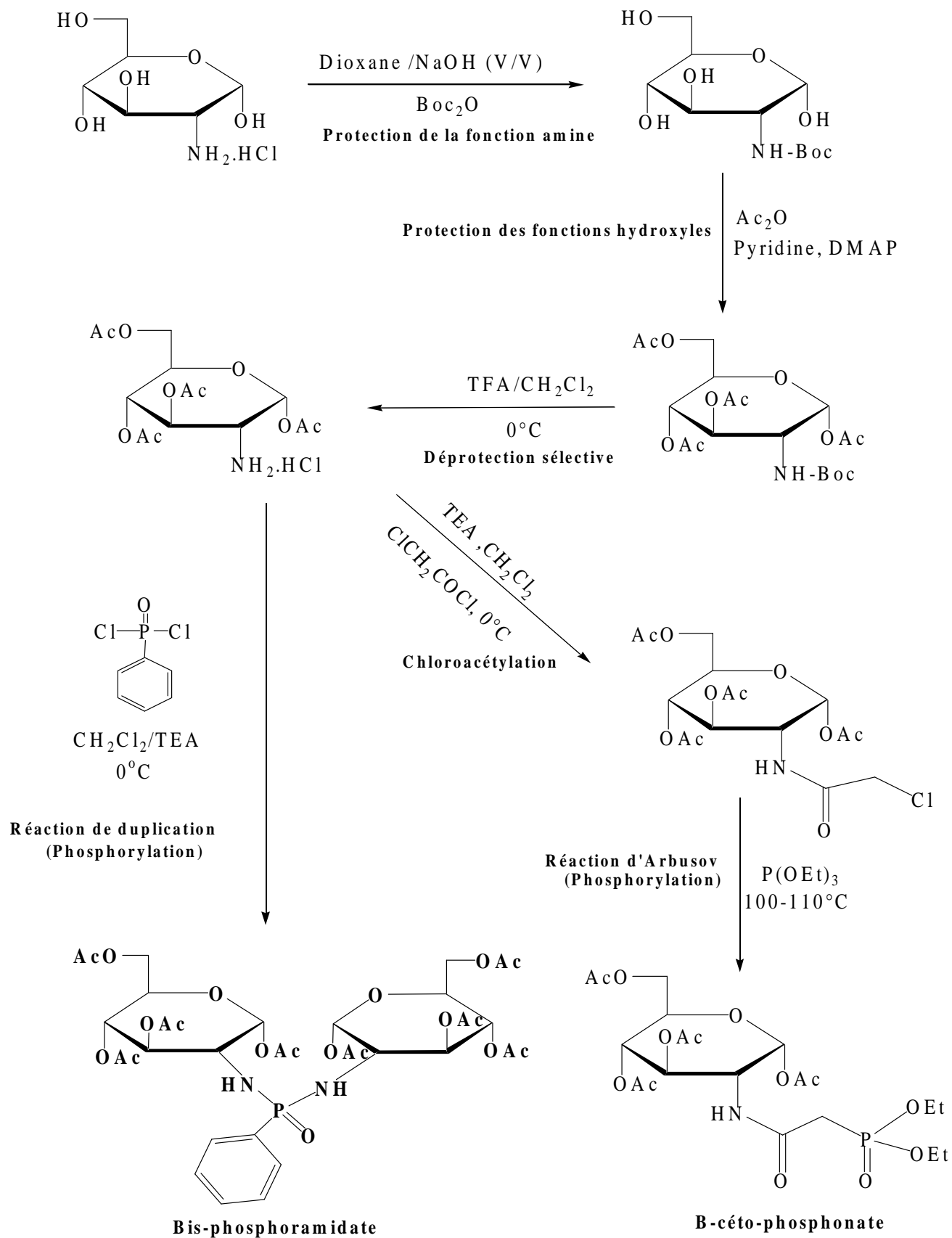
Dans le cadre de notre contribution, nous avons tenté de greffer ce motif sur -D-glucosamine pour former deux nouveaux composés : bis-phosphoramidate et -céto-phosphonate dans le but d'améliorer l'indexe thérapeutique et pour une meilleur réactivité chimique.

Les méthodes usuelles d'analyse IR, RMN (¹H), RMN (³¹P), SM ont été mises à la contribution pour l'étude structurale.

Notre travail est divisé en cinq principaux chapitres qui sont brièvement décrits ci-après:

- Dans le premier chapitre on étudiera la chimie des groupements protecteurs.
- Le deuxième chapitre sera consacré à la réactivité de la D-glucosamine.
- Dans le troisième chapitre nous, aborderons une mise au point bibliographique sur les organophosphorés.
- Le quatrième chapitre concernera nos travaux.
- Le dernier chapitre rassemblera les protocoles expérimentaux.

Nous avons schématisé ci-dessous sous forme synoptique l'essentiel des synthèses que nous avons réalisées.



SCHEMA SYNOPTIQUE

1. Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J.Am.Chem.Soc*, **1995**, *117*, 2931.
2. Ford, C.W.; Zurenco, G.E.; Barbachyn, M.R. *Curr.Drug.Tragers*, **2001**, *1*, 181.
3. Colvin, O.M. *Curr.Pharm.Des*, **1999**, *5*, 555.
4. Christopher, M.; Michaela, S.; Rita, B.; Helen, R.; Clare, H.; Bruce, C.; Ana, T.G.; Carlos, R.; Alaez, V. *J.Med.Chem*, **2008**, *51*, 5807.
5. You, Y.; Biao, Y. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 4557.
6. Prouvost, C. ; Laverty, S. *Prat.Vét.Equine*, **2000**, *32*, 31.
7. Losrreyes, G.C.; Koda, R.T.; Lien, E.J. *Prog.Drug.Res*, **2000**, *55*, 81.
8. Benveniste, R.; Davies, G. *J.Antimicrob.Agents.Chemother*, **1973**, *4*, 402.
9. Aileen, F.; Bongat, G.; Alexei, V.D. *Carbohydrate Research*, **2007**, *342*, 374.
10. Henryk, M.; Dorota, B.; Maria, N.; Wiesław, K. *Carbohydrate Research*, **2003**, *338*, 133.
11. Hernandez-Torres, J.M.; Liew, S.T.; Achkar, J.; Wei, A. *Synthesis*, **2002**, *4*, 487.
12. Piekutowska, M.; Pakulski, Z. *Tetrahedron Lett*, **2007**, *48*, 8482.
13. Laurent, A.; Debart, F.; Rayner, B. *Tetrahedron Lett*, **1997**, *38*, 5285.
14. Quin, L.D.A. *A.guide to Organophosphorus Chemistry*. Wiley-Interscience: New York. **2000**.
15. Chiodi, O.; Fotiadu, F.; Sylvestre, M.; Buono, G. *Tetrahedron Lett*, **1996**, *37*, 39.

CHAPITRE I

MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA CHIMIE DES GROUPEMENTS PROTECTEURS

Introduction

En synthèse organique, on appelle : groupement protecteur un groupe fonctionnel introduit dans la molécule afin d'empêcher des réactions secondaires de se produire dans la suite de la synthèse et/ou pour obtenir une certaine chimiosélectivité.

Lors d'une synthèse multi-étapes, il est courant de se retrouver confronté à des problèmes de chimiosélectivité lorsque plusieurs groupes fonctionnels peuvent réagir lors d'une même réaction. Dans ce cas, on essaye de transformer un ou plusieurs groupes fonctionnels en d'autres groupes qui seront inertes dans les conditions réactionnelles choisies. Cette étape s'appelle une protection.

Un groupement protecteur doit répondre à plusieurs exigences, il doit réagir sélectivement avec de bons rendements pour donner un substrat protégé qui est stable aux réactions projetées.

Le groupement protecteur doit être clivé sélectivement par réactifs commerciaux disponibles, bon marché et non toxiques qui préservent les autres fonctions de la molécule-cible.

Dans la majorité des sucres, tous les carbones sont fonctionnalisés en général par des alcools et parfois avec un autre hétéroatome.

Si l'on veut faire réagir une fonction particulière avec les procédés habituels de la chimie organique, il faut protéger les autres fonctions. Cela veut dire les transformer en dérivés inertes dans les conditions de la réaction envisagée. Il est souvent utile de protéger les diverses fonctions d'une même molécule par des dérivations de nature différentes, de façon à pouvoir effectuer des déprotections sélectives.

Il y a sept conditions stratégiques qui définissent effectivement la capacité d'une protection à être un bon groupement protecteur :

1. Le coût de la réaction de protection et de déprotection d'un groupement ne doit pas être trop élevé.
2. Facilement et efficacement introduit.
3. Facile à caractériser par les méthodes d'analyse (RMN, MS, IR...etc).
4. Stable dans les différentes conditions plus au moins dures.

5. Stable vis-à-vis des techniques de séparation et de purification comme la chromatographie.
6. Orthogonale vis-à-vis des autres groupements protecteurs.
7. Le produit de la déprotection doit être facile à séparer du résidu de la protection.

Les principaux groupements protecteurs utilisés en synthèse organique vis-à-vis des fonctions (hydroxyles, amines, carboxyles) sont : Me (a), Ac (b), Boc (c), Bn (d), Bz (e), Fmoc (f), Cbz (Z) (g), Tr (h), R₃Si(i)...etc.

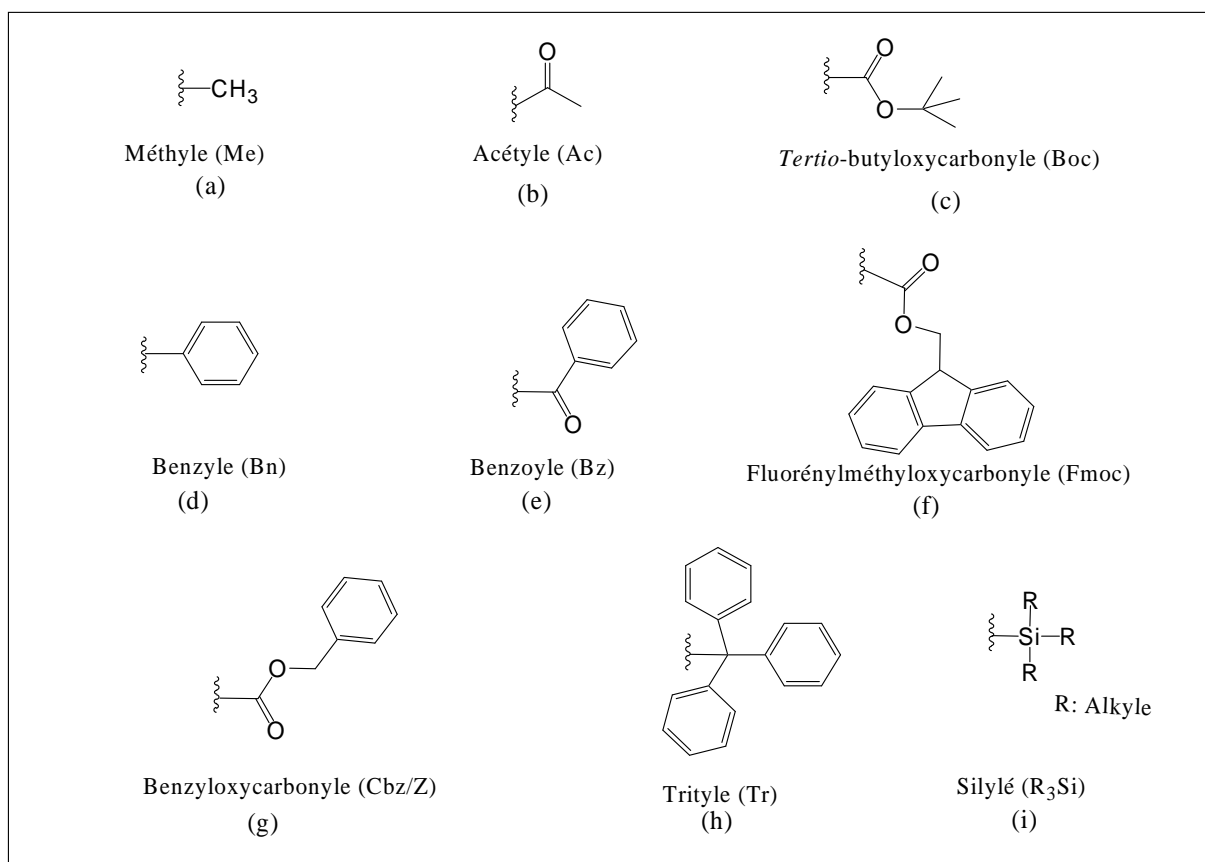


Figure 02 : Les principaux groupements protecteurs.

Dans le cadre du présent travail, nous avons utilisé les groupements protecteurs dans nos synthèses.

1. Protections/ déprotections des fonctions alcools du glucose

1.1. Protection/ déprotection de la position anomérique

1.1.1. Groupement méthylique (Me) :

En raison de leur stabilité, le groupement méthylique est utilisé généralement pour la protection sélective de l'hydroxyle en position anomérique. La position anomérique peut être méthylée sélectivement par des réactifs spécifiques (CH_3I ,¹ $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$,² $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OCH}_3$,^{3,4} $\text{CH}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ⁵) en présence d'une base (Schéma 1).

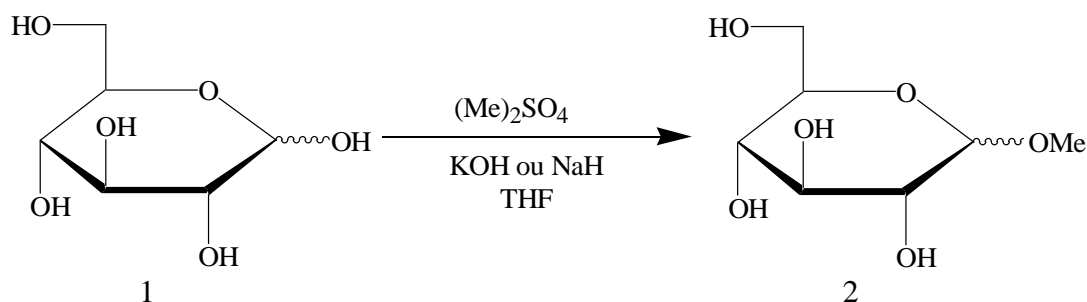


Schéma 01 : Protection de l'hydroxyle du glucose en position anomérique avec le groupement méthylique (Me).

En ce qui concerne la déprotection des groupements méthyliques, elle s'effectue en milieu acide. Les réactifs utilisés peuvent être l'iodure de triméthylsilyle (TMSI), dans le chloroforme ou l'acétonitrile comme solvant,⁶ ou le boron tribromide (BBr_3) dans le dichlorométhane.⁷

Cependant, les méthodes les plus répandues utilisent l' HCl (Acide chlorhydrique) dans le MeOH à $62\text{ }^\circ\text{C}$,⁸ ou un mélange à reflux de l'acide acétique à 50% dans H_2O en présence d'une quantité catalytique d'Acide sulfurique (H_2SO_4).⁹

1.2. Protections/ déprotections en positions 2,3 et 4

1.2.1. Groupement benzylique (Bn) :

Le groupement benzylique est très employé pour la protection sélective des fonctions hydroxyles en positions 2,3 et 4. Le plus souvent, la réaction de benzylation s'effectue en milieu alcalin dans le *N,N'*-diméthylformamide (DMF) qui est par ailleurs, un très bon solvant des sucres pour les étapes de protection (Schéma 2).¹⁰

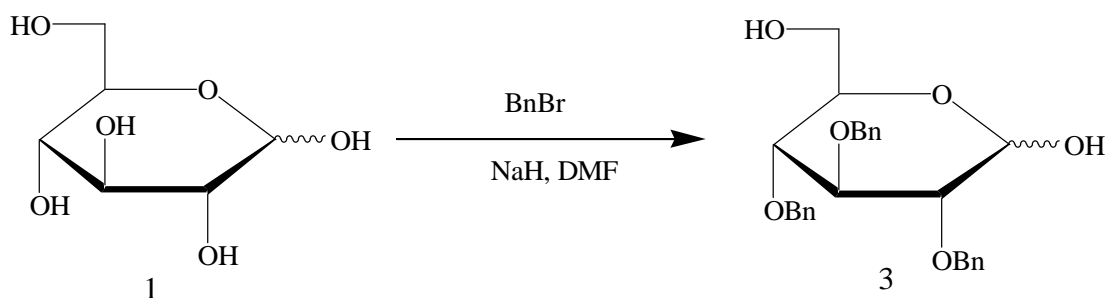


Schéma 02 : Protection des hydroxyles du glucose en positions 2, 3 et 4 avec le groupement benzylique.

Pour augmenter la vitesse de la réaction, une quantité catalytique d'Iodure de potassium (KI) ou ammonium *tetra*-butyle iodure (Bu_4NI) peut être rajoutée.¹¹ Une autre méthode de benzoylation consiste à utiliser l'oxyde d'argent (Ag_2O) dans le *N,N'*-diméthylformamide (DMF) en présence de chlorure de benzyle (BnCl).¹²⁻¹³⁻¹⁴

Le groupement benzylique présente de nombreux avantages, ils sont stables dans les conditions acides modérées et en milieu alcalin. Par ailleurs il présente une excellente résistance aux méthodes d'oxydation.

D'une façon générale, le groupement benzylique est clivé par hydrogénolyse en milieu Pd/C , H_2 .¹⁵

1.2.2. Groupement benzoyle (Bz) :

Le groupement benzoyle est très utilisé pour la protection des hydroxyles, et principalement utilisé pour protéger les alcools secondaires des sucres. Cette protection présente l'avantage d'être plus résistante que les acétates.

Plusieurs méthodes de benzoylation sont décrites dans la littérature. La méthode la plus utilisée consiste à solubiliser le sucre dans la pyridine ; on utilise le chlorure de benzoyle (PhCOCl) comme réactif (Schéma 3).¹⁶

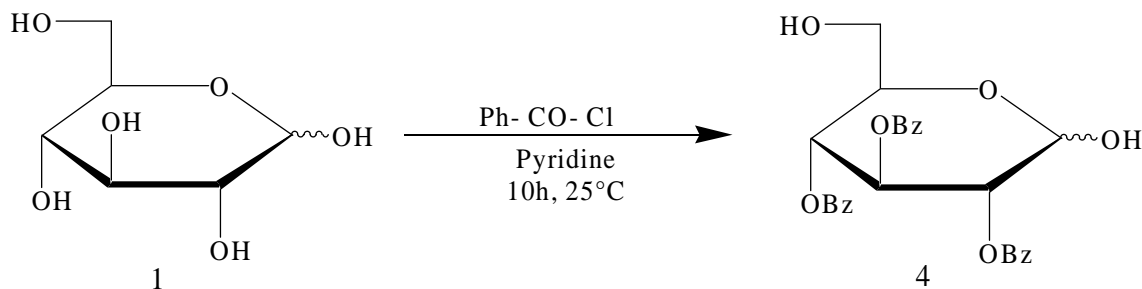


Schéma 03 : Protection des hydroxyles du glucose en positions 2, 3 et 4 avec le groupement benzoyle.

Ce groupement est clivé facilement en milieu basique.¹⁷⁻¹⁸

1.3. Protection/ déprotection de l'alcool primaire

1.3.1. Groupement silylé (R_3Si) :

Une protection de l'alcool primaire doit être effectuée, à partir de D-glucose avec triméthylchlorosilane ($(CH_3)_3SiCl$) dans la pyridine¹⁹ (Schéma 4).

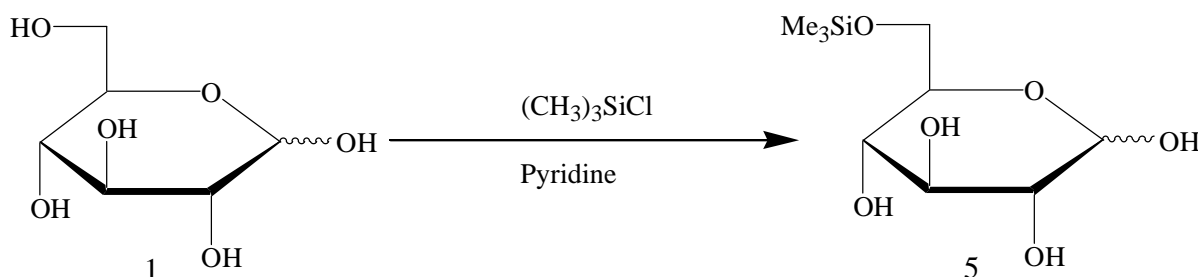


Schéma 04 : Protection de l'hydroxyle primaire du glucose avec le groupement silylé.

On préfère utiliser le *tertio*-butyle diphenylsilyle (TBDPS), étant donné l'encombrement du groupement *tertio*-butyle diphenylsilyle (TBDPS), les alcools primaires sont protégés sélectivement.

Tous les dérivés silylés sont clivés en présence d'ions fluorures.²⁰ Le silicium présente en effet une très grande affinité vis-à-vis du fluor.

1.3.2. Groupement trityle (Tr) :

Le trityle, est largement utilisé en synthèse saccharidique. Le grand succès de ce groupement est dû à leur caractère hydrophobe qui permet l'augmentation de la solubilité des sucres semi-protégés dans les solvants organiques.

L'introduction de ces dérivés sur le sucre s'effectue dans des conditions douces qui permettent la protection sélective des fonctions alcool primaire.²¹⁻²² Une procédure classique implique la dissolution du sucre dans la pyridine (Schéma 5).

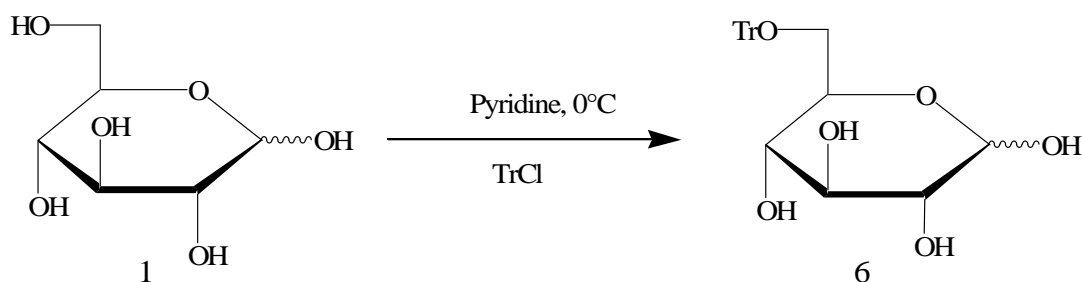


Schéma 05 : Protection de l'hydroxyle primaire du glucose avec le groupement trityle.

Les alcools secondaires sont généralement inertes vis-à-vis de ce groupement en raison de son encombrement. Cette propriété rend la protection avec le groupe trityle (Tr) sélective aux alcools primaires. De plus, l'addition d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (DMAP) permet d'accélérer à la réaction de tritylation.²³

Le trityle est généralement hydrolysé dans des conditions acides telles que des solutions 0,1M Acide chlorhydrique (HCl) dans un mélange acétone : eau (8:2)²⁴ ou d'acide trifluoroacétique (TFA) dans le dichlorométhane.²⁵ Par ailleurs, ces mêmes groupements peuvent être clivés dans des conditions douces d'oxydoréduction impliquant une quantité catalytique de Nitrate d'Ammonium Cérique (CAN:(NH₄)₂Ce(NO₂)₆) dans un mélange CH₃CN : H₂O (9:1).²⁶

1.4. Protection/ déprotection totale

1.4.1. Groupement acétyle (Ac) :

En raison de leur importance, plusieurs méthodes de protection avec le groupement acétyle ont été développées dans la chimie des sucres.²⁷⁻²⁸⁻²⁹

La protection totale des alcools des sucres par le groupement acétyle est généralement introduite en solubilisant le sucre dans la pyridine et en ajoutant de l'anhydride acétique.³⁰

La pyridine sert à catalyser la réaction d'acylation mais aussi comme solvant. Par ailleurs, la réaction d'acylation peut être catalysée par l'ajout d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (DMAP).³¹⁻³² Un point intéressant avec ce groupement est qu'il est basolabile.

La protection d'un mélange racémique en présence d'une quantité catalytique de chlorure de zinc (ZnCl_2) (ou d'autres catalyseurs acides comme hypochlorite (HClO_4)) dans l'anhydride acétique (Ac_2O), permet à protégé anomère le plus stable.³³

Il est possible d'orienter la réaction vers la formation de l'anomère en opérant dans l'anhydride acétique à 100% en présence d'acétate de sodium (NaOAc) (Schéma 6).³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷

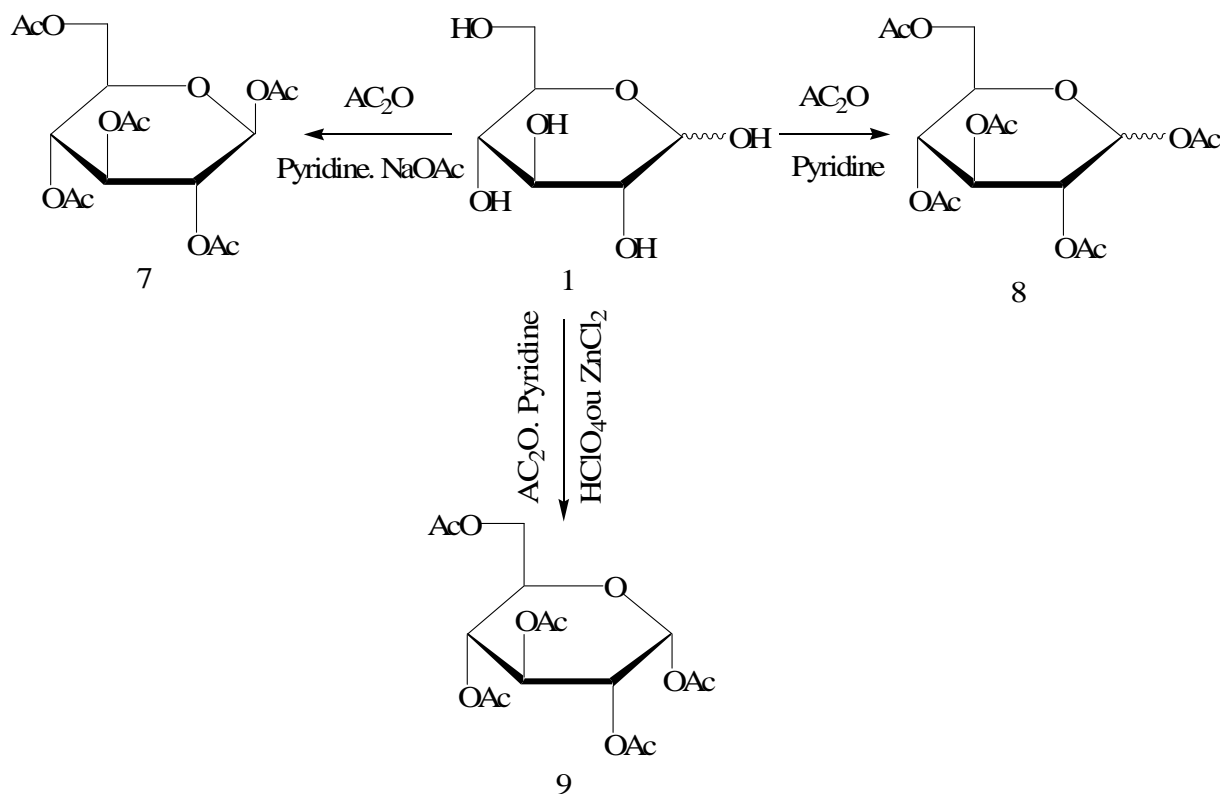


Schéma 06 : Protection totale des hydroxyyles du glucose avec le groupement acétyle.

La méthode qui est probablement la plus utilisée pour déprotéger ce groupement est la procédure de *Zemplen*.³⁸ Il s'agit d'une réaction de trans-estérification effectuée dans le méthanol et catalysée par une trace de méthanolate de sodium (NaOAc).

Les alcools peuvent aussi être déprotégés en milieu $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$.³⁹

La meilleure méthode de déprotection sélective de la position anomérique est celle qui se fait dans le $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3/\text{DMF}$.⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²

2. Protections/déprotections des fonctions amines

2.1. Groupement Fluorénylméthoxy-carbonyle (Fmoc)

Le groupement fluorénylméthoxy-carbonyle (Fmoc) est un excellent groupement protecteur de la fonction amine grâce à sa stabilité en milieu acide,⁴³ il est facilement introduit par le chloro-fluorénylméthoxy-carbonyle (Cl-Fmoc) commercial (Schéma 7).

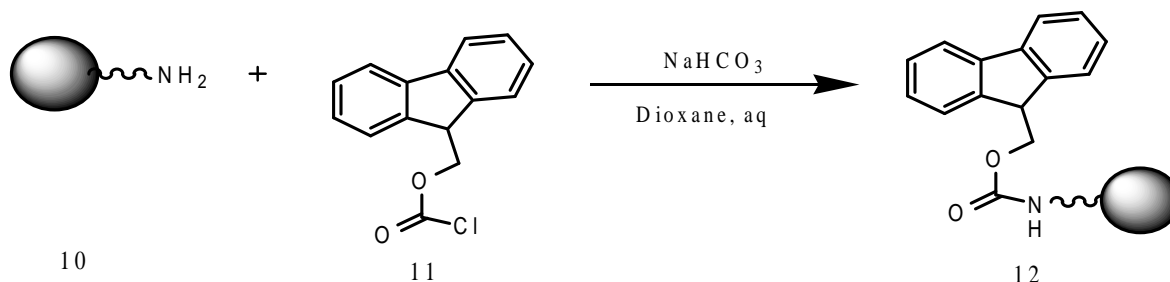


Schéma 07 : Protection de la fonction amine avec le groupement fluorénylméthoxy-carbonyle.

Ce groupement est généralement stable dans les conditions d'hydrogénolyse. Cependant, il a été observé que dans des conditions particulières, il peut être clivé en milieu H₂/Pd/C-MeOH.⁴⁴

Aussi une déprotection doit être effectuée avec pipéridine (20%) dans le DMF.⁴⁵

2.2. Groupement *tertio*-butyloxy-carbonyle (Boc)

Le groupement *tertio*-butyloxy-carbonyle (Boc) est très utilisé pour la protection des amines, il est inerte à beaucoup de réactifs nucléophiles,⁴⁶ facile à caractériser par la méthode d'analyse RMN (H¹). Facile à introduire et facilement clivable.

La fonction amine peut être protégée avec le Boc en présence du dicarbonate de *tertio*-butyle (Boc)₂O et le diméthylaminepyridine (DMAP) dans l'acétonitrile⁴⁷ (Schéma 8).

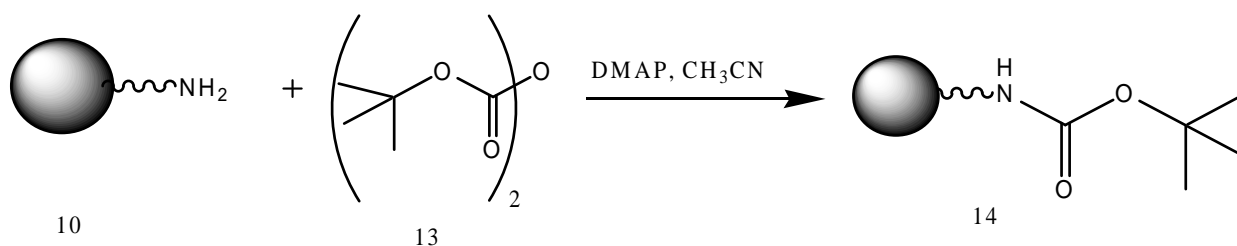


Schéma 08 : Protection de la fonction amine avec le groupement *tertio*-butyloxycarbonyle.

De nombreuses méthodes de clivage du groupement Boc, sont réalisées dans des milieux acides comme HCl (3M)⁴⁸ ou l'acide trifluoroacétique TFA (50%),⁴⁹ ou par (10%) d'acide sulfurique H₂SO₄.⁵⁰ Les méthodes thermiques sont également décrites pour déprotéger le Boc à (185°C, 20-30min).⁵¹

2.3. Groupement benzyloxycarbonyle (Cbz ou Z)

Le groupement benzyloxycarbonyle est très utilisé en synthèse organique pour la protection permanente ou temporaire des fonctions amines. Cette protection a été largement développée par Zerva.¹⁵ Ce dernier a d'ailleurs laissé l'initiale de son nom à ce groupement que l'on peut donc appeler Z.

Le réactif utilisé pour effectuer la réaction de benzyloxycarbonylation est le chlorure de benzyloxycarbonyle dans un milieu fortement basique (Schéma 9).

Cependant, une procédure utilisant le NaHCO₃, permet d'éviter des conditions fortement basiques.⁵²

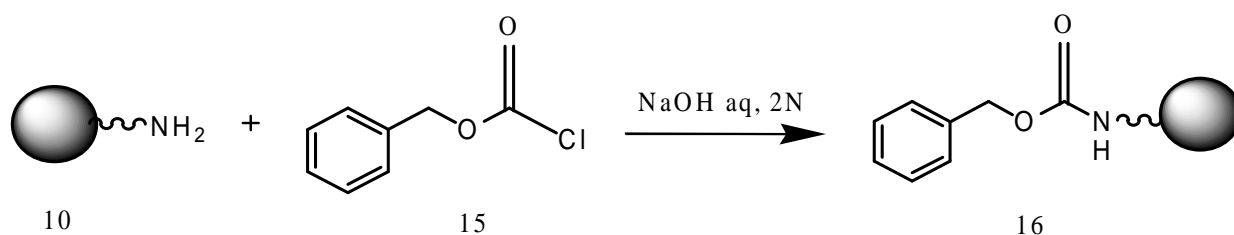


Schéma 09 : Protection de la fonction amine avec le groupement benzyloxycarbonyle.

La déprotection de ce groupe s'effectue facilement en milieu MeOH/NH₃.⁵³

2.4. Anhydride phtalique et anhydride *tetra*-chlorophtalique

Deux autres groupements protecteurs ont été développés dans la chimie des sucres, ou le groupe anhydride *tetra*-chlorophtalique (19) est plus sensible aux nucléophiles,⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸⁻⁵⁹ que le groupe anhydride phtalique (17).⁶⁰⁻⁶¹

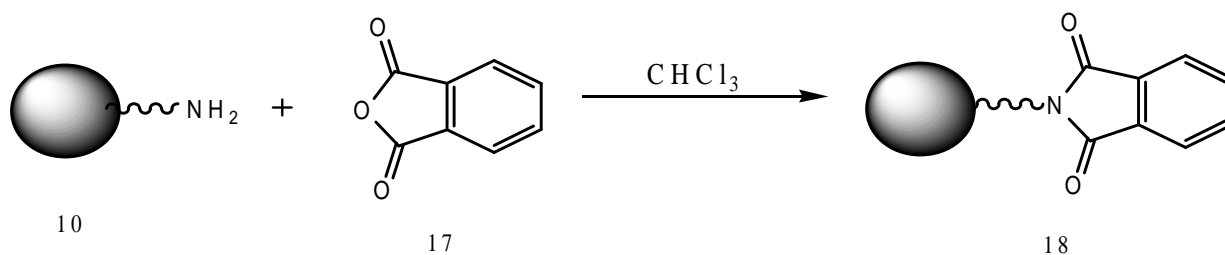


Schéma 10 : Protection de la fonction amine avec Anhydride phtalique.

Le clivage de l'anhydride phtalique (17) se fait en milieu l'hydrazine dans l'EtOH avec un Rdt de 76%.⁶²

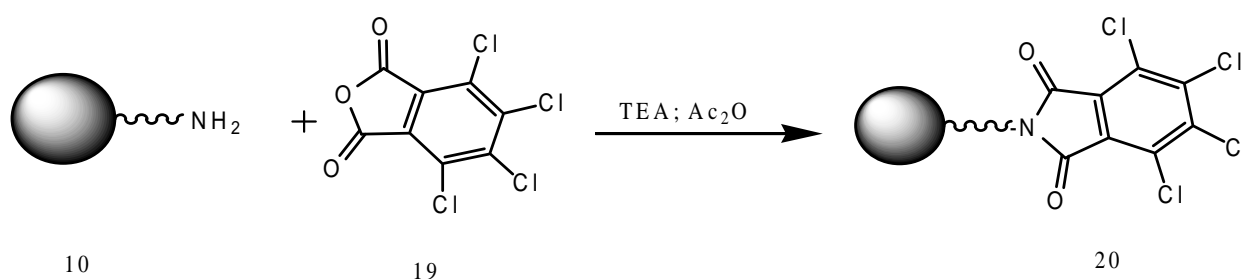


Schéma 11 : Protection de la fonction amine avec anhydride *tetra*-chlorophtalique.

La déprotection d'anhydride *tetra*-chlorophtalique (19) a été réalisée sous micro-onde avec un bon rendement.⁶³

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons abordé la chimie des groupements protecteurs vis-à-vis des fonctions alcool et amine.

Les groupements protecteurs sont très importants en synthèse organique. En effet, dans les composés polyfonctionnels certains sites réactionnels doivent être temporairement protégés.

Le choix de groupements protecteurs pour une réaction doit être en fonction du site à protéger. La stratégie utilisée repose essentiellement sur la manière d'introduction et de clivage.

1. Johnstone, R.A.W.; Rose, M.E. *Tetrahedron*, **1977**, 35, 2169.
2. Jung, M.E.; Kaas, S.M. *Tetrahedron Lett*, **1989**, 30, 641.
3. Ireland, R.E.; Gleason, J.L.; Gegnas, L.D.; Highsmith, . . . *J.Org.Chem*, **1996**, 61.
4. Marshall, J.A.; Xie, S. *J.Org.Chem*, **1995**, 60, 7230.
5. Kocienski, P.J. *Protecting Groups Gutmann & Co GmbH*, **1994**, 44.
6. Jung, M.E.; Lystre, M.A. *Org.Synth*, **1988**, 6, 353.
7. (a). Demuynck, M.; DeClercq, P.; Vandewalle, M. *J.Org.Chem*, **1979**, 44, 4863.
(b). Grieco, P.A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.; Burke, S.D.; Marinovic, N. *J.Am.Chem.Soc*, **1977**, 99, 5773.
8. Auerbach, J.; Weinreb, S.M. *J.Chem.Soc.Chem.Commun*, **1974**, 298.
9. Laforge, F.B. *J.Am.Chem.Soc*, **1933**, 55, 3040.
10. Allerton, A.; Hewitt, G.; Fletche, G.R. *J.Am.Chem.Soc*, **1954**, 76, 1757.
11. (a). Czernecki, S.; Georgoulis, .; Provelenghiou, . *Tetrahedron Lett*, **1976**, 3535.
(b). Kanai, K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. *Chem.Soc.Jpn*, **1987**, 60, 1529.
12. Mori, S.; Ohno, T.; Harada, H.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5051.
13. Hijfte, L.V.; Little, R.D. *J.Org.Chem*, **1985**, 50, 3940.
14. Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis.INC*. **2007**.
15. Brgmann, M.; Zervas, L. *J.Ber*, **1932**, 65.
16. Momos, A.; Kamie, K.; Nitta, Y. *Chemical.Pharmaceutica.Bull*, **1966**, 14, 199.
17. Mashimo, K.; Sato, Y. *Tetrahedron*, **1970**, 26, 803.
18. Tsuzuki, K.; Nakajima, Y.; Watanabe, T.; Yanagiya, M.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett*, **1978**, 989.
19. Ikan, R. *Natural Products. Alaboratory Guide*, P73, Academic press.
20. Newton, R-F.; Reonolds, D-P.; Webb, C-F.; Reberts, S-M. *J.Chem*, **1981**, 1, 2055.
21. Khorana, H.; Pure, G. *Appl.Chem*, **1968**, 17, 349.
22. Khorana, H.G. *Biochem.J.Chem*, **1968**, 109.
23. Chaudary, S.C.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett*, **1979**, 99.
24. Boréne, H.B.; Eklind, K. *Acta.Chem.Scand*, **1972**, 26, 4143.
25. Marsh, J.P.; Goodman, L. *J.Org.Chem*, **1965**, 30, 2491.
26. Hwu, J.R.; Jain, M.; Tsay, S.C.; Hakimelahi, G.H. *Chem.Commun*, **1996**, 4, 545.
27. Hofl, G.; Streglish, W.; Vorbuggen, H. *Angew.Chem.Int.Engl*, **1978**, 17, 569.
28. Weber, H.; Khorama, H-G. *J.Mol.Biol*, **1972**, 72, 219.
29. Zottola, M.; Rao, B.; Venkateswara, L.; Fraser-Reid, B. *J.Chem.Soc.Chem.Commun*. **1991**, 14, 969.
30. Weber, H.; Khorana, H.G. *J.Mol.Bio*, **1972**, 72, 219.
31. Wolfrom, M.L.; Thompson, A. *Methods.Charbohydr.Chem*, **1963**, 2, 211.
32. Conchie, J.; Levvy, G.A.; Marsh, C.A. *Adv,Carbohydr.Chem*, **1957**, 12, 157.
33. Swain, C.G.; Brown, J.F. *J.Am.Chem.Soc*, **1952**, 74, 2538.
34. Kartha, K.P.R.; Fiedl, R.T. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 11753.
35. Rodringuez, E-B.; Stisk, R-V. *Aust.J.Chem*, **1990**, 934, 665.

36. Dasgupta, F-S.; Singh, P-P.; Srivasatava, H-G. *Indian.J.Chem.Sect.B*, **1988**, 27, 527.
37. Eagle, A-J.; Herrington, T-M.; Isaac, N-S. *J.Chem.Res.Miniprint*, **1993**, 10, 2663.
38. Zempen, G.; pacsu, E. *Chem. Ber*, **1929**, 62, 1613.
39. Plattner, J.J.; Gless, R.D.; Rapoport, H. *J.Am.Chem.So*, **1972**, 94, 8613.
40. Shenawy, El.; Schuerch, C. *Carbohydr.Res*, **1984**, 131, 239.
41. Guindon, Y.; Morton, H.E.; Yoakim. *Tetrahedron Lett*, **1983**, 24, 3969 .
42. Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; Mander, L.N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, **1994**, John Wiley & Sons, New York
43. Carpino, L-A. *J.Org.Chem*, **1990**, 55, 1673.
44. Carpino, L-A.; Han, G-Y. *J.Org.Chem*, **1972**, 37, 3404.
45. Fernando, A.; Javier, G.; Mechelotti, E-L. *Tetrahedron Lett*, **2000**, 41, 3161.
46. Bodansky, M. *Principales of peptides Chemistry*, springer. Verlag. New-York, **1984**, 99.
47. Osborn, I.; Sweene, Y. *J.Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, 8, 1693.
48. Stahl, G.L.; Walter, R.; Smith, W. *J.Org.Chem*, 1978, 43, 2285.
49. Kemp, D.S.; Fotouhi, N.; Boyd, J.G.; Carey, R.I.; Ashton, .; Hoare, J. *Int.J.Pept.Protein Res*, **1988**, 31, 359.
50. Houghten, R.A.; Beckman, A.; Ostresh, J.M. *Int.J.Pept.Protein Res*, **1986**, 27, 653.
51. Klai, N.; Berredjem, M.; Khettache, N.; Belghit, Y.; Regainia, Z.; Aouf, N-D. *J.Het.Chem*, **2004**, 41, 57.
52. Akhatar, M.; Gani, D. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5341.
53. Plattner, J-J.; Raperott, R-D. *J.Am.Chem.Soc*, **1972**, 94, 8613.
54. Castro-Palomino, J. C.; Schmidt, R.R. *Tetrahedron Lett*, **1995**, 36, 5343.
55. Rodebaugh, R.; Debenham, J.S.; Fraser-Reid, B. *J.Carbohydr*, **1997**, 16, 1407.
56. Lergenmuller, M.; Ito, Y.; Orgawa, T. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 1381.
57. Olsson, L.; Kelberlau, S.; Jia, Z.J.; Fraser-Reid, B. *Carbohydr.Res*, **1998**, 314, 273.
58. Olsson, L.; Jia, Z.J.; Frascr-Rcid, B. *J.Org.Chem*, **1998**, 63, 3790.
59. Bowers, S.G.; Coc, D.M.; Boons, G-J. *J.Org.Chem*, **1998**, 63, 4570.
60. Banoub, J.; Boullanger, P.; Lafont, D. *Chem.Rev*, **1992**, 92, 1167
61. Debenham, J.S. ; Madsen, R.; Roberts, C.; Fraser-Reid, B. *J.Am.Chem.Soc*, **1995**, 117, 3302.
62. Khan, M.N. *J.Org.Chem*, **1995**, 60, 4536.
63. Bose, A.K.; Jayaraman, M.; Okawa, A.; Ban, S.S.; Robb, E.W.; Manhas, M.S.; *Tetrahedron Lett*, **1996**, 37, 6989.

CHAPITRE II

MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA REACTIVITE DE LA D-GLUCOSAMINE

Introduction

La D-glucosamine est un amino-sucre, monosaccharidique, sa structure est simple qui correspond à une molécule de glucose portant une fonction amine en C2.

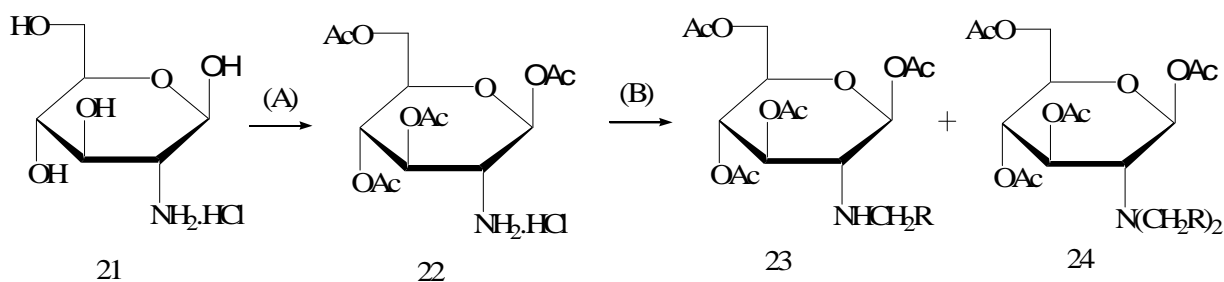
Dans la littérature,¹⁻² plusieurs travaux ont été exploités, notamment pour la protection de la fonction amine et les fonctions hydroxyles de la D-glucosamine. Cette protection totale est suivie d'une déprotection sélective sur la fonction amine pour accéder à la D-glucosamine déprotégée sélectivement.

L'un des avantages de la D-glucosamine déprotégée sur un ou plusieurs sites permet son utilisation comme précurseur pour la synthèse de composés potentiellement actifs.³⁻⁴⁻⁵⁻⁶

1. N-Alkylation de la D-glucosamine

Liberek et coll,⁷ ont décrit la synthèse de N-alkyle de 2-Amino-2-déoxy-1,3,4,6-tetra-O-Acétyle -glycose (23). La synthèse consiste d'abord à préparer le -D-glucosamine N-déprotégée (22) par la méthode décrit par Myszka et coll.⁸

L'alkylation est réalisée avec plusieurs aldéhydes, dans des conditions réductives⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹² en présence de (NaCNBH₃, CH₃CN-H₂O (3:1)).¹³ L'utilisation des agents classiques de réduction comme (H₂/Pd, NaBH₄ ou NaBH(OAc)₃) n'a pas abouti, l'utilisation du cyanoborohydrure de sodium (NaCNBH₃) a donné les résultats escomptés (Schéma 12).



(A): "Ref - 8 -"; (B): RCHO, NaBH₃CN, MeCN/H₂O

- | | |
|---|-----|
| (a) R=H | (b) |
| (c) R=CH ₃ | (d) |
| (e) R=CH ₂ CH ₃ | (f) |
| (g) R=CH ₂ CH ₂ CH ₃ | (h) |
| (i) R=CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃ | - |
| (g) R=CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃ | (k) |
| (l) R=C ₆ H ₅ | - |

Schéma 12 : Réaction de N-Alkylation de la D-glucosamine.

Les NH-Ethylé (23c) et NH-pentyle (23e) dérivés de -D-glucosamine sont décrits comme antifongiques et antibactériennes.¹⁴

2. Utilisation de la D-glucosamine dans la préparation de ligands

A partir de D-glucosamine commerciale, Parisot et coll,¹⁵ ont décrit la synthèse d'une nouvelle série de ligands (26) par la catalyse bi- phases (aqueuse/organique).

Les dérivés du type amido-phosphine sont facilement préparés par condensation de la fonction (NH₂) de D-glucosamine avec différents acides phosphino-carboxyliques (25). Ce sucre est un excellent précurseur pour la synthèse des complexes organométalliques (Schéma 13).¹⁶⁻¹⁷

L'enjeu actuel est rendre ces ligands (26) hydrosolubles, afin de réaliser les mêmes réactions en milieux bi-phasiques solvant organique / eau ou milieu aqueux.

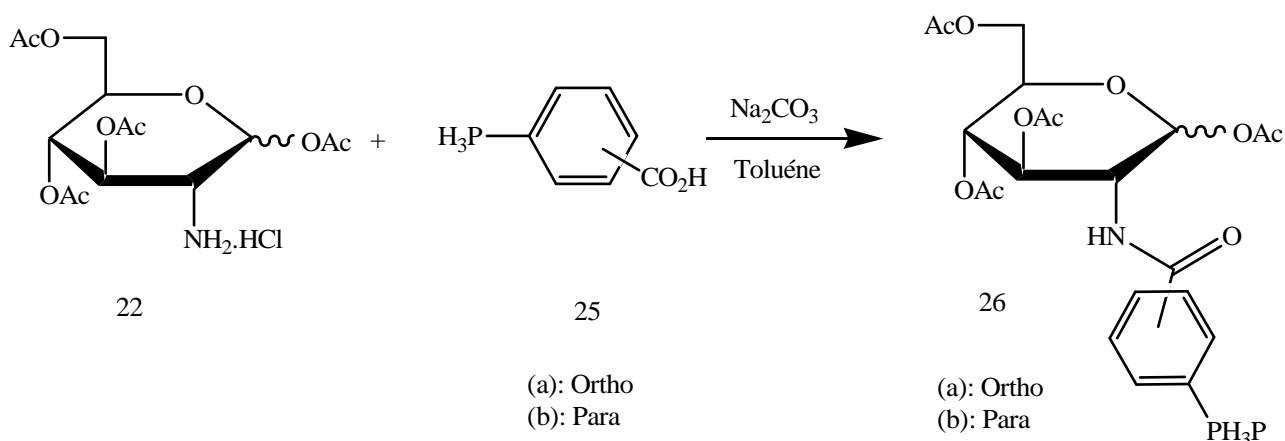


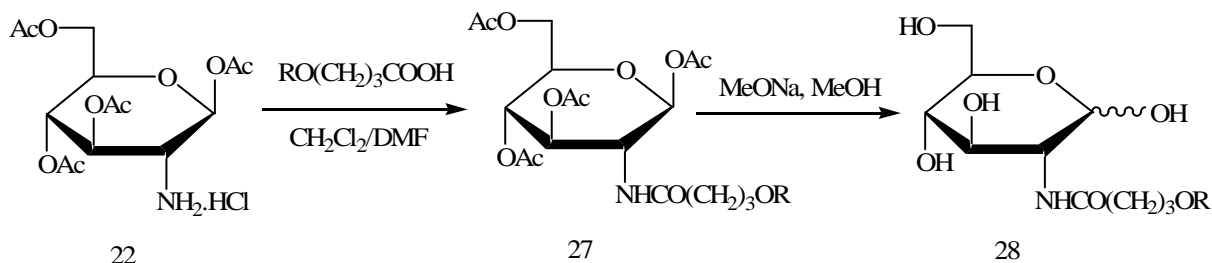
Schéma 13: Utilisation de la D-glucosamine dans la préparation de ligands.

3. Synthèse d'un glycoside dérivé de la D-glucosamine analogue de la GHB (Acide gamma-hydroxybutyrique)

La GHB (Acide gamma-hydroxybutyrique) est un constituant endogène du cerveau, présente une activité dopaminergique, neuromodulateure et neurotransmetteur du système nerveux central.¹⁸

L'usage thérapeutique du GHB est essentiellement à visée anesthésique en gynécologie et en chirurgie dans les traitements de l'insomnie et de la narcolepsie, de l'alcoolisme ou du syndrome de sevrage alcoolique.

A partir de ces études, Darboize et coll,¹⁹ ont décrit la synthèse d'un glycosyle dérivée de la D-glucosamine (28) (Schéma 14) analogue de GHB. Ce produit montre une meilleure affinité biologique que GHB.²⁰



R: Groupement protecteur

Schéma 14: Synthèse d'un glycoside dérivé de la D-glucosamine analogue de la GHB.

Conclusion

Au cours de ce chapitre nous avons rapporté des exemples sur la réactivité de la D-glucosamine pour essayer de mettre en évidence une relation structure - activité.

En effet, il a été montré dans la littérature que toute modification sur la structure s'accompagne d'un changement de ses propriétés biologiques.

Nous avons par conséquent choisi de travailler sur l' -D-glucosamine. Il serait possible, par ailleurs, que la *N*-phosphorylation de l' -D-glucosamine ait un intérêt biologique.

1. Delos, G.C.; Kodar, T.; Lien, E.J. *Prog.Drug.Res.*, **2000**, 55, 81.
2. Gregory, S.; Kelly, N.D. *Alt.Med.Rev.*, **1998**, 3, 27.
3. Cong, L.; Tiffany, R.; Greenwood, Z.; Bhujwalla, M.; Kristine, G. *Organic,Lett*, **2006**, 8, 17.
4. Esther, M.; Pérez, S.; Martn, V.; Reyes, B.; Pedro, C.; Mark, E.L.; José, L.J.; Juan, C.P.; Ana, S. *Carbohydrate Research*, **2010**, 345, 23.
5. Susanne, G.; Mikkel, B.; Kim, L.; Lars, P.; Knud, J.J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 1439.
6. Yiqun, G.; Li-He, Z.; Xin-Shan, Y. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 4949.
7. Liberek, B.; Melcer, A.; Osuch, A.; Wakiec, R.; Milewskib, S.; Wisniewskia, A. *Carbohydrate Research*, **2005**, 340, 1876.
8. Myszka, H.; Bednarczyk, D.; Najder, M.; Kaca, W. *Carbohydr. Chem*, **2003**, 338, 133.
9. Borch, R.F.; Bernstein, M.D.; Durst, H.D. *J.Am.Chem.Soc*, **1971**, 93, 2897.
10. Abdel-Magid, A.F.; Carson, K.G.; Harris, B.D.; Maryanoff, C.A.; Shah, R.D. *J.Org.Chem*, **1996**, 61, 3849.
11. Tarasevich, V. A.; Kozlov, N.G. *Chem.Rev*, **1999**, 68, 55.
12. Salvatore, R.N.; Hwan, Y.Ch.; Woon, J.K. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7785.
13. Israel, M.; Seshadri, R. *U.S. Patent*, **1986**, 4, 610.
14. Liberek, B.; Melcer, A.; Osuch, A.; Wakiec, R.; Milewskib, S.; Wisniewskia, A. *Carbohydrate Research*, **2005**, 340, 1876.
15. Parisot, S.; Kolodziuk, R.; Goux-Henry, C.; Iourtchenkoa, A.; Sinoua, D. *Tetrahedron Letter*, **2002**, 43,7397.
16. Miyaura, N. ; Suzuki, A. *Chem. Rev*, **1995**, 95, 2457.
17. Suzuki, A.; Diederich, F.; Stang, P. J.; Wiley-VCH, E. *Weinheim In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, **1998**, pp. 49.
18. (a) Snead, O.C.; *Life, S.* **1977**, 20, 1935.
(b) Vayer, P.; Mandel, P.; Maitre, M. *Life Sci*, **1987**, 41, 1547.
19. Dardoize, F.; Goasdouea, C.; Goasdoue, N.; Laboritb, H.M.; Topallb, G. *Tetrahedron*, **1989**, 24, 7783.
20. Vayer, P.; Dessort, D.; Bourguignon, J.J.; Wermuth, C.G.; Mandel, P.; Maitre, M. *Biochem.Pharmacology*, **1985**, 34, 2401.

CHAPITRE III
MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES
ORGANOPHOSPHORES

1. Les phosphonates

Les phosphates sont des composés répandus dans beaucoup de systèmes biologiques. Les analogues phosphonates des phosphates naturels (phosphates glycosidiques, nucléotidiques, phospholipides) ont des propriétés chimiques et biologiques différentes, ce qui leur confère des applications biologiques et médicales.¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹

Dans ces composés la liaison (P-O) est remplacée par une liaison (P-C) plus stable ce qui empêche leur hydrolyse (Figure : 04).

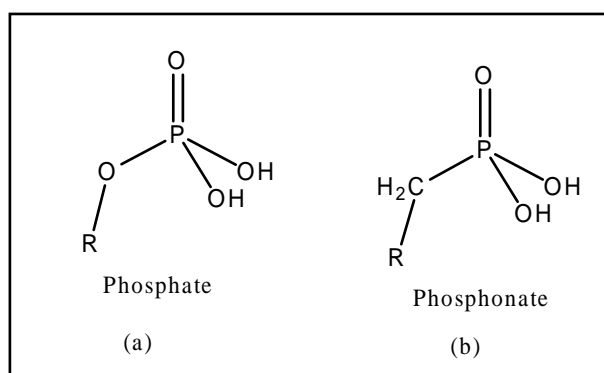


Figure 04: Comparaison entre Phosphate-Phosphonate.

En effet, les phosphonates ne sont pas hydrolysés aussi facilement dans un environnement biologique. La présence d'un atome de carbone à la place d'un atome d'oxygène permet d'accéder généralement à des composés aussi actifs et possédant une stabilité accrues.

On retrouve la fonction phosphonate dans de nombreuses molécules ayant des activités biologiques assez variées: certaines sont des antibiotiques ou des antiviraux,²⁰ et d'autres peuvent être employées comme insecticides ou herbicides.²¹

De plus, les phosphonates ont également une application pour la préparation d'anticorps catalytiques.²² Des recherches ont montré que les phosphonates, étaient doués d'activités anticancéreuses.²³⁻²⁴

En dehors de leurs activités biologiques reconnues, les phosphonates sont d'excellents intermédiaires en chimie organique puisqu'ils permettent la création de liaisons (C-C) de manière efficace.²⁵⁻²⁶ Plus particulièrement, les α -céto phosphonates.

Les α -céto phosphonates ont été employés dans la synthèse de plusieurs systèmes hétérocycliques, comme des quinoléines,²⁷ des pyrroles,²⁸ des pyrazoles,²⁹ et des naphtyridines.³⁰

Plusieurs travaux ont été consacrés à la synthèse de α -céto-phosphonates diversement substitués,³¹⁻³²⁻³³ nous citons quelque méthodes existantes dans la littérature.

1.1. La réaction de Michaelis–Becker

Les α -céto phosphonates peuvent également être synthétisés par la réaction de Michaelis–Becker, décrite pour la première fois en 1897.³⁴ Il est nécessaire de générer l'anion d'un phosphite de dialkyle que l'on fait réagir sur une cétone α -halogénée (Figure : 05).

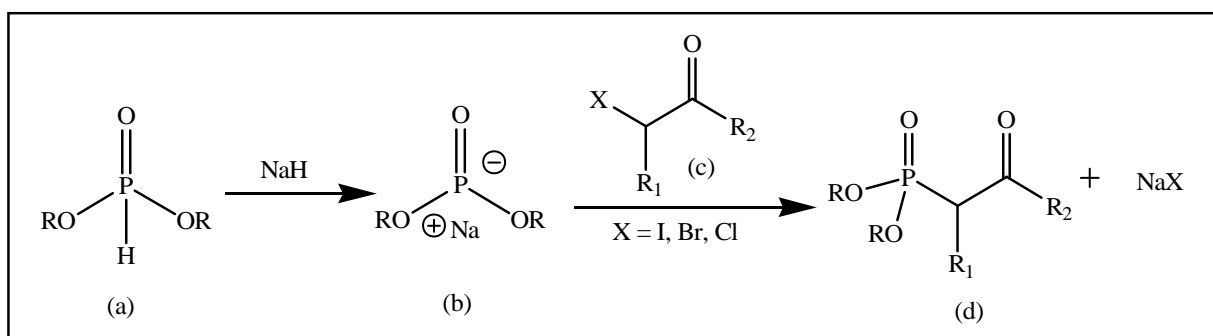


Figure 05 : Réaction de Michaelis-Becker.

1.2. La réaction de Michaelis–Arbuzov

Parmi les nombreuses méthodes disponibles pour la synthèse de α -céto phosphonates, on retrouve la réaction de Michaelis–Arbuzov qui est probablement la plus utilisée et qui a été largement étudiée. Cette réaction découverte par Michaelis et *coll.* en 1898,³⁵ elle est reprise plus avec de détails par Arbuzov quelques années après.³⁶

Cette réaction permet, entre autres, d'accéder aux α -céto phosphonates de manière relativement simple en faisant réagir à chaud une trialkyle phosphite sur une cétone α -halogénée (Figure : 06).³⁷

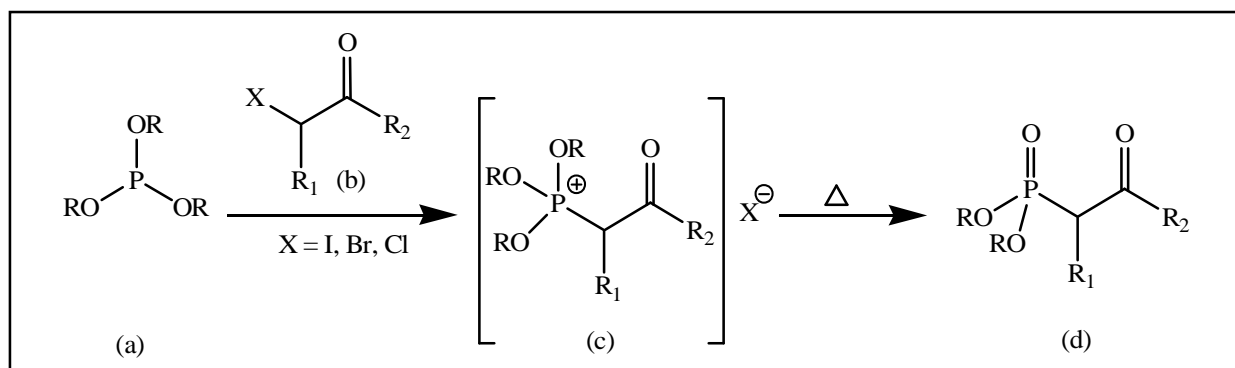


Figure 06 : Réaction de Michaelis-Arbusov.

1.3. Réaction entre un α -lithioalkylphosphonate et un ester (ou équivalent)

La réaction d'Arbusov, c'est probablement la plus utilisée pour la synthèse de α -céto phosphonates. Corey et *coll.*³⁸ ont été les premiers à rapporter la formation d'un α -lithiophosphonate d'alkyle via la déprotonation d'un phosphonate d'alkyle par 1 équivalent de *n*-BuLi à -78°C . L'addition d'un chlorure d'acyle ou d'un ester sur un α -lithiophosphonate d'alkyle conduit, après hydrolyse, au α -céto phosphonate correspondant (Figure : 07).

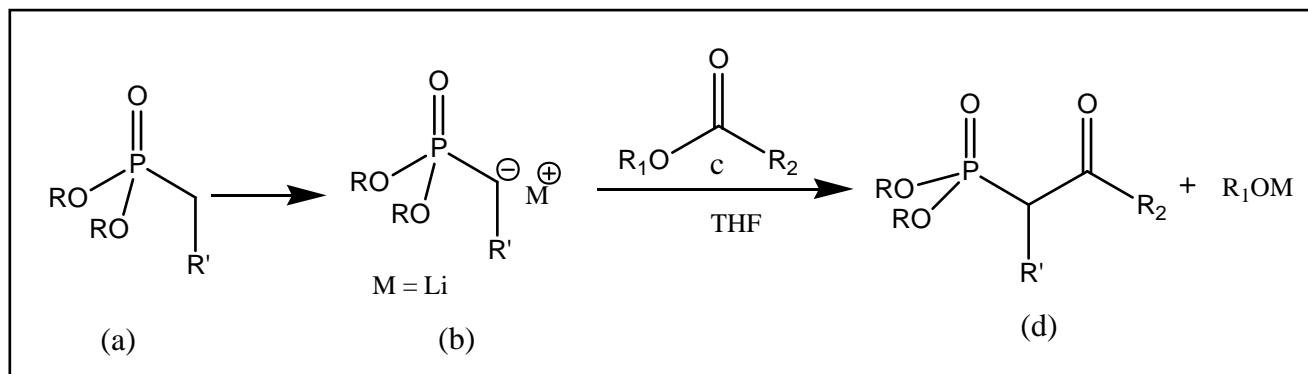


Figure 07 : Réaction entre un α -lithioalkylphosphonate et un ester (ou équivalent).

De part sa simplicité de mise en œuvre et la disponibilité des réactifs, cette réaction est de fait souvent employée, par exemple dans la synthèse de α -céto phosphonates dérivés de sucres.³⁹

2. Les phosphoramidates

Les phosphoramidates sont les analogues de phosphates pour lesquels la liaison entre le phosphore et le reste de la molécule est assurée par un atome d'azote (Figure : 08).

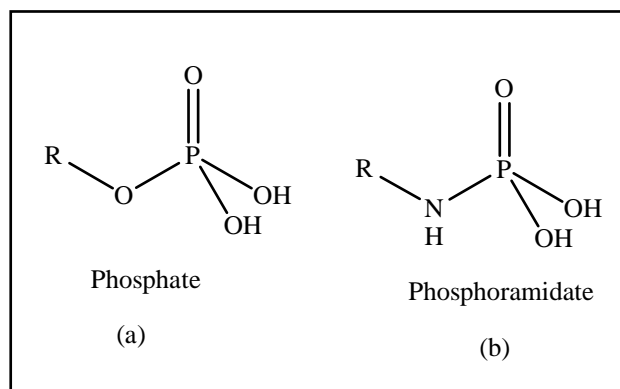


Figure 08: Comparaison entre Phosphate-Phosphoramidate.

En effet, il a été montré que les bis-phosphoramidates fait apparaître une activité anti-tumeur, anti-virale, anti-VIH, anti-cancer et antibactérien.⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³ Ces propriétés leur confèrent des applications comme inhibiteurs d'enzymes.⁴⁴

La présence d'atome de phosphore dans leurs structures, des bis-phosphoramidates, ont fait l'objet d'études approfondies en chimie de coordination,⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸ dans le domaine des applications biologiques,⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹⁻⁵² en chimie quantique⁵³⁻⁵⁴ et en cristallographie.⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷

Dans la littérature, plusieurs travaux ont été consacrés à la synthèse des bis-phosphoramidates. Une variété de réactifs a été utilisée avec les amines pour conduire à ces composés. La synthèse des bis-phosphoramidates a été développée en raison de l'activité biologique.⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰⁻⁶¹

2.1. Accès au *N*-(4-fluorobenzoyl)-*N',N''*-bis (piperidinyle) phosphorique triamide

Gholivand et coll,⁶² ont décrit la synthèse des nouveaux bis-phosphoramidates (31). La synthèse de ces composés par action de *N*-(4-fluorobenzoylé) dichloré phosphoramidique (29)⁶³ avec diverses amines secondaires hétérocycliques et linéaires (30) (Schéma : 15).

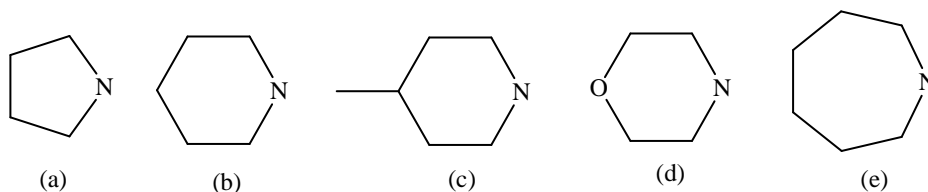
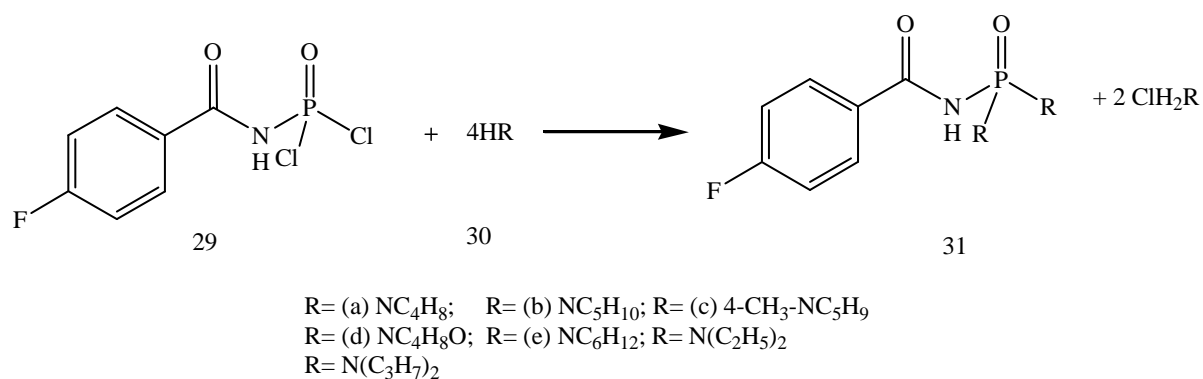


Schéma 15 : Accès au *N*-(4-fluorobenzoyl)-*N'*,*N''*-bis (piperidiny) phosphorique triamide.

Une étude structurale approfondie RMN (^1H), RX, a été rapportée pour les composés préparés 31a- 31e.

2.2. Accès au *N*-diméthyl-*N'*,*N''*-bis (4-méthylphényle)- phosphoramidate

Le composé (34) a été synthétisé⁶⁴ à partir de la 4-toluidine (32) en présence du dichlorure *N*-diméthylaminophosphoryle (33) dans un minimum de toluène à 268K. Le bis-phosphoramidate symétrique (34) est recristallisé dans (chloroforme/éthanol: V/V) pour donner de beaux cristaux avec un bon rendement (Schéma : 16).

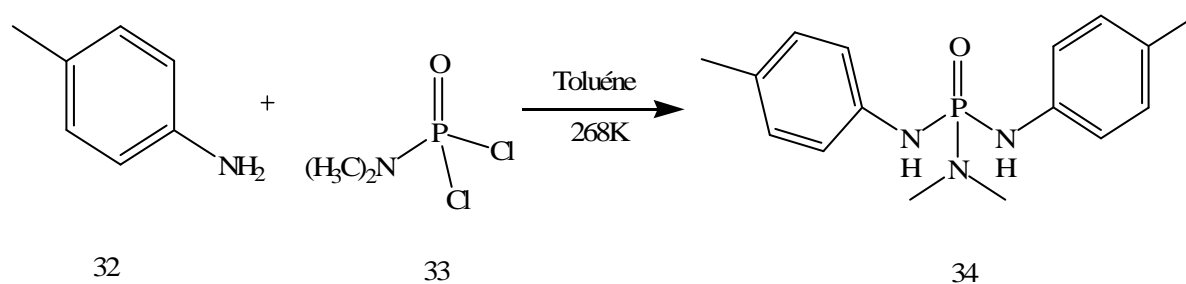


Schéma 16 : Accès au *N*-diméthyl-*N'*,*N''*-bis (4-méthylphényle)- phosphoramidate.

Des études cristallographiques, ont été rapportées pour le composé préparé 34.

2.3. Accès au bis-phosphoramidates de formule générale $C_6H_5OP(O)(NHC_6H_{11})_2$ et $N(CH_3)(C_6H_{11})P(O)(2-C_5H_4N-NH)_2$

Deux nouveaux bis-phosphoramidates (37) a et b ont été synthétisés par Khodayar et coll.⁶⁵ Les composés (37) a et b ont été préparés par le traitement avec le composé (35) ($X=C_6H_5OP(O)Cl_2$) et $C_6H_{11}NH_2$ et entre le composé (36) ($X= N(CH_3)(C_6H_{11})$) et $2-C_5H_4N$ dans l'acétonitrile. Les produits sont obtenus sous forme d'huile avec un rendement de 78%, après recristallisation dans le mélange CH_3OH/H_2O (Schéma : 17).

Des études cristallographiques, ont été rapportées pour les composés préparés précieusement.

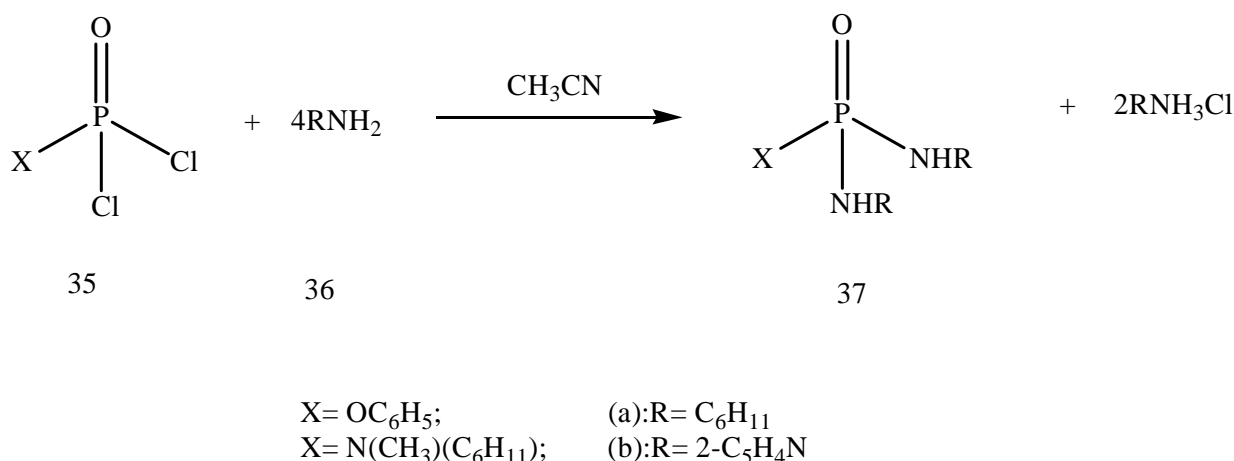


Schéma 17 : Accès au bis-phosphoramidates de formule générale $C_6H_5OP(O)(NHC_6H_{11})_2$, $N(CH_3)(C_6H_{11})P(O)(2-C_5H_4N-NH)_2$.

2.4. Accès au bis-phosphoramidates de formule générale $P(O)(X)[N(CH_3)(CH_2C_6H_5)]_2$

Il a été décrit,⁶⁶ la synthèse de bis-phosphoramidates de formule générale $P(O)(X)[N(CH_3)(CH_2C_6H_5)]_2$ ($X = C_6H_5C(O)NH$, Cl et $CCl_3C(O)NH$) en 2005. La synthèse de ces composés est une condensation entre *N*-benzyl méthylamine et le dichloro ($C_6H_5C(O)N(H)$), (Cl), ($CCl_3C(O)N(H)$) et ($N(CH_3)_2$), ($4-NO_2C_6H_4N(H)$) phosphoryle (Schéma : 18).

Une étude structurale approfondie RMN, RX, a été rapportée pour les composés préparés 40a-40e.

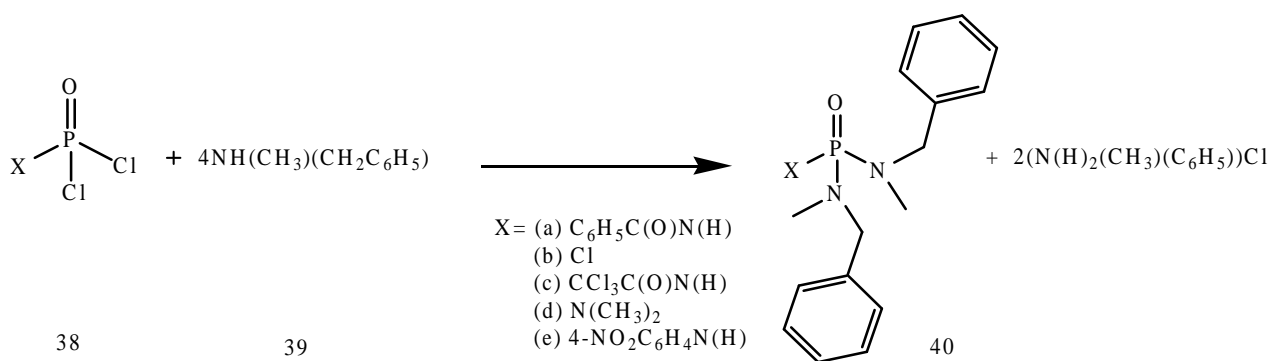


Schéma 18 : Accès au bis- phosphoramidates de formule générale $\text{P}(\text{O})(\text{X})[\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)]_2$.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons passé en revue sur le plan bibliographique quelques composés contenant le motif phosphoryle. Il paraît évident que la présence du groupement (P=O) dans différentes structures génèrent des activités biologiques diverses et très intéressantes.

Nous avons également rapporté quelques méthodes d'accès aux composés phosphorylés types bis-phosphoramidates et phosphonates.

Sur la base de ces travaux et dans le domaine de la synthèse des composés d'intérêt chimique et/ou biologique contenant le motif phosphoryle, il nous a semblé intéressant de préparer une nouvelle série de composés phosphorylés de type bis-phosphoramidate et phosphonate dérivé de la D-glucosamine.

1. Venkatachalam, T.; Samaeml, K.; Uekum, F.M. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2005**, *13*, 1703.
2. Ali, H.M.; Bull, A. *Toxicol*, **2000**, *65*, 415.
3. Jones, S.; Selitsianos, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3128.
4. Piekutowska, M.; Pakulski, Z. *Tetrahedron Lett*, **2007**, *48*, 8482.
5. Laurent, A.; Debart, F.; Rayner, B. *Tetrahedron Lett*, **1997**, *38*, 5285.
6. Mehelbu, Y.; Meguigan, K. *Bioorganic and Medicinal chemistry*, **2007**, *17*, 3666.
7. Zala, Z.; Martin, T.A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2883.
8. Johnstone, W.; Rose, M.E. *Tetrahedron*, **1997**, *35*, 2169.
9. Culioli, G.; Ortalo-Magne, A.; Daoudi, M.; Thomas-Guyon, H.; Valls, R.; Piovetti, L. *Phytochemistry*, **2004**, *65*, 2063.
10. Ortalo-Magne, A.; Culioli, G.; Valls, R.; Pucci, B.; Piovetti, L. *Phytochemistry*, **2005**, *66*, 2316.
11. Matsuno-Yagi, A.; Hatefi, Y. *J. Biol. Chem*, **1993**, *268*, 1539.
12. Pellerito, L.; Nagy, L.; Coord. *Chem. Rev*, **2001**, 626.
13. Hussine, M.; Ali-Azza, A.; Mostafa, F.; Maher, E-Z. *Heteroatom chemistry*, **1999**, *6*, 10.
14. Guigan, C.M.; Thiery, J-C.; Daverio, F.; Jiang, W.G.; Daviesb, G.; Masonb, M. *Bioorg. Med. Chem*, **2005**, *13*, 3219.
15. Maffei, M.; Buono, G. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8821.
16. Attolini, M.; Iacazio, G.; Peiffer, G.; Charmasson, Y.; Maffei, M. *Tetrahedron :Asym*, **2004**, *15*, 827.
17. Engel, R. *Chem. Rev*, **1977**, *77*, 349.
18. Attolini, M.; Iacazio, G.; Peiffer, G.; Charmasson, Y.; Maffei, M. *Tetrahedron :Asym.*, **2004**, *15*, 827.
19. Blackburn, G.M. *Chem. Ind. London*, **1981**, 134.
20. Johnstone, W.; Rose, M.E. *Tetrahedron*, **1997**, *35*, 2169.
21. Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C.V. *Chem. Rev*, **2004**, *104*, 6177.
22. Lerner, R.A.; Benkovic, S.J.; Schultz, P.G. *Science*, **1991**, *252*, 659.
23. Burke, T.R.J.; Liz, H.; Bolen, J.B.; Marquez, V. E. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1577.
24. Burke, T.R.J.; Barchi, J.J.J.; George, C.; Wolf, G.; Shoelson, S.E.; Yan, X. *J. Med. Chem*, **1995**, *38*, 1386.
25. (a) Ando, K. *Tetrahedron Lett*, **1995**, *36*, 4105.
(b) Ando, K. *J. Org. Chem*, **1997**, *62*, 1934.
(c) Ando, K. *J. Org. Chem*, **1998**, *63*, 8411.
(d) Ando, K. *J. Org. Chem*, **1999**, *64*, 8406.
26. Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C.V. *Chem. Rev*, **2004**, *104*, 6177.
27. (a) Coppola, G.M. *Synthesis*, **1988**, 81.
(b). Vasse, J-L.; Goumain, S.; Levacher, V.; Dupas, G.; Quéguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron Lett*, **2001**, *42*, 1871.
28. Attanasi, O.A.; Filippone, P.; Giovagnoli, D.; Mein, A. *Synthesis*, **1994**, 181.
29. Almirante, N.; Benicchio, A.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostino, M. *Synlett*, **1999**, 299.
30. Hsiao, Y.; Rivera, N.R.; Yasuda, N.; Hughes, D.L.; Reider, P. *J. Org. Lett*, **2001**, *3*, 1101.

31. Wiemer, D.F. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16609.
32. Haoyun, An.; Tingmin, W.; Cook, P.D. *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 7813.
33. Andr, V.; Lahrache, H. ; Robin, S. ; Rousseau, G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10059.
34. Michaelis, A.; Becker, T. *Ber.Dtsch.Chem.Ges*, **1897**, *30*, 1003.
35. Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber.Dtsch. Chem.Ges.*, **1898**, *31*, 1048.
36. (a) Arbuzov, A.E. *J.Russ.Phys.Chem.Soc*, **1906**, *38*, 687.
(b) Arbuzov, A.E. *J.Russ.Phys.Chem.Soc*, **1910**, *42*, 395.
37. (a) Arbuzov, B.A. *Pure.Appl.Chem*, **1964**, *9*, 307.
(b) Bhattacharya, A.K.; Thyagarajan.G. *Chem.Rev*, **1981**, *81*, 415.
38. Corey, E.J.; Kwiatkowski, G.T. *J.Am.Chem.Soc*, **1966**, *88*, 5653.
39. Narkunan, K.; Nagarajan, M. *J.Org.Chem*, **1994**, *59*, 6386.
40. Nam, N-H.; Kim, Y.; You, Y-J.; Hong, D-H.; Kim, H-M.; Ahn, B-Z. *Bioorg.Med.Chem*, **2005**, *11*, 1021.
41. Venkatachalam, T.K.; Samuel, P.; Ucken, F.M., *Bioorg.Med.Chem*, **2005**, *13*, 1763.
42. Guigan, C.M.; Thiery, J-C.; Daverio, F.; Jiang, W.G.; Davis, G.; Mason, M. *Bioorg.Med.Chem*, **2005**, *13*, 3219.
43. Villard, A.-L.; Coussot, G.; Lefebvr, I.; Augustijns, P.; Aubertin, A-M.; Gosselin, G.; Peyrottes, S.; Périgaud, C. *Bioorg.Med.Chem*, **2008**, *16*, 7321.
44. Sem, D.S.; Cleland, W.W. *Biochemistry*, **1991**, *30*, 4978.
45. Trush, E.A.; Ovchynnikov, V.A.; Domasevitch, K.V.; Wiatekkozłowska, J.S.; Zub, V.Y.; Amirkhanov, V.M. *Naturforsch*, **2002**, 57b.
46. Skopenko, V.V.; Amirkhanov, V.M.; Silva, T.Yu.; Vasilchenko, I.S.; Anpilov, E.L.; Garnovski, A.D. *Russ.Chem.Rev*, **2004**, *73*, 737.
47. Gholivand, K.; Shariatinia, Z.; Pourayoubi, M. *Polyhedron*, **2006**, *25*, 711.
48. Gholivand, K.; Shariatinia, Z. *J.Organomet.Chem*, **2006**, *691*, 4215.
49. Lassiter, T.L.; Marshall, R.S.; Jackson, L.C.; Hunter, D.L.; Vu, J.T.; Padilla, S. *Toxicology*, **2003**, *186*, 241.
50. Guliy, O.I.; Ignatov, O.V.; Makarov, O.E.; Ignatov, V.V. *Biosens.Bioelectron*, **2003**, *18*, 1005.
51. Kaur, K.; Adediran, S.A.; Lan Martin, J.K.; Pratt, R.F. *Biochemistry*, **2003**, *42*, 1529.
52. Gholivand, K.; Shariatinia, Z.; Khajeh, K.; Naderi-Manesh, H.; Enzymenhib, J. *Med.Chem*, **2006**, *21*, 31.
53. (a) Gholivand, K.; Della, C.O.; Anaraki, A.; Madani, A.; Michelinic, M.C.; Pis, R. *J.Mol.Struct*, **2005**, *64*, 750.
(b) Gholivand, K.; Shariatinia, Z.; Pourayoubi, M.; Z. *Naturforsch*, **2005**, 60b.
54. Forgeron, M.A.M.; Gee, M.; Wasylishen, R.E. *J.Phys.Chem*, **2004**, *A 108*, 4895.
55. Gholivand, K.; Pourayoubi, M.; Shariatinia, Z.; Mostanzadeh, H. *Polyhedron*, **24**, **2005**, 655.
56. Gholivand, K.; Shariatinia, Z. *Struct.Chem*, **2007**, *18*, 95.
57. Gholivand, K.; Shariatinia, Z.; Pourayoubi, M.; Anorg, Z. *Allg.Chem.*, **2005**, *631*, 961.
58. Mallender, W.D.; Szegletes, T.; Rosenberry, T.L. *Biochemistry*, **2000**, *39*, 7753.
59. Attolini, M.; Iacazio, G.; Peiffer, G.; Maffei, M. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2003**, *14*, 3857.

60. Baldwin, A.; Huang, Z.; Jounaidi, Y.; Waxman, D.J. *Arch.Biochem.Biophys*, **2003**, 409, 197.
61. Pang, Y.; Kollmeyer, T.M.; Hong, F.; Lee, J.; Hammond, P.I.; Haugabouk, S.P.; Brimijoin, S. *Biochem. Biol*, **2003**, 10, 491.
62. Gholivand, K.; Shariatinia, Z.; Pourayoubi, M.; Gholivand, L. *Polyhedron*, **2006**, 25, 711.
63. Protsanko, L.D.; Avrutskaya, I.A.; Dneprova, T.N.; Yu Kodintseva, E.; Andrianova, S.M.; Ya Sologub, P.; Khim-Farm, Zh. *Kiev.NII Farmakol.Toksikol., Kiev, USSR*, **1998**, 22,7803.
64. Gholivand, K.; Tadjarodi, A.; Weng, S.; *Acta.Cryst*, **2002**, 58, 200.
65. Khodayar, G.; Carlos, O.; Vedova, D.; Erben, M.F.; Mahzouni, H.R.; Shariatinia, Z.; Amiri, S. *Journal of Molecular Structure*, **2008**, 874, 178.
66. Gholivand, K.; Pourayoubi, M.; Shariatinia, Z.; Mostanzadeh, H. *Polyhedron*, **2005**, 24, 655.